

CAPS: Cryopirin Associated Periodic Syndrome

Pr Eric Hachulla

Centre de Référence des Maladies Auto-immunes

et Maladies Systémiques Rares

Service de Médecine Interne

Hôpital Huriez, CHRU Lille

FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

Pr Eric Hachulla

Centre de Référence des Maladies Auto-immunes

et Maladies Systémiques Rares

Service de Médecine Interne

Hôpital Huriez, CHRU Lille

CAPS

- **Physiopathologie**

- CIAS1 => cryopyrine ou NALP 3
- Maturation de l'Interleukine IL1 par le biais de l'inflammasome.
- Anomalies de l'apoptose, activation des PNN, activation des chondrocytes
- Régulation: pyrine

FCAS ou Urticaire familiale au froid

- Début avant l'âge de 6 mois.
- Clinique :
 - Symptômes après quelques heures d'exposition au froid.
 - Moins de 24 heures.
 - Fièvre modérée, conjonctivite, arthralgies, urticaire.
 - Entre les attaques : céphalées, myalgies, asthénie, rash cutané.

Théo

- 1^{ère} poussée initiale à 1 mois de vie: hépatosplénomégalie, réaction ganglionnaire, douleurs abdominales, vomissements, fièvre avec réaction ganglionnaire, orchite et gros syndrome inflammatoire
- Bilan hématologique et infectieux négatif
- Sensibilité à la corticothérapie maintenue d'Octobre 2002 à Février 2003

Théo

- 1^{ère} poussée initiale à 1 mois de vie: hépatosplénomégalie, réaction ganglionnaire, douleurs abdominales, vomissements, fièvre avec réaction ganglionnaire, orchite et gros syndrome inflammatoire
 - Bilan hématologique et infectieux négatif
 - Sensibilité à la corticothérapie maintenue d'Octobre 2002 à Février 2003
- ➔ mutation hétérozygote A439V dans le gène CIAS1

Théo

- 2 Juin 2003: Théo a 9 mois, poussées cutanées régulières et même quotidiennes, visage et MI, même avec des t° extérieures de 25 à 30°!
(Si fièvre traitement par Célestène)
- Lors des poussées cutanées, en l'absence de fièvre il n'est pas grognon et donc sa maman ne lui donne aucun traitement particulier

Cindy sa maman née le 31 Mai 1979

- Cindy 24 ans a des poussées d'urticaires depuis l'âge de 2 ou 3 ans
- Si la période estivale se déroule en général sans trop de problèmes, la période hivernale est plus difficile: poussées d'urticaire quotidiennes, douloureuses, prédominant aux bras et aux jambes, avec parfois des arthralgies des genoux, des chevilles, des doigts
- VS 13mm/h, fibrinogène 3,6g/L, CRP 11,9 mg/L, NF normale, pas d'ANA, CH50 normal
- Suivie pour urticaire systémique mais finalement mutation hétérozygote

Cindy sa maman née le 31 Mai 1979

- Cindy 24 ans a des poussées d'urticaires depuis l'âge de 2 ou 3 ans
- Si la période estivale se déroule en général sans trop de problèmes, la période hivernale est plus difficile: poussées d'urticaire quotidiennes, douloureuses, prédominant aux bras et aux jambes, avec parfois des arthralgies des genoux, des chevilles, des doigts
- VS 13mm/h, fibrinogène 3,6g/L, CRP 11,9 mg/L, NF normale, pas d'ANA, CH50 normal
- Suivie pour urticaire systémique mais finalement mutation hétérozygote A439V dans le gène CIAS1

Cindy sa maman née le 31 Mai 1979

- paracétamol 1 à 2g : les douleurs disparaissent en 30 mn environ mais les lésions cutanées persistent jusqu'au lendemain matin; asthénie vespérale invalidante avec retentissement social et familial

Cindy sa maman née le 31 Mai 1979

- paracétamol 1 à 2g : les douleurs disparaissent en 30 mn environ mais les lésions cutanées persistent jusqu'au lendemain matin; asthénie vespérale invalidante avec retentissement social et familial
 - ➔ Mise sous anakinra 1^{ère} injection le 23 Décembre 2004

- effet spectaculaire dès la 1^{ère} injection: plus de douleur articulaire, plus de lésion cutanée, plus de fièvre, CRP normalisée à 1 mg/L
- anakinra : une injection à 100 mg tous les jours pendant 10 jours, puis une injection tous les 2 jours pendant 10 jours, puis 2 injections par semaine

