

Les syndromes CAPS

*Syndromes périodiques
associés à la cryopyrine*

Pr Isabelle Koné-Paut

Centre de référence pour les maladies autoinflammatoires rares

Rhumatologie pédiatrique

Le Kremlin-Bicêtre, France

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



Montpellier2009

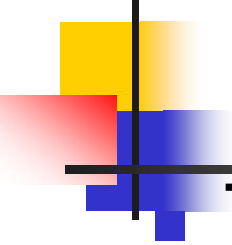


Un spectre de maladies rares

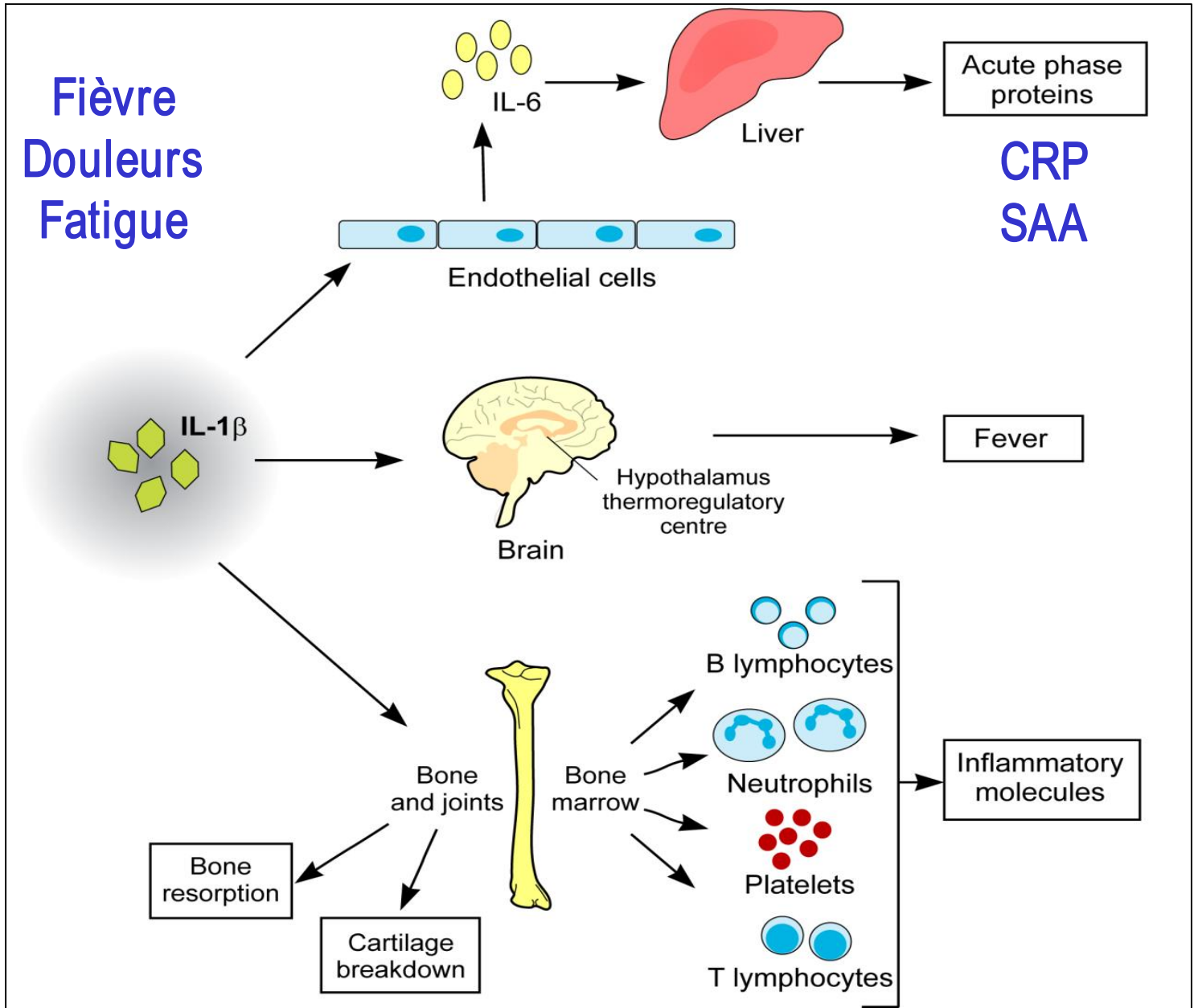


- Une centaine de patients en France
- Une maladie méconnue du grand public et de beaucoup de médecins
 - Reconnaissance très tardive
 - Souffrance physique et psychique (douleur chronique)
 - Handicaps définitifs (surdité, cécité, troubles des apprentissages)
- Une maladie génétique (familles de patients)

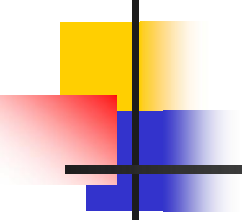
Quelle est la cause des CAPS?

