

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

Fièvres récurrentes héréditaires

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

[Synthèse à destination du médecin traitant](#)

[Texte du PNDS](#)

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

**Fièvres récurrentes héréditaires**

**Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

**Texte du PNDS**

**Centre de référence des maladies auto-inflammatoires  
rares de l'enfant (CeRéMAI)**

**Janvier 2013**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>12</b>
1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	12
1.2 Méthode de travail .....	13
1.3 Épidémiologie .....	13
1.4 Pathogénie .....	14
<b>2 Diagnostic et bilan initial.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objectifs principaux .....	15
2.2 Professionnels impliqués.....	15
2.3 Diagnostic.....	16
2.4 Annonce diagnostique .....	29
<b>3 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>30</b>
3.1 Objectifs.....	30
3.2 Professionnels impliqués.....	31
3.3 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie.....	31
3.4 Traitements pharmacologiques (niveaux «de preuve» : Annexe 2).....	33
3.5 Traitements non pharmacologiques .....	45
<b>4 Suivi des syndromes périodiques associés à la cryopyrine .</b>	<b>47</b>
4.1 Objectifs.....	47
4.2 Professionnels impliqués.....	47
4.3 Suivi.....	48
4.4 Rythme et contenu des consultations .....	50
4.5 Réseaux de soins .....	50
4.6 Aspect socioprofessionnel, liens avec les MDPH, attribution/renouvellement d'une ALD .....	51
<b>Références .....</b>	<b>52</b>
<b>Annexe 1. Liste et coordonnées des co-rédacteurs du PNDS CAPS .....</b>	<b>58</b>
<b>Annexe 2. Recherche bibliographique et analyse critique de la littérature internationale .....</b>	<b>60</b>

**Annexe 3. Liste et coordonnées des associations de patients et des centres français de référence et de compétence labellisés pour la prise en charge des patients atteints de CAPS par régions.....62**

**Annexe 4. Prise de pression du LCR en cas de céphalées chroniques ou d'œdème papillaire: matériel et technique.....73**

## Liste des abréviations

AFFMF : association française de la fièvre méditerranéenne familiale  
AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AMWS CINCA : association pour l'aide aux personnes concernées par les maladies rares FCAS, MWS et CINCA  
ALAT : alanine amino-transférase  
ALD : affection longue durée  
AP-HP : assistance publique des hôpitaux de Paris  
ASAT : aspartate amino-transférase  
ATCD : antécédents  
Atrophie CSC : atrophie cortico-sous-corticale  
BCG : bacille de Calmette et Guérin  
BU : bandelette urinaire  
CAPS : syndromes périodiques associés à la cryopyrine  
CC : centre de compétence  
CeRéMAI : centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares  
CH : centre hospitalier  
CHRU : centre hospitalier régional universitaire  
CHU : centre hospitalier universitaire  
CINCA/NOMID : syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire  
CPK : créatine phospho-kinase  
CR : centre de référence  
CRP : C-reactive protein  
DMARDs : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs  
ECG : électrocardiogramme  
EMA : european medical agency  
EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques  
Eurordis : fédération européenne d'associations de patients atteints de maladies rares  
FCAS : urticaire familiale au froid  
FDA : food and drug administration  
FMF : fièvre méditerranéenne familiale  
 $\gamma$ GT : gamma-glutamyl transférase  
GenMAI : réseau des laboratoires de référence de génétique des maladies auto-inflammatoires  
HAS : haute autorité de santé  
HBV : virus de l'hépatite B

HCV : virus de l'hépatite C  
HDL : high density lipoprotein  
HIV : virus de l'immunodéficience humaine  
HTIC: hypertension intra-crânienne  
IL-1 : interleukine-1  
IL-1 $\beta$  : interleukine-1 bêta  
IL-1 $\alpha$  : interleukine-1 alpha  
IL-1R : récepteur de l'Interleukine-1  
IL-1Ra : antagoniste du récepteur de l'Interleukine-1  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
LDH : lacticodéshydrogénase  
LDL : low density lipoprotein  
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées  
MKD : déficit en mévalonate kinase  
MWS : syndrome de Muckle et Wells  
NAPS12 : syndrome périodique lié à NALP12  
NFS : numération formule sanguine  
NLRP3 : nod-like receptor protein 3  
OCT : optical coherence tomography  
PNDS : protocole national de diagnostic et de soins  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
ROR : vaccin rougeole oreillons rubéole  
SAA: serum amyloid A  
SB : substance blanche  
SNC: système nerveux central  
TNF : tumor necrosis factor  
TRAPS : syndrome périodique associé au TNF-Récepteur  
USA : Etats-Unis d'Amérique  
VS : vitesse de sédimentation  
VZV : virus varicelle-zona

## Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ou cryopyrinopathies sont un continuum de trois maladies de gravité croissante, l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle et Wells et le syndrome CINCA/NOMID. Il s'agit de maladies dites «auto-inflammatoires» où les mécanismes de régulation de l'inflammation sont déréglés. Ces trois maladies sont liées à des mutations d'un seul et même gène, le gène *CIAS1/PYPAF1/NLRP3*. La nomenclature en vigueur actuellement a retenu la dénomination *NLRP3* pour gène codant pour la «3<sup>ème</sup> protéine de la famille des Nod Like Receptors». Ces mutations, généralement transmises sur un mode autosomique dominant, sont caractérisées par l'association, souvent chez plusieurs membres d'une même famille, de signes cutanés, articulaires, neurosensoriels et neurologiques dans un contexte biologique d'inflammation majeure ; les mutations peuvent aussi survenir *de novo*, notamment dans les formes graves des CAPS (CINCA).

Le pronostic des CAPS a été spectaculairement amélioré par les biothérapies bloquant l'Interleukine-1.

Les maladies concernées par ce PNDS sont :

- l'urticaire familiale au froid (FCAS)
- le syndrome de Muckle et Wells (MWS)
- le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire/neonatal onset multisystemic inflammatory disease (CINCA/NOMID)
- les formes cliniques intermédiaires entre FCAS et MWS, et entre MWS et CINCA

### Evaluation initiale

Les CAPS sont des maladies rares auxquelles le médecin généraliste, le pédiatre, et de nombreux médecins spécialistes d'adultes peuvent être confrontés. Leur prévalence est estimée à 1/360 000 habitants en France. Il n'y a pas de différence significative de répartition entre les hommes et les femmes atteints de CAPS, et la quasi-totalité des malades initialement décrits, est d'origine



européenne. L'identification de patients atteints de CAPS augmente progressivement, notamment en Asie. Le diagnostic précoce d'un CAPS est le garant d'une prise en charge thérapeutique adaptée et d'une modification radicale de la qualité de vie de ces patients. La précocité de mise en route des traitements spécifiques pourrait prévenir le développement de lésions neuro-sensorielles et neurologiques potentiellement irréversibles, et probablement de lésions d'amylose.

Les patients suspects de CAPS doivent être adressés sans retard par leur médecin traitant (médecin généraliste, pédiatre, autre médecin spécialiste) vers un centre de référence ou de compétence, où le diagnostic pourra être confirmé.

Une fois le diagnostic établi, il faut

- définir les atteintes présentes en séparant si possible les atteintes inflammatoires réversibles des séquelles irréversibles ;
- mesurer l'activité, et la sévérité de la maladie, ainsi que la qualité de vie du patient ;
- adapter l'environnement scolaire et socioprofessionnel du malade ;
- proposer des cycles d'éducation thérapeutique au sein des centres de référence ou de compétences;
- établir un premier pronostic ;
- poser les indications thérapeutiques ;
- faire une enquête familiale et donner des éléments de conseil génétique.

## **Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge d'un patient atteint de CAPS démarre à l'âge pédiatrique et s'étend durant toute la vie, faisant appel à de multiples spécialistes en plus du médecin traitant (généraliste, pédiatre et sur-spécialités pédiatriques, ophtalmologiste, otorhinolaryngologiste, dermatologue, rhumatologue, interniste, neurologue, algologue). La prise en charge de ces malades doit être coordonnée par un médecin hospitalier, en lien avec le médecin généraliste ou le pédiatre, et avec un centre de référence de typologie 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et/ou un centre de compétences et ses correspondants de différentes spécialités, avec l'aide de différentes professions paramédicales. D'autres professionnels peuvent être sollicités (aide scolaire avec soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire, assistante sociale, professionnels de la



Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et médecin du travail).

