



**HAL**  
open science

# Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : revue de la littérature et description des cas français avec mosaïcisme somatique

Charlotte Kevorkian-Verguet

► **To cite this version:**

Charlotte Kevorkian-Verguet. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : revue de la littérature et description des cas français avec mosaïcisme somatique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01610756

**HAL Id: dumas-01610756**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610756v1>**

Submitted on 5 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

**LES SYNDROMES PERIODIQUES ASSOCIES A LA CRYOPYRINE :  
REVUE DE LA LITTERATURE ET DESCRIPTION DES CAS FRANÇAIS  
AVEC MOSAÏCISME SOMATIQUE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Charlotte KEVORKIAN-VERGUET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE\*

Le 29/09/2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ

Membres

Monsieur le Docteur Alexandre BELOT, directeur de thèse

Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Madame le Professeur Isabelle TOUITOU

Madame le Docteur Agnès DUQUESNE

Madame le Docteur Anne PAGNIER

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## **REMERCIEMENTS**

**A l'ensemble des membres de mon jury, soyez assurés de mon profond respect pour avoir accepté de juger ce travail.**

### **A Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ**

Je vous remercie vivement de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je tiens ici à vous remercier pour votre soutien, disponibilité et bienveillance tout au long de mon internat.

### **A Monsieur le Docteur Alexandre BELOT**

Je te remercie de m'avoir proposée ce sujet de médecine interne pédiatrique passionnant. Merci pour ton accueil chaleureux au cours de mon inter-CHU et pour la richesse de nos échanges. Ces 6 mois resteront pour moi une parenthèse professionnelle privilégiée. Je suis flattée d'avoir bénéficié de ton savoir, de ton enthousiasme et de ton humanité. Merci pour ton soutien et tes précieux conseils quant à mon projet professionnel.

### **A Madame le Professeur Laurence BOUILLET**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'interniste adulte. Un grand merci pour ton soutien permanent. Pour nos collaborations passées, présentes et futures, c'est un plaisir de t'avoir à mes côtés.

### **A Madame le Professeur Isabelle TOUITOU**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et de juger ce travail au vue de votre expertise dans la génétique des maladies auto-inflammatoires.

### **A Madame le Docteur Agnès DUQUESNE**

Je te remercie vivement d'être membre de mon jury de thèse. J'ai beaucoup appris à tes côtés, ton sens clinique et ton humanité avec les patients et leurs familles.



### **A Madame le Docteur Anne PAGNIER**

Anne, merci de m'avoir soutenue depuis le début de mon internat et de m'avoir pris sous ton aile. Merci pour ta disponibilité, ton écoute. Je te remercie de juger ce travail et c'est un grand plaisir de t'avoir à mes côtés en ce jour si singulier.

### **Aux Docteurs Maurier et Machelart, et aux Professeurs Crow et Lazaro**

Merci pour votre guidance quant à la rédaction des cas cliniques.

### **A ma famille à qui je dédicace ce travail**

A toi Maman, pour ton amour et soutien, et pour tous ces moments partagés qui font que je construis ma vie de femme et de pédiatre. Merci de m'avoir transmis (entre autres) le goût de la médecine et de l'altruisme. Je t'aime. A Patrick, qui vient égayer ta vie. Merci Patrick pour ces moments de franches rigolades où tu nous racontes la rencontre entre corps policier et médical (tu as changé ma conception du cadavre et des aiguilles à tricoter !)

A mon frère et ma sœur qui sont toutes ma fierté. A toi Caro qui a eu le courage de tout reprendre et d'y arriver ; je te souhaite une belle vie de femme. A toi Vic, pour ton travail et ton courage, cela a payé et je suis fière de toi. A Michel et Sabine, merci de prendre soins d'eux au quotidien et d'être géniaux!

A toi mon Laurent, pour ton amour sans fin et ton soutien au quotidien. Je t'aime.

A toi Patète, parti trop tôt, avec qui j'aurai aimé partager cette étape de ma vie.

A mes oncles et tantes : Dom & Josy, Pascal & Marie, Mumu & Alain ; Aux cousins-cousines et leurs moitiés : Laurélyne & Jérémie, Alexis & Carole, Mimi & Juju, Titinette & Eric, aux expat' Steph & Meg, Tom & Yumi ; Aux petits cousins et petites cousines : Armand, Béryl, Eireen, Léna, Tara. Au plaisir de se retrouver autour d'un bon verre de vin jaune!

## **A mes amis**

Cécile mon amie depuis toujours (tombée elle aussi amoureuse d'un Laurent !), Marine, Pierre&Alex, Michèle (et les fameux cornichons sauteurs !) &Michel.

## **Aux « sauveurs » de ma thèse**

Camille, dénicheuse de dossier introuvable, qui aura sauvé un poster et une thèse !

Régis, pour avoir retrouvé ma thèse disparue de ma clé USB... ! Merci pour ton indulgence à mon égard et pour le topo « le *versioning* pour les (très) nuls »!

## **Aux médecins et soignants qui ont croisé mon chemin**

A l'équipe de Médecine Interne : Isabelle, Alban (sans qui mon M2R n'aurait pas aboutit) sans oublier Ana Maria et Nelly. Merci pour ces beaux échanges entre pédiatres et internistes adultes auxquels vous m'avez conviée.

A Federica, merci pour nos différents échanges enjoués. Je te remercie pour cette relation privilégiée biologiste-clinicien.

A l'équipe d'HDJ d'oncologie pédiatrique : Dalila et Corine, Ninie et Pat' qui m'ont fait aimer l'oncologie alors que ça n'était pas gagné ... aux filles des soins externes pour leur aide dans la gestion de BRADYKID.

A l'équipe de Pédiatrie Prestige ! A Delphine & Julie pour ces 6 derniers mois d'internat, des amies précieuses, soutien moral et modèles dans leur façon d'exercer et de transmettre.

A Catherine, merci de m'avoir initiée à mes premiers examens cliniques en rhumato et pour ton soutien ces 6 derniers mois qui n'ont pas été un long fleuve tranquille.

A l'équipe de rhumato-pédiatrie de Lyon (Marine, Bénédicte, Audrey, Vanessa, Aurélie, Jean Paul), ces 6 mois auprès de vous ont été très formateurs et je vous en remercie. Merci pour votre accueil chaleureux. Un grand merci à Raph et Fabi pour leur gentillesse et disponibilité, vous me manquerez. Merci à l'indulgence des néphro-pédiatres face à mon ignorance en la matière (Elodie, Anne-Laure, Aurélia, Bruno, ...).

A Anne et Sylvie, merci de m'avoir confiée vos petits patients lors de mes remplacements. Cela restera une belle expérience de la pédiatrie libérale, même si parfois riche en émotion.

A Elisabeth, pour ta bonne humeur et notre passion commune pour la danse classique.

A Marie-Jo, merci pour tes mots de soutien et tes cafés à toute heure !

#### **A l'équipe de choc du CIC pédiatrique**

Sandrine, Isa, Caro, et les autres, merci de m'avoir guidée dans les méandres de la recherche clinique, pour votre soutien et bonne humeur qui font que le 4° est un havre de paix.

#### **A mes co-externes et co-internes de médecine**

A mes co externes québécois Julien, Valérie et Ariel devenus éminents médecins à Montréal.

En souvenir du cycle parasitaire conté par Dr Phaneuf et de notre tartiflette québécoise.

A Jennifer, Nono, Anca, Mumu, Mag, Clairette, Marie, Nath, Mimi, Prudence, Cyril, Mélanie, Camille. Pour toutes ces journées (et nuits !) passées au front !

#### **A tous les petits patients et leurs parents dont j'ai croisé la route**

Pour votre courage, vos sourires, vos larmes, vos colères, vos joies et toutes ces leçons de vie à vos côtés partagées qui font que chaque jour est unique.

# SOMMAIRE

<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : revue générale de la littérature ..</b>	<b>16</b>
<b>I. Le concept de maladie auto-inflammatoire .....</b>	<b>16</b>
A. Bases immunologiques.....	16
B. Classification des maladies auto-inflammatoires .....	18
C. Signes clinico-biologiques communs aux maladies auto-inflammatoires .....	21
a. Signes cliniques des maladies auto-inflammatoires .....	21
b. Signes biologiques des maladies auto-inflammatoires.....	22
<b>II. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine .....</b>	<b>24</b>
A. Généralités.....	24
a. Epidémiologie.....	25
b. Eruption urticarienne fébrile.....	26
c. Autres caractéristiques clinico-biologiques.....	29
B. Un <i>continuum</i> clinique: de l'urticaire familiale au froid au CINCA.....	30
a. L'urticaire familiale au froid (FCAS).....	30
1. Facteurs déclenchant .....	31
2. La fièvre et signes généraux .....	31
3. Les manifestations cutanées .....	31
4. Les manifestations musculo-articulaires .....	31
5. Autres manifestations .....	32
6. Complications à long terme.....	32

7.	Critères diagnostiques de FCAS .....	32
8.	Diagnosics différentiels.....	33
b.	Le syndrome de Muckle-Wells (MWS) .....	33
1.	Facteurs déclenchant .....	34
2.	La fièvre et signes généraux.....	35
3.	Les manifestations cutanées .....	35
4.	Les manifestations musculo-articulaires .....	35
5.	Autres manifestations .....	35
6.	Complications à long terme.....	36
7.	Score d'activité et facteurs de risque prédictifs de sévérité .....	38
8.	Critères diagnostiques .....	39
c.	Le syndrome Chronique Infantile Neurologique, Cutané et Articulare (CINCA) ...	40
1.	La fièvre et signes généraux.....	40
2.	Les manifestations cutanées .....	40
3.	Les manifestations articulaires .....	41
4.	L'atteinte du système nerveux central.....	41
5.	Les manifestations ophtalmologiques .....	42
6.	Les signes dysmorphiques.....	42
7.	Autres manifestations .....	42
8.	Complications à long terme.....	43
C.	Critères diagnostiques des syndromes périodiques associés à la cryopyrine.....	44
D.	Diagnosics différentiels des syndromes périodiques associés à la cryopyrine .....	44
E.	Considérations génétiques.....	46

a.	Quelques rappels de génétique .....	46
1.	Hérédité de transmission autosomique dominante.....	46
2.	Mutation <i>de novo</i> ou néo mutation : cas sporadique.....	47
3.	Mosaïcisme.....	47
b.	Une cause génétique commune : implication du gène <i>NLRP3</i> .....	49
c.	Conseil génétique .....	52
d.	Corrélation génotype / phénotype.....	53
F.	Physiopathologie des syndromes périodiques associés à la cryopyrine.....	54
a.	La cryopyrine, détecteur de signaux « danger » : un PRR de type NLR.....	55
b.	La cryopyrine : implication dans l'inflammasome NLRP3.....	56
1.	Les inflammasomes.....	56
2.	L'inflammasome NLRP3 .....	60
G.	Traitements des syndromes périodiques associés à la cryopyrine .....	64
a.	Traitements pharmacologiques.....	64
1.	anakinra .....	65
2.	canakinumab.....	69
3.	rinolacept.....	72
b.	Traitements non pharmacologiques.....	75
c.	Vaccinations des syndromes périodiques associés à la cryopyrine sous anti-IL-1 ...	75
d.	Perspectives thérapeutiques .....	76
1.	Autres anti IL-1 .....	76
2.	Les « anti-NLRP3 ».....	76
	<b>Maladies auto-inflammatoires et mosaïcisme.....</b>	<b>79</b>

<b>I. Cas décrits dans la littérature .....</b>	<b>79</b>
A. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine et mosaïcisme de <i>NLRP3</i> .....	79
B. Syndrome de Blau et mosaïcisme de <i>NOD2</i> .....	81
C. Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et mosaïcisme de <i>MEFV</i> .....	82
D. <i>Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome</i> (TRAPS) et mosaïcisme de <i>TNFRSF1A</i> .....	83
E. <i>STING-associated vasculopathy with onset in infancy</i> (SAVI) et mosaïcisme de <i>TMEM173</i> .....	84
F. Syndrome de Schnitzler et mosaïcisme de <i>NLRP3</i> .....	85
<b>II. Description des 3 syndromes périodiques associés à la cryopyrine français avec mosaïcisme .....</b>	<b>86</b>
A. Cas clinique 1 .....	86
B. Cas clinique 2 .....	90
C. Cas clinique 3 .....	94
<b>Discussion.....</b>	<b>97</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>102</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>104</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>106</b>
<b>Serment d’hippocrate .....</b>	<b>121</b>
<b>Resumes.....</b>	<b>122</b>
<b>I. Français .....</b>	<b>122</b>
<b>II. Anglais.....</b>	<b>124</b>

## INTRODUCTION

Les cryopyrinopathies ou syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS pour « *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* » appartiennent au groupe des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Elles regroupent 3 entités cliniques, initialement décrites comme distinctes, malgré une expression phénotypique et génétique proche : l'urticaire familiale au froid ou « *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* » (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le Syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire (CINCA) ou « *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* » (NOMID).

Le dénominateur commun des CAPS est la présence d'un rash urticarien concomitant aux poussées inflammatoires. En outre, il existe un *continuum* phénotypique entre ces trois entités : spectre de sévérité croissant depuis le FCAS, forme la plus bénigne, jusqu'à la forme sévère de CINCA. Dans le FCAS, les accès inflammatoires sont déclenchés par l'exposition au froid et associent rash urticarien fébrile, arthralgies, conjonctivites. Dans le MWS, phénotype intermédiaire, il n'y a pas de facteur déclenchant précis aux accès inflammatoires associant rash urticarien fébrile et véritables arthrites transitoires. Dans le CINCA, phénotype le plus sévère, la symptomatologie est permanente et se complète par une atteinte du système nerveux central et des manifestations articulaires non inflammatoires caractéristiques. Le pronostic de ces deux derniers syndromes est lié à la survenue de complications (surdité et amylose AA).

Ces trois entités sont également proches sur le plan génétique : mutation impliquant le même gène *NLRP3* (*Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine-Rich-repeat family, Pyrin domain containing 3*). Ce dernier code pour la cryopyrine, protéine clé dans la régulation de l'inflammation et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, interleukine 1 $\beta$



(IL-1 $\beta$ ) et interleukine 18 (IL-18). De telles mutations concourent à une hyperproduction de ces cytokines pro-inflammatoires, responsable de la clinique observée.

La grande majorité des CAPS est la conséquence de mutations germinales de *NLRP3* détectées en séquençage conventionnel de Sanger. Cependant, des CAPS négatifs pour de telles mutations sont décrits, environ la moitié des CINCA, soulignant une certaine hétérogénéité génétique. L'analyse fine des tracés issus du séquençage de Sanger pouvait suggérer l'existence de mosaïcisme, présence de plusieurs clones cellulaires chez un même individu avec allèles sauvage et muté. Le mosaïcisme était confondu avec le bruit de fond en première lecture et n'était donc pas détecté. Les avancées techniques de ces dernières années ont permis l'émergence de nouvelles techniques de séquençage au seuil de détection plus important. Chez certains CAPS négatifs, il est désormais possible d'identifier des mosaïcismes grâce aux techniques de séquençage de dernière génération.

Nous rapportons ici une revue générale de la littérature des CAPS et des maladies auto-inflammatoires avec mosaïcisme, et décrivons les CAPS avec mosaïcisme somatique sur le territoire français.

# LES SYNDROMES PERIODIQUES ASSOCIES A LA CRYOPYRINE :

## REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

### I. LE CONCEPT DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE

#### A. Bases immunologiques

Les CAPS appartiennent au groupe des maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques.

Le concept de MAI a été initialement décrit en 1999 par McGonagle et McDermott pour regrouper des maladies héréditaires avec survenue inexplicée d'accès inflammatoires [1]. Les prototypes de ces MAI étaient à l'époque la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et le TRAPS (*TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*) [2] appartenant au groupe des fièvres récurrentes héréditaires, tout comme les CAPS. Aujourd'hui, le dénominateur commun de toutes ces pathologies est l'activation anormale du système immunitaire inné, aboutissant à la sécrétion anormale de cytokines responsables des signes cliniques. A la différence des maladies auto-immunes, il n'y a pas d'auto-anticorps ni de lymphocytes T ou B activés (indépendance de l'immunité adaptative).

Pour mémoire, notre système immunitaire est capable de nous protéger des infections et autres agressions, avec comme pré requis la capacité à distinguer le Soi du non-Soi. Il comprend deux systèmes différents mais complémentaires : l'immunité innée et adaptative (Tableau 1) [3].

De façon adaptée, notre système immunitaire inné représente la première ligne de défense de notre organisme. Il est capable de détecter des signaux « danger », potentiellement néfastes pour nos cellules, *via* des « récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires » ou PRR pour « *Pattern Recognition Receptors* ». Ces PRR sont des structures protéiques de surface (transmembranaires) ou intracellulaires (dans les endosomes, lysosomes ou dans le cytosol). Ils reconnaissent des motifs moléculaires conservés associés aux pathogènes (PAMPs,

« *Pathogen-Associated Molecular Patterns molecules* ») ou aux dégâts provenant de cellules âgées, abimées ou mortes (DAMPs, « *Damage-Associated Molecular Patterns molecules* ») [4]. La liaison de PAMPs ou DAMPs aux PRR déclenche des voies de signalisation. *In fine*, cytokines pro-inflammatoires et certaines chimiokines sont exprimées, permettant la réponse inflammatoire, soit directement, soit *via* l'activation de cellules effectrices du système immunitaire adaptatif. L'ensemble de ce système vertueux aboutit à l'élimination du signal « danger », qu'il s'agisse d'un pathogène ou autre.

Dans les MAI, il y a une activation anormale des PRR. Il en résulte une sécrétion anormale de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 $\beta$ , l'interleukine 6 (IL-6), le TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), responsables des anomalies clinico-biologiques observées.

**Tableau 1 : Le système immunitaire : immunités innée et adaptative.** Deux grands systèmes de défense de l'organisme complémentaires. *Abréviations : DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns molecules ; PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns molecules ; NK : Natural Killer [195].*

Caractéristiques	Immunité innée	Immunité adaptative
<b>Délai de réponse</b>	Minutes/heures	Jours
<b>Spécificité</b>	Reconnaissance de PAMPs et DAMPs	Spécificité fine : discrimine des différences mineures dans les structures moléculaires microbiennes ou non microbiennes
<b>Diversité</b>	Nombre limité de récepteurs, codés par la lignée germinale	Diversité poussée, un grand nombre de récepteurs générés à partir de la recombinaison des gènes V (D) J
<b>Réponse mémoire</b>	Pauvre (cellules NK)	Mémoire persistante Réponse plus rapide et plus importante lors des infections ultérieures
<b>Discrimination Soi/ non-Soi</b>	Oui	Oui Si défaut : maladies auto-immunes
<b>Composant dans le sang</b>	Peptides et protéines antimicrobiens, cytokines, chimiokines	Anticorps et cytokines
<b>Cellules impliquées</b>	Phagocytes (monocytes, macrophages, neutrophiles), cellules NK, cellules épithéliales et endothéliales	Lymphocytes B et T, cellules présentatrices d'antigènes

## **B. Classification des maladies auto-inflammatoires**

Classiquement, les MAI s'opposent aux maladies auto-immunes : les premières relevant de l'immunité innée, les secondes de l'immunité adaptative. En effet, comme vu précédemment, les MAI sont la conséquence de l'activation anormale des PRR impliqués dans l'immunité innée. Les maladies auto-immunes sont quant à elles la conséquence d'une défaillance du système de tolérance qui vise à protéger l'hôte de l'action de lymphocytes auto-réactifs. Différents mécanismes physiologiques ont pour but de réduire le développement de ces lymphocytes T et B auto-réactifs :

- La tolérance centrale : la sélection négative (qui prévoit la délétion clonale des cellules avec TCR ou immunoglobuline potentiellement auto-réactifs) et l'édition du récepteur (la région V spécifique de l'antigène est changée pour un segment génique différent par recombinaison V (D) J de sorte que le récepteur soit moins auto-réactif) ;
- La tolérance périphérique : deuxième verrou au développement de lymphocytes auto-réactifs.

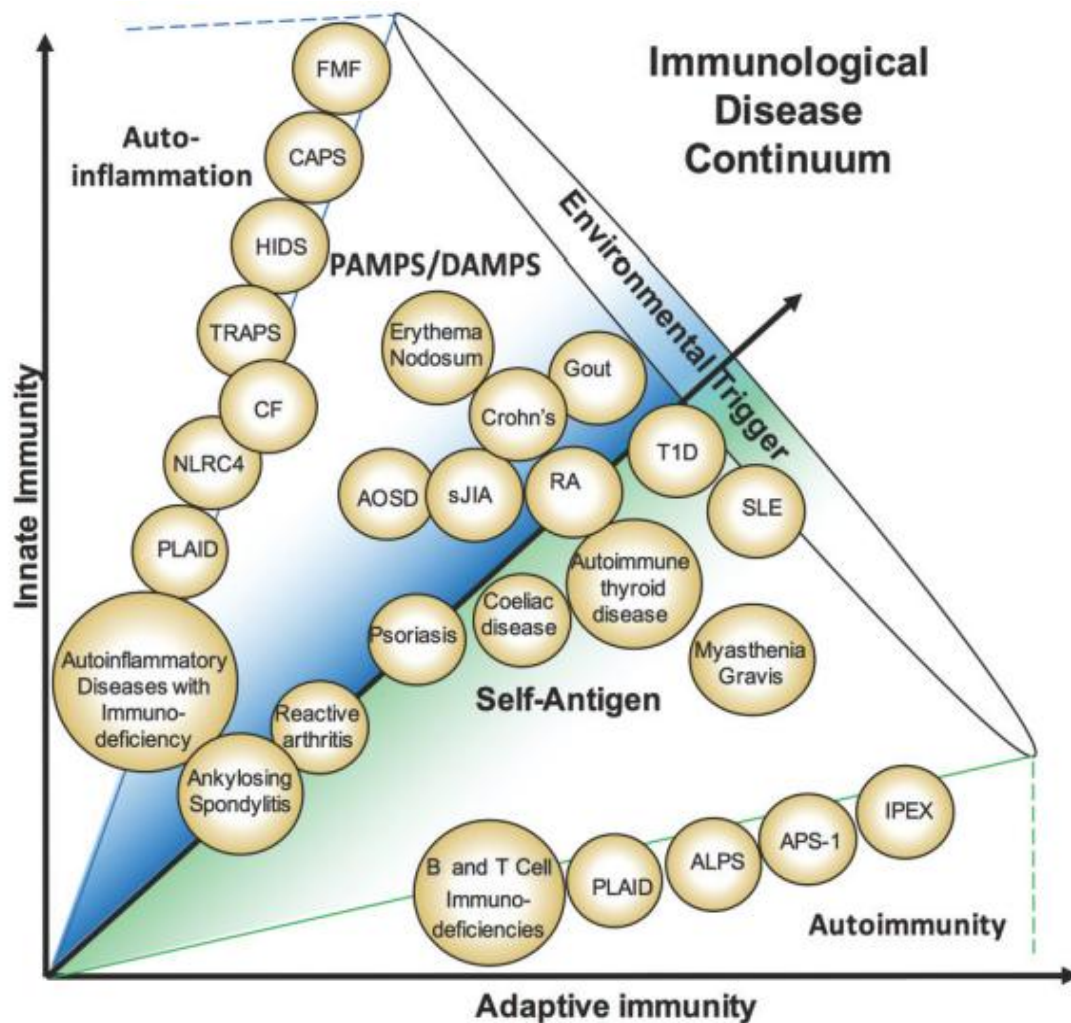
Ainsi, les lymphocytes T matures expriment-ils une grande quantité de récepteurs, tolérants au Soi et restreints au complexe majeur d'histocompatibilité du Soi, et les lymphocytes B matures sécrètent-ils des anticorps contre des antigènes étrangers.

En cas de rupture de tolérance, la reconnaissance d'antigènes du Soi aboutit à l'émergence de maladies auto-immunes par dommages cellulaires ou tissulaires, soit par des auto-anticorps, soit par des cellules T auto-réactives.

De plus, les MAI sont opposées aux maladies auto-immunes de par leurs profils cytokiniques : concept « séparateur » des maladies inflammatoires. En ce sens, les cytokines IL-1 $\beta$ /TNF $\alpha$  et TNF $\alpha$ /IFN (Interféron) sont les « signatures cytokiniques » respectives des

MAI et des maladies auto-immunes [196]. Cette classification séduisante est réductrice. La nébuleuse des maladies inflammatoires est plus complexe.

En effet, les maladies inflammatoires sont un ensemble d'affections, *continnum* entre l'immunité innée et adaptative, appartenant au groupe des maladies inflammatoires induites par l'immunité ou « *Immune Mediated Inflammatory Diseases* » (IMID) (Figure 1). C'est le concept « unificateur » des maladies inflammatoires. Il y a un spectre allant des MAI monogéniques, sans aucune auto-immunité, aux maladies auto-immunes monogéniques, sans intervention de l'immunité innée. Entre, les maladies sont de mécanisme immuno-pathologique intermédiaire, faisant intervenir à des degrés variables les deux composantes de l'immunité. Ainsi, si nécessaire et en complément de la première ligne de défense (immunité innée), les cellules dendritiques et d'autres cellules présentatrices d'antigènes vont amorcer la réponse immunitaire adaptative en captant et présentant des fragments immunogéniques [5]. Il s'en suit la production d'anticorps hautement spécifiques de l'antigène présenté [6], [7]. De même, les maladies auto-immunes revêtent des facettes d'auto-inflammation : initiation par des facteurs environnementaux stimulant l'immunité innée locale; lésions tissulaires par des cytokines pro-inflammatoires. La classification la plus récente des IMID intègre même les déficits immunitaires [8].



**Figure 1: Classification nosologique des maladies inflammatoires induites par l'immunité ou « *Immune Mediated Inflammatory Diseases* » (IMID) selon le concept « unificateur ».** Il existe un *continuum* entre les maladies auto-inflammatoires monogéniques, liées à l'immunité innée, et les maladies auto-immunes monogéniques, liées à l'immunité adaptative. Cette classification se base sur l'origine du lymphocyte responsable de la pathologie : lignée myéloïde (auto-inflammation), lymphoïde (auto-immunité). Les affections « intermédiaires » sont polygéniques et multifactorielles. Elles font intervenir à des degrés variables les deux composantes du système immunitaire, innée et adaptative. L'environnement intervient en tant que troisième variable modulant la pathogenèse de ces maladies [8].

## **C. Signes clinico-biologiques communs aux maladies auto-inflammatoires**

### **a. Signes cliniques des maladies auto-inflammatoires (Figure 2)**

La principale caractéristique d'une MAI est qu'elle survient par poussées avec des périodes d'intervalles libres, peu ou pas symptomatiques. Ces poussées sont stéréotypées : même chronologie de symptômes pour chaque poussée inflammatoire, survenant ou non après un facteur déclenchant. Dans les formes plus chroniques, il n'y a pas de franc intervalle libre mais des périodes d'exacerbation sont individualisables.

La fièvre est le symptôme dominant des MAI. Elle est le plus souvent brutale et mal tolérée faisant initialement craindre un processus infectieux. Sa durée est variable (quelques heures à plusieurs semaines). Elle est souvent qualifiée d'« inexplicée », déroutante par sa résolution spontanée. Elle est soit isolée, soit associée à un cortège de symptômes induits par l'activation du système immunitaire inné.

Les séreuses sont le siège de prédilection de l'inflammation, reflet de l'activation de l'immunité innée. Toutes peuvent être atteintes à des degrés variables, de la simple douleur à l'épanchement volumineux. Il peut s'agir d'arthralgies ou arthrites, de douleurs abdominales simulant une péritonite, de douleurs thoraciques, d'épanchement pleural, de péricardite, d'hydrocèle vaginale.

L'atteinte cutanée est inconstante. Sa présence permet d'aiguiller le clinicien : éruption pseudo-urticarienne des CAPS, pseudo-érysipèle de la FMF, pseudo-cellulite du TRAPS. Elle est spontanément résolutive avec la poussée inflammatoire.

L'atteinte musculaire est fréquente lors des accès inflammatoires : courbatures généralisées ou localisées.

D'autres atteintes peuvent être présentes : digestives, oculaires, neurologiques.

## **b. Signes biologiques des maladies auto-inflammatoires**

Ils sont le résultat de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de la phase précoce de la réponse immunitaire innée, principalement IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF $\alpha$ .

Il en résulte un syndrome inflammatoire biologique avec polynucléose sanguine et augmentation des protéines de la phase aigue de l'inflammation : CRP (*C-Reactive Protein*), fibrinogène, orosomucoïde, vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS).

Classiquement, le syndrome inflammatoire biologique est concomitant des poussées inflammatoires cliniques et est spontanément régressif ; en dehors des poussées, le bilan est normal.

Il n'y a pas d'auto-anticorps.

Un autre marqueur biologique de grand intérêt est le sérum amyloïde A (SAA). Il est le pendant de ce qu'est l'hémoglobine glyquée dans l'évaluation de l'équilibre glycémique sur le long cours, reflet de l'inflammation chronique sur les 3 derniers mois. Il permet, en ce sens, un monitoring biologique de l'inflammation sur le long cours.