- 
- Touchent l'immunité innée (première barrière contre les microbes)
 - Dans les globules blancs
 - **Anomalie d'un détecteur de signaux de dangers** (la protéine **NLRP3** aussi appelée cryopyrine)
 - Activation constitutionnelle de NLRP3 avec excès d'inflammation
 - L'excès d'**interleukine-1** est à l'origine des problèmes des patients

Que fait l'interleukine 1?



Génétique des CAPS

- 
- Mutations dominantes
 - Néo-mutations
 - Mosaïcisme somatique
 - Corrélations phénotype/génotype?

Les Mutations du gène CIAS1 /NALP3

NLRP3 (*CIAS1,NALP3/PYPAF1/CLR1.1*) [NM_004895.3](#) (1q44)

DNA: 31054bp, mRNA: 4455bp, Protein: 1034aa

Y141L	D310D	H458H
R168Q	E311K	C461C
I172T	P315L	H463N
S196N	G326E	I480F
V198M	S331R	R488K
T219T	P340P	A495V
Δ242Δ	L344L	F523C
C259W	T348M	F523L(C>A)
R260W	V351M	F523L(C>G)
R260L	V351L	E525K
R260P	A352V	L534L
R260R	L353P	R554X
V262Δ	E354D	T557Δ
L264F	H358R	Y563N
L264H	A374D	G569R
L264R	T405P	Y570C
L264V	L411L	Y570F
G301D	S434S	F573S
D303H	T436P	T587I
D303N	T436N	E627G
D303G	T436I	L632F
L305P	A439I	M659K
Q306L	A439P	M662T
G307V	A439V	Q703K
E309S	E443L	S710C



This graph shows the variant usual name (i.e. as first published).
Please refer to the variant detail by clicking on its name for possible edited nomenclature.

INFEVERS: July 04, 2007
N Sequence variants: 87

Les CAPS: 3 maladies



L'urticaire familiale au froid

Le syndrome de Muckle et Wells (MWS)

Le syndrome CINCA/NOMID

CINCA: Chronique inflammatoire, neurologique cutané et articulaire

NOMID: Neonatal onset multisystemic inflammatory disease



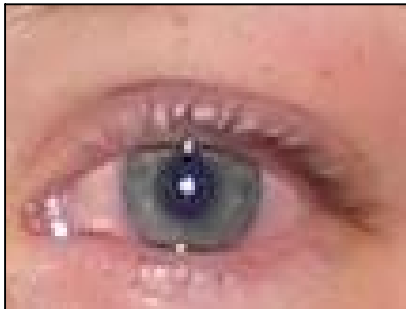
Signes communs aux CAPS

- Poussées de fièvre (ou de frissons avec malaise) le soir, quelques heures
- Urticaire fixe déclenchée par le froid
- Yeux rouges (conjonctivite)
- Douleurs articulations, muscles
- Oedèmes des membres
- Maux de tête
- Fatigue extrême
- Difficultés d'apprentissage

Un spectre clinique

FCAS

Induction par le froid
Conjunctivite
Urticaire
Arthralgie
Myalgie



MWS

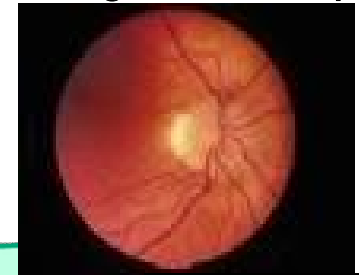
Profil circadien
Conjunctivite
Urticaire
Arthralgie
Myalgie
Céphalées
Signes neurologiques +/-
Surdité sensorielle
Amylose



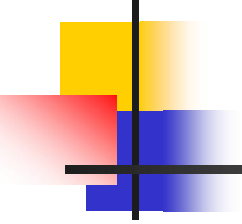
Neonatal onset

CINCA/NOMID

Conjunctivite
Urticaire
Arthralgie/arthropathie
Myalgie
Céphalées
Surdité sensorielle
Amylose
Dysmorphie faciale
Retard développement
Papilloedeme
Méningite chronique



Comment reconnaître un CAPS?