Les objectifs sont :

- de contrôler autant que possible l'inflammation systémique et l'inflammation d'organes dans le but d'en améliorer la fonction;
- de contrôler l'évolution de la maladie ;
- de limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- d'améliorer ou du moins de maintenir une qualité de vie la meilleure possible ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle ou scolaire et/ou de permettre le retour à une activité sociale et/ou professionnelle ou scolaire.

L'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

## Traitements

La stratégie thérapeutique varie avec la gravité de la maladie et ne sera jamais imposée au malade sans son accord. Elle va de l'abstention thérapeutique, aux biothérapies anti-IL-1 en passant par divers traitements symptomatiques, en particulier des arthralgies et arthrites.

## Grossesse

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes jeunes ayant un CAPS traité par biothérapie doit être effectuée directement avec un centre de référence de typologie 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et/ou un centre de compétence.

## Enfants

La prise en charge des enfants atteints de CAPS doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence de typologie 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, à vocation pédiatrique (Centre de référence des Maladies Auto-Inflammatoires ou CeRéMAI comprenant le service de Pédiatrie Générale et Rhumatologie Pédiatrique, AP-HP CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, le service de Pédiatrie, CH Mignot, Le Chesnay et le

laboratoire de Génétique-Unité des Maladies Auto-Inflammatoires, CHU Montpellier ; Centre de référence des Arthrites Juvéniles, Service d'Immuno-hémato-rhumatologie pédiatrique, APHP CHU Necker, Paris 15<sup>ème</sup>). Les centres de référence pédiatriques organisent la transition des patients adolescents, en coordination avec les centres de références de typologie I adultes (cf : ci dessous).

## **Adultes**

La prise en charge des adultes atteints de CAPS doit être effectuée en concertation ou directement au sein des centres de référence de typologie 1, maladies systémiques et auto-immunes rares, à vocation adulte (Centre de référence des maladies auto-immunes rares, Services de Rhumatologie et de Médecine Interne, CHRU Strasbourg ; Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale, Service de Médecine Interne CHU Tenon, AP-HP Paris 20<sup>e</sup>; Centre de référence des lupus et syndromes des antiphospholipides, Service de Médecine Interne, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris 13<sup>e</sup> ; Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques, Service de Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP, Paris 14<sup>e</sup> ; Centre de référence de la sclérodermie systémique, CHRU de Lille, Lille).

## **Prise en charge en ALD**

Certains patients seront susceptibles d'être admis en ALD hors liste, en particulier ceux qui présentent des formes sévères ou handicapantes de CAPS, et ceux justifiant d'un traitement coûteux. L'attribution de l'ALD en dehors de ces situations, n'est pas systématique et sera toujours discutée au cas par cas.

## **Suivi**

Des examens cliniques et paracliniques doivent être réalisés régulièrement, ce qui permet de suivre l'activité de la maladie, de dépister d'éventuelles complications et de suivre les effets du traitement.

Nous recommandons une consultation en centre de référence ou de compétence tous les 6 mois au moins, pour les patients sous biothérapie et dont la maladie est correctement contrôlée, et 1 fois par an pour les patients bien équilibrés sans biothérapie. Des consultations plus fréquentes peuvent être nécessaires pour les

patients ayant une maladie difficile à contrôler ou présentant des complications sévères.

Le suivi biologique sous biothérapie devra être effectué tous les 3 mois, comprenant NFS, CRP, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, bilirubine totale ; le bilan lipidique avec cholestérol total LDL et HDL sera effectué tous les 6 mois ; la SAA au mieux et un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon doivent être faits 2 fois par an. L'apparition d'une protéinurie doit faire craindre l'apparition d'une amylose.

Les investigations spécifiques pour chaque organe atteint devraient être renouvelées 2 fois par an (par exemple, audiométrie et fond d'œil par des spécialistes connaissant le syndrome CINCA, ponction lombaire en cas d'anomalie au fond d'œil et/ou de céphalées chroniques).