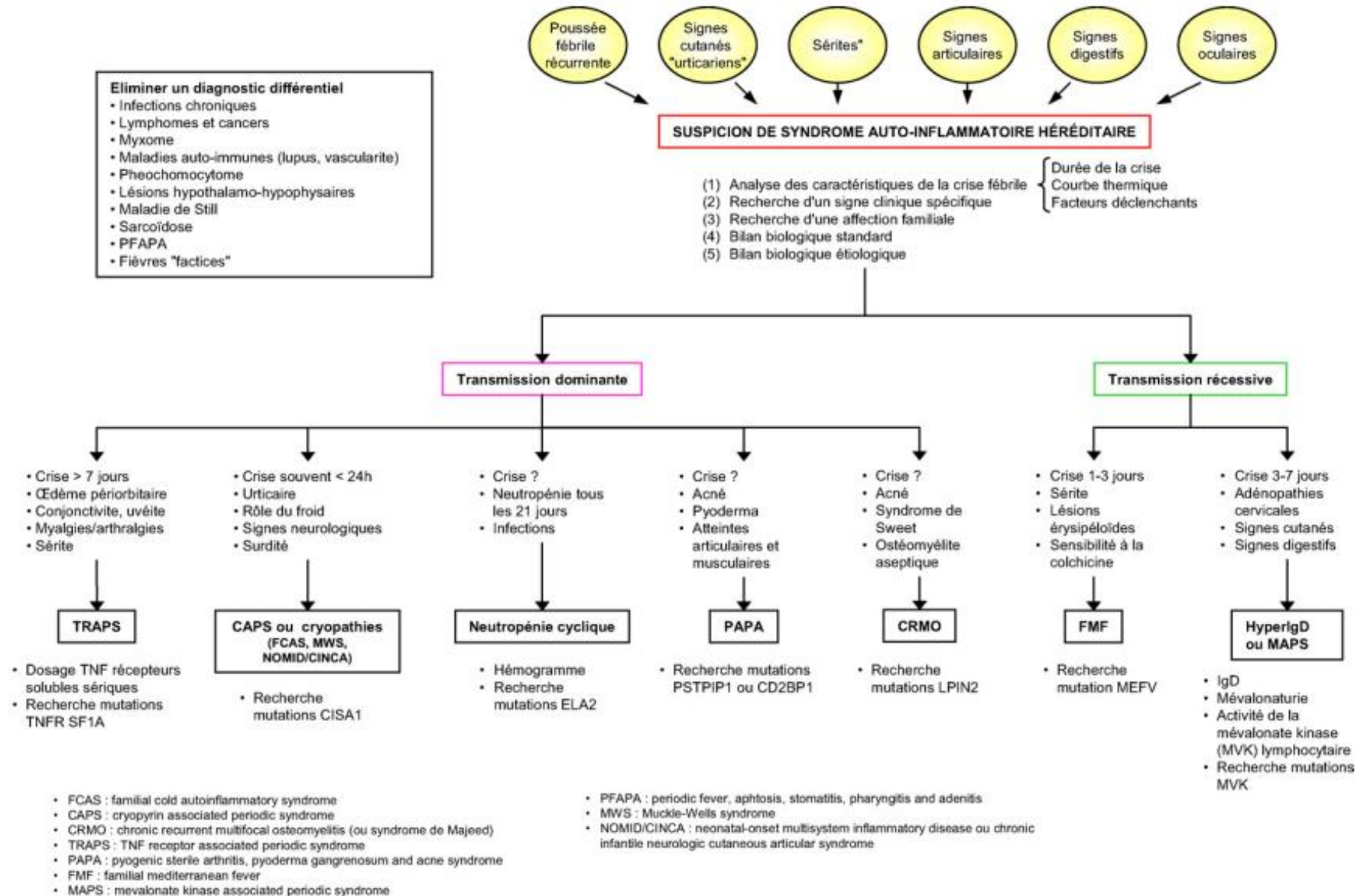


Figure 2 : Le champ des syndromes auto-inflammatoires héréditaires : principaux signes cliniques évocateurs et stratégies diagnostiques [196].

## II. LES SYNDROMES PERIODIQUES ASSOCIES A LA CRYOPYRINE

### A. Généralités

Les CAPS regroupent 3 entités initialement décrites comme distinctes, proches sur le plan phénotypique et génotypique.

Ces trois entités représentent un spectre de sévérité croissante, depuis le FCAS, forme la plus bénigne, jusqu'à la forme sévère de CINCA, en passant par le MWS (Tableau 2). L'évolution est marquée par des complications, notamment dans les phénotypes sévères de MWS et de CINCA : surdité de perception, amylose AA, méningite chronique aseptique.

De plus, les CAPS résultent de mutations gain de fonction dans le même gène *NLRP3* codant pour la cryopyrine. De par son implication dans l'inflammasome NLRP3, cela aboutit à une production excessive d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18 responsable des symptômes (fièvre, rash cutané, atteintes musculo-squelettiques, oculaires, ...).

Le diagnostic de CAPS est un challenge : il s'agit d'une maladie rare, peu connue. Le mode de transmission est autosomique dominant mais les variations phénotypiques sont telles qu'au sein d'une même famille, il peut y avoir des symptomatologies très différentes [9], [10]. De plus, les formes *de novo* ne sont pas rares, notamment dans le CINCA. Enfin, la confirmation génétique par séquençage conventionnel n'est pas toujours rentable.

La compréhension physiopathologique des CAPS a permis le développement de traitements efficaces et disponibles : les « anti-interleukines 1 » (anti-IL-1). Leur efficacité est d'autant plus probante s'ils sont débutés tôt, avant la présence de lésions irréversibles. Par conséquent, le diagnostic de CAPS doit être établi le plus précocement possible pour débiter le traitement adéquate, prévenir la survenue des complications et restaurer une qualité de vie acceptable.

**Tableau 2 : Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : un *continuum* phénotypique depuis l'urticaire familiale au froid (FCAS), forme la plus bénigne, au phénotype le plus sévère de syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire (CINCA) en passant pas le phénotype intermédiaire du syndrome de Muckle-Wells (MWS). Abréviations : AD : Autosomique Dominante ; HTIC : HyperTension IntraCrânienne [11].**

<b>Caractéristiques</b>	<b>FCAS</b>	<b>MWS</b>	<b>CINCA</b>
<b>Sévérité</b>	Faible	Intermédiaire	Sévère
<b>Age de début</b>	Naissance Adolescence	Naissance Adolescence	Naissance
<b>Durée des poussées</b>	24-48h Rythme circadien	Variable 12-36h	Variable
<b>Facteurs déclenchant</b>	Froid, variation de température	Imprécis Fatigue, stress	Imprécis
<b>Fièvre</b>	Par poussée	Variable	Variable
<b>Eruption cutanée</b>	Concomitante des poussées	Variable	Permanente le plus souvent
<b>Signes articulaires</b>	Arthralgie	Arthralgie Arthrite transitoire	Arthrite transitoire Arthropathie hypertrophiante
<b>Signes oculaires</b>	Conjonctivite concomitante des poussées	Conjonctivite Episclérite Uvéite antérieure	Uvéite antérieure Œdème papillaire Atrophie du nerf optique
<b>Signes neurologiques</b>	Absents	Absents	Méningite chronique aseptique à polynucléaires, HTIC Retard mental dans les formes sévères
<b>Surdité de perception</b>	Absente	Fréquente	Fréquente
<b>Amylose AA</b>	Absente	Fréquente	Fréquente
<b>Transmission</b>	AD > <i>de novo</i>	AD > <i>de novo</i>	<i>de novo</i> > AD

### **a. Epidémiologie**

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1 à 3 cas pour 1 000 000 habitants dans le monde, enfants et adultes confondus [12]. Sa prévalence en France est estimée à 1/360 000 habitants [13]. L'équipe germanique de Lainka *et al.* a estimée son incidence entre 2 et 7 nouveaux cas / an en population pédiatrique de moins de 16 ans [14]. Il n'y a pas de prévalence de genre ni ethnique [15].

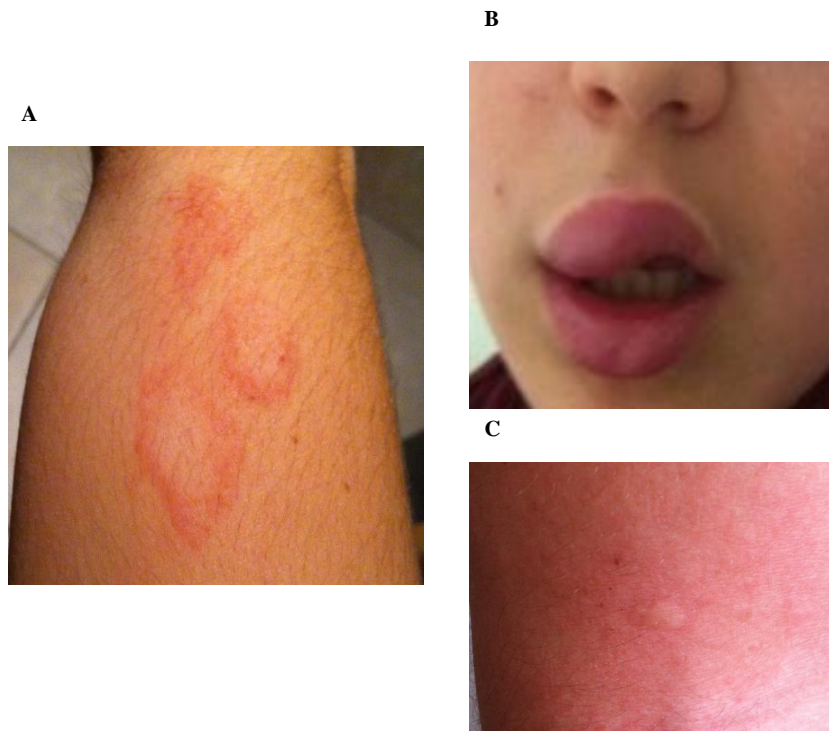
## **b. Eruption urticarienne fébrile**

L'urticaire correspond à la présence de plaques urticariennes et/ou d'angioedème (AE) (Figure 3).

Les plaques urticariennes ou « urticaire superficielle » font suite à un œdème sous-cutané associant maculo-papules érythémateuses parfois rosées, oedémateuses, prurigineuses et migratrices. La lésion élémentaire est une papule d'allure ortiée à bords nets, rosée ou pâle, rappelant la pique d'ortie- *urtica*, d'où la dermatose tire son nom. Parfois, elle arbore un aspect de lésions annulaires. L'éruption est fugace et disparaît sans séquelle, généralement en moins de 24 heures.

Les AE ou « urticaire profonde » sont secondaires à un œdème hypodermique. Il en résulte un gonflement soudain, localisé, ferme, blanc, non inflammatoire, à l'origine d'une sensation de tension pouvant être douloureuse. Tout comme l'urticaire superficielle, les AE sont prurigineux et fugaces.

L'urticaire peut-être aiguë, évoluant sur moins de 6 semaines et est essentiellement post-infectieuse. Si l'urticaire perdure au-delà de 6 semaines, avec ou sans intervalle libre, on parle d'urticaire chronique. Cette dernière peut être le symptôme d'une MAI. Elle sera alors associée à d'autres signes cliniques (fièvre, arthrite, sérite, hépato-splénomégalie, atteinte ophtalmologique et/ou du système nerveux central).



**Figure 3 : Les différents aspects de l'urticaire.** Plaques urticariennes d'aspect annulaire (A), angioedème oro-facial avec discrète composante érythémateuse (B), papule ortiée pâle (C).

Plusieurs MAI sont responsables d'urticaire fébrile en population pédiatrique, dont les CAPS (Tableau 3).

Dans les CAPS, l'éruption urticarienne fébrile est le symptôme clé. Elle survient très tôt, dès la naissance ou pendant l'enfance. Concomitante des poussées inflammatoires, elle se localise volontiers aux membres et sur le tronc. Classiquement, elle n'est pas prurigineuse. Le test de provocation au glaçon est négatif. L'histologie retrouve un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire à polynucléaires neutrophiles très différent de l'infiltrat à éosinophiles, lymphocytes et mastocytes retrouvé dans les urticaires classiques. C'est pourquoi cette urticaire est qualifiée de « pseudo-rash urticarien » [16]. Il n'y a pas de dépôt en immunofluorescence. L'histologie cutanée en territoire sain est normale.

**Tableau 3 : Maladies auto-inflammatoires causant une urticaire fébrile atypique en population pédiatrique en dehors des cryopyrinopathies.**  
 Abréviations : AD : Autosomique Dominant ; AR: Autosomique Récessif ; AJI: Arthrite Juvénile Idiopathique; HIDS : syndrome hyperIgD ; Ig : Immunoglobuline ; MVK: Mévalonate Kinase; ORL : Oto-Rhino-Laryngé ; PLAID: *PLCG2* Associated antibody deficiency and Immune Dysregulation; *TNFRSF1*: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 1; *TNFR1*: Tumor Necrosis Factor Receptor 1; TRAPS : TNF Receptor Associated Periodic Syndrome.

Pathologies	Gènes (protéines)	Mode de transmission	Durée des crises	Age d'apparition des symptômes	Caractéristiques cutanées	Autres caractéristiques
<b>HIDS</b>	<i>MVK</i>	AR	3 à 7 jours	Nourrissons (< 2 ans)	Rash urticarien ou morbilliforme intermittent Aptose	Arthralgie/arthrite Adénopathie cervicale Douleur abdominale Diarrhée/vomissement Céphalée Acidurie mévalonique élevée en crise Myalgie
<b>TRAPS</b>	<i>TNFRSF1</i> (TNFR1)	AD	> 7 jours	Enfance	Urticaire migratrice Œdème péri-orbitaire	Conjonctivite Inflammation des séreuses Amylose
<b>AJI systémique</b>	polygénique	-	Quotidienne	Entre 1 et 6 ans	Eruption maculo-papuleuse fugace Parfois urticarienne	Polyarthrite Myalgie Adénopathie Hépto-splénomégalie Inflammation des séreuses
<b>PLAID</b>	<i>PLCG2</i>	AD	-	Nourrissons	Urticaire induite par refroidissement par évaporation Ulcères des zones exposées au froid	Déficit immunitaire (Lymphocytes B et NK) Maladies auto-immunes Allergie Infections pulmonaires/ORL à répétition Taux d'IgE élevé Taux d'IgA et IgM abaissés

### c. Autres caractéristiques clinico-biologiques

En 2014, Levy *et al.* ont rapporté la plus large cohorte de CAPS issue du registre Eurofever [15] (Tableau 4) : 136 CAPS (69 hommes, 67 femmes), sexe ratio 1. L'âge médian au premier symptôme était de 9 mois (0.1-5 ans) et l'âge au diagnostic de 15 ans (5-36 ans) avec un délai diagnostique d'environ 14 ans. 57% avaient une évolution chronique avec symptômes quotidiens (n=78) et 43 % une évolution paroxystique par crise (n=58).

Les symptômes prédominants étaient cutanés (97%), musculo-squelettiques (86%) et la fièvre (84%). D'autres manifestations étaient observées : ophtalmologiques (71%), pertes auditives (42%) et atteinte du système nerveux central (40%) : céphalées (70%), œdème papillaire (52%), méningite (26%), hydrocéphalie (18%), retard mental (16%), accidents vasculaires cérébraux (4%). Cinq patients ont développé une amylose AA [15].

Les caractéristiques des CAPS de 2 autres séries sont présentées tableau 4.

Comme dans les autres MAI, un syndrome inflammatoire biologique est concomitant des crises ; il peut être plus ou moins permanent.

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des CAPS à partir de 3 séries.** Dans la série Eurofever, la surdité de perception est analysée en tant qu'entité, responsable d'une sous-estimation des manifestations neurologiques. *Abréviations : DM : Données Manquantes.* [15], [17], [18].

Caractéristiques	Série Eurofever n=136	Série française n=24	Série anglaise n=38
<b>Sexe féminin</b>	67 (50%)	14 (58%)	17 (45%)
<b>Age au premier symptôme (ans)</b>	0.8 (0.1-5)	0 (naissance) (0-14)	0.1 (0-44)
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	15 (5-36)	20 (0-53)	35 (0.8-62)
<b>Fièvre</b>	108 (84%)	22 (92%)	52%
<b>Manifestations cutanées</b>	132 (97%)	24 (100%)	
Rash urticarien	121 (89%)	23 (96%)	97%
Rash maculo-papuleux	36 (26%)	17 (71%)	DM
<b>Atteintes musculo-squelettiques</b>	117 (86%)	DM	DM
Myalgies	60 (44%)	15 (62%)	23 (60%)
Arthralgies	107 (79%)	21 (87%)	87%
Arthrites	47 (36%)	DM	DM
<b>Atteintes oculaires</b>	97 (71%)	DM	DM
Conjonctivite	87 (66%)	20 (83%)	52%
Uvéite	9 (7%)	DM	DM
<b>Manifestations neurologiques</b>	55 (40%)	17 (71%)	36 (95%)
Céphalées	39 (29%)	15 (62%)	32 (84%)
Surdité perception	56 (42%)	10 (59%)	24 (63%)
Atrophie du nerf optique	6 (4%)	2 (8%)	10 (26%)
Retard mental	9 (7%)	1 (0.04%)	DM
Anomalie IRM cérébrale	DM	n= 23 : 2 (0.09%)	25 (66%)
Méningite aseptique	23 (26%)	n=5 : 2 (40%)	n=4 : 3 (75%)

## B. Un *continuum* clinique: de l'urticaire familiale au froid au CINCA

### a. L'urticaire familiale au froid (FCAS)

L'urticaire familiale au froid, ou syndrome familial auto-inflammatoire au froid, « *familial cold autoinflammatory syndrome* » en anglais, précédemment dénommée « *familial cold urticaria* », a été décrite en 1940 par Kile [19]. Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant caractérisé par des épisodes paroxystiques fébriles courts, à prédominance vespérale et nocturne, classiquement déclenchés par le froid, et associant un rash urticarien, des arthralgies et conjonctivites. Certains patients souffrent de façon quotidienne de rash, céphalées, myalgies et asthénie (Tableau 5).

Il s'agit d'une MAI très rare avec une incidence 1/1 000 000 [20]. Quelques rares cas sporadiques sont décrits dans la littérature.

Les premiers symptômes surviennent classiquement dans les 6 premiers mois de vie [20].

Le pronostic est bon : espacement des crises et moindre sévérité à l'âge adulte. Néanmoins, la qualité de vie des patients est impactée: fardeau des symptômes à l'école (90%), retentissement sur le travail (78%), absentéisme ou licenciement, restriction d'activité (95%), impact sur les relations sociales (83%) [21]. Le développement d'outils d'évaluation de qualité de vie permettrait de mieux appréhender ces aspects.

**Tableau 5 : Urticaire familiale au froid : symptomatologie en crise à partir de 45 cas [20].**

Symptômes en crise	Fréquence (%)
Eruption cutanée	100
Fièvre	93
Arthralgie	96
Conjonctivite	84



## **1. Facteurs déclenchant**

L'exposition au froid ou à un changement de température sont des facteurs déclenchant classiques de crises, de même que l'exposition à l'air climatisé et l'humidité.

Les symptômes apparaissent dans les 2.5 heures post-exposition [20] : dans les 2 premières heures survient le rash cutané, suivit de la fièvre et enfin des arthralgies dans les 4 à 6 heures.

La durée des crises est brève, en moyenne de 12 heures [20]. Les crises sont plus fréquentes en hiver et les jours humides.

## **2. La fièvre et signes généraux**

La fièvre est quasi constante, peu importante, et s'associe fréquemment à des sueurs, frissons, asthénie, somnolence, sensation de soif, céphalées, nausées.

## **3. Les manifestations cutanées**

Le rash urticarien est constant, parfois prurigineux, d'aspect maculeux, voire purpurique. C'est souvent le premier signe après l'exposition au froid. Des prodromes à titre de douleur, brûlure, chaleur sont fréquents. Initialement, l'éruption se localise au niveau des zones exposées au froid puis se généralise.

## **4. Les manifestations musculo-articulaires**

Elles sont très fréquentes. De la simple douleur à la véritable arthrite, elles sont transitoires, le plus souvent symétriques et évoluent parallèlement aux autres symptômes de la poussée. Des myalgies sont fréquemment rapportées.

## **5. Autres manifestations**

Il s'agit essentiellement de manifestations ophtalmologiques à type de conjonctivites, concomitantes des poussées. Récemment, des kératites ont été décrites chez 3 membres d'une même famille, avec rémission sous canakinumab [22].

## **6. Complications à long terme**

L'amylose rénale n'est pas une complication classique de ce syndrome à la différence du MWS ou du CINCA. Toutefois, des FCAS avec amylose rénale ont été rapportés, notamment plusieurs membres d'une même famille [23], [24], [25], [20], [26], [27]. De ce fait, son dépistage doit être systématique.

## **7. Critères diagnostiques de FCAS**

Historiquement, à partir d'une série de 27 patients issus de 5 familles nord-américaines, Hoffman *et al.* ont décrit des critères diagnostiques de FCAS avec au moins 4/6 parmi :

- Episodes récurrents de fièvre et rash cutané dans les suites d'une exposition accidentelle et/ou expérimentale au froid ;
- Transmission autosomique dominante ;
- Début des symptômes avant l'âge de 6 mois ;
- Durée des crises inférieure à 24 heures ;
- Présence d'une conjonctivite contemporaine des poussées ;
- Absence de surdité, d'œdème périorbitaire, d'adénopathie ou d'inflammation des séreuses [20].

Ces critères ont été validés par une sixième famille [28].

Cependant, ils sont obsolètes ; de nouveaux critères diagnostiques des CAPS, quel qu'en soit le phénotype, sont disponibles (voir « critères diagnostiques des CAPS »).

## 8. Diagnostics différentiels

Il s'agit des autres urticaires au froid : l'urticaire au froid acquise et l'urticaire familiale au froid atypique (« *familial atypical cold urticaria* » en anglais) [29]. A la différence du FCAS, ce sont des éruptions non fébriles. Le distinguo entre ces deux entités repose notamment sur l'existence ou non d'une histoire familiale et le test de provocation au glaçon (Tableau 6) [27], [30], [31].

**Tableau 6 : Diagnostics différentiels de l'urticaire familiale au froid.**

Caractéristiques	Urticaire au froid acquise	Urticaire familiale au froid atypique
Antécédents familiaux	Non	Oui
Mode de transmission	-	Autosomique dominant
Age de début	Age scolaire Jeune adulte	Précoce Nourrisson
Délai entre l'exposition et symptômes	Quelques minutes	Immédiat
Facteurs déclenchant	Froid	Froid Ingestion d'aliments froids
Signes cutanés	Localisés	Localisés ou généralisés
Prurit	Oui	Oui
Signes de choc	Oui	Non
Test au glaçon	Positif	Négatif
Antihistaminiques	Efficaces	Efficaces

### b. Le syndrome de Muckle-Wells (MWS)

La description initiale du MWS par Muckle et Wells remonte à 1962 : les auteurs décrivaient alors une famille de 9 membres atteints d'épisodes récurrents de fièvre avec éruption urticarienne, malaise général. Certains membres présentaient une surdité de perception et mouraient d'amylose rénale [32].

Le MWS est une affection de transmission autosomique dominante. Des formes sporadiques par mutation *de novo* ont été décrites [33]. Il se caractérise par des épisodes récurrents, inconstamment fébriles, avec la triade rash urticarien, se compliquant volontiers de

surdité de perception et d'amylose rénale [34] (Tableau 7). Les premiers symptômes apparaissent à la naissance voire les premiers mois de vie.

Au sein d'une même famille, les variations phénotypiques sont possibles, plus ou moins florides [35], [36].

**Tableau 7 : Principales caractéristiques du syndrome de Muckle-Wells : à propos de 3 séries. Abréviation : DM : Données Manquantes [37], [38], [39].**

	<b>Kuemmerle- Deschner 2014 n=34</b>	<b>Kuemmerle- Deschner 2013 n=33</b>	<b>Koitschev 2012 n=19</b>
<b>Nombre de centres</b>	2	1	1
<b>Hommes</b>	16	16	9
<b>Enfants</b>	13	Oui mais DM	7
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	31.5 (0.5-75)	35 (3-75)	33.5 (3-72)
<b>Age au premier symptôme (ans)</b>	6 (0.5-45)	DM	DM
<b>Délai diagnostique</b>	18.5 (0-65)	DM	DM
<b>Fièvre</b>	14 (41)	5 (15)	5 (26)
<b>Asthénie</b>	6 (18)	33 (100)	19 (100)
<b>Atteinte musculo-squelettique</b>	26 (76)	DM	DM
<b>Arthralgie</b>	DM	30 (91)	16 (84)
<b>Arthrite</b>	DM	18 (55)	10 (58)
<b>Myalgie</b>	DM	9 (27)	7 (37)
<b>Rash</b>	22 (65)	26 (79)	12 (63)
<b>Aphte</b>	DM	13 (39)	10 (53)
<b>Atteinte oculaire</b>	17 (50)	28 (85)	15 (79)
<b>Surdité de perception</b>	13 (38)	22 (67)	12 (63)
<b>Céphalées</b>	12 (35)	22 (67)	12 (63)
<b>Douleurs abdominales</b>	6 (18)	12 (36)	8 (42)
<b>Hématurie</b>	DM	4 (12)	1 (5)
<b>Protéinurie</b>	DM	13 (39)	11 (58)
<b>Insuffisance rénale</b>	DM	3 (9)	2 (11)

### 1. Facteurs déclenchant

Les facteurs déclenchant sont moins bien identifiés que dans le FCAS. L'exposition au froid et les changements de température en sont, mais de façon moins marquée que dans le FCAS. Les autres facteurs déclenchant identifiés sont l'exposition au vent et à la chaleur, le stress et les vaccins [40].

## **2. La fièvre et signes généraux**

La fièvre est inconstante. Des frissons, une asthénie et une sensation de malaise général sont souvent rapportés [39].

## **3. Les manifestations cutanées**

L'éruption cutanée urticarienne est constante au cours des poussées, intermittente. Elle ressemble en tous points à celle du FCAS.

El-Darouti *et al.* ont rapporté 6 MWS avec lésions fixes d'aspect sclérodermiformes hyperpigmentées et hypertrichose [41] similaires à celles du syndrome H [42]. Cette association au MWS reste à définir.

## **4. Les manifestations musculo-articulaires**

Il peut s'agir d'arthralgie voire d'arthrite vraie. Les poussées sont mono- ou poly-articulaires, non érosives. Des myalgies sont fréquemment associées.

## **5. Autres manifestations**

Les autres manifestations concernent l'œil, les séreuses, le système nerveux central et le système reproducteur.

Les manifestations ophtalmologiques sont hétérogènes et concomitantes des poussées: conjonctivites le plus souvent, parfois épisclérites. Des cas de kératites [43], iridocyclites [44] et d'œdèmes papillaires [45] ont été décrits.

Les séreuses peuvent être touchées. Outre l'atteinte synoviale, des péricardites ont été rapportées [36], [46].

Les affections du système nerveux central témoignent du *continuum* phénotypique avec le CINCA. Des MWS avec dysmorphie faciale modérée (bosses frontales proéminentes, ensellure nasale marquée) et retard mental *a minima* ont été rapportés [47], [48]. Un MWS avec lésions intra cérébrales s'apparentant à une sclérose en plaque est rapporté [49].

L'atteinte du système reproducteur est connue depuis longtemps. Dans la description initiale du MWS, les auteurs décrivaient un homme avec perte de libido et à l'autopsie des tubes séminifères atrophiés contenant uniquement des cellules de Sertoli et peu de spermatozoïdes [32].

De façon intéressante, Tran *et al.* rapportent 9 MWS avec hypofertilité voire stérilité par oligo- (62%) ou a- zoospermie (37%) [50], ce qui est bien supérieur à la fréquence en population générale (7%) [51]. Ceci est corroboré par le rôle de l'IL-1 $\beta$  dans la régulation de la spermatogenèse : en grande quantité, ce qui est le cas dans le MWS, cette cytokine est cytotoxique pour les cellules germinales [52] et altère la qualité (mobilité) et la quantité des spermatozoïdes [53]. Un MWS avec hypofertilité féminine réversible sous anakinra a été décrit [54].

## **6. Complications à long terme**

Le MWS se complique volontiers d'une surdité de perception et d'amylose rénale.

La surdité de perception est symétrique, d'apparition progressive [55]. Les femmes, tout âge confondu, sont plus à risque [56].

89% des MWS développent une telle surdité avec un âge moyen au diagnostic de 33 (3-72) ans. Dans les formes sévères, le déficit auditif commence dès l'enfance avec appareillage dans la vingtaine ou trentaine [39]. La plupart des MWS adultes auront besoin de prothèses auditives [36]. Il est donc primordial de la dépister. Pour ce faire, la réalisation précoce d'audiométries hautes fréquences (détection de l'acuité auditive au-delà de 8 kHz

jusqu'à 16-20 kHz) est indispensable, le déficit auditif affectant les hautes fréquences en premier. Sur une série de 23 MWS, dont 12 enfants, 74% avaient une perte auditive par test standard d'audiométrie tonale liminaire (0.5-4 kHz) alors que 100% avaient une atteinte des hautes fréquences [56]. Or, à ce stade (perte auditive isolée des hautes fréquences), il existe une fenêtre d'opportunité thérapeutique : 91% d'amélioration ou de stabilisation de la perte auditive sous anti-IL-1 [56].

Sur le plan physiopathologique, cette surdité est plus le fait d'une inflammation locale (cochlée) que de dépôts amyloïdes dans l'organe de Corti ou dans le nerf cochléaire. L'autopsie de MWS a montré la régression de l'organe de Corti et l'atrophie du nerf cochléaire [32].

Par ailleurs, près de la moitié des MWS adultes souffrent d'acouphènes intermittents ou permanents. Il n'est pas décrit d'atteinte vestibulaire [38].

Quant à l'amylose rénale, elle n'est pas constante mais fait toute la gravité de ce syndrome. Cette atteinte rénale concerne 25% des MWS, de la simple protéinurie à l'insuffisance rénale terminale [25], [57]. L'efficacité des anti-IL-1 est manifeste s'ils sont débutés tôt. Récemment, un syndrome néphrotique d'amylose AA chez un MWS, réfractaire aux anti-IL-1 a été régressif sous tocilizumab [58]. Plusieurs cas de transplantations rénales ont été rapportés [59], [60], [61].