- 
- Les signes sont présents **dès la naissance**
 - D'autres membres de la famille sont touchés
 - Les signes apparaissent en fin de journée et la nuit (rythme circadien)
 - L'exposition au froid provoque malaise, frissons et éruption
 - Les yeux du patient sont rouges et quand il est adulte il est très souvent sourd profond (appareillé)

Comment vit-on avec un CAPS ?

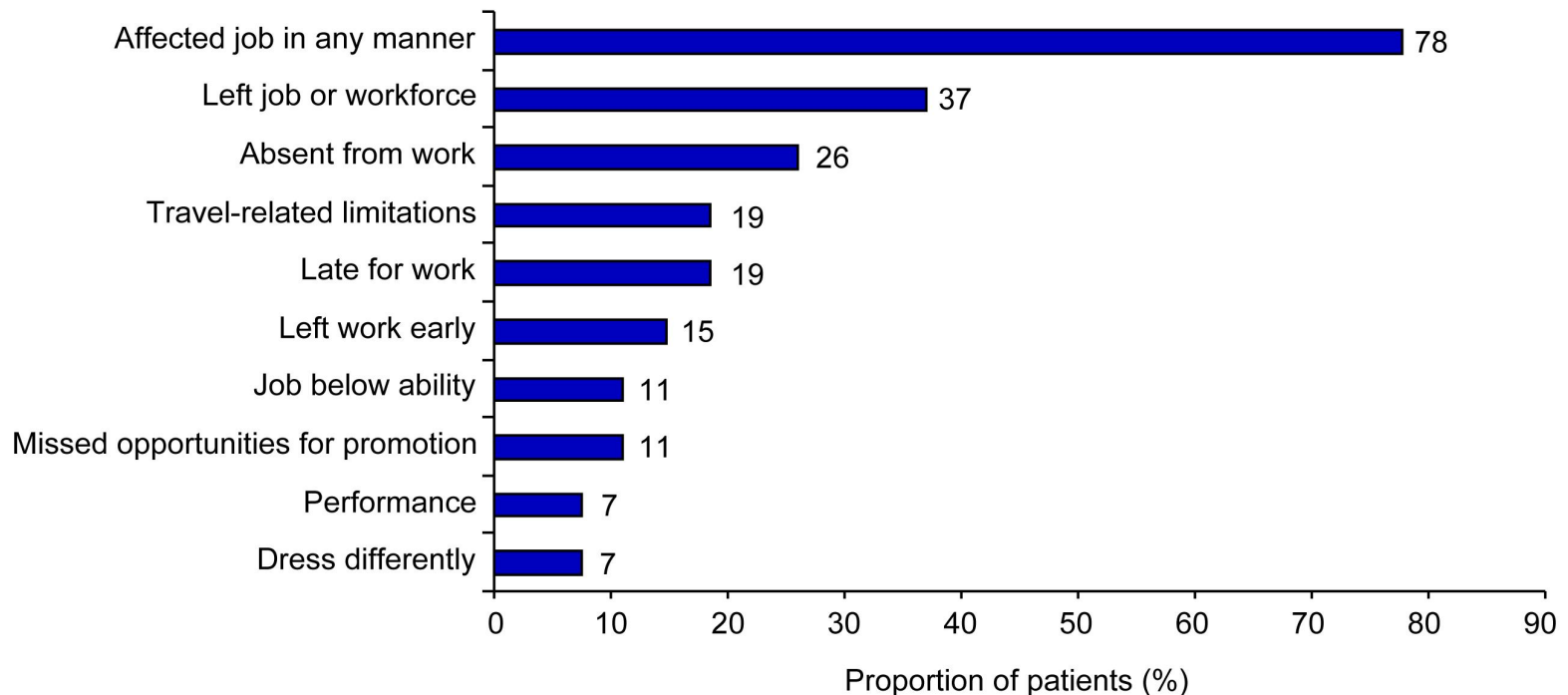


Les CAPS altèrent profondément la qualité de vie

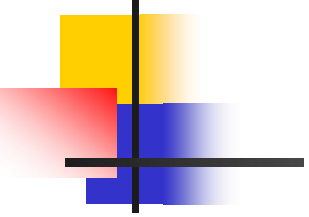
- Signes constitutionnels
 - Difficultés d'apprentissage
 - Isolement social et affectif
- Troubles psychologiques, stigmates visibles, poids d'une maladie rare (incompréhension, commérages) et héréditaire
- Rôle aggravant des handicaps: surdité, stérilité, cécité, troubles du développement

Quel impact du CAPS sur la qualité de vie?