Ce suivi permet de :

- préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression et maintien de la rémission) ;
- dépister et prendre en charge précocement les échecs et/ou les éventuelles effets secondaires du traitement et les éventuelles rechutes ;
- limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces et tardives) liées à la maladie ou aux traitements ;
- limiter les conséquences psychologiques négatives de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles ;
- choisir durant le suivi le moment approprié pour proposer un conseil génétique plus approfondi.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin hospitalier, en lien avec le médecin généraliste ou le pédiatre, un centre de référence et/ou de compétence, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités et avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales.

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes, en collaboration étroite avec le médecin du centre de référence et/ou de compétence.

La possibilité d'une rechute doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques qui étaient présentes lors du diagnostic ou devant l'apparition de nouveaux signes pouvant témoigner d'une nouvelle atteinte.

La pertinence (ou la nécessité) du maintien de l'ALD est évaluée périodiquement par la caisse de sécurité sociale en concertation avec les centres de référence et/ou de compétence.

## Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur :

- le site de la Haute Autorité de santé: [www.hassante.fr/](http://www.hassante.fr/)
- le CeRéMAI : centre national de référence des maladies auto-inflammatoires <http://asso.orpha.net/CEREMAI/>
- le portail européen d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre : [www.orphanet.net/](http://www.orphanet.net/) (rubrique CAPS [terme générique])
- Association de patients : [www.amws-cinca.eu/](http://www.amws-cinca.eu/), [www.affmf.org/](http://www.affmf.org/) ; et fédérations d'associations actives dans le domaine des maladies rares : [www.alliance-maladies-rares.org/](http://www.alliance-maladies-rares.org/), [www.eurordis.org/](http://www.eurordis.org/)

# 1 Introduction

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

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'informer les professionnels de santé de la prise en charge optimale et du parcours de soins d'un patient atteint de **syndrome périodique lié à la cryopyrine** (CAPS). Certains patients seront susceptibles d'être admis en ALD hors liste, en particulier ceux qui présentent des formes sévères ou handicapantes de CAPS et devant bénéficier de traitements coûteux. L'attribution de l'ALD n'est pas systématique et sera toujours discutée au cas par cas.

Ce PNDS est limité aux CAPS, un continuum de maladies variant de la forme modérée à la forme la plus sévère du syndrome et comprenant l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS), le CINCA/NOMID (syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire/maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal) et les formes chevauchantes FCAS-MWS et MWS-CINCA. Les autres fièvres récurrentes héréditaires (MKD, TRAPS, FMF) feront l'objet d'autres PNDS.

Ce PNDS est un guide de pratique clinique sans notion prescriptive, auquel le médecin peut se référer, suivant une démarche volontaire, pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie, et le patient.

Le PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les co-morbidités, toutes les particularités thérapeutiques ou protocoles de soins hospitaliers. Ce protocole ne revendique pas l'exhaustivité des conduites possibles de prise en charge, et ne se substitue pas à la prise en charge individuelle du patient par son médecin. L'application du PNDS est le fruit de la décision d'un praticien à la lumière des caractéristiques cliniques propres à chaque patient. Le PNDS vise à améliorer la prise en charge des patients, sans garantir une évolution spécifique. Il établit cependant les modalités essentielles de la prise en charge d'un patient atteint de CAPS, celle-ci étant réalisée en concertation avec un centre spécialisé.



## 1.2 Méthode de travail

Ce PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS, et résulte d'un travail conjoint des centres de référence nationaux labellisés (CeRéMAI-Bicêtre et Le Chesnay, Arthrites juvéniles-Necker, Sclérodémie systémique-Lille, Maladies auto-immunes rares-Strasbourg, Amylose-Tenon), des centres de compétences (Rhumatologie pédiatrique Pellegrin-Bordeaux, Hémato-rhumato-pédiatrie-Nancy, Pédiatrie-Rennes), et du laboratoire de génétique de référence (GenMAI-Montpellier) (Annexe 1). Après une analyse critique de la littérature internationale (Annexe 2), le PNDS a été discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire (Annexe 1). Le document corrigé a été validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Le PNDS sera soumis à des révisions périodiques qui s'adapteront à l'évolution de la connaissance médicale, technologique et pratique.

Des recommandations plus spécifiques pour la prise en charge des fièvres récurrentes inexplicées, des TRAPS et MKD sont en cours d'élaboration. Celles de la FMF ont paru sur le site de la HAS en janvier 2013.