Il s'agit d'une amylose de type AA. En effet, lors de la phase aigue de l'inflammation et sous l'effet de l'IL-1 $\beta$  (dont le rôle physiopathologique est central dans les CAPS), la synthèse de SAA par les hépatocytes est favorisée. Il s'en suit des dépôts dans différents organes (glandes salivaires, thyroïde, testicules, tube digestif, reins) [62]. Ainsi, d'autres localisations d'amylose AA sont décrites dans le MWS : nerf optique [59], poumons [63],

thyroïde, se révélant par un goitre/hypothyroïdie [64], [59], [60], testicules ou ovaires, responsable d'hypofertilité [64].

## 7. Score d'activité et facteurs de risque prédictifs de sévérité

L'existence d'un score d'activité semi-quantitatif spécifique au MWS (MWS-DAS pour « *MWS-Disease Activity Score* ») permet d'estimer la gravité du phénotype pour un patient donné et de monitorer le suivi sous traitement.

Il est composé de 10 items :

- 9 items sont le reflet d'atteintes d'organes (fièvre, céphalées, atteinte oculaire, surdité de perception, aphte, douleur abdominale, atteinte rénale, atteinte musculo-squelettique, rash) ;
- Et le dixième correspond à un score d'évaluation globale du patient.

Chaque item est coté de 0 à 2 en fonction de la sévérité du symptôme : 0 si absence de symptôme, 1 si symptôme intermédiaire et 2 si symptôme sévère. Le score maximum du MWS-DAS est 20.

Un MWS-DAS > 10 est le reflet d'une activité sévère tandis qu'un MWS-DAS < 10 reflète une activité modérée [57]. La rémission est définie par un MWS-DAS < 5 associé à une normalisation de la CRP et du SAA [65].

La calgranuline C (encore dénommée S100A12 ou EN-RAGE), marqueur d'activation neutrophilique, pourrait être un autre bon marqueur d'activité du MWS, cette fois ci infra-clinique et par conséquent prédictif de poussée [65], [66]. Elle n'est pas utilisée en pratique courante.

Enfin, Kümmerle-Deschner *et al.* ont établi des facteurs prédictifs de sévérité du MWS à partir de 32 MWS : sexe féminin, surdité de perception, atteinte musculo-squelettique, VS



augmentée et taux d'hémoglobine bas [57]. Les femmes avec surdité sont à considérer comme étant à haut risque de développer un MWS sévère [57].

## 8. Critères diagnostiques

A ce jour, il n'y a pas de critères diagnostiques spécifiques du MWS. Des critères diagnostiques des CAPS, quel qu'en soit le phénotype, sont disponibles (voir « critères diagnostiques des CAPS »).

L'hétérogénéité phénotypique en fait un challenge diagnostique. Kuemmerle-Deschner *et al.* ont décrit 3 phénotypes essentiellement dépendants de l'âge au diagnostic (Tableau 8) :

- Le phénotype « inflammatoire » : prédominant chez l'enfant et se caractérisant par des épisodes récurrents de fièvre avec douleurs abdominales ;
- Le phénotype avec « atteinte d'organes » : prédominant chez l'adulte avec au premier plan l'asthénie et la surdité de perception ;
- Le phénotype « intermédiaire » [37].

**Tableau 8 : Expression phénotypique du syndrome de Muckle-Wells selon l'âge au diagnostic [37].**

Symptômes au diagnostic	Diagnostic porté	
	Pendant l'enfance (n=13)	A l'âge adulte (n=21)
Musculo-squelettiques	8 (62%)	18 (86%)
Rash	8 (62%)	14 (67%)
Fièvre	7 (54%)	7 (33%)
Douleur abdominale	4 (31%)	2 (10%)
Surdité de perception	2 (15%)	11 (62%)
Asthénie	0	6 (29%)

### **c. Le syndrome Chronique Infantile Neurologique, Cutané et Articulaire**

#### **(CINCA)**

Le CINCA a été décrit en 1981 par Prieur et Griscelli [67]. Il s'agit de l'entité phénotypique la plus sévère des CAPS qui correspond à la triade clinique associant : une éruption cutanée précoce, des manifestations articulaires et une atteinte du système nerveux central spécifique avec méningite chronique aseptique à polynucléaires.

Ce syndrome est connu sous le nom de NOMID (*Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease*) dans la littérature Nord-Américaine [68]. IOMID (*Infantile-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) ou le syndrome de Prieur-Griscelli en sont d'autres dénominations.

La toute première description de ce syndrome remonte à 1950 où Campbell et Clifton décrivaient des cas de toxoplasmose familiale avec atteinte du système nerveux central, imputable *in fine* au CINCA (atrophie cérébrale, calcifications de la faux) [69].

Ce syndrome est lui aussi autosomique dominant, avec plus volontiers des mutations *de novo* [70].

Classiquement, les symptômes apparaissent les premiers jours de vie.

#### **1. La fièvre et signes généraux**

La fièvre est inconstante. Quand elle est présente, elle fait suspecter un sepsis sans qu'aucun germe ne soit identifié. Il peut s'agir de brèves poussées fébriles ou d'une fièvre permanente.

#### **2. Les manifestations cutanées**

Le pseudo-rash urticarien est volontiers constant, non prurigineux et migrateur sur la journée. Dans 2/3 des cas, il se déclare dès la naissance, sinon dans les premières semaines de vie [71].

### **3. Les manifestations articulaires**

La sévérité de l'atteinte articulaire est très variable d'un patient à l'autre. Certains patients souffrent d'arthralgies avec gonflement articulaire transitoire (sans répercussion ostéo-articulaire décelable en imagerie sur le long terme) ; d'autres, 60% des patients, souffrent d'arthropathie : hypertrophie épiphysaire des grosses articulations siégeant préférentiellement au niveau des genoux, mais aussi aux chevilles, coudes, poignets et prenant des allures pseudo-tumorales [72] (Figure 4A). Les hanches, épaules et rachis sont épargnés. Cette atteinte est d'autant plus prononcée que les symptômes articulaires sont précoces. L'hypertrophie rotulienne est caractéristique, déformante et volontiers responsable d'impotence fonctionnelle et siège de douleur. Elle est secondaire à une ossification enchondrale anormale. Histologiquement, il existe une désorganisation complète du cartilage de croissance, sans infiltrat inflammatoire [71]. Radiologiquement, ces remaniements se traduisent par un élargissement et une irrégularité des métaphyses (en forme de cupule) et des épiphyses (aspect en mie de pain). Cette atteinte caractéristique évolue pour son propre compte.

### **4. L'atteinte du système nerveux central**

Elle est caractéristique du CINCA et les symptômes sont le reflet d'une méningite chronique aseptique à polynucléaires avec signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements volontiers matinaux, œdème papillaire au fond d'œil). Dans le registre Eurofever, cette complication sévère est présente dans 26% des cas ; les autres atteintes neurologiques sévères (retard mental, accidents vasculaires cérébraux, hydrocéphalie) sont présentes chez 12% des CAPS [15].

Il a également été décrit des épilepsies et des atrophies cérébrales.

L'imagerie cérébrale peut objectiver des dilatations des ventricules cérébraux, des calcifications de la faux du cerveau et de la dure-mère [73].

## **5. Les manifestations ophtalmologiques**

Elles sont fréquentes, notamment dans les formes sévères. Le plus souvent, il s'agit de conjonctivites.

Dollfus *et al.* rapportent que l'atteinte du disque optique (portion intraoculaire du nerf optique) est la plus fréquente (84%) : œdème papillaire, atrophie du nerf optique pouvant conduire à une simple baisse d'acuité visuelle jusqu'à la cécité. 55% des patients avaient une uvéite antérieure chronique, non synéchiante non hypertensive. L'âge moyen au premier symptôme oculaire est de 4.5 ans (1 mois-9 ans) : yeux rouges (n=7), baisse d'acuité visuelle (n=7), strabisme (n=4), photophobie (n=2), nystagmus (n=2). Pendant la période de suivie (moyenne de 11.5 ans (2-32 ans)), 8 patients sont devenus aveugles (26%) ; tous avaient des lésions du nerf optique [74].

## **6. Les signes dysmorphiques**

Un aspect de dysmorphie faciale est volontiers observé : macrocraînie, bosses frontales proéminentes, accentuation de l'ensellure nasale (Figure 4B). Un retard de fermeture de la fontanelle est également possible, de plusieurs années parfois. Les doigts sont trapus, les orteils massifs et la peau de la paume des mains et des plantes des pieds est fripée [71].

## **7. Autres manifestations**

La moitié des CINCA présentent un retard de croissance intra-utérin. Des cas d'omphalocèles et d'omphalites sont rapportés [71]. Une analyse histologique du placenta retrouvait des microthrombi, des calcifications et un infiltrat de polynucléaires [73].

Un oligomnios est fréquent; un cas d'hydramnios sévère anténatal a été décrit [75].

Les poussées peuvent s'accompagner d'adénopathies et d'hépto-splénomégalie.

En IRM, une hypoplasie des sinus maxillaires est présente dans 67% des CINCA, probablement en rapport avec des sinusites chroniques de début précoce empêchant la bonne pneumatisation des sinus [76].

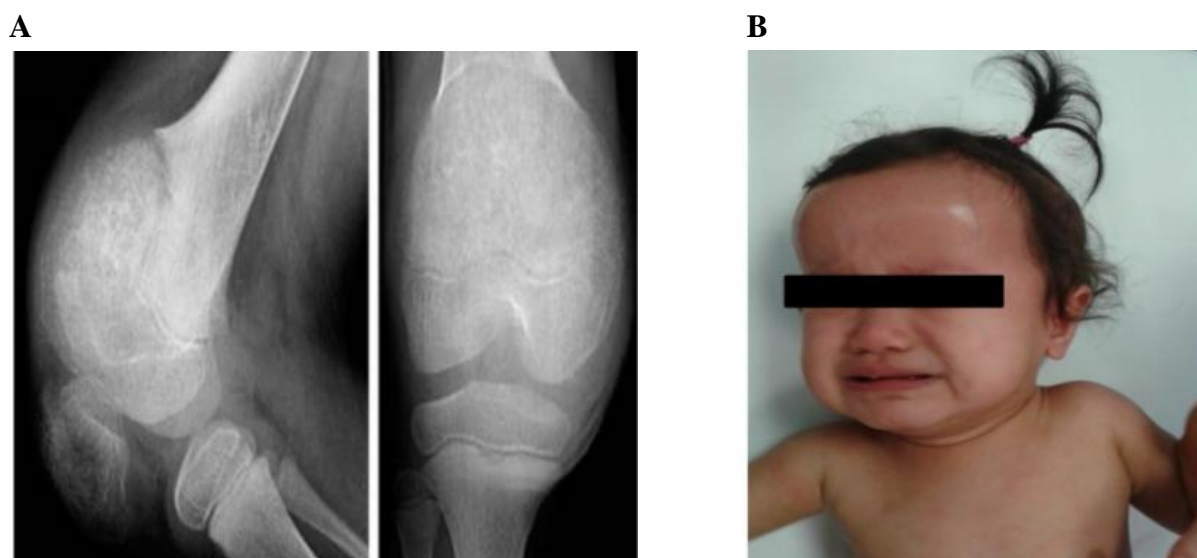
## 8. Complications à long terme

Tout comme le MWS, le CINCA peut se compliquer de surdité de perception et d'amylose.

La surdité de perception touche 75% des CINCA. Elle est bilatérale, progressive et se développe fréquemment dans l'enfance ou à l'adolescence [73], parfois dès la naissance dans les formes sévérissimes [75].

Dans une étude prospective plus récente portant sur 57 CAPS dont 31 CINCA, Ahmadi *et al.* décrivent 61% de surdité de perception et 13% de surdité mixte [76]. Une atteinte cochléaire est visible en IRM dans 90% des cas ; elle est prédictive du risque de survenue de surdité [76].

Une amylose AA, en particulier rénale, peut se développer avec le temps, reflet d'une inflammation chronique non jugulée.



**Figure 4 : Le syndrome Chronique Infantile Neurologique, Cutané et Articulaires (CINCA).** Arthropathie hypertrophiante radiologique (A) et aspect typique de dysmorphie faciale avec macrocrânie, bosses frontales proéminentes et accentuation de l'ensellure nasale (B). Iconographies issues de [77] et [72].

## C. Critères diagnostiques des syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Des critères diagnostiques ont été récemment établis par un groupe d'experts grâce à la collecte de cas à l'internationale, indispensable au vu de la rareté de la pathologie (Tableau 9). Ces critères sont valables pour tous les types de CAPS, avec ou sans mutation génétique de *NLRP3* associée. Ils ont une sensibilité de 81% et une spécificité de 94%. La fièvre n'est pas retenue parmi les critères diagnostiques [78].

**Tableau 9 : Critères diagnostiques des CAPS.** Abréviations : CRP : C Réactive-Protein ; SAA : Sérum Amyloïde A [78].

<b>Augmentation de biomarqueurs de l'inflammation (CRP ou SAA) (critère obligatoire)</b>
<b>Et <math>\geq</math> 2/6 critères parmi :</b>
- Rash pseudo-urticarien
- Crises déclenchées par le froid ou le stress
- Surdité de perception
- Symptômes musculo-squelettiques (arthralgie, arthrite, myalgie)
- Méningite chronique aseptique
- Anomalies squelettiques (bosses frontales, élargissement épiphysaire)

## D. Diagnostics différentiels des syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Les diagnostics différentiels des CAPS sont ceux des fièvres récurrentes chez l'enfant. Ils sont largement dominés par le champ des infections, essentiellement respiratoires et urinaires, suivies des hémopathies. Les affections inflammatoires ne sont à évoquer que dans un second temps (Tableau 10). Récemment, un algorithme pédiatrique à vu le jour pour distinguer au sein des fièvres récurrentes avec rash, les CAPS d'autres MAI [79].

**Tableau 10 : Les diagnostics différentiels des cryopyrinopathies et leurs principales caractéristiques.** Abréviations : AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif ; AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique ; anti-IL-1 : anti-InterLeukine 1 ; CANDLE : Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated temperature syndrome ou Nakaio-Nishimura syndrome dans la littérature japonaise. DIRA: Deficiency in Interleukin-1 Receptor Antagonist; PSMB: proteasome subunit  $\beta$  type 8. TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome.

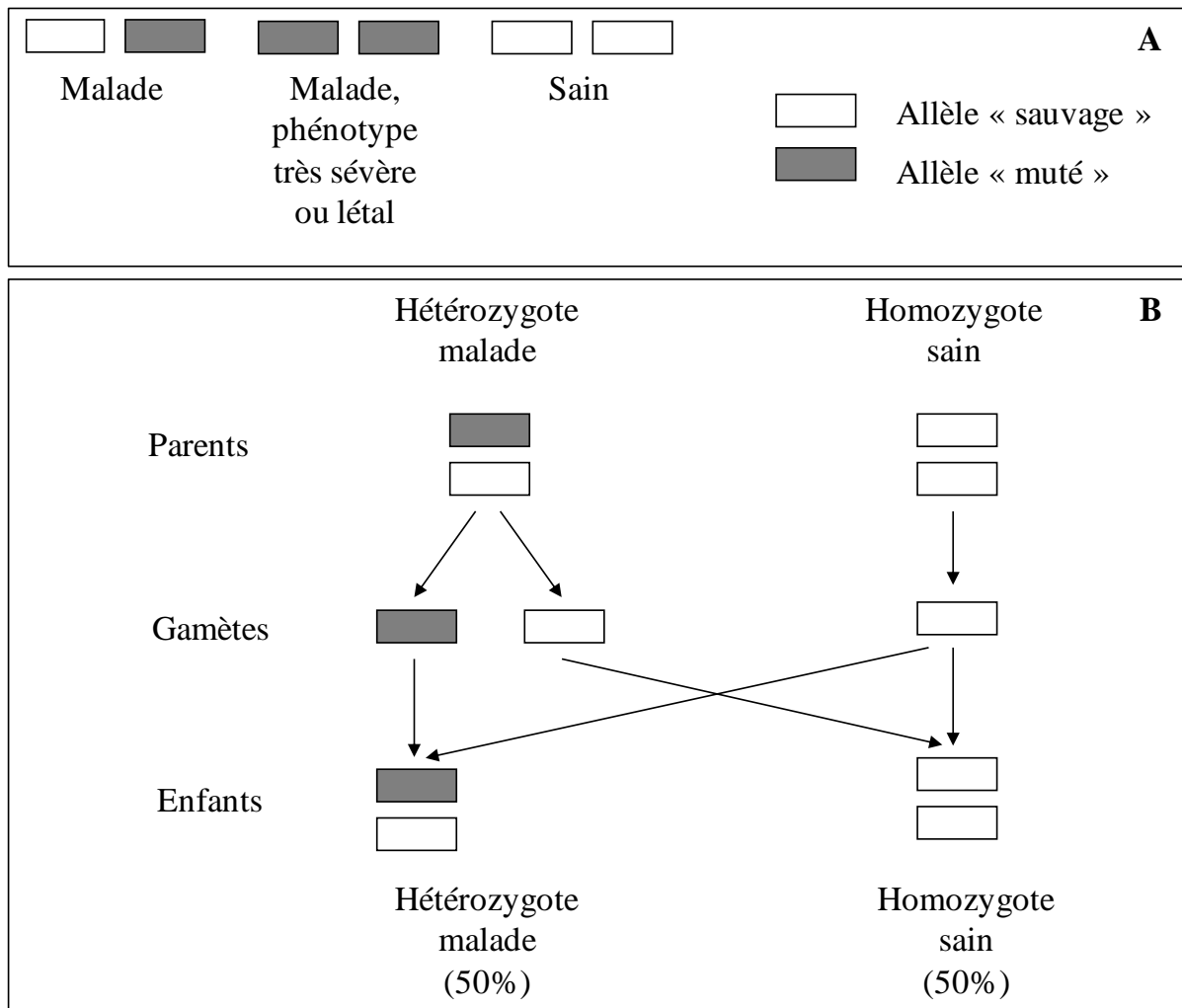
Diagnostiques différentiels	Principales caractéristiques	Transmission	Gène
<b>Maladies auto-inflammatoires monogéniques</b>			
<b>Fièvre méditerranéenne familiale</b>	Fièvre prolongée (max 72h), plaque érysipéloïde, douleur abdominale, arthralgie ou arthrite Population du bassin méditerranéen Efficacité de la colchicine	AR	<i>MEFV</i>
<b>Sd hyper IgD, déficit en mévalonate kinase</b>	Fièvre prolongée (7 jours) fièvre à 39°C, adénopathies cervicales douloureuses, hépato-splénomégalie, diarrhées, vomissements, aphte, hypermevalonaturie en crise	AR	<i>MVK</i>
<b>TRAPS</b>	Fièvre prolongée (max 21 jours) Œdème péri-orbitaire Myalgie, fasciite, pseudocellulite Efficacité des anti-TNF	AD	<i>TNFRSF1A</i>
<b>DIRA</b>	Ostéomyélite multifocale, périostite, pustulose, infiltration neutrophilique du derme en histologie, arthrite Réponse spectaculaire aux anti-IL-1	AR	<i>IL1RN</i>
<b>Syndrome auto-inflammatoire lié au protéasome</b>			
<b>Syndrome CANDLE</b>	Fièvre, panniculite, lipodystrophie, érythème des paupières, éruption annulaire violacée	AR ou AD	<i>PSMB3, 4, 8, 9</i>
<b>Maladies idiopathiques</b>			
<b>Syndrome de Marshall</b>	Fièvre de 3 à 6 jours > 39°C, < 5 ans, caractère prédictible des accès (2 à 8 semaines), angine, adénite cervicale, pharyngite Efficacité corticothérapie minute	-	-
<b>Urticaire chronique au froid</b>	Pas de fièvre, pas d'arthralgie rare pendant l'enfance Déclenché immédiatement après un contact direct avec du froid Test au glaçon positif Efficacité des antihistaminiques	-	-
<b>Syndrome de Schnitzler</b>	Rash urticarien, gammopathie monoclonale. Personne âgée > 60 ans Bonne réponse aux anti-IL-1	-	-
<b>AJI systémique ou maladie de Still de l'adulte</b>	Fièvre d'au moins 15 jours, arthrite, rash maculo-papuleux, péricardite, hépato-splénomégalie	-	-

## E. Considérations génétiques

### a. Quelques rappels de génétique

#### 1. Hérité de transmission autosomique dominante (Figure 5)

Les gènes responsables de ces maladies sont situés sur les autosomes, chromosomes non sexuels. Par conséquent, la transmission est indépendante du sexe. Un seul allèle du gène muté est suffisant pour être malade. Ce mode de transmission répond aux règles suivantes : un individu atteint a forcément un de ses parents atteints ; il a un risque de transmission à sa descendance de 50%. La transmission à la descendance est dite verticale, sans saut de génération si la pénétrance est complète. Un individu sain n'a pas de risque de transmettre la maladie.



**Figure 5 : Hérité de transmission autosomique dominante.** 3 génotypes, 3 phénotypes (A). Représentation schématique de la transmission verticale d'une pathologie autosomique dominante (B).



## 2. Mutation *de novo* ou néo mutation : cas sporadique

Il s'agit de l'apparition d'un allèle muté dans l'un des gamètes parentaux lors de la division cellulaire des cellules germinales. Seul un clone cellulaire minoritaire porte la mutation. Si une cellule issue du clone avec mutation participe à la fécondation, l'enfant sera malade. Les risques de transmission à la descendance sont les mêmes que dans l'hérédité autosomique dominante : risque de 50% pour la descendance.

## 3. Mosaïcisme

Le terme mosaïcisme reflète le fait d'avoir pour un même individu au moins deux types de cellules avec génotypes différents. Ces clones cellulaires dérivent d'une même cellule-œuf, zygote, à la différence du chimérisme [80]. Il s'agit d'un processus bien connu et décrit dans la genèse des cancers : survenue de mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs [81].

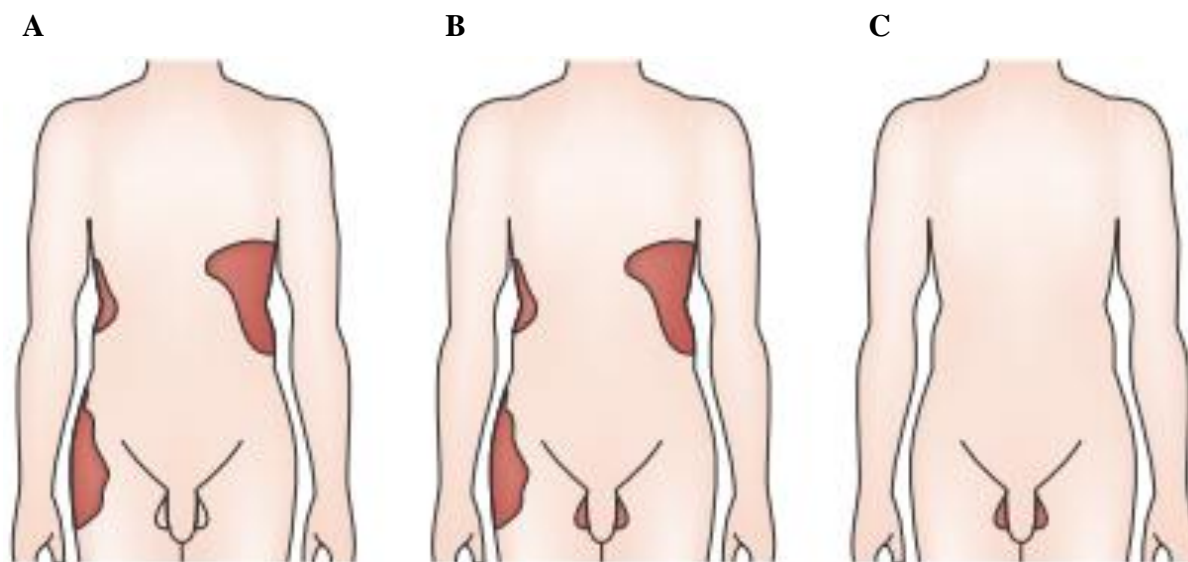
Plus la mutation post-zygotique survient tôt au cours de l'embryogenèse, plus le nombre de cellules mutées sera important.

Sur le plan théorique, il est distingué trois types de mosaïcisme, dépendant de la présence ou non de mutation dans les gamètes (Figure 6) :

- Le mosaïcisme somatique : le mosaïcisme est retrouvé dans un ou plusieurs tissus excepté au niveau des gamètes ;
- Le mosaïcisme germinale ou gonadale : le mosaïcisme est présent uniquement au niveau des gamètes ;
- Le mosaïcisme gonosomale : le mosaïcisme est présent à la fois dans les gamètes et dans au moins un autre tissu.

Dès lors que le mosaïcisme est retrouvé dans certains gamètes (mosaïcismes germinale ou gonosomale), le risque de transmission à la descendance est possible. La probabilité de transmission est quant à elle difficilement évaluable.

La détection d'un tel mosaïcisme a largement évolué sur les dernières décennies. Historiquement, les méthodes de cytogénétique (coloration Giemsa des chromosomes en métaphase ou l'hybridation fluorescente *in situ*, FISH) en permettaient la détection avec un décompte cellule par cellule, fastidieux et chronophage. L'identification des monosomies ou trisomies était aisée ; les variations plus fines étaient plus difficiles. Puis l'aire des puces à ADN a permis une approche massive par analyse simultanée de plusieurs cellules, quelque soit le moment du cycle cellulaire. Le seuil de détection de mosaïcisme était plus précis : capacité de détection si le variant était présent dans près de 5 à 10% de la population cellulaire totale. Enfin, l'apparition du séquençage à haut débit a été une révolution : approche dite de « *deep sequencing* » permettant le séquençage de milliers de fragments simultanément. Par technique de Sanger, un mosaïcisme peut malheureusement être confondu dans le bruit de fond et ne pas être détecté. Les techniques de nouvelles générations ou « *Next-Generation Sequencing* » (NGS) proposent une analyse beaucoup plus fine avec la détection de mosaïcisme en routine, pour des allèles mutés concernant moins de 1% des cellules.



**Figure 6 : Représentation schématique des différents types de mosaïcismes : somatique (A), gonosomique (B) ou germinale/gonadale (C) [80].**

## **b. Une cause génétique commune : implication du gène *NLRP3***

Les formes familiales de CAPS suggéraient une cause génétique commune et un mode de transmission autosomique dominant, bien que des formes sporadiques soient également décrites, notamment pour le CINCA.

En 2001, Hoffman *et al.* ont identifié par méthode de clonage positionnel le gène responsable du FCAS et MWS : *CIAS1* (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*), plus communément appelé *NLRP3* [20]. Secondairement, du fait des similitudes cliniques, des mutations de ce même gène ont été identifiées dans le CINCA [82]. Au total, les CAPS sont la résultante de mutations survenant dans un même gène, *NLRP3*, et appartiennent en ce sens à la famille des MAI monogéniques.

Le gène *NLRP3* est localisé sur le chromosome 1q44, sur le bras court du chromosome 1. Il est impliqué dans l'inflammation et l'apoptose. Il se compose de 9 exons et code pour la protéine la cryopyrine, encore dénommée NLRP3 ou NALP3 (*NACHT-, LRR- and PYD-containing protein 3*) ou PYPAF1 (*PYrin-domain-containing aPAF1-like protein 1*) ou CLR1.1 (*Caterpillar-Like Receptor 1.1*) (Figure 7).

La majorité des mutations impliquées dans les CAPS sont des mutations type « faux-sens », c'est-à-dire remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé (Figure 8). Il s'agit de mutations « gain de fonction » : il en résulte une augmentation de l'activité de l'inflammasome NLRP3 aboutissant à production excessive d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18.

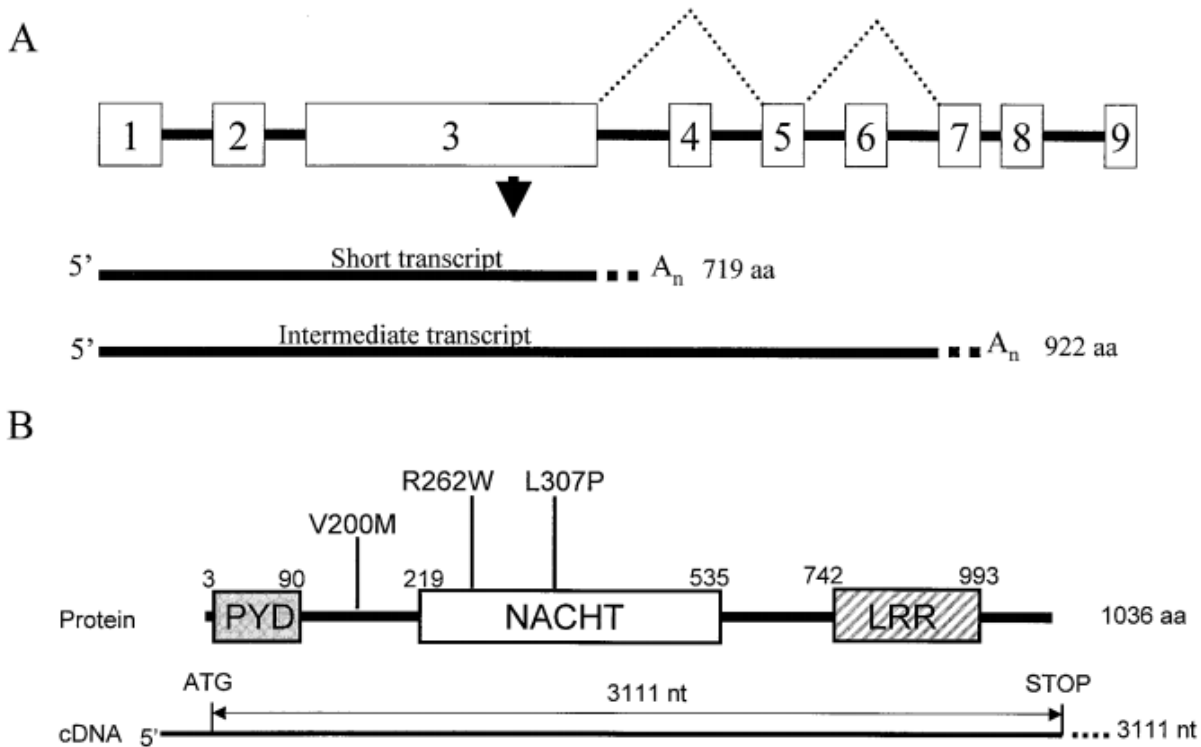
A ce jour, 202 mutations sont décrites ; toutes sont consultables en ligne sur le site dédié aux MAI héréditaires, développé par le CeRéMAIA [197] (Figure 9). La plupart des mutations sont localisées dans l'exon 3 au niveau du domaine NACHT, permettant l'oligomérisation de la cryopyrine (voir détails dans la partie « Physiopathologie des

CAPS »). Ainsi, les recommandations actuelles pour le diagnostic génétique des CAPS préconisent la recherche en première intention de 8 variants, tous présents dans l'exon 3 du gène *NLRP3* (R260W, D303N, L305P, E311K, T348M, L353P, A439V et V198M).