- effet spectaculaire dès la 1^{ère} injection: plus de douleur articulaire, plus de lésion cutanée, plus de fièvre, CRP normalisée à 1 mg/L
 - anakinra : une injection à 100 mg tous les jours pendant 10 jours, puis une injection tous les 2 jours pendant 10 jours, puis 2 injections par semaine
- ➔ Reprise d'une vie social et familiale normale

- Cindy est la 2^e enfant d'une fratrie de 6, 5 parmi les 6 enfants ont des symptômes avec des lésions cutanées intermittentes, certains avec des aphtes, d'autres non, certains avec des douleurs articulaires ou musculaires, d'autres pas
- Son papa 52 ans a depuis la petite enfance des lésions cutanées, son grand père paternel aussi. Avec l'âge les poussées sont moins fréquentes

- Résultat spectaculaire dès la première injection
- Revue le 16 Avril 2012, 53 Kg pour 1M61; en rémission complète avec 1 inj de canakinumab tous les 5 mois: excellente tolérance (infections virales bronchiques rares, herpes labial récurrent, 2 à 3 fois par an)

Audrey sa sœur née le 30 Juillet 1883

- A 22 ans le 08/10/2005 le jour de la première consultation
- Tableau clinique plus sévère que sa sœur: VS à 21, une CRP à 70mg/l , anémie inflammatoire 10,4 g/dL

Audrey sa sœur née le 30 Juillet 1983

- Début du traitement par anakinra le 09/10/2005
 - ➔ réaction locale érythémateuse importante et douloureuse : arrêt de l'anakinra après un mois; reprise du kétoprofène 25 mg 2 fois par jour

le 13 septembre 2007:

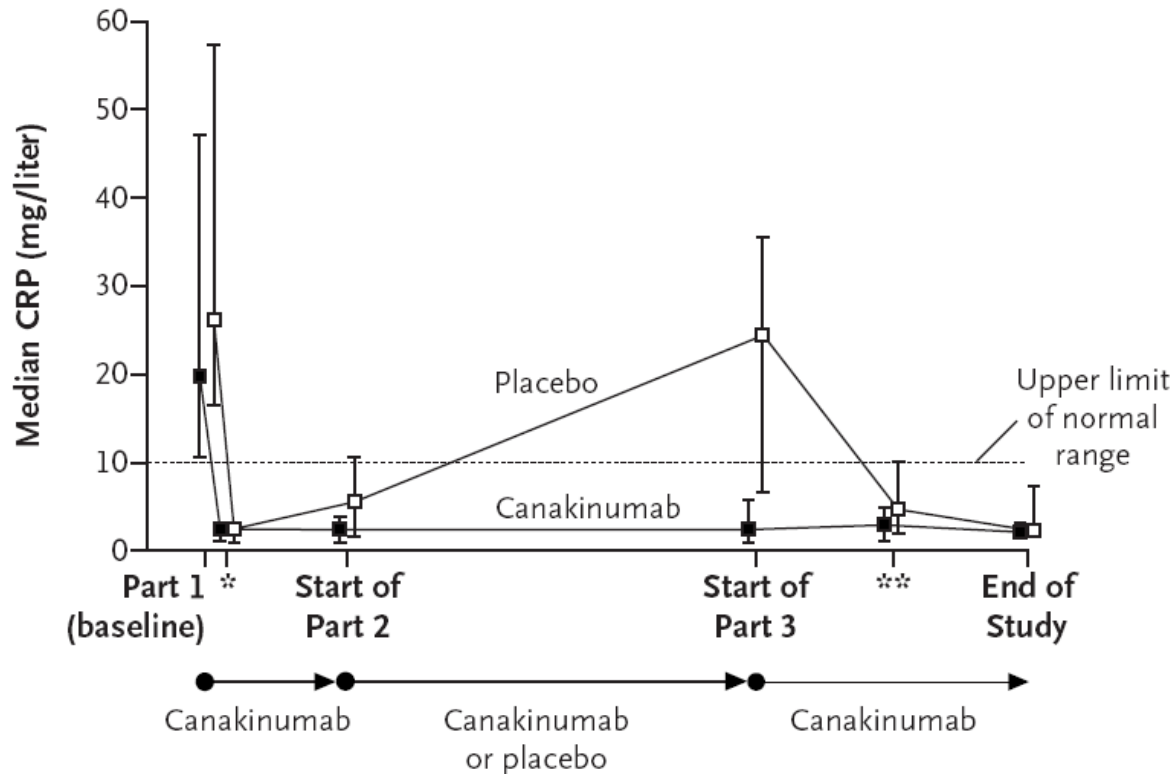
- poussée sévère avec de multiples lésions cutanées douloureuses, une douleur du mollet gauche qui paraissait un peu plus froid, un peu tuméfié mais sans godet pré-tibial extrêmement douloureux à la palpation (TVP? écho Doppler veineux normal); CRP : 152 mg/l
- aucune douleur à l'injection, aucune réaction locale immédiate ou secondaire
- le lendemain très nette amélioration, le surlendemain tous les signes cliniques ont disparu, il ne persiste plus qu'une très légère douleur musculaire du mollet