## 1.3 Épidémiologie

Les CAPS font partie des fièvres récurrentes héréditaires dont le chef de file est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Les CAPS sont des maladies rares, dont la prévalence est estimée à 1/360 000 habitants en France. En tenant compte de cas encore non diagnostiqués, la prévalence pourrait se situer entre 150 et 200 cas en France. Il n'y a pas de différence significative de répartition entre les hommes et les femmes atteints de CAPS, et la quasi-totalité des malades est d'origine européenne.

En France, environ 2/3 des patients sont atteints de MWS et CINCA, alors qu'il semblerait qu'aux USA, les FCAS soient majoritaires..

La mortalité exacte n'est pas connue mais concerne les formes les plus sévères. Les causes de mortalité reconnues sont les complications de l'amylose AA (insuffisance rénale au début, mais pouvant concerner d'autres organes comme le foie, la rate, le cœur, le tube digestif ou le système nerveux périphérique) qui concerne environ 25% des patients non traités souffrant de formes de CAPS de gravité intermédiaire comme les MWS. L'espérance de vie moyenne

de ces patients sans traitement n'est pas connue mais pourrait être raccourcie du fait de cette complication actuellement incurable et mortelle en une dizaine d'années.

## 1.4 Pathogénie

Les CAPS sont des maladies génétiques rares, transmises classiquement sur un mode autosomique dominant, mais des mutations de novo ont été décrites. Les CAPS sont liées à des mutations d'un seul et même gène, le gène *NLRP3*, situé en 1q44 sur la portion courte du chromosome 1. Ces mutations pathogènes sont majoritairement de type «faux-sens», c'est-à-dire conduisant au remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé et sont consultables gratuitement sur un site web développé par le CeRéMAI (Pr Touitou) et dédié à la description de toutes les mutations auto-inflammatoires : <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.

La corrélation phénotype-génotype n'est pas clairement établie puisque certaines mutations comme R260W, V262G, ou V198M (cette dernière étant considérée par certains comme un polymorphisme) peuvent donner des tableaux cliniques différents, en particulier des syndromes FCAS et MWS. De plus, différents phénotypes ont été décrits au sein d'une même famille. Les mutations typiques de FCAS ne sont jamais retrouvées dans les CINCA sévères et vice-versa.

Le gène *NLRP3* code pour une protéine, la cryopyrine, dont la fonction est la détection de signaux de danger par la cellule, et la participation à l'assemblage d'un complexe multiprotéique intracellulaire, l'inflammasome, lui-même essentiel à l'activation d'une cytokine pro-inflammatoire, l'Interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ). L'inflammation est un phénomène normal de défense lorsqu'elle est bien régulée (immunité innée, où les types cellulaires concernés sont les polynucléaires, et les monocytes-macrophages). Les mutations de la cryopyrine induisent à l'occasion de stimulations mineures (stress, froid), voire de façon constitutive, la formation d'un inflammasome hyper-actif aboutissant à une production excessive d'IL-1 $\beta$  ayant pour conséquence la survenue des manifestations inflammatoires cutanées, neurologiques, et articulaires des CAPS. La remarquable efficacité des traitements inhibant l'IL-1 $\beta$  a permis de confirmer le rôle central de l'IL-1 $\beta$  dans la pathogénie des CAPS.



## 2 Diagnostic et bilan initial

### 2.1 Objectifs principaux

- savoir identifier un syndrome CAPS ;
- se donner les moyens de confirmer le diagnostic de CAPS et d'écartier les diagnostics différentiels ;
- annoncer le diagnostic de CAPS et les conséquences pour l'entourage (enquête familiale, éléments de conseil génétique) ;
- préciser la gravité de la maladie : type d'organes atteints et degrés respectifs d'atteinte ; évaluer la qualité de vie du patient ;
- proposer au patient une prise en charge adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

### 2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant un CAPS est multidisciplinaire coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence des maladies auto-inflammatoires ou un centre de compétence du réseau (Annexe 3).