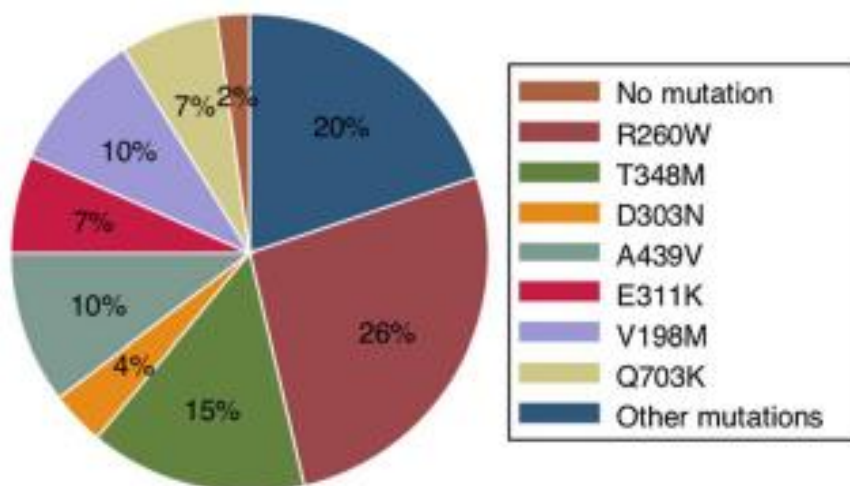
La grande majorité de ces mutations sont des mutations germinales, hétérozygotes, détectées par séquençage conventionnel de Sanger. Dans la cohorte Eurofever, 133 sur 136 CAPS ont une telle mutation [15]. Cependant, force est de constater qu'une telle mutation n'est pas toujours présente [83], retrouvée approximativement dans 50 à 70% des CINCA [84], [85].

Pour expliquer cette absence de mutation germinale dans *NLRP3*, il a été suggéré l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique sous-jacente. Cependant, la comparaison des CINCA avec ou sans mutation germinale ne retrouvait pas de différence quant à la présentation clinique et à la réponse aux traitements [84], [86].

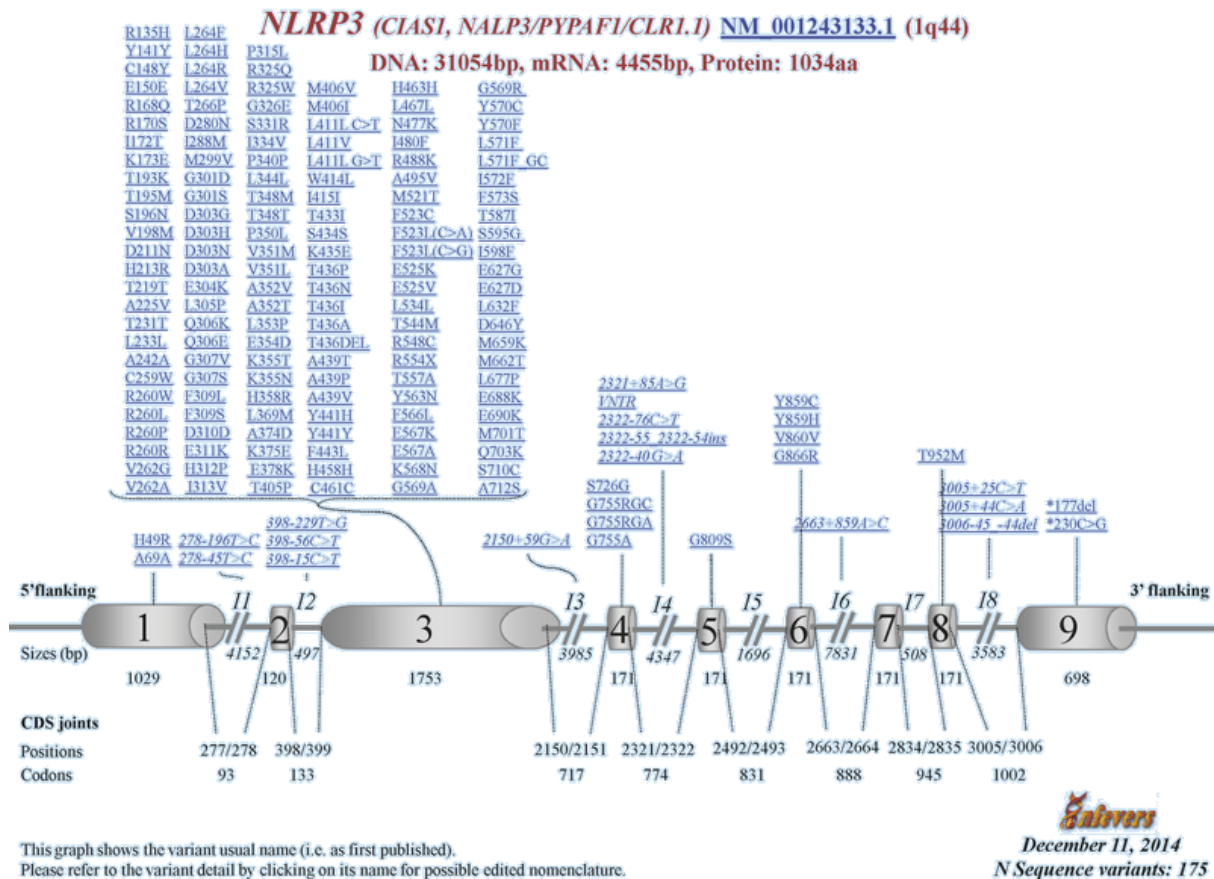
Puis, en 2005, Saito *et al.* ont rapporté le premier CINCA avec mosaïcisme [87] suggérant que ces CINCA sans mutation germinale étaient peut être le fait de ce mécanisme génétique, non détecté par technique conventionnelle de séquençage car confondu dans « le bruit de fond » [88]. En effet, le séquençage de Sanger ne détecte pas l'allèle muté de fréquence inférieure à 20-30% [89]. Depuis, d'autres CAPS avec mosaïcisme ont été décrits (voir partie « maladies auto-inflammatoires et mosaïcisme »).



**Figure 7 : Représentation schématique de la structure du gène *NLRP3*, des transcripts et de la protéine cryopyrine.** Le gène *NLRP3* est composé de 9 exons avec des transcripts de longueur variable : isoforme court codé par les exons 1 à 3 (GenBank AF418985), isoforme intermédiaire codé par les exons 1 à 3, 5, 7 à 9 (GenBank AY092033) et isoforme long (GenBank AF468522). Ce dernier code pour la cryopyrine, protéine de 1036 acides aminés et composée de 3 domaines : un domaine pyrine en N-terminal (PYD), un domaine central NACHT et un domaine C-terminal riche en leucine (LRR) [26].



**Figure 8 : Distribution des mutations génétiques de *NLRP3* dans les cryopyrinopathies : données du registre Eurofever.** Sur 136 CAPS, 133 ont une mutation germinale à l'état hétérozygote et 2 une mutation somatique. La plupart des mutations retrouvées (R260W, T348M, D303N, A439V, E311K, V198M et Q703K) se trouvent dans l'exon 3 du gène *NLRP3* (78%) [15].



**Figure 9 : Représentation schématique de la localisation des mutations connues du gène *NLRP3*.** La plupart des mutations sont localisées au niveau de l'exon 3 codant pour le domaine NACHT de la cryopyrine [197].

### c. Conseil génétique

Comme vu précédemment, la plupart des mutations impliquées dans les CAPS sont germinales, de transmission autosomique dominante. Par conséquent, le risque de transmission verticale à la descendance est de 50%.

Cependant, Jimenez *et al.* décrivent un cas index de MWS avec mutation germinale (p.Thr348Met) dite *de novo* et dont la mère, asymptomatique, était en fait porteuse d'une mosaïque avec une fréquence de l'allèle muté variant de 2.8 à 8.2%, mosaïcisme certainement présent dans les gamètes au vu de la transmission à la descendance [90]. Ce cas souligne donc deux points fondamentaux pour le conseil génétique et l'évaluation du risque de transmission à la descendance :

- S'assurer du caractère *de novo* de la mutation en pratiquant l'analyse génétique des parents ;
- Détecter la présence ou non d'un mosaïcisme dans les cellules reproductrices.

D'autres cas de transmissions verticales de MAI avec mosaïcisme somatique ont été décrits [91]. L'appréciation de la présence de mosaïcisme dans les cellules reproductrices reste complexe ; le calcul de la probabilité de transmission à la descendance également. Ainsi, en consultation de génétique, le risque de « non transmission » à la descendance est probablement à pondérer dans ce type de mutation.

Théoriquement, il n'y pas de risque de transmission dans le cadre de mosaïcisme somatique, les cellules reproductrices étant épargnées.

#### **d. Corrélation génotype / phénotype**

L'étude des mutations semble montrer un certain degré de corrélation génotype-phénotype, sans pouvoir exclure des facteurs externes ou génétiques modelant le phénotype clinique (Tableau 11). Pour preuve, différents phénotypes pour un même variant ont été décrits au sein d'une même famille. De plus, le phénotype est modifié sous anti-IL1.

Nakagawa *et al.* ont comparé les phénotypes de 7 MWS avec mosaïcisme somatique *versus* 41 avec mutation germinale [85]. Comme attendu, l'existence d'un antécédent familial de CAPS est discriminante. Par contre, il n'y a pas de différence portant sur les principaux symptômes (fièvre, rash pseudo-urticarien, les atteintes articulaires, oculaires, neurologiques et la surdité). De façon intéressante, les MWS avec mosaïcisme somatique semblent être symptomatiques plus tardivement, notamment pour l'atteinte auditive; l'incidence des atteintes articulaires semble être majorée alors que le risque d'amylose rénale paraît réduit [85].

**Tableau 11 : Cryopyrinopathies et corrélation génotype / phénotype.** Abréviation : CAPS : *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome*.

<b>Variants génétiques</b>	<b>Phénotypes</b>	<b>Références</b>
<b>R260W</b>	Facteur déclenchant : le froid Antécédents familiaux de CAPS Début des symptômes après 6 mois Absence d'atteinte articulaire	[15] [92]
<b>R260W/ V198M Ou R260W seul</b>	Phénotype et sévérité semblables	[15]
<b>R260/V198/A349V</b>	Amylose AA	[15]
<b>T348M</b>	Début précoce en période néonatale < 6 mois Surdité de perception Evolution chronique Atteinte articulaire	[15] [18] [38] [92]
<b>V198M, E311 K et A439 V</b>	Pas d'atteinte du système nerveux central	[15]
<b>Polymorphisme Q703 K</b>	Phénotype de sévérité intermédiaire Début des symptômes tardifs Pas de manifestation neurologique ou musculo-squelettique Pas de surdité Pas d'antécédent familial de CAPS	[15]

## **F. Physiopathologie des syndromes périodiques associés à la cryopyrine**

Le gène *NLRP3* code pour une protéine, la cryopyrine, dont la fonction principale est la détection de signaux « danger » par la cellule. Elle participe également à l'assemblage d'un complexe multi-protéique intracellulaire, l'inflammasome NLRP3, lui-même essentiel à l'activation des cytokines pro-inflammatoires, IL-1 $\beta$  et IL-18.

Les CAPS sont la conséquence de mutations de la cryopyrine qui détournent alors l'immunité innée de son rôle premier visant à défendre l'hôte. A l'occasion de facteurs déclenchant mineurs (stress, froid), voire de façon constitutive, ces mutations induisent la formation d'un inflammasome hyperactif aboutissant à une production excessive d'IL-1 $\beta$  et IL-18. Les manifestations inflammatoires clinico-biologiques des CAPS en sont la conséquence.



### a. La cryopyrine, détecteur de signaux « danger » : un PRR de type NLR

La cryopyrine est un PRR de type NLR (*NOD-Like Receptors* ou *Nucleotide oligomerization domain/leucine-rich repeat-containing Receptors*). Cette famille de protéines cytosoliques est impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire innée, avec un rôle de « senseur intracellulaire » capable de détecter les signaux dangers, PAMPs ou DAMPs. Les NLRs sont les pendants des « *Toll-like receptors* » (TLR) extracellulaires.

Toutes les protéines NLRs ont un domaine riche en leucine (LRR pour *Leucine Rich Repeat domain*) similaire à celui des TLRs qui fonctionne par la liaison du ligand et un domaine de liaison au noyau (NBD pour *Nucleotide-Binding Domain*).

Cinq sous familles de NLRs sont distinguées selon leur domaine N-terminal [93] :

- Les NLRAs et NLRCs ont un domaine de recrutement des caspases, CARD (pour *Caspase Activation and Recruitment Domain*) ;
- Les NLRBs ont un domaine de répétition inhibiteur des *Baculovirus*, BIR (pour *Baculovirus Inhibitor Domain*) ;
- Les NLRPs ou NALPs (pour *NACHT, LRR and PYD containing proteins*) ont des domaines pyrines, PYD (pour *Pyrin Domain*) ;
- Et les NLRX1s ont un domaine CARD lié à l'X.

Classiquement, les domaines CARD et PYD fonctionnent par des interactions protéines/protéines, essentiellement avec des domaines homotypiques, permettant le recrutement de molécules effectrices impliquées dans la réponse immunitaire innée.

Quant à la cryopyrine, elle appartient à la sous-famille des NLRPs/NALPs. A ce jour, 14 NALPs sont décrits. Ils ont en communs 3 domaines (Figure 7B) :

- Un domaine PYD en N-terminal ;
- Un domaine central NACHT avec NBS (pour *Nucleotide-Binding Site*) : le domaine NACHT comprend 7 motifs distincts dont un site de fixation pour un nucléotide triphosphate ;

- Et un domaine LRR en C-terminal : par lequel se font les interactions entre protéines ou entre protéines et domaines cardiolipidiques.

### **b. La cryopyrine : implication dans l'inflammasome NLRP3**

La cryopyrine est également impliquée dans la formation d'un complexe intracellulaire appelé inflammasome NLRP3 et dont la finalité est l'activation de la pro-caspase 1 en caspase 1, enzyme protéolytique. Cette dernière clive alors la pro-IL-1 $\beta$  (33 kD) en sa forme mature IL-1 $\beta$  active (17 kD) [94] ; il en est de même pour la pro-IL-18.

Un déficit de ce système de régulation conduit à un emballement de la production d'IL-1 $\beta$ /IL-18, responsable des symptômes des CAPS. L'efficacité des anti-IL-1 confirme le rôle central de cette cytokine dans la physiopathologie des CAPS.

## **1. Les inflammasomes**

En 2002, Martinon *et al.* ont montré que l'activation de cellules par le lipopolysaccharide (LPS) induit la formation d'un gros agrégat de protéines, contenant un NLR et la caspase 1 mature, capable de cliver la pro-IL-1 $\beta$  en IL-1 $\beta$  mature et permettant sa libération de la cellule [94]. En raison du rôle pro-inflammatoire de l'IL-1 $\beta$ , ce grand complexe protéique a été nommé inflammasome.

A ce jour, 5 NLRs forment des inflammasomes capables d'activer la caspase 1 pour cliver les précurseurs de l'IL-1 $\beta$  et IL-18 en formes matures: NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRC4 et NLRP 12 [95].

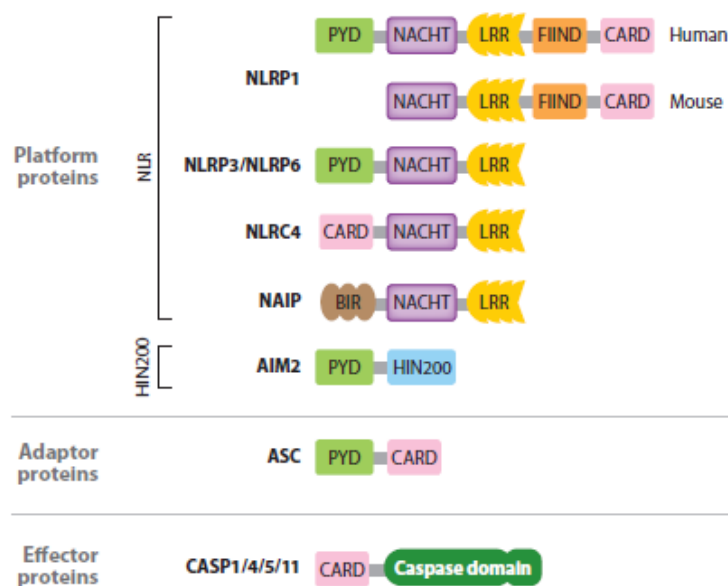
Ces inflammasomes sont le plus souvent tripartite (Figure 10) :

- Un récepteur NLR ;
- Une protéine adaptatrice ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD domain*) ;
- Et une protéine effectrice de la famille des caspases.

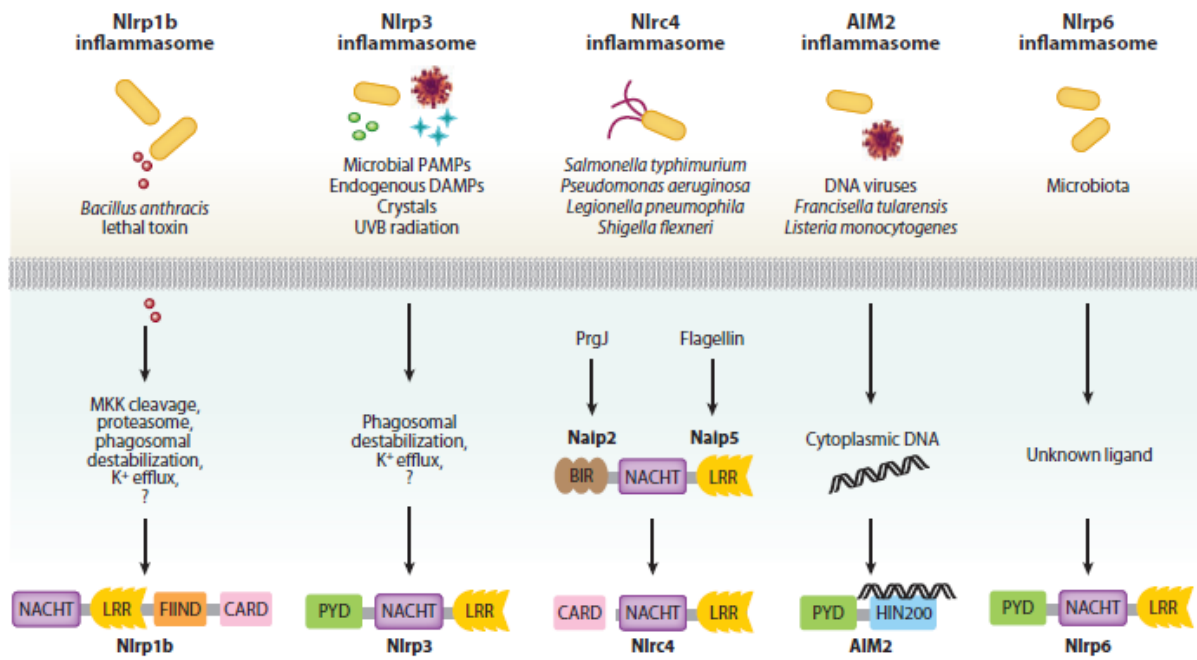
L'assemblage en plateforme multi-protéique requière la détection d'un signal danger par le NLR. Il s'en suit un recrutement des différents partenaires *via* des interactions homotypiques. La protéine adaptatrice ASC possède un domaine PYD et un domaine CARD [96] capable de recruter la pro-caspase 1 *via* une interaction homotypique. Les pro-caspases 1 se dimérisent pour former des tétramères. Ces caspases 1 matures sont alors capables de cliver la pro IL-1 $\beta$  et pro-IL-18 en formes matures, cytokines hautement inflammatoires qui vont initier la réponse inflammatoire [97],[98].

Tous les inflammasomes aboutissent au même processus de production de cytokines pro-inflammatoires. Néanmoins, chaque inflammasome est spécialisé dans la détection de PAMPs et DAMPs spécifiques d'où des mécanismes d'activation propres (Figure 11).

Ces différents inflammasomes peuvent être impliqués dans la physiopathologie de maladies : les inflammasopathies, auxquelles appartiennent les CAPS (Tableau 12).



**Figure 10 : Les inflammasomes : une plateforme multi-protéique.** La majorité des inflammasomes sont construits autour d'un récepteur NLR. AIM2 est la seule protéine connue non NLR capable de former un inflammasome. Elle appartient à la famille HIN-200 et contient un domaine PYD en N terminal. Tous les inflammasomes sont capables de recruter la pro-caspase 1 *via* la protéine adaptatrice ASC par interactions homotypiques PYD : PYD. Seuls le NLRC4 et NLRP1 peuvent la recruter directement par interaction CARD : CARD. L'inflammasome NLRP12 ne figure pas ici. *Abréviations* : AIM2: *Absent In Melanoma 2*; ASC: *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*; BIR: *Baculovirus IAP Repeat*; CARD: *CAspase Recruitment Domain*; CASP: *caspase*; FIIND: *domain with function to find*; LRR: *Leucine-Rich Repeat*; NACHT: *nucleotide-binding and oligomerization domain*; NLR: *Nod-Like Receptor*; PYD: *PYrin Domain* [95].



**Figure 11 : Les inflammasomes et leurs activateurs spécifiques.** NLRP1 est activé par la toxine létale de *Bacillus anthracis* ; NLRP3 par une très grande hétérogénéité d’activateurs tels que les DAMPs, les PAMPs, cristaux, irradiations ; NLRC4 par les flagelles de certaines bactéries ; AIMS2 par l’ADN double brin présent dans le cytosol de cellules infectées par *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes* et par de l’ADN viral ; le ligand de NLRP6 dans le tube digestif reste inconnu [95].

**Tableau 12 : Les inflammasopathies.** Abréviations : AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif ; FCAS2 : Familial Cold Autoinflammatory Syndrome-2 ; PAPA : Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne.

Pathologies	Gène	Protéine	Mode de transmission	Mécanisme	Références
<b>CAPS</b>	<i>NLRP3</i>	NLRP3	AD, <i>de novo</i>	Mutation gain de fonction de l'inflammasome NLRP3 : hyperproduction d'IL-1 $\beta$ et d'IL-18.	[99]
<b>Fièvre méditerranéenne familiale</b>	<i>MEFV</i>	Pyrine	AR	Théorie « gain de fonction »: activation de la caspase 1 de l'inflammasome pyrine	[100]
				Théorie « perte de fonction »: perte du rétrocontrôle négatif de la pyrine mutée sur l'inflammasome NLRP3	[101]
<b>PAPA</b>	<i>PSTPIP1</i>	PSTPIP1	AD	PSTPIP1 mutée active directement l'inflammasome pyrine	[102]
<b>FCAS2</b>	<i>NLRP12</i>	NLRP12	AD	Gain de fonction de l'inflammasome NLRP12	[103]
<b>Syndrome d'activation macrophagique lié à NLRC4</b>	<i>NLRC4</i>	NLRC4	AD	Gain de fonction de l'inflammasome NLRC4 avec activation de la caspase 1	[104]

## 2. L'inflammasome NLRP3

L'inflammasome NLRP3 est l'inflammasome le mieux connu, impliqué dans la physiopathologie des CAPS.

Cet inflammasome est composé de multiples copies de NLRP3, de la protéine adaptatrice ASC, de la protéine Cardinal ou CARD8 (*CAspase Recruitment Domain containing protein 8*) et de la caspase 1.

NLRP3 est exprimée dans les cellules hématopoïétiques. Elle serait peu exprimée dans les lymphocytes, les NK et les éosinophiles ; faiblement dans les neutrophiles et les macrophages. Son expression est très forte dans les cellules dendritiques, les monocytes [105] et les chondrocytes [82]. Les macrophages résidents du système nerveux central, les cellules microgliales expriment également NLRP3 [106]. D'autres cellules l'expriment : les kératinocytes [107], les hépatocytes [108], les cellules épithéliales intestinales, les cellules des îlots de Langerhans du pancréas [109].

L'inflammasome NLRP3 est activé par de nombreux stimuli différents (Figure 12). La liaison d'un ligand au domaine LRR de NLRP3 induit un changement de conformation. Le recrutement des autres partenaires est alors possible, aboutissant *in fine* à la maturation des précurseurs de l'IL-1 $\beta$  et IL-18 en formes matures (Figure 13).

La caspase 1 joue un rôle central cette maturation : les modèles expérimentaux déficients en caspase 1, modèles murin ou cellulaire (macrophages), sont incapables de sécréter ces cytokines [110], [111], [112].

Lamkanfi *et al.* ont récemment montré que l'inflammasome NLRP3 pouvait être activé par un autre mécanisme chez la souris impliquant la caspase 11. Cette caspase est équivalente aux caspases 4 et 5 chez l'homme [113].

La caspase 1 peut être activée selon deux voies (Figure 14) :

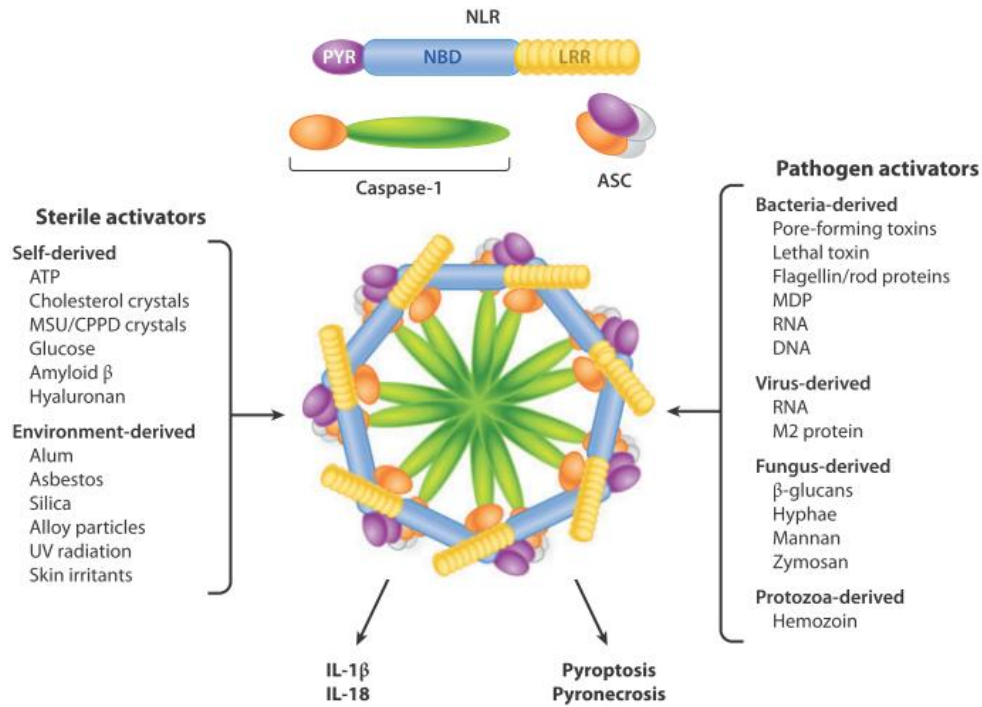
- La voie canonique, indépendante de la caspase 11 ;
- Et la voie non canonique impliquant le rôle essentiel de la caspase 11 dans l'activation de la caspase 1, comme c'est le cas lorsque des macrophages sont infectés par *Escherichia coli*, *Citrobacter rodentium* ou *Vibrio cholerae* [114].

Récemment, il a été montré que l'assemblage de l'inflammasome NLRP3 pouvait aboutir à son relargage hors de la cellule. La plateforme protéique se comporte alors comme un «signal danger» dans le compartiment extracellulaire. A son tour, elle est capable d'induire indirectement l'activation de la caspase 1 et donc d'amplifier la réponse inflammatoire [115].

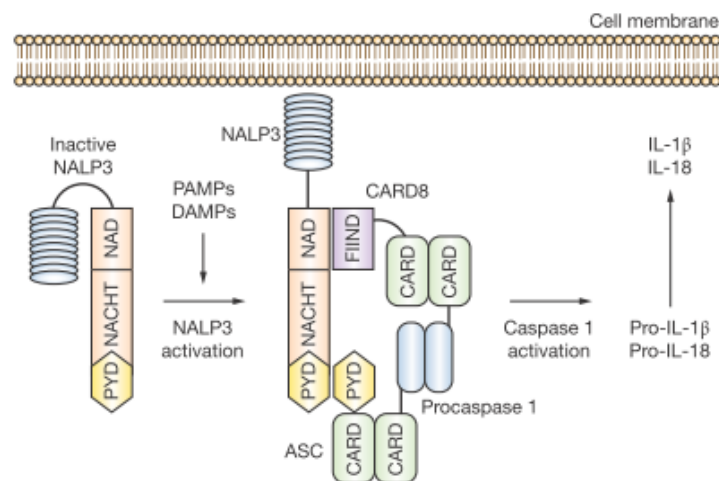
Ainsi, l'activation de l'inflammasome NLRP3 aboutit à la maturation et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'IL-1 $\beta$  et IL-18, mécanisme physiologique permettant le maintien de l'intégrité de l'hôte en réponse à une agression microbienne, à un stress.