J 68 (23 novembre 2007) de l'injection du canakinumab:

- rechute nette, les lésions cutanées sont franches au niveau des 4 membres, il existe une douleur du coude gauche, une asthénie, pas de céphalées, pas de conjonctivite (CRP du jour est à 55 mg/l)
- Sur la biologie du 7 novembre, la numération formule était normale avec une CRP à 17 mg/l
- Réapparition des lésions cutanées dès le 4 octobre 2007 soit environ 3 semaines après l'injection.
- Depuis le 1^{er} novembre, reprise du Kétoprofène 25 mg 2 fois par jour pour contrôler les douleurs.

- Nouvelle injection de canakinumab
- baisse nette de la CRP à J8 (10 mg/l) mais la maladie reste active avec des lésions cutanées modérées, des myalgies minimales, une fatigue importante: réponse partielle
- après accord du promoteur, administration 5 mg/kg de canakinumab par voie intraveineuse sur 2 heures
- Dès le lendemain de l'injection, les douleurs articulaires ont rétrocedé, la fatigue s'est améliorée, il n'y avait plus de lésion cutanée

Canakinumab



Evolution du taux de CRP au cours des 3 phases de l'étude dans le groupe canakinumab (1^{ère} phase de l'étude), canakinumab ou placebo (2^{ème} phase de l'étude), et canakinumab (3^{ème} phase de l'étude). L'étoile isolée correspond à une semaine après l'injection ; la double étoile correspond à 8 semaines après l'injection.

- Sortie de protocole en Décembre 2007 pour inefficacité
 - Reprise de l'anakinra pendant 5 mois (1j/2) mais efficacité partielle
 - Juin 2008 nouvelle poussée très sévère avec érythème du mollet et de la cheville gauches, induration du mollet puis cheville droite, impotence fonctionnelle majeure
- ➡ Hospitalisation à J8 du début de la poussée

- arthrite de cheville droite avec polyarthralgies MCP droites, coudes et des genoux
- urticaire peu fixe sur les MS et MI, présence d'une lésion noueuse de l'avant-bras droit
- VS à 71/114 , CRP à 243 mg/l, hyperleucocytose à 25500/mm³, associé à une anémie inflammatoire Hb10,1 g/dl

- bolus de 250 mg de méthylprednisolone: disparition de tous les signes cliniques en moins de 24h
- désir de grossesse: relais prednisone 10 mg/j bolus à la demande si nécessaire

- bolus de 250 mg de méthylprednisolone: disparition de tous les signes cliniques en moins de 24h
- désir de grossesse: relais prednisone 10 mg/j bolus à la demande si nécessaire
- Anakinra et grossesse?
 - ➔ Septembre 2008: début de grossesse

Grossesse et anti-IL1

- Chez le lapin et le rat: anakinra à des doses allant jusque 100 fois les doses recommandées n'ont pas mis en évidence de risque sur la fertilité ou de risque foetal particuliers
- L'IL-1 β joue néanmoins un rôle important dans la prolifération et la différenciation des cellules trophoblastiques (Nilkaeo A 2006)
- 1 cas de maladie de Still de l'adulte ayant reçu de l'anakinra de la conception jusque l'allaitement (Berger CT 2009): RAS

Grossesse et anti-IL1

- Compte tenu des données limitées de sécurité d'emploi chez l'homme, l'anakinra et donc tous les anti-IL-1 doivent être évités durant la grossesse et la période de lactation (Makol A 2011)
- On ne sait pas si l'anakinra est secrété dans le lait maternel. L'anakinra est classé par la FDA dans la catégorie B des médicaments de la grossesse

Grossesse et anti-IL1

Le RCP Ilaris® mentionne : « *Dans une étude de développement embryo-foetal effectuée chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogenèse* »