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

- le médecin traitant ou le pédiatre, qui représentent non seulement le premier recours du parcours de soin mais aussi le coordinateur entre les différents professionnels de santé à proximité du lieu de vie du patient ;
- les sur-spécialités pédiatriques, les internistes, infectiologues, immunologistes cliniciens, rhumatologues et algologues, les orthopédistes, dermatologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, néphrologues, cardiologues, et généticiens ;
- les professions médicales et paramédicales intervenant dans la réalisation du bilan initial (biologistes, anatomopathologistes, radiologues ; infirmiers diplômés d'état (IDE), kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), personnels d'éducation thérapeutique) ;
- Recours à d'autres professionnels : aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), assistante sociale, professionnels de la MDPH, médecin du travail ;

- les réanimateurs et les urgentistes.

## 2.3 Diagnostic

Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des arguments paracliniques. Il n'existe pas de critères diagnostiques ou de classification des CAPS à l'heure actuelle. Les résultats génétiques peuvent apporter une confirmation diagnostique.

### 2.3.1 Arguments cliniques

Les manifestations cliniques des CAPS concernent à des degrés divers la peau, les organes sensoriels (œil, oreille), les articulations, et le système nerveux central (tableau 1), avec un début souvent très précoce en période néo-natale. Parfois, il sera difficile de faire la part des choses entre des formes frontières FCAS/MWS ou MWS/CINCA. La symptomatologie peut également s'enrichir avec le temps (apparition secondaire d'un oedème papillaire, par exemple). Enfin, si le FCAS est une maladie plutôt paroxystique, le CINCA est plus volontiers chronique, et le MWS se situe à mi-chemin entre la chronicité et les accès paroxystiques. Dans ces 3 tableaux cliniques, on retrouvera très fréquemment un état de fatigue chronique intense.

Tableau 1 : Manifestations cliniques des CAPS avec mutation identifiée dans *NLRP3*

	FCAS		MWS		CINCA / NOMID	
	Age de début < 1 an chez la majorité des patients					
	Fréquent	Rare	Fréquent	Rare	Fréquent	Rare
Signes généraux 42 à 81%	Fatigue intense Fièvre Frissons Soif intense Transpiration abondante		Fatigue intense Fièvre Frissons Stérilité	Retard de croissance Retard pubertaire Dysmorphie faciale	Fatigue intense Fièvre, Frissons Stérilité Dysmorphie faciale Retard de croissance Retard pubertaire	

Pnds - Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

<b>Peau</b> ~90%	<b>Eruption généralisée d'allure urticarienne</b>  <b>Oedèmes</b>	<b>Erythème noueux</b>  <b>Folliculite</b>  <b>Ichtyose</b>	<b>Eruption généralisée d'allure urticarienne</b>  <b>Oedèmes</b>	<b>Erythème noueux</b>  <b>Folliculite</b>  <b>Ichtyose</b>  <b>Aptose buccale</b>	<b>Eruption généralisée d'allure urticarienne</b>  <b>Oedèmes</b>	<b>Erythème noueux</b>  <b>Folliculite</b>  <b>Ichtyose</b>  <b>Hydro-sadénite aseptique</b>  <b>Aptose buccale</b>
<b>Articulation</b>  <b>Muscle</b>  89%	<b>Arthralgie</b>	<b>Arthrite</b>  <b>Myalgie</b>	<b>Arthralgie / Arthrite</b>  <b>Myalgie</b>  <b>Hippocratisme digital</b>		<b>Arthralgie / Arthrite</b>  <b>Myalgie</b>  <b>Arthropathie déformante (30%)</b>  <b>Hippocratisme digital</b>	
<b>Oeil</b>  67%	<b>Conjonctivite</b>		<b>Conjonctivite</b>  <b>Uvéite</b>  <b>Œdème papillaire</b>	<b>Episclérite</b>	<b>Conjonctivite</b>  <b>Uvéite</b>  <b>Œdème papillaire</b>  <b>Dystrophie/ Atrophie du nerf optique</b>	<b>Kératopathie</b>  <b>Episclérite</b>  <b>Chorio-rétinite</b>  <b>Vascularite rétinienne</b>
<b>Oreille</b>  74%			<b>Acouphènes</b>  <b>Surdit� de perception</b>		<b>Acouphènes</b>  <b>Surdit� de perception</b>	
<b>Syst�me nerveux central</b>  >90%	<b>Irritabilit�</b>  <b>C�phal�es, Migraine</b>		<b>Irritabilit�</b>  <b>C�phal�es, Migraine</b>  <b>M�ningite chronique</b>  <b>Difficult�s d'apprentissage</b>	<b>Anomalies de la SB</b>	<b>Irritabilité</b>  <b>Céphalées, Migraine</b>  <b>Méningite chronique</b>  <b>HTIC</b>  <b>Hydrocéphalie/</b>	<b>Anomalies de la SB</b>