Il a été montré que le taux d'IL-1 $\beta$  dans la peau de FCAS était augmenté [116] et que les macrophages de MWS [99] et les monocytes de CINCA [84] sécrétaient spontanément plus d'IL-1 $\beta$  que chez les sujets contrôles. Ainsi, les mutations gain de fonction du gène *NLRP3* des CAPS impliquent la formation d'un inflammasome NLRP3 hyperactif aboutissant à une production excessive d'IL-1 $\beta$ , mécanisme physiopathologique clé responsable de la clinique observée.

D'autres MAI seraient également liées à l'inflammasome NLRP3 en raison de l'efficacité des anti-IL-1 (Tableau 13).

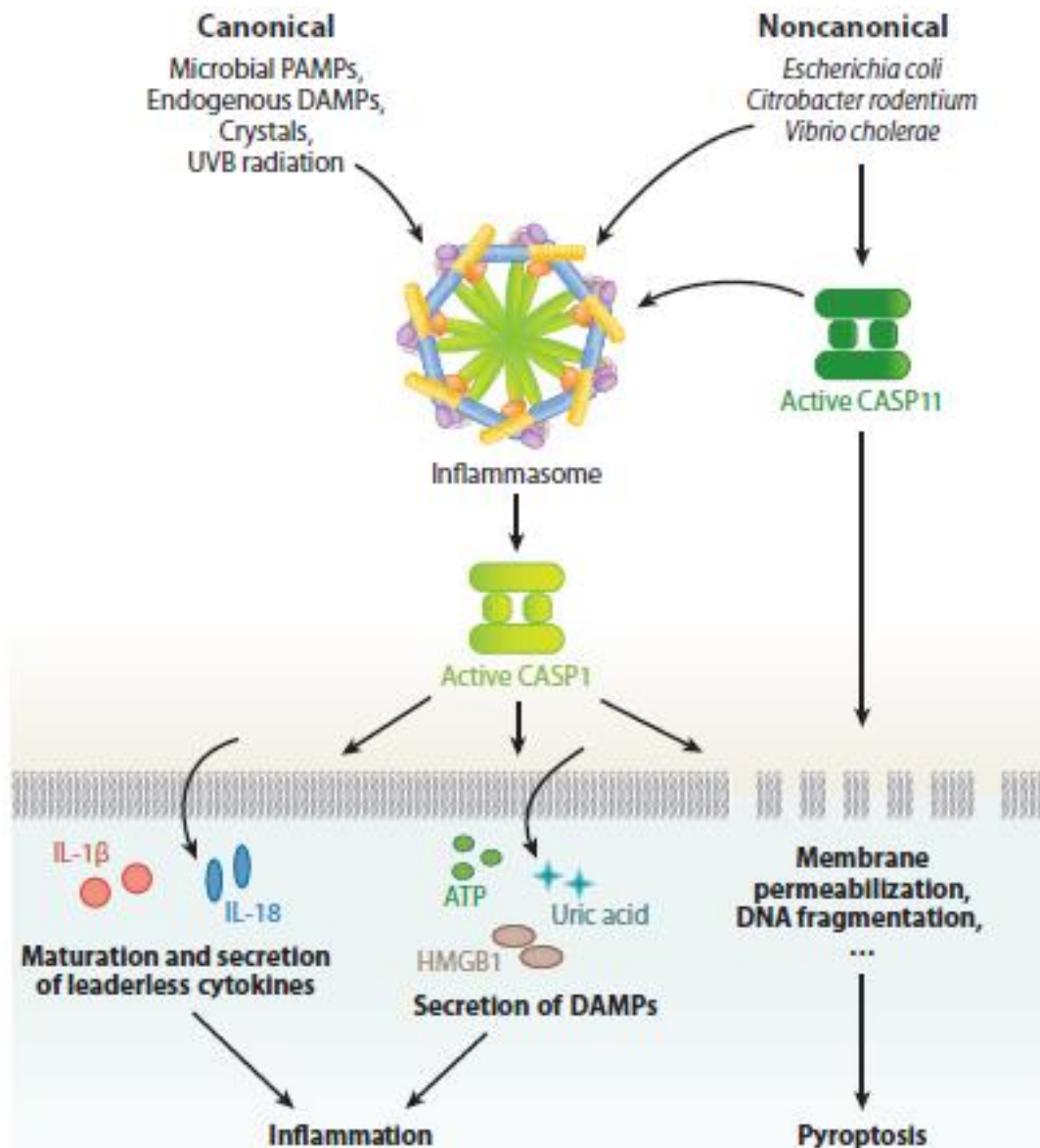


**Figure 12 : L'inflammasome NLRP3 et ses activateurs.** L'assemblage des NLR, ASC et de la caspase 1 *via* des interactions entre domaines homotypiques conduit à la formation d'une structure penta- ou hepta-mérique : l'inflammasome NLRP3. Cet inflammasome est activé par de nombreux stimuli. Sont distinguées 2 catégories d'activateurs: les activateurs stériles (molécules non microbiennes du Soi, les DAMPs, ou de l'environnement) et les activateurs pathogènes (PAMPs issus de bactéries, virus, champignons, protozoaires). L'activation de l'inflammasome NLRP3 aboutit à la maturation et sécrétion des cytokines pro-inflammatoires : interleukines 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et 18 (IL-18) ; dans certains cas, cela aboutit à deux formes inflammatoires de mort programmée : la pyroptose et la pyronecrose, d'où la seconde appellation de l'inflammasome, le pyroptosome [117].



**Figure 13 : L'inflammasome NLRP3.** A l'état de base, la cryopyrine est auto-inhibée. L'interaction entre son domaine riche en leucine et son ligand (PAMPs ou DAMPs) permet un changement de conformation: la cryopyrine est alors activée et capable d'interagir avec ses autres partenaires pour former l'inflammasome NLRP3. Son domaine pyrine (PYD) interagit avec le domaine PYD de l'ASC, petite protéine adaptatrice composée d'un domaine PYD et CARD. C'est par ce dernier que l'ASC interagit avec le domaine CARD de la caspase 1 [117].





**Figure 14 : Les deux voies d'activation de l'inflammasome NLRP3 : canonique et non canonique.** Les cellules stimulées par les PAMPs et DAMPs classiques vont activer la caspase 1 responsable de la sécrétion des interleukines 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et 18 (IL-18) matures : voie d'activation canonique de l'inflammasome NLRP3. *Escherichia coli*, *Citrobacter rodentium*, *Vibrio cholerae* requièrent l'activation de la caspase 1 par la caspase 11 pour aboutir à la sécrétion de ces cytokines : voie d'activation non canonique de l'inflammasome NLRP3 [95].

**Tableau 13 : Maladies auto-inflammatoires vraisemblablement liées à l'inflammasome NLRP3 du fait de l'efficacité des anti-interleukine 1 (anti-IL-1).** Abréviations: AJI: Arthrite Juvénile Idiopathique; DIRA: Deficiency in Interleukin-1 Receptor Antagonist; TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome.

Maladies	Etiologie	Symptômes	Efficacité des anti-IL-1
<b>TRAPS</b>	Mutation gène <i>TNFRSF1A</i>	Fièvre récurrente, douleur abdominale, myalgie, pseudo-cellulite	[118]
<b>AJI systémique Maladie de Still de l'adulte</b>	Inconnue	Fièvre quotidienne avec pics, rash cutané, arthralgie, hépatosplénomégalie	[119]
<b>Polychondrite atrophiante</b>	Inconnue	Chondrite auriculaire, nasale, laryngo-trachéobronchique, arthrite, inflammation oculaire, surdité de perception	[120] [121]
<b>Syndrome de Schnitzler</b>	Inconnue	Rash urticarien, gammopathie monoclonale, > 60 ans	[122]
<b>Syndrome de Sweet</b>	Inconnue	Fièvre, neutrophilie Lésions cutanées érythémateuses douloureuses à la pression (papules, nodules et plaques)	[123]
<b>Maladie de Beçhet</b>	Inconnue	Aptose bipolaire, uvéite	[124] [125]
<b>Syndrome anti-Jo1 ou anti-synthétases</b>	Inconnue	Myopathie inflammatoire, polyarthrite, phénomène de Raynaud, hyperkératose fissuraire, anti-Jo1	[126]
<b>DIRA</b>	Mutation gène <i>IL1RN</i>	Ostéomyélite multifocale, périostite, pustulose, infiltration neutrophilique du derme en histologie	[127]
<b>Syndrome de Majeed</b>	Mutation gène <i>LPIN2</i>	Ostéomyélite multifocale récurrente chronique, anémie dysérythropoïétique congénitale, dermatose neutrophile	[127]

## G. Traitements des syndromes périodiques associés à la cryopyrine

### a. Traitements pharmacologiques

Jusque peu, la prise en charge des CAPS était difficile, les traitements étant limités. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la corticothérapie étaient prescrits *largamano*, avec une bonne efficacité sur la symptomatologie de FCAS ou de MWS mais au prix de traitements prolongés posant le problème d'effets secondaires non acceptables, notamment en population pédiatrique (retard de croissance staturale, prise de poids, ostéoporose cortico-induite). *A fortiori*, ces traitements ne permettaient pas de prévenir les complications à long

terme telles que la surdité ou l'amylose. De plus, ces thérapeutiques sont peu efficaces dans le CINCA. Quelques cas cliniques sont décrits dans la littérature autour de l'essai de colchicine, du méthotrexate, de la ciclosporine, du thalidomide et d'anti-TNF $\alpha$  avec des efficacités très variables.

Grâce à la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des CAPS, de nouvelles thérapeutiques ont émergé, ciblant l'IL-1 $\beta$ . Le rôle central de cette cytokine s'est vu confirmé par l'efficacité spectaculaire des anti-IL-1 sur la symptomatologie clinique et l'inflammation sanguine. A ce jour, les « anti-IL-1 » ou antagonistes du récepteur de l'IL-1 $\beta$  sont la pierre angulaire du traitement des CAPS, ayant révolutionné leur prise en charge et pronostic. Leur efficacité est d'autant plus probante qu'ils sont introduits tôt, avant la présence de lésions irréversibles. Etablir le diagnostic de CAPS précocement est donc primordial.

Trois thérapeutiques sont disponibles : l'anakinra, le canakinumab et le rinolcept. Ces 3 molécules permettent une amélioration clinico-biologique, une amélioration de qualité de vie des patients CAPS et une réduction considérable de la morbidité, notamment dans les phénotypes sévères de MWS et de CINCA.

## **1. anakinra**

Il s'agit du premier traitement par anti-IL-1 utilisé dans les CAPS (Tableau 14).

### ***Pharmacodynamie***

L'anakinra est une molécule recombinante humaine non glycosylée, analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$  (IL1-Ra) de courte durée d'action. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif bloquant la liaison de l'interleukine 1 (IL-1) à son récepteur (IL-1 récepteur de type1) [127].

## ***Principales études***

Basé sur le rôle clé de l'IL-1 $\beta$  dans les CAPS [84], son efficacité remarquable a été montrée la première fois en 2003 chez deux adultes MWS avec syndrome néphrotique secondaire à une amylose AA. Chaque patient recevait quotidiennement 100 mg d'anakinra en sous-cutanée, schéma recommandé dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité clinico-biologique a été spectaculaire avec amendement des symptômes (fièvre, rash, conjonctivite, arthralgies) dans les heures suivant la première injection, normalisation de la SAA en 3 jours et nette diminution de la protéinurie. La négativité des paramètres biologiques a été durable sur les 6 mois de suivi [128].

L'efficacité spectaculaire de ce traitement a été confirmée par la suite par d'autres cases reports et séries [116], [129], [130], [131], [66], [132], [133], [46].

Goldbach-Mansky *et al.* rapportent une étude prospective sur 18 CINCA, âgés entre 4 et 32 ans, présentant au moins 2 signes parmi un rash cutané, une atteinte du système nerveux central (surdité de perception, méningite chronique aseptique ou œdème papillaire) et/ou une arthropathie radiologique (hypertrophie épiphysaire des grosses articulations ou des genoux). Tous avaient une atteinte du système nerveux central. L'anakinra était instauré à 1-2 mg/kg/j. Trois jours après, il y avait un amendement du rash et de la conjonctivite ; un mois après, une diminution du syndrome inflammatoire biologique (VS, SAA, CRP) et ce de façon durable jusqu'aux 6 mois de suivi. Après 3 mois de suivi, 8 CINCA étaient en rémission clinique ; tous l'étaient à 6 mois [66].

Dans une seconde étude, rétrospective, de 22 CAPS avec mutation du gène *NLRP3*, 15 recevaient de l'anakinra initialement à 100 mg/j en sous-cutanée. Il était observé une disparition de la fièvre et du rash dans les 12 heures suivant la première injection et une

normalisation de la CRP et de la SAA en 1 semaine [64]. Kuemmerle-Deschner *et al.* rapportent des résultats similaires sur une série de 12 MWS sévères [66].

Il n'y a pas d'efficacité de cette molécule sur l'arthropathie hypertrophiante qui semble évoluer pour son propre compte [134], [132], [135].

L'efficacité de l'anakinra sur l'atteinte du système nerveux central semble plus marquée que celle du canakinumab, probablement du fait de son passage dans le liquide céphalo-rachidien (franchissement de la barrière leptoméningée).

### ***Pharmacocinétique***

Du fait de la demi-vie courte de l'anakinra (4-6 heures), les symptômes réapparaissent rapidement à son arrêt et ce de façon constante. Par conséquent, les injections doivent être quotidiennes.

### ***Posologie***

La posologie dépend de la sévérité du phénotype et des atteintes d'organes. Des posologies jusqu'à 10 mg/kg/jour ont parfois été nécessaires [132], [136].

### ***Efficacité***

La sureté et l'efficacité de l'anakinra sont satisfaisantes sur le long terme.

Kullenberg *et al.* rapportent 43 CAPS sévères (36 âgés de 8 mois à 18 ans) avec une réponse clinico-biologique dans les 10 jours, maintenue pendant les 5 ans de traitement [137].

Neven *et al.* rapportent une série de 10 CINCA âgés de 3 mois à 20 ans, suivis entre 26 et 42 mois, où l'anakinra était efficace sur les symptômes dont l'atteinte neurologique. L'anakinra est efficace à 1-3 mg/kg/j pour le contrôle du CINCA ; des posologies plus importantes à 6-10 mg/kg/j sont parfois nécessaires, surtout en période néonatale et pour le contrôle de l'œdème papillaire. L'inflammation résiduelle du système nerveux central et la

surdité de perception persistaient dans certains cas, surtout si les délais diagnostiques et d'instauration du traitement étaient importants. L'amylose rénale était stabilisée, il n'y avait pas de nouvelles lésions. Un cas de régression complète [132]. Ces données ont été confirmées par Sibley *et al.* (26 CINCA suivis sur 36 mois et 60 mois) [136].

Plusieurs études rapportent l'efficacité de l'anakinra sur la surdité [138], [139], [133], [66], [136], [46], [140], [54], [141], avec une amélioration des lésions de la cochlée en IRM [86] ; sur l'atteinte ophtalmologique [136], [142], [143] ; sur l'hypofertilité [54] ; sur l'atteinte rénale [144], [145], [64] ; sur l'hypertension intracrânienne [141].

Par ailleurs, l'anakinra permet une nette amélioration de la qualité de vie globale des CAPS [146], [147].

Deux cas cliniques relatent une diminution de chondroblastome sous anakinra [148], [147].

### ***Evénements indésirables***

La tolérance de l'anakinra est globalement bonne, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Les événements indésirables sont peu nombreux (0.8/patient/an) et pour l'essentiel en lien avec des symptômes de CAPS (céphalée, arthralgie) [137].

Les principaux événements indésirables « vrais » ont lieu au cours du premier mois de traitement, en particulier pour les réactions au point d'injection (44%) : érythème, douleur (survenue dans les 2 semaines de traitement). Ces réactions sont spontanément résolutives en 4 à 6 semaines [86].

Le taux d'événements indésirables diminue avec le temps et est sans lien avec la dose reçue [137].

Une étude prospective ouverte américaine sur 43 CAPS traités par anakinra pendant 5 ans (soit une exposition totale à l'anakinra de 159.8 années-patient) rapporte un taux

d'évènements indésirables essentiellement bénins (86%). 32.6% (14 patients) ont signalé 24 évènements graves, essentiellement d'origine infectieuse (pneumopathie, gastro-entérite avec une fréquence estimée à 0.1/an, une seule interruption de traitement en cours d'infection). Onze évènements graves chez 4 CAPS (9.3%) ont été considérés imputables à l'anakinra. Pour ces derniers, il n'y a pas eu lieu d'interrompre le traitement. Deux patients ont présenté des neutropénies, non profondes, spontanément résolutive sous traitement [137].

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves, pas de décès [135], [64].

A la suite de cette étude, l'anakinra a été autorisé en Europe et aux Etats-Unis [149].

## **2. canakinumab**

### ***Pharmacodynamie***

Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-1, totalement humanisé, d'isotype IgG1/κ (protéine chimérique comprenant le domaine extracellulaire du récepteur de l'IL-1 attaché à une immunoglobuline G humaine) [127]. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif direct avec le récepteur de l'IL-1 de type 1. Il s'agit d'un médicament orphelin et d'exception, de prescription hospitalière (Tableau 14).

### ***Principales études***

En 2009, Lachmann *et al.* rapportent une étude randomisée en double aveugle contrôlée canakinumab *versus* placebo de 48 semaines incluant 35 CAPS (31 MWS et 4 CINCA), enfants et adultes [150]. L'étude était en 3 étapes. A l'étape 1, les patients recevaient en ouvert 150 mg de canakinumab en sous-cutané ou 2 mg/kg pour les moins de 40 kg : 97% étaient en rémission (34/35 patients). A l'étape 2, les patients en rémission à l'étape 1 étaient randomisés et recevaient soit du canakinumab 150 mg/8 semaines, soit un placebo sur 24 semaines. Aucun patient dans le bras canakinumab n'a présenté de rechute sous traitement (*versus* 81% dans le bras placebo) ; tous ont normalisé leur CRP et SAA alors que ces paramètres ont augmentés dans le bras placebo. A la dernière étape, les patients en fin d'étape

2 ou ceux avec rechute recevaient 2 doses supplémentaires de canakinumab en ouvert (16 semaines) : 97% étaient en rémission clinique. La tolérance du canakinumab est bonne [150].

A la suite de cette étude, le canakinumab a été autorisé en Europe et aux Etats-Unis [149].

En 2011, Kuemmerle-Deschner *et al.* rapportent une cohorte conséquente de 166 CAPS, adultes et pédiatriques, suivis sur 2 ans (étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo) avec une meilleure efficacité du canakinumab : rémission complète clinico-biologique pour 97% des CAPS, 78% à 8 jours ; les autres rémissions sont obtenues dans les 21 jours. Les doses ont été augmentées chez 24% des CAPS pour aboutir à cette rémission (augmentation des posologies, réduction de l'intervalle entre 2 injections) [151].

Tout comme l'anakinra, il y a un vrai intérêt à débiter tôt le canakinumab pour éviter la survenue de complications [70].

### ***Pharmacocinétique***

Le canakinumab est un anti-IL1 de longue durée d'action (28-30 jours). Par conséquent, il est administré toutes les 4 à 8 semaines.

### ***Posologie***

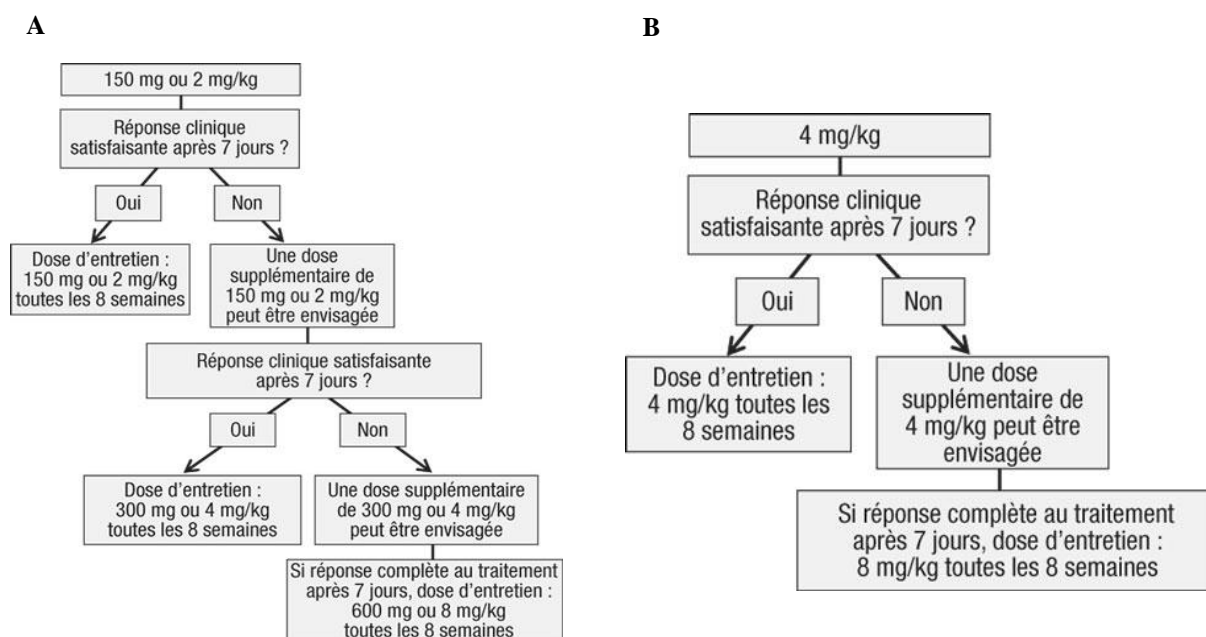
Les posologies nécessaires pour obtenir une rémission clinique et biologique oscillent entre 8 mg/kg toutes les 4 à 8 semaines [151].

Sur une série de 68 CAPS, 53% sont en rémission aux posologies standards (150 mg chez l'adulte ou 2 mg/kg chez les moins de 40 kg toutes les 8 semaines en sous-cutané). Pour obtenir une réponse clinique, ces posologies doivent être augmentées jusqu'à 4 fois notamment dans les phénotypes sévères (CINCA) et en population pédiatrique (56% d'augmentation chez l'enfant *versus* 22% chez l'adulte) [12].

Certains auteurs préconisent une augmentation de posologie dictée par la sévérité du phénotype plutôt que par l'âge du patient [151], [152].



Les recommandations actuelles françaises sont présentées dans la figure 15.



**Figure 15 : Schéma thérapeutique des CAPS sous canakinumab.** Adultes et enfants atteints de CAPS âgés  $\geq 4$  ans et pesant  $\geq 15$  kg (A). Enfants atteints de CAPS âgés de 2 à  $< 4$  ans ou enfants âgés  $\geq 4$  ans et pesant  $\geq 7.5$  kg et  $< 15$  kg (B) [198].

### *Efficacité*

Plusieurs études de phase III soulignent l'efficacité, la tolérance et la sûreté du canakinumab sur le long terme [153], [154], [155], [156].

Le taux de rémission complète sous canakinumab est de 72%, moins important pour les phénotypes sévères (14%) que pour les phénotypes intermédiaires (79%) [12]. Ces données ont été confirmées sur plusieurs séries [152], [150].

Le canakinumab a également montré son efficacité sur l'atteinte ophtalmologique [157], [158].

L'amélioration de la qualité de vie des CAPS sous canakinumab est majeure [149], [159], [151], [12]. L'étude ENVOL qui reprend une large cohorte française de 68 CAPS (dont 15 enfants) note une amélioration de la santé physique/mentale et de la vie sociale dans son ensemble [160].

### ***Evènements indésirables***

Les évènements indésirables les plus fréquents sont les infections, en particulier des voies aériennes supérieures [161], [150]. La majorité des patients n'ont pas de réaction au point d'injection (92%) ; en cas de réaction, elles ne sont jamais sévères [161], [151].

### **3. rinolcept**

#### ***Pharmacodynamie***

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-IL-1 de longue durée d'action, récepteur recombinant soluble humanisé de l'IL-1 $\beta$ , médicament orphelin [127] (Tableau 14).

#### ***Etudes principales***

En 2008, Goldbach-Mansky *et al.* montrent l'efficacité et la bonne tolérance du rinolcept dans une étude pilote de 2 ans, ouverte, sur 5 adultes FCAS : amélioration des symptômes quelques jours après la première injection et nette diminution de la CRP et SAA, d'autant plus marquées que la posologie de rinolcept est importante [162].

Ces données sont confirmées dans 2 études pilotes séquentielles de phase III, randomisées en double aveugle, contrôlées, rinolcept (160 mg/semaine) *versus* placebo. Parmi 47 adultes inclus (FCAS et MWS), 84% présentaient une nette amélioration clinique *versus* 13% dans le groupe placebo, avec une normalisation complète de la CRP et SAA [163].

#### ***Pharmacocinétique***

Le rinolcept a une durée de vie intermédiaire de 6-7 jours. Par conséquent, les injections sont hebdomadaires.

## ***Posologie***

Le schéma chez l'adulte est le suivant: la première injection est de 160 mg X 2 puis les suivantes sont de 160 mg/semaine.

Chez l'enfant : la première injection est de 4.4 mg/kg (max 320 mg) puis les suivantes sont de 2.2 mg/kg/semaine (max 160 mg).

## ***Efficacité***

Faisant suite aux 2 études pilotes [163], une étude ouverte confirme l'efficacité et la tolérance du rinolcept sur le long terme. Au total, 101 CAPS (95 FCAS, 3 MWS et 3 FCAS/MWS) inclus et suivis jusqu'à la 96<sup>ième</sup> semaine de traitement (adulte : 160 mg/semaine, enfants : 2.2 mg/kg/semaine max 160 mg/semaine). L'âge moyen était de 43.6 (12-80) ans, avec 8 adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les symptômes cliniques sont largement amendés sous rinolcept, normalisation de la CRP et SAA et très bonne tolérance du produit [164].

## ***Evénements indésirables***

L'évènement indésirable le plus fréquent était la réaction au point d'injection (36-48%) suivi par les infections, essentiellement des voies respiratoires (2-26%) [163], [164]. Un décès recensé par méningite à pneumocoque sous rinolcept dans l'étude américaine [163].

Des anticorps anti-rinolcept ont été mis en évidence chez 24% CAPS. Leurs rôles dans l'inefficacité potentielle de la biothérapie restent à définir : il n'y a pas eu de répercussion sur l'efficacité ni la tolérance de la thérapeutique sur le long terme [164].

**Tableau 14 : Principales caractéristiques des anti-IL-1 disponibles sur le marché pour le traitement des cryopyrinopathies (CAPS).** Seuls l'anakinra et le canakinumab sont disponibles en France. *Abréviations : AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique ; CINCA : syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire ; FCAS : Urticair Familiale au Froid ; FMF: Fièvre Méditerranéenne Familiale ; HIDS/MKD : Syndrome Hyper-IgD, Déficit en Mévalonate Kinase; IL : Interleukine ; MTX : Méthotrexate ; MWS : Syndrome de Muckle-Wells; P : Poids ; TRAPS : TNF Receptor Associated Periodic Syndrome.*

	<b>anakinra</b>	<b>canakinumab</b>	<b>rinolcept</b>
<b>Nom commercial</b>	Kineret ®	Ilaris ®	Arcalyst ®
<b>Formes et présentation</b>	Solution injectable Seringue pré-remplie 100 mg/0.67 ml	Poudre et solvant 150 mg/flacon	Indisponible en France
<b>Mode d'administration</b>	Sous-cutanée Tous les jours	Sous-cutanée Toutes les 8 semaines	Sous-cutanée Toutes les semaines
<b>Indications (AMM)</b>	Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte en association au MTX, en cas de réponse clinique insuffisante sous MTX seul  CAPS à partir de 8 mois >10 kg	Fièvres périodiques auto-inflammatoires chez les > 2 ans : CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF Maladie de Still de l'adulte AJI systémique > 2 ans (traitement de seconde ligne) Goutte (traitement de seconde ligne)	FCAS et MWS aux USA et en Europe
<b>Posologies</b>	* Dose d'attaque (mg/kg/j) : 1-2  * Dose d'entretien (mg/kg/j) : A adapter à la réponse clinique  FCAS/MWS léger : 1-2 MWS sévère/CINCA : 3-4 jusqu'à 8	<u>≥ 4 ans :</u> 150 mg si P > 40 kg ; 2 mg/kg si P = 15-40 kg ; 4 mg/kg si P = 7.5-15 kg.  <u>Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :</u> 4 mg/kg si P > 7.5 kg.	*Adulte : S0 = 160 mg X 2 puis 160 mg/semaine  *Enfant > 12ans: S0 = 4.4 mg/kg (max 320 mg) puis 2.2 mg/kg/semaine (max 160 mg)
<b>Pharmacodynamie</b>	Neutralisation de l'activité de l'IL-1 $\alpha$ et IL-1 $\beta$ par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I	Liaison de haute affinité à l'IL-1 $\beta$ et neutralisation de son activité en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 $\beta$ et la synthèse de médiateurs inflammatoires	Neutralisation de l'activité de l'IL-1 $\alpha$ et IL-1 $\beta$
<b>Pharmacocinétique</b>	Concentration sérique maximale 3-7 h post injection Demi-vie courte (4-6 h)	Concentration sérique maximale 7 jours post injection Demi-vie longue (28-30 j)	Demi-vie intermédiaire (26 j)
<b>Principaux évènements indésirables</b>	Réaction/douleur au point d'injection Infections	Réaction/douleur au point d'injection Infections	Réaction/douleur au point d'injection Infections
<b>Durée de conservation</b>	3 ans	3 ans	
<b>Condition de conservation</b>	Réfrigérateur 2-8°C A l'abri de la lumière	Réfrigérateur 2-8°C A l'abri de la lumière	

## **b. Traitements non pharmacologiques**

Les traitements non pharmacologiques font partie intégrante de la prise en charge des CAPS [165]. Ils doivent être adaptés pour chaque patient : kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité, chirurgie oculaire, prothèses auditives, prise en charge de stérilité, ...