- bolus de 250 mg de méthylprednisolone: disparition de tous les signes cliniques en moins de 24h
- désir de grossesse: relais prednisonne 10 mg/j bolus à la demande si nécessaire
- Anakinra et grossesse?
 - ➔ Septembre 2008: début de grossesse
 - ➔ Mai 2009: accouchement à terme: petite fille Cylia

- bolus de 250 mg de méthylprednisolone: disparition de tous les signes cliniques en moins de 24h
- désir de grossesse: relais prednisonne 10 mg/j bolus à la demande si nécessaire
- Anakinra et grossesse?
 - ➔ Septembre 2008: début de grossesse
 - ➔ Mai 2009: accouchement à terme: petite fille Cylia, qui fait des poussées cutanées depuis l'âge de 6 mois!

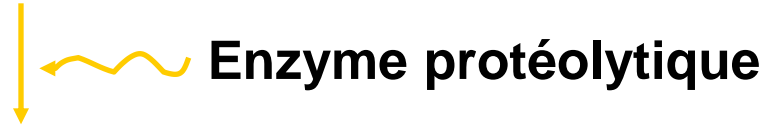
CRAT : www.crat.org

- Le CRAT est exclusivement réservé au corps médical
- **Téléphone-fax : 01 43 41 26 22**
- Du lundi au vendredi. Un répondeur prend les messages en cas d'absence.
- **Envoyer un courriel** : crat.secretariat@trs.aphp.fr.
Message réceptionné par secrétariat du CRAT, transmis à l'équipe médicale
- Merci de vous identifier (nom, prénom, spécialité et coordonnées professionnelles) et de nous transmettre les informations suivantes :
 - nom précis des expositions (médicaments ou autres)
 - dates d'exposition
 - dates des dernières règles ou date de début de grossesse
 - motif de la prise
 - pathologie(s) sous-jacente(s) ...
- **Adresse postale** : Le CRAT - Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 PARIS

- Reprise anakinra 1inj/j puis 4/s à la fin de l'allaitement en Juin 2009: arrêt progressif des corticoïdes
- Dec 2009 mise sous canakinumab 1inj/8s avec cette fois un bon résultat permettant d'espacer les injections tous les 3 mois

Physiopathologie

Précurseurs protéiques sériques



Fragment protéique



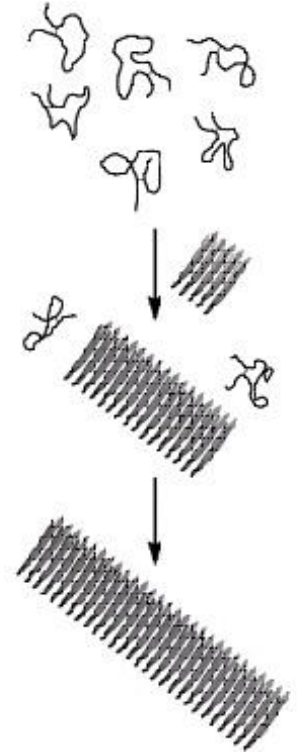
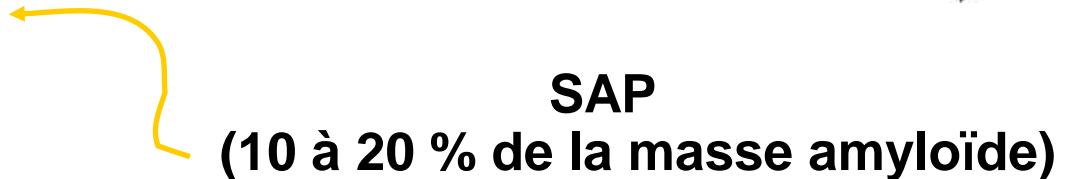
Fragment β plissé



Empilement des fragments β plissés
(rôle des protéoglycanes)