- Trois quart des patients rapportent que le CAPS affectent leur travail
- Un tiers des patients rapportent quitter leur travail à cause de leur maladie
- Presque tous les patients rapportent que la maladie affecte leurs activités sociales



MWS-CINCA/Anakinra

- 
- Petites séries de patients, Anakinra: 1-2mg/kg/j
 - Efficacité spectaculaire sur les signes cliniques y compris les atteintes articulaires du CINCA
 - Arrêt de la perte auditive (1 cas de régression totale), régression d'amylose
 - Efficacité biologique: CRP, SAA, VS
 - Amélioration de la qualité de vie (PEDsQoL)
 - Diminution nette de la sécrétion d'IL-1b induite par le LPS dans les cellules des patients

• *Hawkins P et al: Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):607-12.*

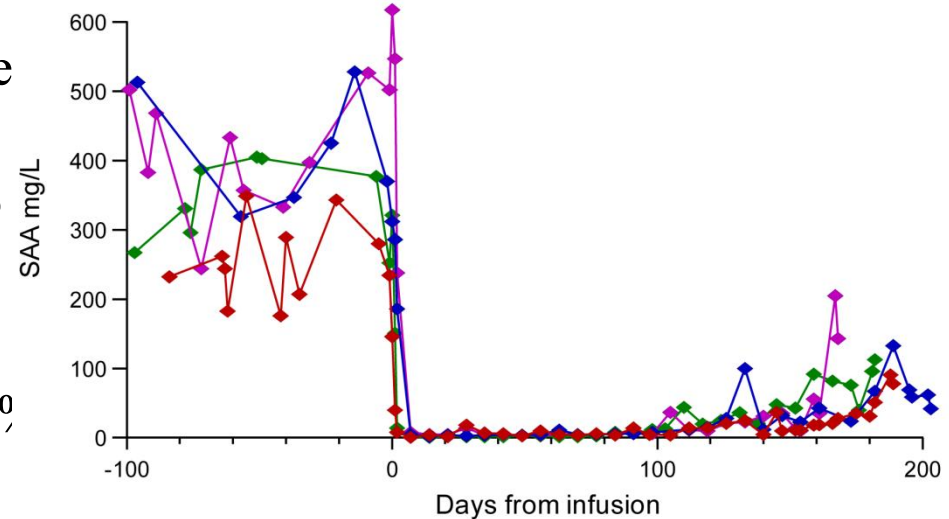
• *Kicker P et al, abstract ACR, Boston 2007*