Par ailleurs, comme dans toutes les maladies chroniques, une bonne prise en charge passe par l'éducation thérapeutique du patient (acquisition de connaissances et compétences sur sa maladie, son traitement, la gestion du quotidien, famille...). La reconnaissance des facteurs déclenchant des crises et les stratégies d'évitement sont essentielles. Le soutien psychologique du patient doit être facilité.

## **c. Vaccinations des syndromes périodiques associés à la cryopyrine sous anti-**

### **IL-1**

Les recommandations EULAR recommandent les vaccinations contre le tétanos, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* dans les fièvres auto-inflammatoires sous immunosuppresseurs [166].

Les CAPS sous canakinumab, vaccinés selon le calendrier vaccinal recommandé, hors vaccins vivants, ont tous développé un taux d'anticorps protecteurs [151].

Il a été décrit une série de 7 CAPS avec réactions inflammatoires locales et systémiques post vaccination anti- *Streptococcus pneumoniae* [167]. La sécurité de cette vaccination est également discutée dans  $\beta$ -CONFIDENT (*Clinical Outcomes and Safety Registry study of Ilaris patients*), registre prospectif observationnel des CAPS sous canakinumab. 68 patients ont bénéficiés de 159 vaccins, dont 19 anti- *Streptococcus pneumoniae*, 107 anti- *Haemophilus influenzae* et 12 anti- *Clostridium tetani* avec respectivement 70%, 7% et 17% de réactions vaccinales. Les effets secondaires graves étaient tous survenus après une vaccination anti- *Streptococcus pneumoniae* (n=5) et pour 2 d'entre eux il y a eu réaction inflammatoire locale et systémique avec poussée de CAPS. Il semblerait que le vaccin anti- *Streptococcus pneumoniae* pourrait être un « trigger » de poussée de CAPS [168].

## **d. Perspectives thérapeutiques**

### **1. Autres anti IL-1**

Le gévokinumab ou Xoma 052 est un anticorps monoclonal anti-IL1 $\beta$  de demi-vie longue (23 jours). Il reconnaît un épitope de l'IL-1 $\beta$  différent du canakinumab et représente donc une alternative thérapeutique [169]. Il est en cours d'essai thérapeutique dans les FCAS, MWS et la maladie de Behçet aux Etats-Unis (références ClinicalTrials.gov NCT01211977). Cette molécule n'a pas encore d'AMM dans ces différentes indications [170].

Une étude de phase II coréenne est actuellement terminée et visait à étudier l'efficacité, la sûreté et la pharmacocinétique d'un anticorps humain anti-récepteur de l'IL-1 (GX P4; GX-P4 ; Genexine; HL2351) ; les données ne sont pas disponibles à ce jour (références ClinicalTrial.gov NCT02853084).

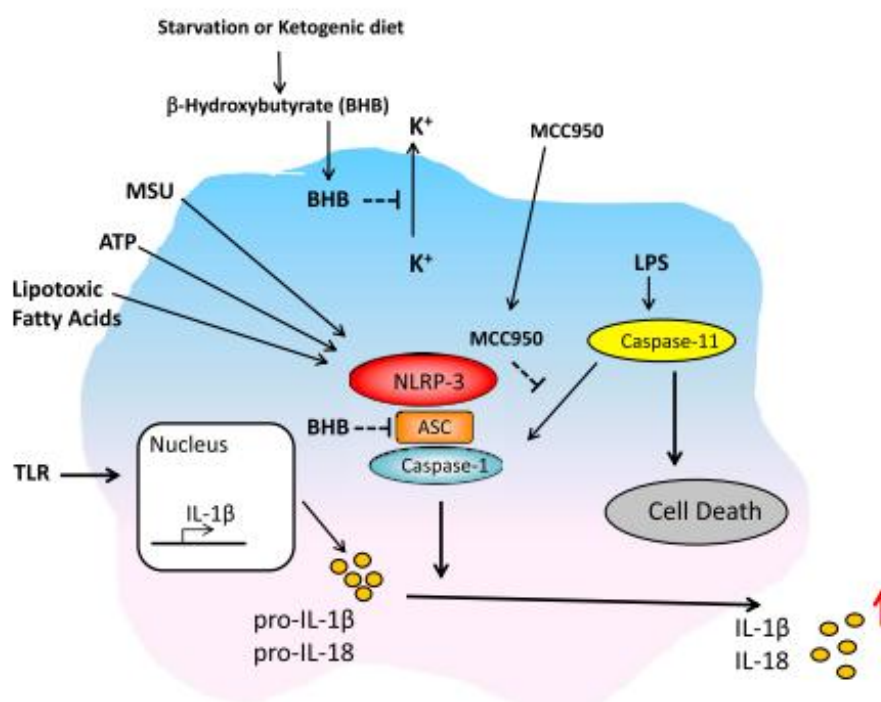
P2D7KK est un anticorps monoclonal humanisé type IgG. Il partage le même mécanisme d'action que le canakinumab mais avec une plus haute affinité et une neutralisation de l'IL-1 $\beta$  (11 fois plus importante) [171]. Il n'y a encore pas eu d'essai chez l'homme mais son efficacité dans 3 modèles animaux de maladies inflammatoires en fait une alternative thérapeutique prometteuse pour le futur.

### **2. Les « anti-NLRP3 »**

MCC950 est un peptide inhibiteur de NLRP3 prometteur (Figure 17). Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et spécifique de l'inflammasome NLRP3, bloquant sa voie d'activation canonique et non canonique. Les études *in vivo* montrent une diminution du taux d'IL-1 $\beta$  et de morbi-mortalité néonatale sur un modèle animal de MWS létal. *Ex vivo*, cette molécule a été testée sur des cellules mononucléées du sang périphérique de 4 MWS stimulés par du LPS (activateur connu de l'inflammasome NLRP3) : il n'y a pas de conversion de la pro-caspase 1 et de la pro-IL-1 $\beta$  en formes actives [172].

Le  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB), forme ionisée de l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique, est le corps cétonique le plus abondant du corps. Il s'agit également d'un inhibiteur de NLRP3 (évite l'efflux de potassium, diminue l'oligomérisation de la protéine ASC) (Figure 16). Youm *et al.* ont montré que le BHB réduit la production d'IL-18 et IL-1 $\beta$  dans les monocytes humains et atténue la sécrétion de ces deux cytokines dans les modèles de souris FCAS et MWS [173]. Les effets anti-inflammatoires des régimes hypocalorique et cétogène sont probablement à mettre en lien avec les effets inhibiteurs du BHB sur NLRP3 (augmentation du taux de BHB lors de ces régimes) [174].

D'autres inhibiteurs potentiels de NLRP3 sont présentés dans la figure 17.



**Figure 16 : Schématisation du mécanisme d'action du  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB) et du peptide MCC950 sur l'inflammasome NLRP3.** L'inflammasome NLRP3 est activé par différents activateurs : cristaux d'acide urique (MSU), de l'ATP, des acides gras. Sous l'effet de la caspase 1, la pro-IL-1 $\beta$  et la pro-IL-18 mûrissent en cytokines actives. L'efflux de potassium ( $K^+$ ) est nécessaire. Le BHB inhibe cet efflux. Le BHB et le MCC950 inhibent l'oligomérisation d'ASC. Le BHB n'est actif que sur la caspase 1 ; le MCC950 sur la caspase 1 et la caspase 11 (activation de NLRP3 chez la souris) [175].

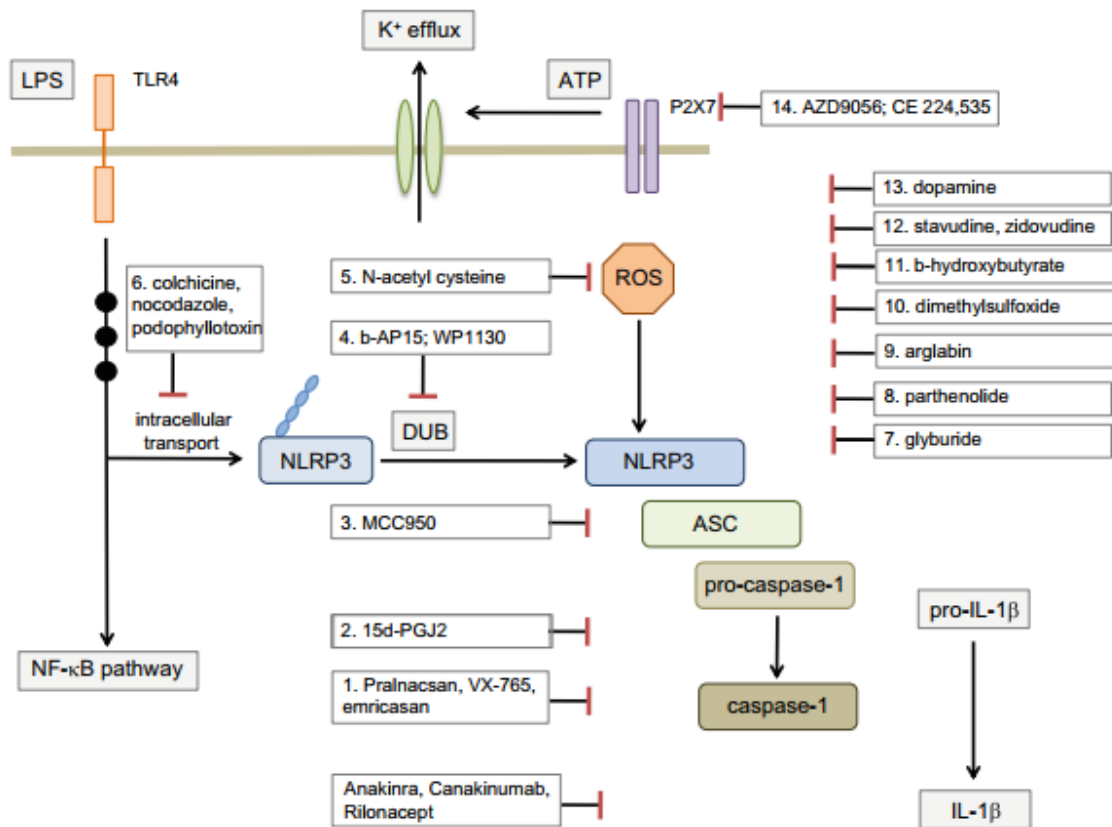


Figure 17 : Les potentiels inhibiteurs de l'inflammasome NLRP3 [176].



# MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET MOSAÏCISME

## I. CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE

### A. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine et mosaïcisme de *NLRP3*

Comme souligné plus haut, un certain nombre de CAPS ont été initialement décrits négatifs pour une mutation germinale de *NLRP3*. Parmi ces derniers, certains sont le fait d'un mosaïcisme. Nous reprenons ici l'ensemble des CAPS avec mosaïcisme décrits dans la littérature.

Le premier CAPS avec mosaïcisme a été décrit en 2005 [87] : il s'agit de la première description d'une MAI avec mosaïcisme. Il s'agit d'un CINCA de 15 ans avec mutation *de novo* c.1709A>G (p.Tyr750Cys) retrouvée dans l'exon 3 de *NLRP3*. La fréquence de l'allèle muté dans le sang est de 16.7% correspondant à 33% des cellules sanguines mutées. Cette mutation avait été décrite à type de mutation germinale dans 4 CINCA de phénotypes sévères avec retard mental et épilepsie [177], [84], [178], [179]. Cet adolescent présente quant à lui un phénotype intermédiaire sans atteinte neurologique mais avec arthropathie hypertrophiante. Les tests fonctionnels avaient mis en évidence que les monocytes avec mosaïcisme exposés au LPS mourraient par nécrose. En purifiant de tels monocytes morts, la même équipe a mis en évidence un mosaïcisme chez 4 CAPS japonais (3 CINCA et 1 MWS) [107], [180]. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 15.

En 2011, une étude internationale reprenant 26 CINCA sans mutation germinale retrouvait un mosaïcisme pour 18 d'entre eux avec une fréquence de l'allèle muté de 4.2 à 35.8% [177]. En comparaison avec les mêmes mutations germinales, il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge de début de la maladie, les manifestations cutanées, articulaires

et la réponse aux anti-IL-1 ; l'atteinte neurologique était moins sévère ; il n'y avait pas de retard mental [177], [88].

Omoyinmi *et al.* ont rapporté le premier CINCA avec mosaïcisme mis en évidence par « *whole-exome-sequencing* » : c.1968C>A (p.Phe566Leu) avec une fréquence de l'allèle muté à 14.5% [181]. A la différence des 2 autres CINCA avec une telle mutation décrits par Tanaka *et al.* (fréquence de l'allèle mutée à 11.5 et 14.5%) [177], le phénotype est sévère (dysplasie corticale avec épilepsie, retard de développement psychomoteur, arthropathie hypertrophiante).

La pertinence du mosaïcisme dans la physiopathologie des autres phénotypes de CAPS a également été étayée. Outre le MWS décrit par Saito en 2008 [180], Nakagawa *et al.* rapportent un mosaïcisme chez 7/56 MWS [85]. En comparaison des MWS avec mutations germinales, les MWS avec mosaïcisme sont de début plus tardif, la surdité de perception est tardive, l'incidence de l'atteinte articulaire est augmentée alors qu'elle est moindre pour l'amylose AA ; il n'y a pas de différence significative concernant la fièvre, le rash urticarien, l'atteinte neurologique et ophtalmologique. La réponse aux anti-IL1 est bonne sauf pour le déficit auditif qui ne récupère pas.

De façon intéressante, 2 MWS avec même mosaïcisme restreint à la lignée myéloïde sont décrits [182], [183], tout comme les syndromes de Schnitzler avec mosaïcisme [184]. Ils partagent un début tardif à l'âge adulte, un phénotype intermédiaire, l'absence d'amylose AA et une bonne réponse aux anti-IL-1. Un des MWS a présenté des rashes urticariens isolés dans l'enfance ayant cédé à la puberté [182].

De l'ensemble de ces mosaïcismes décrits, il ressort des « points chauds » : acides aminés 303, 355, 567 ou régions 303-307, 433-439, 566-570 [85].

**Tableau 15 : Principales caractéristiques des cryopyrinopathies avec mosaïcisme décrites par Saito *et al.* Abréviations : CINCA : syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire ; MWS : Syndrome de Muckle-Wells [180].**

Phénotypes	Sexe	Age à l'examen clinique	Mutation	Fréquence de l'allèle muté (%)	Principales caractéristiques
CINCA	Femme	18 ans	c.790 C>T p.Leu264Phe	4.3-19.4	Méningite chronique Pas de retard mental Rash
CINCA	Homme	27 ans	c.919G>A p.Gly307Ser	2.6-11.1	Pas de retard mental Rash Arthrite Raideur articulaire
CINCA	Homme	15 ans	c.1709A>G p.Tyr750Cys	12	Méningite chronique Rash Arthrite Raideur articulaire
MWS	Femme	11 ans	c.1699G>A p.Glu567Lys	6.3-15.2	Pas de retard mental Rash Arthrite

## B. Syndrome de Blau et mosaïcisme de *NOD2*

Le syndrome de Blau est une MAI caractérisée par la triade polyarthrite, uvéite et dermatite granulomateuses sans nécrose caséuse. Elle est secondaire à des mutations gain de fonction du gène *NOD2* (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein-2*). Le plus souvent, il s'agit de mutation autosomique dominante, parfois *de novo*. A ce jour, 145 mutations sont décrites, la plupart situées dans l'exon 4. Classiquement, il s'agit d'une mutation en position 1001 : c.1001G>A (p.Arg334Gln). Deux syndromes de Blau avec mosaïcisme somatique d'une telle mutation sont décrits dans la littérature [91], [185].

La première description fait état d'une marocaine de 17 ans avec mosaïque somatique [91]. La mutation, non dépistée par séquençage de Sanger sur ADN issus de leucocytes totaux, a été mise en évidence sur sous-populations leucocytaires, urine, peau et cellules issues de muqueuses par séquençage haut débit. L'existence d'une telle mutation avait été évoquée devant un discret pic d'adénosine en position 1001 sur le chromatogramme de Sanger. Cette mutation était absente chez ses parents confirmant le caractère *de novo*.

Des différences phénotypiques par rapport au syndrome de Blau avec mutation germinale de *NOD2* sont notables :

- Le nombre d'articulations inflammatoires : oligo-articulaire (et non pas poly-articulaire) ;
- La localisation : pas d'atteinte des petites articulations ;
- L'absence de ténosynovite et de déformation (en particulier, pas de camptodactylie).

De ce cas clinique a émergé l'hypothèse d'un phénotype intermédiaire moins marqué que dans les formes avec mutations germinales, directement imputable au mosaïcisme somatique.

Par la suite, cette hypothèse a été confirmée par une seconde description de 3 cas intrafamiliaux (le père et ses 2 filles) [185]. Pour les mêmes raisons que le cas précédent (pic d'adénosine en position 1001 sur le chromatogramme de Sanger), le mosaïcisme somatique a été identifié par séquençage haut débit chez le père, à des degrés variables selon les tissus (0.9% à 12.9%). Le phénotype clinique est intermédiaire, sans complication, de début tardif à 22 ans. De façon intéressante, les 2 filles sont également atteintes (mutations germinales) soulignant le risque de transmission verticale en cas de mosaïcisme présent dans le tissu gonadique.

### **C. Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et mosaïcisme de *MEFV***

La FMF, anciennement dénommée maladie périodique, est une MAI appartenant au groupe des fièvres récurrentes héréditaires (Figure 2). Elle se caractérise par des épisodes récurrents de fièvre avec douleurs abdominales et arthrites variant de quelques heures à 72 heures. Elle est secondaire à des mutations du gène *MEFV*, localisé sur le chromosome 16 et codant pour la pyrine (composant de l'inflammasome pyrine). Elle est classiquement de transmission autosomique récessive.

Dans la littérature, un cas de FMF avec mosaïcisme somatique est décrit [186]. Il s'agit d'une femme de 52 ans, juive, avec maladie de Vaquez confirmée (mutation clonale du gène *JAK2*, *Janus Kinase 2 gene*). Traitée par saignées itératives et acide acétylsalicylique, une myélofibrose survient après 4 ans d'évolution. En parallèle de cette évolution hématologique péjorative, des accès fébriles avec douleurs abdominales, myalgies, syndrome inflammatoire biologique concomitant s'installent, de plus en plus marqués et fréquents, faisant suspecter une FMF. Un mosaïcisme somatique c.1955G>A (p.Arg652His) dans l'exon 10 du gène *MEFV* est identifié, de degrés variables (27 à 46%). De façon intéressante, cette mutation était présente de façon négligeable sur cellules périphériques sanguines au diagnostic de Vaquez et il existe une coségrégation *MEFV/JAK2* mutés dans les cellules myéloïdes : la prolifération des cellules myéloïdes a probablement engendré l'augmentation des clones cellulaires porteurs du mosaïcisme somatique de *MEFV*. De plus, il s'agit d'une mutation fréquente connue de *NLRP3*, p.Gln705Lys, polymorphisme responsable de l'augmentation d'activité de l'inflammasome NLRP3 [187] et variant de pénétrance variable [188]. Ainsi, ces 2 mutations (des gènes *NLRP3* et *JAK2*) ont-elles probablement aboutit à un même phénotype : survenue tardive des symptômes de FMF et évolution précoce de l'atteinte hématologique vers une myélofibrose. Sous colchicine, rémission totale de la FMF.

#### **D. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS) et mosaïcisme de *TNFRSF1A***

Le TRAPS est une fièvre récurrente héréditaire (Figure 2) de transmission autosomique dominante par mutation gain de fonction du gène *TNFRSF1A*, localisé sur le chromosome 12p13, codant pour le récepteur du TNF de type I. A ce jour, 158 mutations sont décrites, la plupart secondaires à des substitutions de nucléotides [189]. Les accès de TRAPS se manifestent dans l'enfance ou l'adolescence et sont de durée prolongée (de plusieurs jours à

quelques semaines). Il s'agit d'accès de fièvre associés à des manifestations cutanées (œdème péri-orbitaire, pseudocellulite) et musculo-articulaires (myalgies, arthralgies, arthrites).

Rowczenio *et al.* rapportent le premier cas de TRAPS par mosaïcisme gonosomal [190]. Il s'agit d'un anglais de 41 ans avec douleurs abdominales récurrentes depuis l'adolescence, dont un épisode soldé par une appendicectomie blanche. Ses accès fébriles durent 2 semaines et s'associent à une symptomatologie classique de TRAPS ne différant pas des formes par mutations germinales : douleurs thoraciques, céphalées, arthralgies, myalgies, adénopathies cervicales, rougeur oculaire. Il n'y a pas d'œdème périorbitaire. Cet homme a présenté un retard pubertaire (16 ans) et est de petite taille par rapport à sa taille cible, conséquence de l'inflammation chronique non jugulée. Une délétion de 24 nucléotides c.255\_278del (p.Ser86\_Glu93del) est retrouvée dans plusieurs tissus (de 4 à 30%) dont le sperme, avec par conséquent un risque théorique de transmission verticale. La mutation n'est pas retrouvée chez ses parents, confirmant le caractère *de novo*. La réponse aux anti-IL-1 est spectaculaire : disparition des signes cliniques dans les 24h suivant la première injection et normalisation complète du syndrome inflammatoire biologique (initialement CRP 87 mg/l et SAA à 258 mg/l).

### **E. *STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) et mosaïcisme de *TMEM173****

Le SAVI est une MAI décrite en 2014, causée par des mutations gain de fonction du gène *TMEM173* (*transmembrane protein 173*) qui code pour STING (*STimulator of INterferon Genes*) [191]. L'activation de STING conduit à une production d'interféron  $\beta$  (IFN- $\beta$ ), en situation de réponse antivirale et anticancéreuse. Dans le SAVI, il y a une activation constitutive de STING et par conséquent une hyperproduction d'IFN- $\beta$ . En ce sens, le SAVI est une interféronopathie de type I. De début précoce, il associe de la fièvre, une vascularite

cutanée avec télangiectasies des joues et atteintes distales responsables d'ulcérations et de pertes de substances (doigts, orteils, nez), et une atteinte interstitielle pulmonaire d'évolution fibrosante et responsable d'insuffisance respiratoire [190]. A ce jour, 7 mutations sont décrites.

La description initiale du syndrome fait état d'un cas avec mosaïcisme somatique c.461A>G (pAsn154Ser) dans *TNEM173*, présent essentiellement dans les kératinocytes, les neutrophiles et en moindre quantité dans le sang total et les cellules de la muqueuse buccale [191]. La mutation *de novo* n'a pu être établit par absence de matériel paternel. Les anti-JAK1-2 sont prometteurs dans ce syndrome [192].

## **F. Syndrome de Schnitzler et mosaïcisme de *NLRP3***

Le syndrome de Schnitzler est caractérisé par un rash urticarien récurrent, une gammopathie monoclonale et des signes d'inflammation systémique [193]. Le mécanisme physiopathologique reste inconnu, cependant il semble que l'IL-1 $\beta$  joue un rôle en raison de la bonne réponse aux anti-IL-1.

Deux syndromes de Schnitzler avec mosaïcisme somatique de *NLRP3* ont été rapportés avec un phénotype plus sévère que d'ordinaire [184] : c.1569C>G (p.Phe523Leu) décrit dans des CAPS néonataux [84] et c.1303A>G (p.Lys435Glu). A la différence des CAPS, le mosaïcisme somatique est restreint à la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), l'âge de début est tardif, il n'y a pas d'antécédent familial et la gammopathie monoclonale est caractéristique du syndrome de Schnitzler. Les auteurs proposent d'élargir le spectre des CAPS, de par l'implication du même gène *NLRP3*, en nommant ce syndrome « *Schnitzler syndrome-variant CAPS* » [184].

## II. DESCRIPTION DES 3 SYNDROMES PERIODIQUES ASSOCIES A LA CRYOPYRINE FRANÇAIS AVEC MOSAÏCISME

### A. Cas clinique 1

Il s'agit d'une fillette née à terme, aux antécédents d'infection materno-fœtale infirmée. Son frère aîné a une intolérance au lactose; sa mère une fibromyalgie et une spondylarthropathie HLA B27 négative ; son père des allergies multiples. A 2 heures de vie, avant toute alimentation, elle présente une urticaire non infiltrée diffuse migratrice, atténuée par le lait maternel (Figure 18). Dans l'hypothèse d'une allergie, un hydrolysât de protéines de lait de vache (PLV) est introduit avec un effet transitoire ; puis à 1 mois, du lait de soja et des antihistaminiques, mais des diarrhées glairo-sanglantes sont observées. Devant l'urticaire chronique (UC) et le tableau digestif, une allergie aux PLV est suspectée. Un hydrolysât poussé de PLV est débuté avec amendement des symptômes en 2 heures. A 5 mois, le bilan étiologique, dont allergologique est négatif ; CRP isolée à 20 mg/l et la biopsie cutanée est en faveur d'une urticaire sans vascularite. Les PLV sont réintroduites à 7 mois sans difficulté.

A 18 mois, l'UC s'associe à des pics fébriles vespéraux, à des arthralgies sans arthrite (poignets, chevilles) avec une enfant irritable et un syndrome inflammatoire biologique (VS à 92 mm, CRP à 111 mg/l) ; les ACAN sont négatifs. Le développement staturo-pondéral est bon. Une arthrite juvénile idiopathique de forme systémique est suspectée, bien qu'atypique de par son début progressif. Un traitement par aspirine est instauré. A 1 mois, l'amélioration est franche: enfant qui marche, joue ; les signes articulaires et les pics fébriles disparaissent ; seule l'urticaire persiste malgré l'ajout d'une corticothérapie; le syndrome inflammatoire régresse.

En raison de la persistance de l'UC, d'arthralgies, de pics fébriles intermittents et d'une cortico-dépendance (1 mg/kg) avec effets secondaires majeurs (hyperpilosité, syndrome

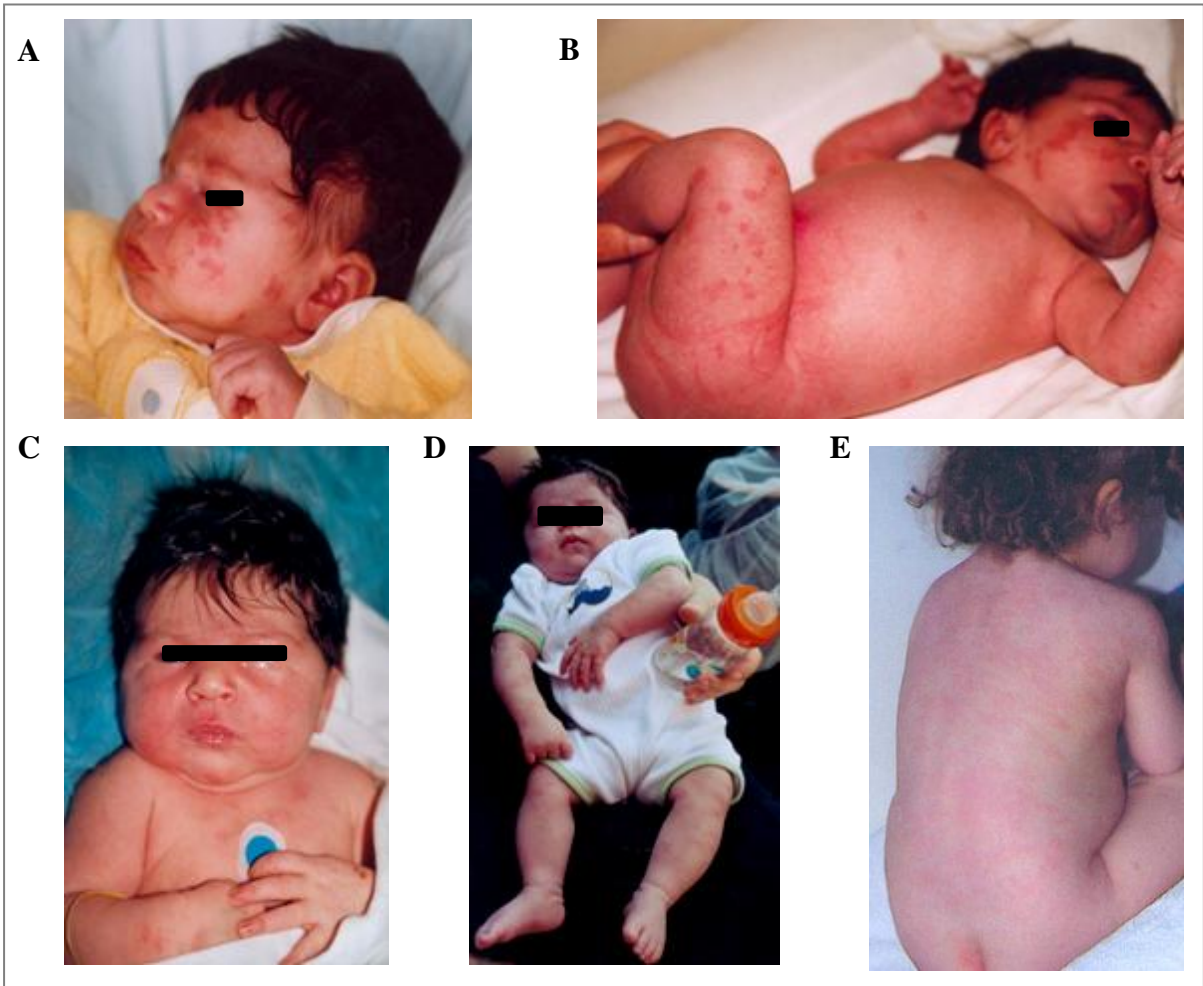


cushingoïde, stagnation de croissance staturale, agressivité, trouble de l'humeur et du sommeil, fracture par chute de sa hauteur sur ostéoporose cortico-induite), plusieurs traitements sont essayés sans effet (méthotrexate, azathioprine, étanercept) (Figure 19). Puis, l'enfant est inclus dans un protocole pour une injection quotidienne d'anti-IL-1, anakinra (2 mg/kg/j en sous-cutané). L'effet est spectaculaire : rémission clinique et nette épargne cortisonique; seul persiste un syndrome inflammatoire biologique. Le diagnostic de CAPS est évoqué : la recherche de mutation de l'exon 3 du gène *NLRP3* par PCR suivie de séquençage direct est négative. La signature interféron est négative.