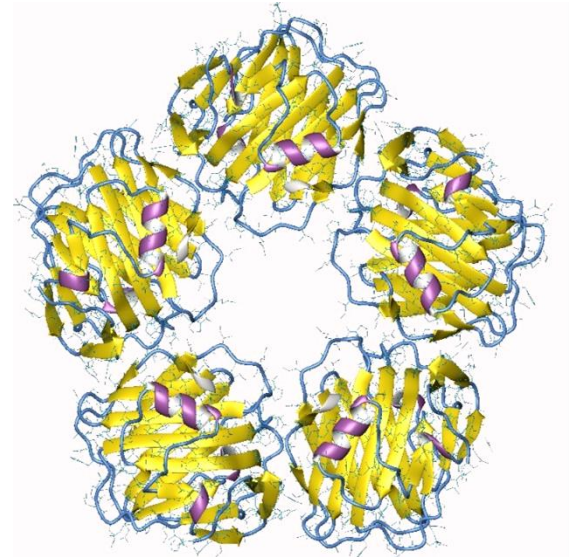


Dépôts amyloïdes



Composant SAP

- Pentaxine
- Commune à toutes les amyloses
- Se fixe aux fibrilles par liaison Ca-dépendante
- Existe physiologiquement dans l'organisme
(30-45 $\mu\text{g/mL}$ de sang)
- Produite par le foie



Précurseurs protéiques

Table 1. Amyloid Proteins and Their Precursors.*

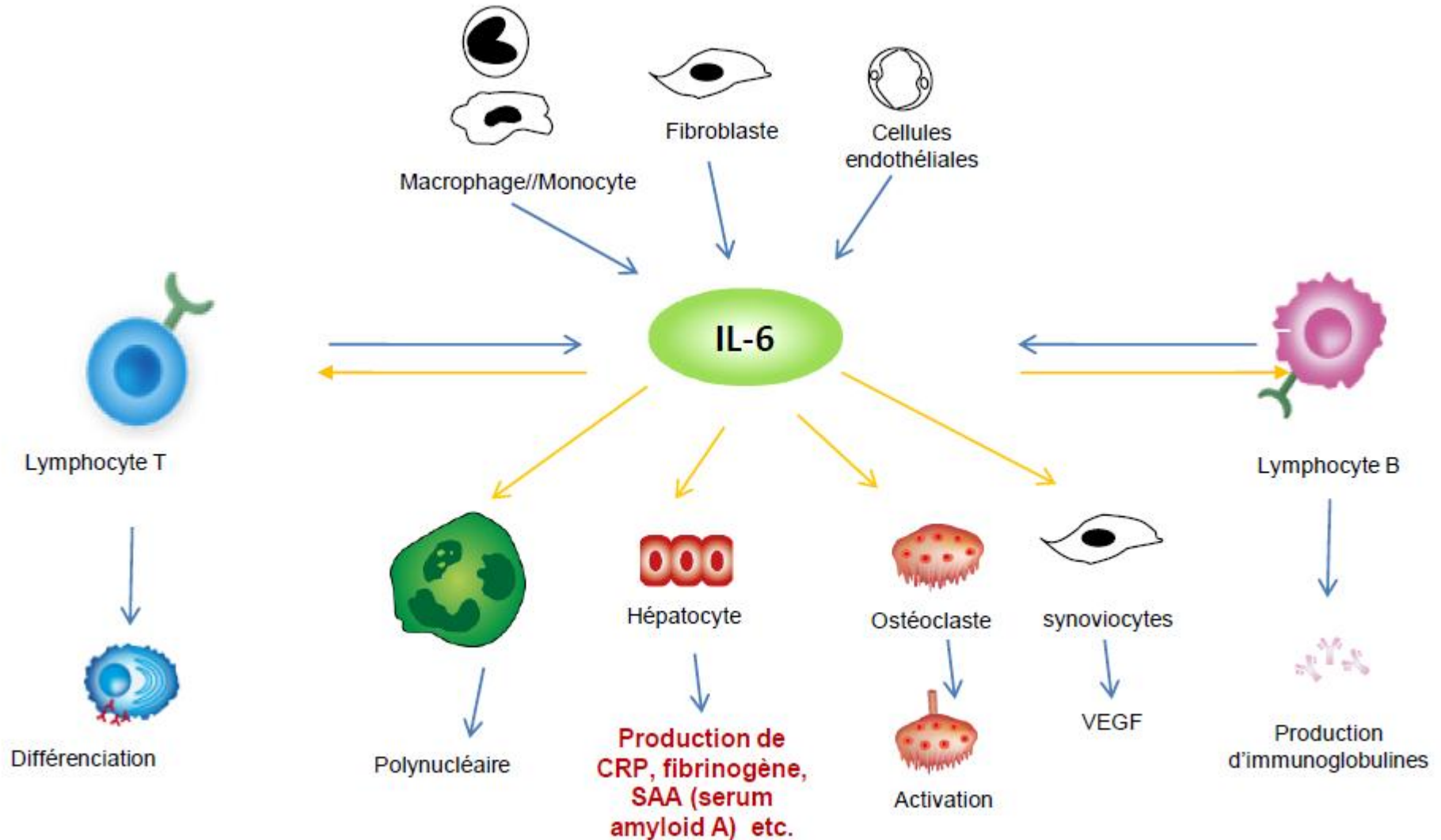
Amyloid Protein	Precursor	Distribution	Type	Syndrome or Involved Tissues
A β	A β protein precursor	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic Alzheimer's disease, aging Prototypical hereditary cerebral amyloid angiopathy, Dutch type
APrP	Prion protein	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic (iatrogenic) CJD, new variant CJD (alimentary?) Familial CJD, GSSD, FFI
ABri	ABri protein precursor	Localized or systemic?	Hereditary	British familial dementia
ACys	Cystatin C	Systemic	Hereditary	Icelandic hereditary cerebral amyloid angiopathy
A β 2M	Beta ₂ -microglobulin	Systemic	Acquired	Chronic hemodialysis
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic or localized	Acquired	Primary amyloidosis, myeloma-associated
AA	Serum amyloid A	Systemic	Acquired	Secondary amyloidosis, reactive to chronic infection or inflammation including hereditary periodic fever (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, and MWS)
ATTR	Transthyretin	Systemic Systemic	Hereditary Acquired	Prototypical FAP Senile heart, vessels
AApoA1	Apolipoprotein A-I	Systemic	Hereditary	Liver, kidney, heart
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Systemic	Hereditary	Kidney, heart
AGel	Gelsolin	Systemic	Hereditary	Finnish hereditary amyloidosis
ALys	Lysozyme	Systemic	Hereditary	Kidney, liver, spleen
AFib	Fibrinogen A α chain	Systemic	Hereditary	Kidney