• *Kuemmele-Deschner B et al, ACR abstract, Boston 2007*

• *Gattorno et al: Arthritis Rheum 2007*

Canakinumab chez les patients CAPS

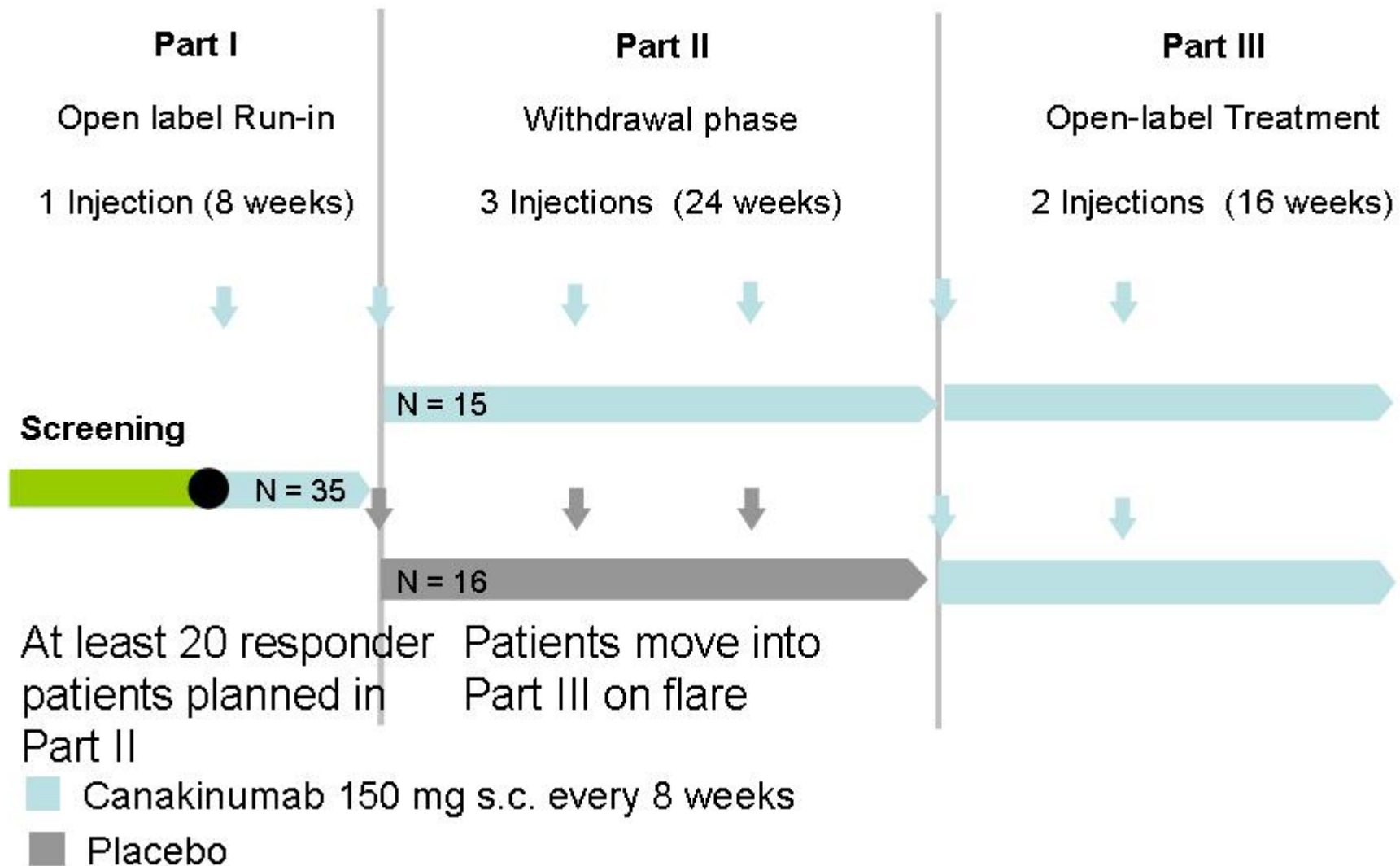
- Rapide amélioration des symptômes¹⁻⁵
 - Amélioration dans les 24 h
 - Rémission clinique dans les 7 jours
 - Taux (CRP, SAA) normalisés dans les 7 jours
 - Rémission durant 115 jours après une dose unique
- Sécurité¹⁻⁵
 - Bien toléré, pas de réaction au site d'injection
 - Pas d'anticorps anti-canakinumab
- Limitations
 - Effets II sérieux chez 3 patients; infections respiratoires hautes, 38⁰



¹ Lachmann HJ *et al.* 2008a ²Kuemmerle-Deschner J *et al.* 2008a;
³Kuemmerle-Deschner J *et al.* 2008b; ⁴Lachmann HJ *et al.* 2008b;
⁵Lachmann HJ *et al.* 2008c

CAPS Phase III – 48 weeks

Study design



Canakinumab s.c. toutes les 8 semaines est efficace chez les patients CAPS

- Aucun patient dans le groupe canakinumab ne rapporte d'accès de la maladie
- 13 patients (81%) dans le groupe placebo ont eu des rechutes
3 patients non naïfs et 10 naïfs
(temps médian des rechutes à partir du début de la phase II : 100 jours)

	Canakinumab (N=15)	Placebo (N=16)	95% CI	<i>p</i>- value
Patients with disease flare	0	13	0, 0.14	<0.001

SAA levels (mg/L) according to treatment in Part II (ITT population)