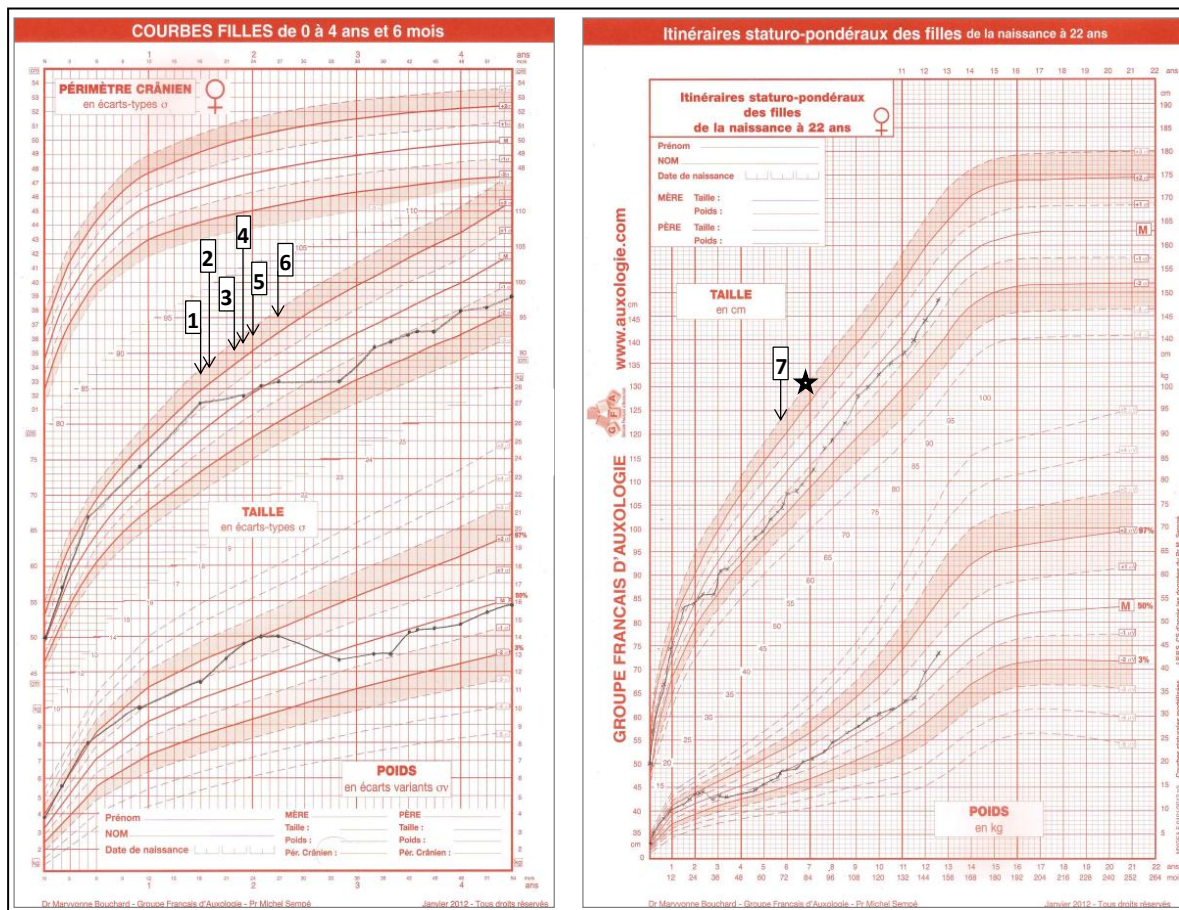
Du fait de l'efficacité incomplète de l'anakinra et face à une MAI manifestement médiée par l'IL-1 $\beta$ , la patiente est inclus dans un protocole canakinumab. La période de « *wash-out* » est marquée par une clinique bruyante : fièvre quotidienne, urticaire constante, arthrite des poignets, genoux et chevilles avec une CRP à 38.5 mg/l. Sous canakinumab, la patiente est rapidement en rémission. A 7 mois, une pneumopathie oxygénodépendante compliquant une rougeole impose la levée de l'aveugle. Le protocole repris en ouvert (canakinumab à 4 mg/kg/mois) permet un sevrage complet en corticoïdes en 11 mois.

A 12 ans, soit 9 ans après l'analyse génétique par séquençage conventionnel, une nouvelle recherche de mutation du gène *NLRP3* par « *whole exome sequencing* » identifie un variant hétérozygote confirmant le diagnostic de CAPS : c.779G>C (p.Arg260Pro) ou c.785G>C (p.Arg262Pro), avec une profondeur de 58/570, en rapport avec un mosaïcisme somatique.

Le canakinumab est poursuivi à 2 mg/kg/8 semaines en AMM. A 1 an, la patiente est en rémission.



**Figure 18 : Aspects cliniques des lésions urticariennes : à 3 heures de vie (A), 1 mois (B, C), à 3 mois (D) et à 19 mois (E). Lésions urticariennes éparses, quelques lésions en cocarde voire purpuriques, peau peu inflammatoire.**



**Figure 19 : Courbe statur pondérale et traitements.** Introduction d'aspirine à 18 mois (1) associée aux corticoïdes oraux à 19 mois (2). Poursuite de la corticothérapie et essai de plusieurs traitements: méthotrexate (22-25 mois) (3), azathioprine à 23 mois (4) ; mal tolérée (agitation et majoration paradoxale des douleurs), switch pour l'étanercept à 24 mois (5), puis anakinra à 28 mois (6) et canakinumab à 5 ans et 9 mois (7). Sevrage complet en corticoïdes à 6 ans et 8 mois (★).

## B. Cas clinique 2

Il s'agit d'une femme de 62 ans au faciès singulier (Figure 20) et aux antécédents de stérilité, adénocarcinome du sein, atopie, allergie à la pénicilline et polypose naso-sinusienne qui présente une UC isolée depuis ses 39 ans. Cette urticaire est permanente, généralisée, migratrice, prurigineuse et d'allure maculo-papuleuse. Le bilan étiologique initial est négatif (notamment histologie cutanée et bilan allergologique non contributifs). Elle est réfractaire aux antihistaminiques; les corticoïdes sont efficaces. Un régime alimentaire sans aliment histamino-libérateur est entrepris sans efficacité.

Les 2 années suivantes s'installent une altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, un syndrome de Raynaud, des arthralgies diffuses prédominant aux grosses articulations et une polynévrite s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire biologique majeur (CRP à 100 mg/l, VS à 100 mm, fibrinogène à 6 g/l, ferritine à 650 ng/ml, hémoglobine à 7.6 g/l) et d'une cholestase anictérique fluctuante. S'installe de façon concomitante un syndrome dépressif réfractaire aux antidépresseurs majeurs. Le retentissement sur la qualité de vie est majeur : arrêts de travail itératifs soldés par un licenciement.

Le tableau se complexifie encore : céphalées intenses réfractaires aux bêtabloquants, cachexie majeure (perte de 21 kg en 3 ans), myalgies, hépato-splénomégalie.

Le bilan étiologique infectieux, immunologique, tumoral, hématologique est négatif. Il n'y a pas de gammopathie monoclonale compatible avec un syndrome de Schnitzler. L'HLA B27 est positif, le facteur rhumatoïde et les anti-CCP sont négatifs. L'histologie de l'artère temporale est normale, de même que celle des biopsies hépatiques, musculaires, des glandes salivaires accessoires et ostéo-médullaire. Le myélogramme est normal. L'histologie cutanée, répétée, est en faveur d'une vascularite leucocytoclasique, voire d'une dermatose

neutrophilique. Le diagnostic de vascularite urticarienne à type de péri-artérite noueuse (PAN) est retenu, sans preuve histologique ni immunologique (ANCA négatifs). Une corticothérapie orale est débutée : elle permet une amélioration incomplète, transitoire, prédominante sur les arthralgies ; le syndrome inflammatoire biologique persiste. La colchicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens seront essayés à titre d'anti-inflammatoires non spécifiques sans efficacité. De même, du fait d'une ostéoporose fracturaire, le méthotrexate sera débuté à visée d'épargne cortisonique mais sans efficacité.

A l'âge de 49 ans, apparaissent des acouphènes, vertiges, hypoacousie d'apparition rapidement progressive avec surdité de perception bilatérale objectivée (Figure 21 A) et des épisodes itératifs de fièvre mal tolérée sans documentation microbiologique, déclenchés par le stress et les émotions.

Une masse rénale fera suspecter une PAN paranéoplasique et interrompre tout traitement; il s'agira d'un oncocytome, tumeur bénigne. Les corticoïdes seront repris associés au cyclophosphamide puis à l'azathioprine en raison d'une intolérance hématologique. L'amélioration est médiocre ; l'évolution marquée par un syndrome myélodysplasique type anémie réfractaire avec excès de blastes.

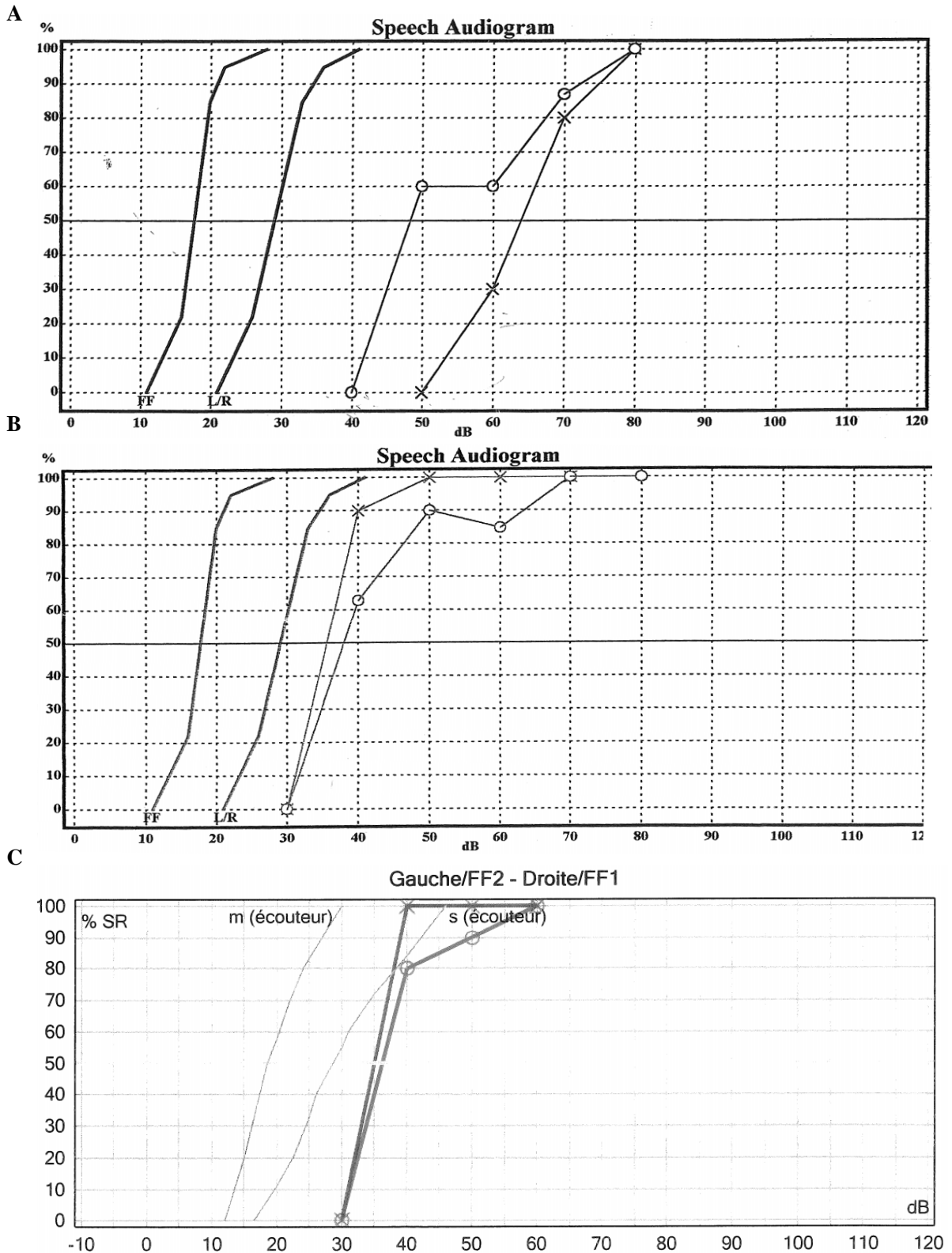
A 53 ans, la patiente présente une pleurésie inflammatoire. Une maladie de Still de l'adulte atypique ou un CAPS type Muckle-Wells sont évoqués. Un traitement d'épreuve ciblant l'IL-1 $\beta$  est débuté (anakinra 100 mg/j en sous-cutané). L'efficacité est spectaculaire dès la première injection : disparition en moins de 24 heures du rash et de la fièvre. A 1 mois, la patiente est en parfait état général et n'a plus de douleur ; la normalisation du syndrome inflammatoire biologique est complète. Un sevrage complet de la corticothérapie est possible en 9 mois. Néanmoins, le profil de séquence de la PCR suivie de séquençage direct de l'exon 3 du gène *NLRP3* est normal.

A plusieurs reprises, les tentatives d'espacement de l'anakinra seront marquées par une récurrence du rash urticarien fébrile.

A 61 ans, 8 ans après la première recherche génétique, l'analyse génétique de *NLRP3* par NGS identifie un variant confirmant le diagnostic de CAPS : c.1708T>A (p.Tyr570Asn) en rapport avec un mosaïcisme somatique estimé à 24%. L'anakinra est poursuivie à 100 mg/j en AMM. La surdité de perception récupère sous traitement (Figure 21 B et C).



**Figure 20 : Aspect de dysmorphie faciale** : accentuation de l'ensellure nasale, nez effilé et arcades sourcilières plus marquées.



**Figure 21 : Evolution de la surdité de perception.** Audiogramme à l'âge de 49 ans, avant l'instauration du traitement par anti-interleukine 1 (A). Audiogrammes réalisés à 19 mois (B) et 5 ans (C) après l'instauration de l'anakinra.



### C. Cas clinique 3

Il s'agit d'une femme de 47 ans, née à terme. Depuis ses 16 ans, elle présente des épisodes de poussées récurrentes inflammatoires associant fièvre, rash cutané, manifestations musculo-squelettiques et oculaires, ponctuées d'intervalles libres.

Lors des accès, la fièvre est supérieure à 38.5°C évoluant par pics et s'accompagne volontiers de signes de mauvaise tolérance (frissons, céphalées, asthénie). S'y associent des monoarthrites transitoires, spontanément résolutive sous 7 jours et touchant les grosses articulations (poignets, coudes, genoux, chevilles, pieds). Ces arthrites ne sont pas destructrices. A plusieurs reprises, des uvéites symptomatiques ont été concomitantes des poussées. L'éruption cutanée est quant à elle, permanente, érythémateuse, maculo-papuleuse, d'allure urticarienne, fixe et prurigineuse. Un énanthème marqué est fréquemment associé à type d'aphtose buccale. L'exposition au chaud, au changement de température, à l'air conditionné déclenchent ces poussées ; de même que le stress, les émotions et la fatigue. L'exposition au froid n'est pas un facteur déclenchant. Les poussées sont de durées variables (24 heures à 15 jours) et le retentissement sur la qualité de vie est majeur avec mise en invalidité à l'âge de 42 ans. Il existe un syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP à 150 mg/l).

Initialement, plusieurs hypothèses diagnostiques ont été évoquées : vascularite des petits vaisseaux, syndrome de Cogan, maladie de Behçet. Le typage HLA B51 est négatif. La biopsie cutanée est en faveur d'une dermatose neutrophilique.

Rapidement, des atteintes sévères du système nerveux central s'installent : méningites chroniques aseptiques récidivantes, surdité de perception bilatérale et hypertension intracrânienne nécessitant la pose d'une dérivation ventriculo-atriale. Il n'y a pas de retard mental associé.



Dans l'hypothèse d'une maladie inflammatoire, une corticothérapie est instaurée avec une réponse clinique modérée malgré des posologies de corticoïdes supérieures à 20 mg/j.

Plusieurs traitements seront essayés à visée d'épargne cortisonique (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, ciclosporine, azathioprine, thalidomide) ne permettant qu'une amélioration partielle du tableau clinique.

Devant la persistance du syndrome inflammatoire, une infection de la dérivation ventriculo-atriale est évoquée, conduisant à la dépose du matériel au profit d'une nouvelle dérivation cette fois-ci ventriculo-péritonéale sans impact sur le tableau clinique.

L'évolution est marquée par de multiples complications en lien avec la corticothérapie et les immunosuppresseurs: cytolyse hépatique sous azathioprine, troubles digestifs sous mycophénolate mofétil, polynévrite sous thalidomide, ostéoporose fracturaire cortico-induite avec tassements vertébraux et perte de plus de 15 cm, complications néoplasiques (mélanome, carcinome mammaire), deux épisodes de Tako-Tsubo non compliqués à 58 et 60 ans.

A l'âge de 64 ans, en l'absence de réponse thérapeutique aux différents immunosuppresseurs proposés, l'anakinra à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée est proposé dans l'objectif de cibler l'inflammasome. L'efficacité est spectaculaire : disparition en moins de 24 heures du rash cutané et de la fièvre, amélioration rapide de l'état général et disparition du syndrome inflammatoire biologique en quelques jours. Ce test thérapeutique réoriente le diagnostic vers un probable CAPS type MWS/CINCA. La recherche de mutation du gène *NLRP3* par NGS identifie un variant: c.791T>C (p.Leu264Pro) en rapport avec un mosaïcisme somatique estimé à 6%, non détectable en Sanger. Le diagnostic de CAPS est établi permettant la poursuite de l'anakinra à 100 mg/j en AMM.

Deux ans plus tard, dans une perspective de simplification thérapeutique, l'anakinra est changé pour le canakinumab (150 mg/8 semaines en sous-cutané), avec succès.

Trois ans après l'introduction des anti-IL-1, un sevrage complet en corticoïdes est possible. L'amélioration clinique est durable, mais il n'y a pas de récupération de l'acuité auditive. La régression du syndrome inflammatoire biologique est totale.

## DISCUSSION

Nous rapportons ici les 3 CAPS français par mosaïcisme somatique de *NLRP3* : un CINCA, un MWS et un phénotype de chevauchement MWS/CINCA.

Tous nos CAPS répondaient aux critères clinico-biologiques de CAPS décrits par Kuemmerle-Deschner *et al.* [78], avec augmentation de la CRP et au moins 2 critères cliniques : rash pseudo-urticarien et symptômes musculo-squelettiques pour le cas clinique 1 ; rash pseudo-urticarien, symptômes musculo-squelettiques, crises déclenchées par le stress, surdité de perception pour le cas clinique 2 ; rash pseudo-urticarien, crises déclenchées par le stress, surdité de perception, symptômes musculo-squelettiques et méningite chronique aseptique pour le cas clinique 3. Ainsi, comme dans la littérature, il n’y a pas de différence par rapport aux CAPS avec mutation germinale sur les principaux symptômes.

Classiquement, le symptôme clé des CAPS est une éruption pseudo-urticarienne fébrile, non prurigineuse. En revanche, l’éruption était prurigineuse pour nos 3 CAPS et inconstamment fébrile (cas clinique 2). Par conséquent, cette caractéristique ne doit pas écarter une suspicion diagnostique de CAPS. L’histologie cutanée classique, infiltrat inflammatoire à neutrophiles, était retrouvée chez tous.

Initialement, une UC a été suspectée pour le cas clinique 2. Rappelons ici que celle-ci n’est jamais allergique à la différence de l’urticaire aigüe ; elle est le plus souvent de cause immunologique. Par conséquent, les régimes alimentaires drastiques, notamment sans aliment histamino-libérateur, ne sont pas indiqués.

De manière comparable aux MWS avec mosaïcisme décrits dans la littérature [85], notre MWS et MWS/CINCA ont été symptomatiques plus tardivement, respectivement dans la 3<sup> me</sup> décennie et à l’adolescence, la déficience auditive était plus tardive, les manifestations

articulaires majorées. Aucun n'a développé d'amylose rénale. Il semble que l'atteinte neurologique soit différée mais pas moins sévère que dans les CAPS avec mutation germinale.

Quant au phénotype de notre CINCA, il ne semble pas modifié par le mosaïcisme. Les premiers symptômes ont été précoces, dès la naissance, avec une symptomatologie bruyante faisant craindre une infection sévère, sans qu'aucun germe ne soit identifié.

Probablement, la modulation du phénotype clinique dépend de la mutation impliquée (changement de type d'acide aminé), de sa localisation et de sa conséquence fonctionnelle sur la cryopyrine [85]. On peut aussi imaginer que le moment de survenue a un impact. Comme vu précédemment, le mosaïcisme est la conséquence de mutation post-zygotique survenant plus ou moins tôt, pendant l'embryogenèse ou après la naissance. Ainsi, la répartition dans les tissus et la fréquence du mosaïcisme varient, pouvant expliquer les symptômes et leurs intensités [80].

Comme attendu, il n'y a pas d'histoire familiale de CAPS dans nos 3 cas à la différence des CAPS par mutation germinale. Les 3 mosaïcismes somatiques sont probablement sporadiques, sous couvert d'absence d'analyse génétique pratiquée chez les parents.

Etablir le diagnostic de CAPS est un véritable challenge, problématique partagée par les maladies rares et peu connues. Le retard diagnostique reste important, et probablement majoré en cas de mosaïcisme. Pour nos CAPS, il s'est écoulé 12, 22 et 48 ans entre les premiers symptômes et la confirmation génétique.

Les CAPS sont des MAI monogéniques par mutation du gène *NLRP3* classiquement germinales. Cependant, des CAPS négatifs pour de telle mutation sont décrits,

approximativement 50% CINCA [84], [85]. Pour expliquer cela, il a été suggéré l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique. Puis, Saito *et al.* rapportent en 2005 le premier CINCA avec mosaïcisme [87], [180], suggérant que ces CINCA sans mutation germinale étaient peut être inhérents à ce mécanisme génétique. Depuis l'identification du gène causal des CAPS en 2001, une trentaine de CAPS par mosaïcisme de *NLRP3* ont été décrits : 28% des CINCA [177] et 12.5% des MWS [85] seraient ainsi expliqués. Nos trois CAPS français par mosaïcisme somatique renforcent de nouveau le rôle du mosaïcisme dans la physiopathologie des CAPS.

La plupart des mutations génétiques décrites sont des mutations « faux-sens » situées dans l'exon 3 [197]. Toutes les mutations retrouvées dans nos cas le sont également. Elles n'avaient pas été décrites auparavant. Une des explications pourrait être que leur impact fonctionnel sur l'inflammasome NLRP3 est tel que les mêmes mutations à l'état germinale seraient létales.

Le séquençage de Sanger ne détecte pas l'allèle muté de fréquence inférieure à 20-30% [89] ; celui-ci sera confondu dans « le bruit de fond » [88] et par conséquent la mutation ne sera pas isolée. Ainsi, l'analyse génétique de nos trois CAPS par technique conventionnelle, PCR suivie de séquençage direct de l'exon 3 du gène *NLRP3* à partir de l'ADN génomique [20], a-t-elle été non concluante, la fréquence de l'allèle muté oscillant entre 6 et 24%. Cela souligne le manque de sensibilité de cette technique (seuil de détection) et l'importance de réitérer les tests génétiques, la performance des techniques évoluant. Ainsi, le NGS de régions d'intérêt capturées par hybridation a permis la confirmation génétique de nos CAPS.

Cette confirmation génétique est primordiale, l'implication pour le patient étant double: accès en AMM aux thérapeutiques ciblées (anakinra ou canakinumab) et délivrance d'un conseil génétique adapté. La probabilité de transmission verticale à la descendance reste

cependant difficile à estimer, corroborée par la présence de mosaïcisme dans les cellules reproductrices. Pour autant, si tel est le cas, rien ne peut préjuger de la sévérité du phénotype que présentera le fœtus atteint, les variations phénotypiques interindividuelles pour une même mutation pouvant être extrêmement importantes.

Malgré les avancées techniques, d'authentiques CAPS cliniques n'ont pas de mutation *NLRP3* identifiée, germinale ou en mosaïque. Peut-être s'agit-il de « vrais-négatifs » ou bien de « faux négatifs » par mutations indétectables aux techniques de séquençage actuelles.

Récemment, un CINCA avec mosaïcisme *NLRP4*, c.529A>G (p.Thr177Ala) a été décrit. Il s'agit d'un garçon japonais prématuré, fébrile dès la naissance au phénotype clinique sévère : pseudo rash urticarien, bosses frontales proéminentes, ensellure nasale proéminente, retard mental, méningite chronique aseptique, atrophie cérébrale, surdité de perception [193]. Sous anakinra, il est en rémission complète [194]. Les études fonctionnelles sont en faveur de la valeur pathogène de ce variant. Ce cas clinique soulève une fois de plus l'hétérogénéité génétique des CAPS ; plus encore, il pourrait remettre en cause l'appartenance des CAPS au groupe des MAI monogéniques.

Les anti-IL1 sont la pierre angulaire du traitement des CAPS. Ils permettent une amélioration clinico-biologique rapide et durable. La réponse aux anti-IL1 est bonne dans nos CAPS, similaire aux descriptions connues : amélioration clinique dans les 24 heures suivant la première injection et normalisation du syndrome inflammatoire biologique dans le premier mois. Leur introduction permet un sevrage complet en corticothérapie.

Comme la plupart des biothérapies, l'effet des anti-IL-1 est probablement suspensif. Pour preuve, l'espacement des injections d'anakinra (cas clinique 2) et la période de « wash-out »

entre deux anti-IL-1 (cas clinique 1) ont été marqués par une recrudescence de la symptomatologie.

Différentes études ont montré le bénéfice des anti-IL-1 sur l'amélioration de la qualité de vie [160], [147], [159], [149], [12]. Pour nos cas, l'altération de la qualité de vie était majeure avant le traitement par anti-IL1 (absentéisme scolaire, arrêt de travail, licenciement) ; tous ont vu une nette amélioration après.

L'efficacité des anti-IL-1 sur la déficience auditive est inconstante. La récupération de l'acuité auditive a été quasi totale pour le cas clinique 2, alors qu'elle a été médiocre pour le dernier cas clinique. Une des hypothèses seraient peut être l'existence de lésions irréversibles secondaires à l'inflammation chronique.

TITRE : Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : revue de la littérature et description des cas français avec mosaïcisme somatique

## CONCLUSION

Les cryopyrinopathies (CAPS) sont des maladies rares et méconnues. Leur phénotype clinique est proche. Il existe un *continuum* de la forme bénigne d'urticaire familiale au froid (FCAS) à la forme la plus sévère de syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire (CINCA), en passant par la forme intermédiaire de Syndrome de Muckle-Wells (MWS).

Ces trois entités sont le fait de mutations génétiques identifiées dans le même gène *NLRP3*. Ce gène code pour la cryopyrine impliquée dans l'inflammasome NLRP3 et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 $\beta$  et IL-18.

A ce jour, la plupart des mutations identifiées dans le gène *NLRP3* sont germinales. Elles sont détectables par séquençage classique type Sanger. Cependant, des CAPS négatifs pour de telles mutations sont également décrits. Il existe donc une hétérogénéité génétique. Grâce aux avancées techniques, il est désormais possible d'identifier chez ces mêmes patients des mosaïcismes par séquençage nouvelle génération. Les CAPS sans mutation germinale retrouvée dans *NLRP3* devraient pouvoir bénéficier de ces nouvelles techniques de séquençage.

La mise en évidence de mutations dans le gène *NLRP3* permet la confirmation génétique de CAPS. De cette dernière découle l'accès aux anti-interleukine 1, pierre angulaire du



traitement des CAPS, dans leurs indications « légales », en AMM ainsi que la possibilité d'un conseil génétique éclairé. La recherche de ces mutations est donc primordiale.

Le phénotype des CAPS avec mosaïcisme reste à préciser.

La recherche d'un mosaïcisme par techniques de nouvelles générations est probablement généralisable aux autres MAI avec gène causal identifié et dont l'analyse génétique est négative en séquençage conventionnel de Sanger.