Précurseurs protéiques

Table 1. Amyloid Proteins and Their Precursors.*

Amyloid Protein	Precursor	Distribution	Type	Syndrome or Involved Tissues
A β	A β protein precursor	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic Alzheimer's disease, aging Prototypical hereditary cerebral amyloid angiopathy, Dutch type
APrP	Prion protein	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic (iatrogenic) CJD, new variant CJD (alimentary?) Familial CJD, GSSD, FFI
ABri	ABri protein precursor	Localized or systemic?	Hereditary	British familial dementia
ACys	Cystatin C	Systemic	Hereditary	Icelandic hereditary cerebral amyloid angiopathy
A β 2M	Beta ₂ -microglobulin	Systemic	Acquired	Chronic hemodialysis
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic or localized	Acquired	Primary amyloidosis, myeloma-associated
AA	Serum amyloid A	Systemic	Acquired	Secondary amyloidosis, reactive to chronic infection or inflammation including hereditary periodic fever (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, and MWS)
ATTR	Transthyretin	Systemic Systemic	Hereditary Acquired	Prototypical FAP Senile heart, vessels
AApoA1	Apolipoprotein A-I	Systemic	Hereditary	Liver, kidney, heart
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Systemic	Hereditary	Kidney, heart
AGel	Gelsolin	Systemic	Hereditary	Finnish hereditary amyloidosis
ALys	Lysozyme	Systemic	Hereditary	Kidney, liver, spleen
AFib	Fibrinogen A α chain	Systemic	Hereditary	Kidney

IL-6 : un acteur essentiel dans la production de SAA



(1) Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T *et al.* The paradigm of IL-6 from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4(3):S233-42

(2) Nakahara = VEGF.

Principales causes des amylose AA

(par ordre de fréquence décroissante)

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatismes psoriasiques
- Maladie de Crohn
- Maladies auto-inflammatoires (FMF+++)
- Ostéomyélite chronique, abcès récidivants et Infections pulmonaires chroniques récidivantes
- Maladie de Hodgkin
- Tuberculose
- Amylose idiopathique