(\*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(\*) Grenoble, le 14/09/17

(\*) LE DOYEN

Pour la Présidente  
et par délégation  
(\*) J.P. ROMANET  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

(\*) LE PRESIDENT DE LA THESE

J. PLANTAZ

(\*) PROFESSEUR PLANTAZ

Plantaz

## ANNEXE

### ETUDES EN COURS-CLINICALTRIALS.GOV

Références ClinicalTrials.gov	Titres officiels	Phases
<b>Etudes autour de l'anakinra</b>		
NCT02326376	“Non-interventional PASS to Evaluate Safety of Kineret in Treatment of CAPS in Routine Clinical Care With Regard to Serious Infections, Malignancies, Injection Site Reactions, Allergic Reactions, Medication Errors Including Re-use of Syringe”	-
NCT00214851	“the use of Kineret in the treatment of familial cold urticaria”	Phase I
NCT02175056	“A Dose-Block Randomized, Placebo Controlled (Double-blind), Active Controlled(Open-label), Dose-escalation Study to Investigate the Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of HL2351 After a Single Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects”	Phase I
NCT00069329	“A Long-Term Outcome Study With the IL-1 Receptor Antagonist Kineret in Patients With Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID/CINCA Syndrome) A Therapeutic Approach to Study the Pathogenesis of This Disease”	Phase I - II
<b>Etudes autour du canakinumab</b>		
NCT01105507	“An Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Canakinumab (ACZ885) in Patients Aged 4 Years or Older Diagnosed With CAPS in Canada”	Phase III
NCT01213641	“An Open-label, Long-term, Prospective, Observational Study to Monitor the Safety and Effectiveness of Ilaris in CAPS Patients” β-Confident	-
NCT00991146	“An Open-label, Efficacy and Safety Study of Canakinumab (Anti-interleukin-1β Monoclonal Antibody) Administered for 6 Months (24 Weeks) in Japanese Patients With the Following CAPS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Followed by an Extension Phase to Provide Canakinumab to Study Patients Until it is Approved and Marketed in Japan”	Phase III
NCT01576367	“An Open-label Extension Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab and the Efficacy and Safety of Childhood Vaccinations in Patients With CAPS”	Phase III
NCT01302860	“A One-year Open-label, Multicenter Trial to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab (ACZ885) and the Efficacy and Safety of Childhood Vaccinations in Patients Aged 4 Years or Younger With CAPS”	Phase III

NCT00685373	“An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of ACZ885 (Anti-interleukin-1 $\beta$ Monoclonal Antibody) Administered for at Least 6 Months in Patients With the Following CAPS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease”	Phase III
NCT00770601	“A Multi-Center, Open Label, 24-Month Treatment Study to Establish the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics of Canakinumab (Anti-IL-1 Beta Antibody) in Patients With NOMID / CINCA Syndrome”	Phase III
<b>Etudes autour du rinolacept</b>		
NCT00288704	“IL1T-AI-0505: A Multi-center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, & Efficacy of Rinolacept in Subjects With CAPS Using Parallel Group & Randomized Withdrawal Designs”	Phase III
NCT01045772	“A Single-Centre, Open Label Study of the Safety and Tolerability of Rinolacept in Subjects Living in Germany With Muckle-Wells Syndrome (MWS), a CAPS, or Schnitzler Syndrome (SchS)”	Phase II

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 McGonagle D, McDermott MF: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.
- 2 McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al.: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–144.
- 3 Imler JL, Hoffmann JA: Toll and Toll-like proteins: an ancient family of receptors signaling infection. *Rev Immunogenet* 2000;2:294–304.
- 4 Kanneganti T-D, Lamkanfi M, Núñez G: Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity* 2007;27:549–559.
- 5 Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S: Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002;20:621–667.
- 6 Call ME, Wucherpfennig KW: The T cell receptor: critical role of the membrane environment in receptor assembly and function. *Annu Rev Immunol* 2005;23:101–125.
- 7 Di Noia JM, Neuberger MS: Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation. *Annu Rev Biochem* 2007;76:1–22.
- 8 Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF: The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol* 2017;241:123–139.
- 9 Hentgen V, Despert V, Leprêtre A-C, Cuisset L, Chevrant-Breton J, Jégo P, et al.: Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol* 2005;32:747–751.
- 10 Maksimovic L, Stirnemann J, Caux F, Ravet N, Rouaghe S, Cuisset L, et al.: New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47:309–310.
- 11 Neven B, Prieur A-M, Quartier dit Maire P: Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:481–489.
- 12 Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weißbarth-Riedel E, et al.: Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:689–696.
- 13 Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al.: Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011;70:495–499.
- 14 Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, et al.: Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr* 2010;222:356–361.

- 15 Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al.: Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2043–2049.
- 16 Kolivras A, Theunis A, Ferster A, Lipsker D, Sass U, Dussart A, et al.: Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. *J Cutan Pathol* 2011;38:202–208.
- 17 Mamoudjy N, Maurey H, Marie I, Koné-Paut I, Deiva K: Neurological outcome of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:33.
- 18 Parker T, Keddie S, Kidd D, Lane T, Maviki M, Hawkins PN, et al.: Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *Eur J Neurol* 2016;23:1145–1151.
- 19 Kile RL, Rusk HA: A CASE OF COLD URTICARIA WITH AN UNUSUAL FAMILY HISTORY. *J Am Med Assoc* 1940;114:1067–1068.
- 20 Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615–620.
- 21 Stych B, Dobrowolny D: Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1577–1582.
- 22 Espandar L, Boehlke CS, Kelly MP: First report of keratitis in familial cold autoinflammatory syndrome. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 2014;49:304–306.
- 23 Alhopuro P, Klimenko T, Aittomäki K: [Fever from the cold--familial cold autoinflammatory syndrome]. *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja* 2009;125:542–545.
- 24 Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR: Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2007;49:477–481.
- 25 van der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH: Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87–98.
- 26 Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, et al.: Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445–2452.
- 27 Wanderer AA, Hoffman HM: The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:259–286, vii.
- 28 Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM: A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2003;90:233–237.

- 29 Calvo Penadés I, López Montesinos B, Marco Puche A: [Syndrome of Muckle-Wells and autoinflammatory familiar syndrome induced by cold]. *Med Clin (Barc)* 2011;136 Suppl 1:16–21.
- 30 Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM: Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1245–1250.
- 31 Huilaja L, Riekkari R, Leinonen PT, Oikarinen A, Tasanen K: Familial atypical cold urticaria localized on the face: a case report. *Acta Derm Venereol* 2014;94:88–89.
- 32 Muckle TJ, Wells M: Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–248.
- 33 Sabroe RA, Stokes CA, Parker LC, Higgins K, Prince LR, Sabroe I: Muckle-Wells syndrome without mutation in exon 3 of the NLRP3 gene, identified by evidence of excessive monocyte production of functional interleukin 1 $\beta$  and rapid response to anakinra. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:874–877.
- 34 Muckle TJ: The “Muckle-Wells” syndrome. *Br J Dermatol* 1979;100:87–92.
- 35 Buxtorf K, Cerottini JP, Fellrath JM, Debétaz LF, Guillod J, Panizzon RG: [Muckle-Wells syndrome: 4 cases in three generations]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:822–824.
- 36 Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, Dannecker GE, Reess F, Ummenhofer K, et al.: NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome--description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R196.
- 37 Kuemmerle-Deschner JB, Dembi Samba S, Tyrrell PN, Koné-Paut I, Marie I, Deschner N, et al.: Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res* 2014;66:765–772.
- 38 Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C, et al.: Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:824–831.
- 39 Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S, Benseler S, Plontke SK, Koitschev C, et al.: Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2012;132:756–762.
- 40 Haas N, Küster W, Zuberbier T, Henz BM: Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol* 2004;151:99–104.
- 41 El-Darouti MA, Marzouk SA, Abdel-Halim MRE: Muckle-Wells syndrome: report of six cases with hyperpigmented sclerodermoid skin lesions. *Int J Dermatol* 2006;45:239–244.
- 42 Molho-Pessach V, Zlotogorski A: H syndrome and Muckle-Wells syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:365.
- 43 Gorovoy IR, Gorovoy JB, Salomao D, Gorovoy MS: Chronic keratitis with intrastromal epithelioid histiocytes: a new finding in Muckle-Wells syndrome. *Cornea* 2013;32:510–512.

- 44 Shakeel A, Gouws P: Muckle-Wells syndrome: another cause of acute anterior uveitis. *Eye Lond Engl* 2007;21:849–850.
- 45 Wirths G, Grenzebach U, Eter N: [Papillary edema in Muckle-Wells syndrome]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2015;112:778–782.
- 46 Murphy G, Daly M, O’Sullivan M, Stack J, Rowczenio D, Lachmann H, et al.: An unusual phenotype in Muckle-Wells syndrome associated with NLRP3 E311K. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50:419–420.
- 47 Granel B, Philip N, Serratrice J, Ene N, Gateau G, Dodé C, et al.: CIAS1 mutation in a patient with overlap between Muckle-Wells and chronic infantile neurological cutaneous and articular syndromes. *Dermatol Basel Switz* 2003;206:257–259.
- 48 Lokuta MA, Cooper KM, Aksentijevich I, Kastner DL, Huttenlocher A: Neutrophil chemotaxis in a patient with neonatal-onset multisystem inflammatory disease and Muckle-Wells syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2005;95:394–399.
- 49 Compeyrot-Lacassagne S, Tran T-A, Guillaume-Czitrom S, Marie I, Koné-Paut I: Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 2009;48:1618–1619.
- 50 Tran T-A, Koné-Paut I, Marie I, Ninet J, Cuisset L, Meinzer U: Muckle-Wells syndrome and male hypofertility: a case series. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:327–331.
- 51 Krausz C: Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:271–285.
- 52 Fraczek M, Kurpisz M: Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl* 2007;28:325–333.
- 53 Gruschwitz MS, Brezinschek R, Brezinschek HP: Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl* 1996;17:158–163.
- 54 Headley AP, Cordingley F, Hawkins PN, Riminton DS: Muckle-Wells cryopyrinopathy: complex phenotyping and response to therapy in a new multiplex kindred. *Inflammation* 2014;37:396–401.
- 55 Weegerink NJD, Schraders M, Leijendeckers J, Slieker K, Huygen PLM, Hoefsloot L, et al.: Audiometric characteristics of a Dutch family with Muckle-Wells syndrome. *Hear Res* 2011;282:243–251.
- 56 Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Tyrrell PN, Plontke SK, Deschner N, Hansmann S, et al.: Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:43.
- 57 Kümmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, Kötter I, Lohse P, Girschick H, et al.: Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:3783–3791.
- 58 Solís Marquínez MN, García Fernández E, Morís de la Tassa J: Periodic fever: From Still’s disease to Muckle-Wells syndrome. *Reumatol Clin* 2017; DOI: 10.1016/j.reuma.2017.04.008

- 59 Füger K, Fleischmann E, Weber M, Mann J: [Complications in the course of the Muckle-Wells syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:256–260.
- 60 Schwarz RE, Dralle H, Linke RP, Nathrath WB, Neumann KH: Amyloid goiter and arthritides after kidney transplantation in a patient with systemic amyloidosis and Muckle-Wells syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989;92:821–825.
- 61 Kortus-Götze B, Hoyer J: Successful renal transplantation in Muckle-Wells syndrome treated with anti-IL-1 $\beta$ -monoclonal antibody. *NDT Plus* 2011;4:404–405.
- 62 Bolaños L, Mosquera-Reboredo JM, Cao M, Ferreiro T, Veleiro B, Valdés F, et al.: Renal and thyroid amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) (NLRP3 mutation). *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol* 2013;33:266–271.
- 63 Gómez Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Peña Griñán N, Umbria Domínguez S: [Muckle-Wells syndrome associated with idiopathic interstitial pneumopathy]. *An Med Interna Madr Spain* 1991;8:85–86.
- 64 Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al.: Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006;142:1591–1597.
- 65 Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, et al.: Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R64.
- 66 Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, et al.: Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840–849.
- 67 Prieur AM, Griscelli C: Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79–83.
- 68 Hassink SG, Goldsmith DP: Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1983;26:668–673.
- 69 Campbell AMG, Clifton F: Adult toxoplasmosis in one family. *Brain J Neurol* 1950;73:281–290.
- 70 Kanariou M, Tantou S, Varela I, Raptaki M, Petropoulou C, Nikas I, et al.: Successful management of cryopyrin-associated periodic syndrome with canakinumab in infancy. *Pediatrics* 2014;134:e1468-1473.
- 71 Prieur AM: A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103–106.
- 72 Hill SC, Namde M, Dwyer A, Poznanski A, Canna S, Goldbach-Mansky R: Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatr Radiol* 2007;37:145–152.



- 73 Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al.: A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;66:57–68.
- 74 Dollfus H, Häfner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al.: Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2000;118:1386–1392.
- 75 Paccaud Y, Berthet G, Von Scheven-Gête A, Vaudaux B, Mivelaz Y, Hofer M, et al.: Neonatal treatment of CINCA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:52.
- 76 Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, et al.: Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2011;145:295–302.
- 77 Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M: Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:167.
- 78 Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al.: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942–947.
- 79 Federici S, Gattorno M: A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:263–276.
- 80 Biesecker LG, Spinner NB: A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet* 2013;14:307–320.
- 81 Rohlin A, Wernersson J, Engwall Y, Wiklund L, Björk J, Nordling M: Parallel sequencing used in detection of mosaic mutations: comparison with four diagnostic DNA screening techniques. *Hum Mutat* 2009;30:1012–1020.
- 82 Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al.: Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198–203.
- 83 Aróstegui JI, Aldea A, Modesto C, Rua MJ, Argüelles F, González-Enseñat MA, et al.: Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum* 2004;50:4045–4050.
- 84 Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al.: De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340–3348.
- 85 Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, et al.: Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared

- by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2015;74:603–610.
- 86 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al.: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–592.
- 87 Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, et al.: Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3579–3585.
- 88 Aróstegui JI, Lopez Saldaña MD, Pascal M, Clemente D, Aymerich M, Balaguer F, et al.: A somatic NLRP3 mutation as a cause of a sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum* 2010;62:1158–1166.
- 89 Danielson PB, Kristinsson R, Shelton RJ, Laberge GS: Separating human DNA mixtures using denaturing high-performance liquid chromatography. *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5:53–63.
- 90 Jiménez-Treviño S, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Yagüe J, Ramos E, Aróstegui JI: First report of vertical transmission of a somatic NLRP3 mutation in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1109–1110.
- 91 de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, Enriquez-Merayo E, González-Roca E, Magri G, et al.: Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:484–487.e2.
- 92 Houx L, Hachulla E, Kone-Paut I, Quartier P, Touitou I, Guennoc X, et al.: Musculoskeletal symptoms in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a large database study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:3027–3036.
- 93 Elinav E, Strowig T, Henao-Mejia J, Flavell RA: Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins. *Immunity* 2011;34:665–679.
- 94 Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417–426.
- 95 Lamkanfi M, Dixit VM: Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012;28:137–161.
- 96 Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, et al.: Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2011;68:765–783.
- 97 Meylan E, Tschopp J, Karin M: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 2006;442:39–44.
- 98 Dinarello CA: Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:1–11.

- 99 Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J: NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319–325.
- 100 Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H-D, et al.: The SPRY domain of Pypin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ* 2007;14:1457–1466.
- 101 Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al.: The B30.2 domain of pypin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982–9987.
- 102 Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al.: Pypin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13501–13506.
- 103 J eru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al.: Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614–1619.
- 104 Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al.: An activating NLR3 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014;46:1140–1146.
- 105 Guarda G, Zenger M, Yazdi AS, Schroder K, Ferrero I, Menu P, et al.: Differential expression of NLR3 among hematopoietic cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2011;186:2529–2534.
- 106 Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al.: The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol* 2008;9:857–865.
- 107 Yazdi AS, Guarda G, Riteau N, Drexler SK, Tardivel A, Couillin I, et al.: Nanoparticles activate the NLR pypin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:19449–19454.
- 108 Ganz M, Csak T, Nath B, Szabo G: Lipopolysaccharide induces and activates the Nalp3 inflammasome in the liver. *World J Gastroenterol* 2011;17:4772–4778.
- 109 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J: A role for mitochondria in NLR3 inflammasome activation. *Nature* 2011;469:221–225.
- 110 Ghayur T, Banerjee S, Hugunin M, Butler D, Herzog L, Carter A, et al.: Caspase-1 processes IFN-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production. *Nature* 1997;386:619–623.
- 111 Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, et al.: Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science* 1997;275:206–209.

- 112 Kuida K, Lippke JA, Ku G, Harding MW, Livingston DJ, Su MS, et al.: Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *Science* 1995;267:2000–2003.
- 113 Lamkanfi M, Declercq W, Kalai M, Saelens X, Vandenaabeele P: Alice in caspase land. A phylogenetic analysis of caspases from worm to man. *Cell Death Differ* 2002;9:358–361.
- 114 Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Vande Walle L, Louie S, Dong J, et al.: Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* 2011;479:117–121.
- 115 Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, Martínez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, et al.: The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol* 2014;15:738–748.
- 116 Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al.: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet Lond Engl* 2004;364:1779–1785.
- 117 Davis BK, Wen H, Ting JP-Y: The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011;29:707–735.
- 118 Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, van der Meer JWM, Fiselier TJW, Cuppen MPJM, et al.: Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med* 2004;117:208–210.
- 119 Kalliolias GD, Liossis S-NC: The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:349–359.
- 120 Wendling D, Govindaraju S, Prati C, Toussiroit E, Bertolini E: Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2008;75:622–624.
- 121 Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C: Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45:491–492.
- 122 Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, La Corte R, Donadei S, Di Virgilio F, et al.: Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 2009;48:1304–1308.
- 123 Delluc A, Limal N, Puéchal X, Francès C, Piette JC, Cacoub P: Efficacy of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in refractory Sweet syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:278–279.
- 124 Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S: Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2010;29:209–210.
- 125 Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA: Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149:284–286.
- 126 Furlan A, Botsios C, Ruffatti A, Todesco S, Punzi L: Antisynthetase syndrome with refractory polyarthritis and fever successfully treated with the IL-1 receptor antagonist, anakinra: A case report. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2008;75:366–367.

- 127 Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med* 2014;65:223–244.
- 128 Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF: Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583–2584.
- 129 Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousoño C, Yagüe J: Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatol Oxf Engl* 2005;44:1072–1073.
- 130 Dybowski F, Jakobs B, Altmeyer P, Braun J: [Successful treatment of clinical manifestations of Muckle-Wells syndrome with anakinra]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2006;131:1863–1866.
- 131 Gerard S, le Goff B, Maugars Y, Berthelot J-M, Malard O: Lasting remission of a Muckle-Wells syndrome with CIAS-1 mutation using half-dose anakinra. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2007;74:659.
- 132 Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, et al.: Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258–267.
- 133 Klein AK, Horneff G: [Improvement of sensorineural hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra]. *Klin Padiatr* 2010;222:266–268.
- 134 Rigante D, Leone A, Marrocco R, Laino ME, Stabile A: Long-term response after 6-year treatment with anakinra and onset of focal bone erosion in neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Rheumatol Int* 2011;31:1661–1664.
- 135 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al.: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–592.
- 136 Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al.: Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375–2386.
- 137 Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H: Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:1499–1506.
- 138 Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, et al.: Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006;54:1697–1700.
- 139 Dalgic B, Egritas O, Sari S, Cuisset L: A variant Muckle-Wells syndrome with a novel mutation in CIAS1 gene responding to anakinra. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2007;22:1391–1394.
- 140 Stew BT, Fishpool SJC, Owens D, Quine S: Muckle-Wells syndrome: a treatable cause of congenital sensorineural hearing loss. *B-ENT* 2013;9:161–163.

- 141 Rynne M, Maclean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P: Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006;65:533–534.
- 142 Terrada C, Neven B, Boddaert N, Souied EH, Prieur AM, Quartier P, et al.: Ocular modifications in a young girl with cryopyrin-associated periodic syndromes responding to interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2011;1:133–136.
- 143 Alexander T, Klotz O, Feist E, Rütter K, Burmester G-R, Pleyer U: Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1245–1246.
- 144 Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L, et al.: Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 $\beta$  monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol* 2015;34:1311–1316.
- 145 Aït-Abdesselam T, Lequerré T, Legallicier B, François A, Le Loët X, Vittecoq O: Anakinra efficacy in a Caucasian patient with renal AA amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2010;77:616–617.
- 146 Koné-Paut I, Galeotti C: Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:7–18.
- 147 Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, et al.: Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr* 2010;157:310–315.e1.
- 148 Miyamae T, Inaba Y, Nishimura G, Kikuchi M, Kishi T, Hara R, et al.: Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:9.
- 149 Koné-Paut I, Piram M: Targeting interleukin-1 $\beta$  in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev* 2012;12:77–80.
- 150 Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al.: Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–2425.
- 151 Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al.: Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095–2102.
- 152 Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, et al.: The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R33.
- 153 Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, et al.: Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol* 2016;

- 154 Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, et al.: Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:302–309.
- 155 Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, et al.: Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:665–670.
- 156 Kuemmerle-Deschner JB, Haug I: Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:315–329.
- 157 Hirano M, Seguchi J, Yamamura M, Narita A, Okanobu H, Nishikomori R, et al.: Successful resolution of stromal keratitis and uveitis using canakinumab in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome: a case study. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015;5:34.
- 158 Tsatsos M, Hawkin PN, Hossain P: Corneal response to canakinumab in cryopyrin associated periodic fever syndrome. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1081–1082.
- 159 Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I: Longterm followup of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1 $\beta$  monoclonal antibody. *J Rheumatol* 2014;41:1721–1722.
- 160 Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, et al.: Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care Res* 2017;69:903–911.
- 161 Anton J, Calvo I, Fernández-Martin J, Gamir ML, Merino R, Jimenez-Treviño S, et al.: Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndromes: results from a Spanish cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S67-71.
- 162 Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al.: A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2432–2442.
- 163 Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al.: Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443–2452.
- 164 Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, et al.: Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther* 2012;34:2091–2103.
- 165 ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al.: Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1636–1644.

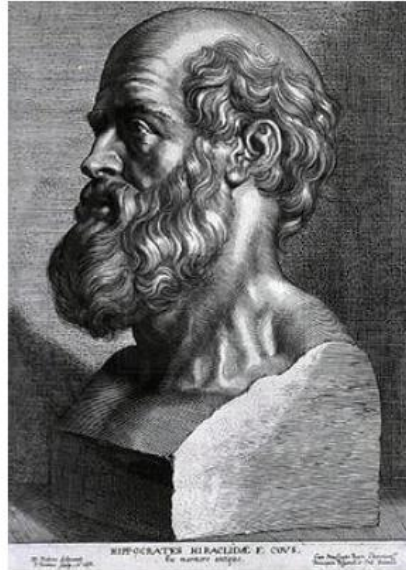
- 166 van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–422.
- 167 Walker UA, Hoffman HM, Williams R, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins PN: Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2016;68:516–520.
- 168 Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, et al.: Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatol Oxf Engl* 2017; DOI: 10.1093/rheumatology/kex185
- 169 Blech M, Peter D, Fischer P, Bauer MMT, Hafner M, Zeeb M, et al.: One target-two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1 $\beta$ . *J Mol Biol* 2013;425:94–111.
- 170 Fenini G, Contassot E, French LE: Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Front Pharmacol* 2017;8:278.
- 171 Goh AXH, Bertin-Maghit S, Ping Yeo S, Ho AWS, Derks H, Mortellaro A, et al.: A novel human anti-interleukin-1 $\beta$  neutralizing monoclonal antibody showing in vivo efficacy. *mAbs* 2014;6:765–773.
- 172 Coll RC, Robertson AAB, Chae JJ, Higgins SC, Muñoz-Planillo R, Inerra MC, et al.: A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:248–255.
- 173 Youm Y-H, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al.: The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015;21:263–269.
- 174 Cotter DG, Ercal B, d’Avignon DA, Dietzen DJ, Crawford PA: Impact of peripheral ketolytic deficiency on hepatic ketogenesis and gluconeogenesis during the transition to birth. *J Biol Chem* 2013;288:19739–19749.
- 175 Netea MG, Joosten LAB: Inflammasome inhibition: putting out the fire. *Cell Metab* 2015;21:513–514.
- 176 Kallinich T: Regulating against the dysregulation: new treatment options in autoinflammation. *Semin Immunopathol* 2015;37:429–437.
- 177 Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al.: High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625–3632.
- 178 Neven B, Callebaut I, Prieur A-M, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al.: Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004;103:2809–2815.
- 179 Rösen-Wolff A, Quietzsch J, Schröder H, Lehmann R, Gahr M, Roesler J: Two German CINCA (NOMID) patients with different clinical severity and response to anti-inflammatory treatment. *Eur J Haematol* 2003;71:215–219.



- 180 Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, et al.: Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 2008;111:2132–2141.
- 181 Omoyinmi E, Melo Gomes S, Standing A, Rowczenio DM, Eleftheriou D, Klein N, et al.: Brief Report: whole-exome sequencing revealing somatic NLRP3 mosaicism in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;66:197–202.
- 182 Zhou Q, Aksentijevich I, Wood GM, Walts AD, Hoffmann P, Remmers EF, et al.: Brief Report: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mutation. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:2482–2486.
- 183 Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, et al.: Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:3035–3041.
- 184 de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PLJM, Elferink MG, et al.: Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:561–564.
- 185 Mensa-Vilaro A, Cham WT, Tang SP, Lim SC, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, et al.: Brief Report: First Identification of Intrafamilial Recurrence of Blau Syndrome due to Gonosomal NOD2 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:1039–1044.
- 186 Shinar Y, Tohami T, Livneh A, Schiby G, Hirshberg A, Nagar M, et al.: Acquired familial Mediterranean fever associated with a somatic MEFV mutation in a patient with JAK2 associated post-polycythemia myelofibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:86.
- 187 Verma D, Särndahl E, Andersson H, Eriksson P, Fredrikson M, Jönsson J-I, et al.: The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1 $\beta$  and IL-18 production. *PloS One* 2012;7:e34977.
- 188 Rieber N, Gavrilov A, Hofer L, Singh A, Öz H, Endres T, et al.: A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. *Clin Immunol Orlando Fla* 2015;157:56–64.
- 189 Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al.: Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004;24:194–198.
- 190 Rowczenio DM, Trojer H, Omoyinmi E, Aróstegui JI, Arakelov G, Mensa-Vilaro A, et al.: Brief Report: Association of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome With Gonosomal Mosaicism of a Novel 24-Nucleotide TNFRSF1A Deletion. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:2044–2049.
- 191 Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al.: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–518.
- 192 Rodero MP, Frémond M-L, Rice GI, Neven B, Crow YJ: JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis* 2016;75:e75.

- 193 Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Femand J-P, Grattan C, et al.: Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013;68:562–568.
- 194 Kashiwagi Y, Kawashima H, Nishimata S, Nagao R, Watanabe K, Takekuma K, et al.: Extreme efficiency of anti-interleukin 1 agent (anakinra) in a Japanese case of CINCA syndrome. *Clin Rheumatol* 2008;27:277–279.
- 195 Kenneth Murphy, Janeway's Immunobiology, 9ième édition, 2016, "Garland Science", chapter 1: Basic concepts in immunology 855p.
- 196 Sibia J: How to define and classify inflammatory systemic disease ? *Revue du Rhumatisme* 2007; 74:714-725.
- 197 Infevers. Disponible sur : <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php?n=4>.
- 198 Vidal. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ilaris-110375.htm>.

# SERMENT D'HIPPOCRATE



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## RESUMES

### I. FRANÇAIS

Les cryopyrinopathies (CAPS) regroupent trois entités, *continuum* phénotypique depuis la forme bénigne d'urticaire familiale au froid jusqu'au syndrome Chronique Infantile, Neurologique, Cutané et Articulaire (CINCA) en passant par le phénotype intermédiaire de syndrome de Muckle-Wells (MWS). Deux complications grèvent l'évolution : la surdité et l'amylose AA, notamment rénale.

Sur le plan physiopathologique, les CAPS sont la conséquence de mutations « gain de fonction », majoritairement germinales, du gène *NLRP3*, impliquant une activation constitutive de l'inflammasome NLRP3. Il en résulte une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires, notamment les interleukines 1 $\beta$  et 18, responsables des manifestations clinico-biologiques des CAPS.

Ces mutations germinales sont détectables en séquençage conventionnel de Sanger. Parfois, de telles mutations sont absentes, notamment dans les phénotypes sévères de MWS et CINCA. Or, établir le diagnostic génétique de CAPS est primordial, notamment pour l'accès en AMM aux anti-interleukine 1, pierre angulaire du traitement, et pour le conseil génétique. L'analyse fine des tracés issus du séquençage de Sanger pouvait suggérer l'existence de mosaïcisme, présence de plusieurs clones cellulaires chez un même individu avec allèles sauvage et muté. Grâce aux techniques de séquençage nouvelles générations, il est désormais possible d'identifier ces mosaïcismes. Dans la littérature, ce mécanisme génétique est impliqué dans la physiopathologie des CAPS et d'autres maladies auto-inflammatoires (MAI).

Nous proposons ici une revue de la littérature des CAPS, des cas cliniques de CAPS et MAI par mosaïcisme, et rapportons les CAPS français par mosaïcisme.

**Mots clés :** cryopyrinopathies, CAPS, mosaïcisme, urticaire familiale au froid, syndrome Chronique Infantile Neurologique Cutané et Articulaire, syndrome de Muckle-Wells, anti-interleukine 1, inflammasome NLRP3.

## II. ANGLAIS

Cryopyrin-associated periodic syndrome are three clinical forms of a rare autoinflammatory disorder from familial cold urticaria, the mild form, to the most severe form called Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome (CINCA), through Muckle-Wells syndrome (MWS), the intermediate phenotype. Sensorineural hearing loss and renal amyloidosis can occur during the evolution.

CAPS are due to gain-of-function mutations of *NLRP3* gene, predominantly germline mutations. This results in an excessive activation of NLRP3 inflammasome and interleukin 1 $\beta$  processing leading to biological and clinical manifestations.

These germline mutations are detectable with Sanger sequencing method. Sometimes, classically severe phenotypes of MWS and CINCA remain germline-mutation-negative patients. However, genetic diagnosis is crucial to access to interleukin 1 inhibitors that drastically improved quality of life of patients, and for genetic counselling. A finer analysis of Sanger sequence trace could suggest mosaicism, two or more populations of cells with distinct genotypes. Next-generation sequencing are recent technological advances that have provided us to assess mosaicism. In the literature, this genetic mechanism is involved in some CAPS and others auto-inflammatory diseases (MAI) physiopathology.

Here, we present a CAPS review, mosaicism case reports of CAPS and MAI described in the literature and a description of french CAPS with mosaicism.

**Key words:** Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS, familial cold urticaria, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, Muckle-Wells syndrome, interleukin 1 inhibitors, NLRP3 inflammasome.