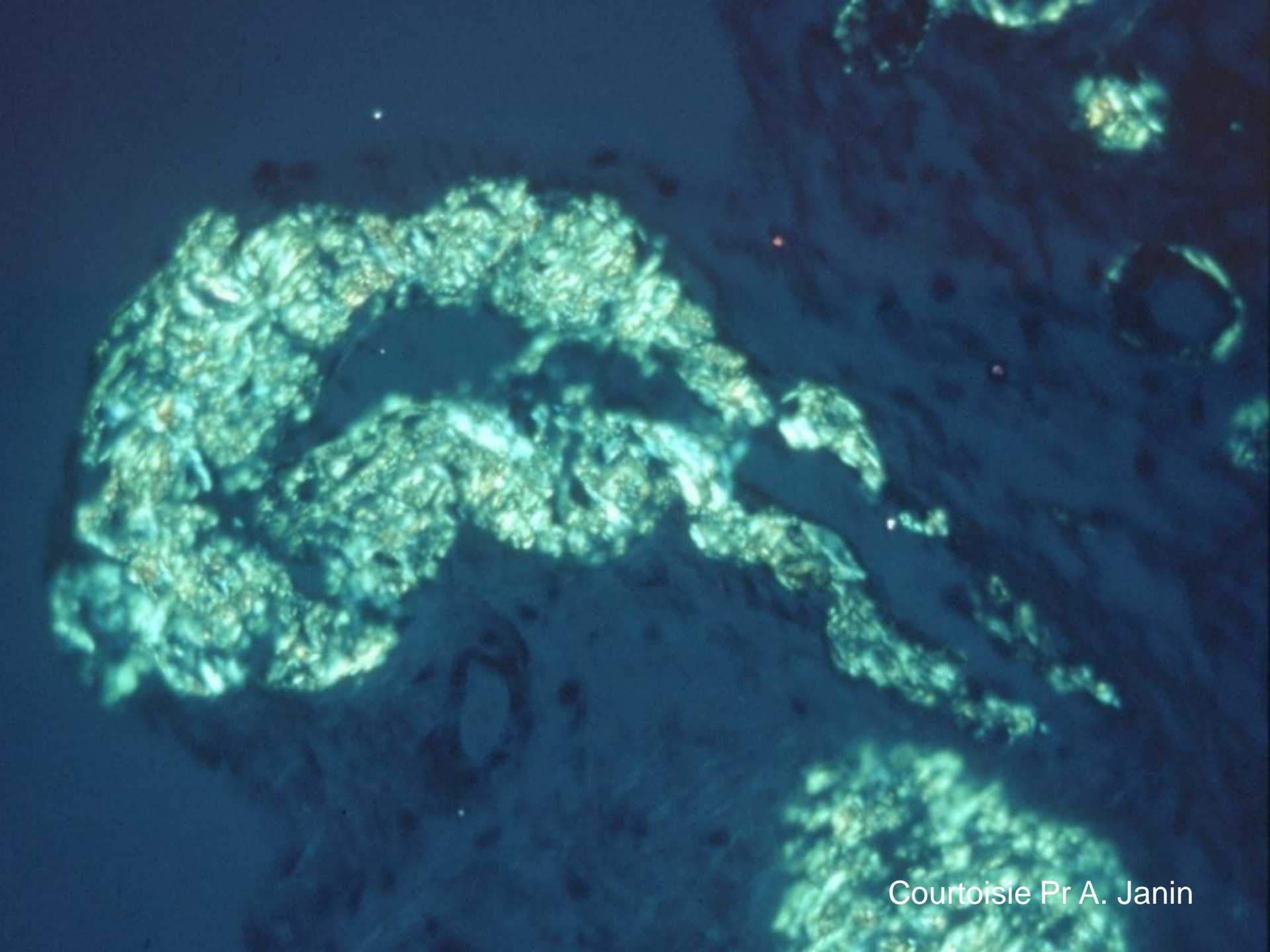












Courtoisie Pr A. Janin

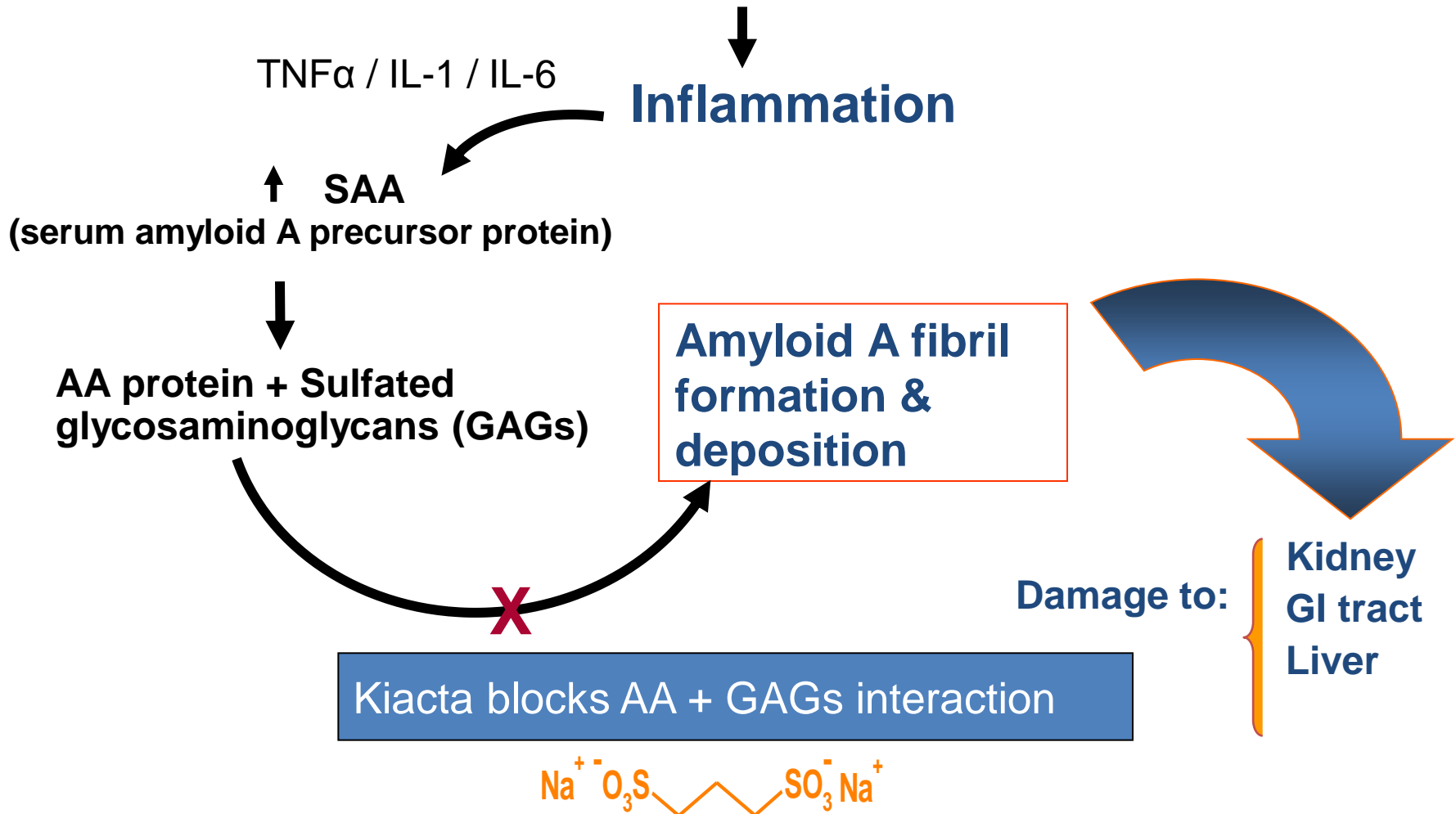
Kiacta (Eprodinate Disodium, NC503)

- Small molecule, administered orally
- Excellent safety profile
- Not metabolized: eliminated by kidney unchanged
- Anti-amyloid effect: Prevent amyloid A fibril formation and deposition



Kiacta Mechanism of Action

AA amyloidosis: Complication of inflammatory diseases (RA, FMF, chronic infections)



Maladies auto-inflammatoires: comment rechercher l'amylose?

A craindre et à rechercher chez tout patient ayant un syndrome inflammatoire chronique

Examens complémentaires	systématiques	Selon contexte clinique
rein	protéinurie créatininémie échographie	
coeur	électrocardiogramme échographie cardiaque BNP (ou NT-pro BNP), troponine	Holter de 24 heure Imagerie par résonance magnétique
tube digestif	BGSA au moindre doute	endoscopie
foie	tests hépatiques échographie	
rate	hémogramme échographie frottis sanguin	
glandes endocrines	Cycle cortisol, ACTH TSH, FT4	

Messages à ramener à la maison

- L'urticaire familiale au froid (FCAS) n'est pas une maladie bénigne
- Le phénotype est très variable dans une même famille pour une même mutation
- Les antagonistes de l'IL1 ont transformé leur qualité de vie mais certaines formes bénignes peuvent rester au traitement symptomatique
- Antagonistes de l'IL1 et grossesse: données rassurantes, maintien possible de l'anakinra si maladie sévère et bénéfice clinique important
- L'amylose est une complication possible de toutes les maladies auto-inflammatoires mais rare dans le FCAS et le HIDS