					macrocrânie/ fontanelles persistantes  Atrophie CSC / Retard mental Epilepsie, Paralysie	
Abdomen  44%		Nausées	Nausées	Douleurs abdominales	Nausées  Vomissement  Douleurs abdominales  Hépto- splénomégalie	
Risque d'Amylose	Faible ~ 2%		Elevé ~ 25%		Elevé ~ 25%	

► **Urticaire familiale au froid (FCAS)**

Le diagnostic de FCAS, forme modérée de CAPS, repose sur des épisodes récurrents :

- d'éruption d'allure urticarienne, maculeuse ou maculo-papuleuse, fugace, habituellement non prurigineuse, parfois « cuisante » et douloureuse, déclenchée par le froid dans la majorité des cas (en soirée, environ 2h après une exposition au froid, rôle déclencheur des climatiseurs), et durant moins de 24 heures; l'éruption n'est pas déclenchée par le contact d'un cube de glace (test au glaçon négatif) ; l'éruption est présente dans la majorité des cas en période péri-natale et plus généralement avant l'âge de 10 ans. Elle est souvent associée à des oedèmes distaux des membres. Histologiquement, il s'agit d'une dermatose neutrophilique, contrairement aux urticaires allergiques. Certains patients présentent des folliculites, un érythème noueux ou une ichtyose ;
- associés de manière variable à des signes généraux (fatigue intense, frissons, fièvre de bas grade durant moins de 24h, soif, transpiration abondante), articulaires (arthralgies, arthrites), neurologiques (céphalées intenses), ophtalmologiques (conjonctivite), digestifs (nausées) ;
- souvent chez un patient dont plusieurs membres de la famille présentent des signes similaires (grande fréquence d'antécédents familiaux d'urticaire au froid) ;
- le risque d'amylose est faible, de l'ordre de 2%.

► **Syndrome de Muckle et Wells (MWS)**

Le diagnostic de MWS, forme de gravité intermédiaire, repose sur des épisodes récurrents :

- d'éruption d'allure urticarienne, notamment par sa chronologie fugace, non prurigineuse, ressentie comme «cuisante» et douloureuse, parfois déclenchée par le froid ou le stress, symptomatique dès la première année de vie dans la majorité des cas, et avant 20 ans plus généralement (Figure 1). Le rash est souvent plus apparent le soir. Il dure en moyenne 1 à 3 jours; histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une dermatose urticarienne neutrophilique. Le rash s'accompagne souvent d'œdèmes distaux des membres. Certains patients présentent une aphtose buccale récurrente, des folliculites, un érythème noueux ou une ichtyose ; d'autres signes cutanés peuvent apparaître dans l'évolution : érythème en bande de la face dorsale des mains, et érythème périunguéal.

Figure 1 : éruption d'allure urticarienne chez des patients MWS



Archives du Pr I. Koné-Paut



- d'un déficit auditif précoce et d'évolution progressive (Figure 2) (acouphènes, surdité de perception touchant d'abord les sons de haute fréquence, souvent présent dès l'âge de 5 ans).

Figure 2 : appareillage auditif chez un jeune patient MWS



Archives du Pr I. Koné-Paut

- associés de manière variable à des signes généraux survenant en fin de journée (sensation de malaise, fatigue, frissons, fièvre durant le plus souvent 2 à 3 jours jusqu'à 2 à 3 semaines), musculo-squelettiques (myalgies déclenchées par l'effort, arthralgies, arthrites parfois destructrices, hippocratisme digital), neurologiques (céphalées intenses matinales, migraine, méningite chronique aseptique à polynucléaires neutrophiles, difficultés d'apprentissage, lésions démyélinisantes de la substance blanche), ophtalmologiques (conjonctivite, épisclérite, uvéite, œdème papillaire), digestifs (nausées, douleurs abdominales) ;
- fréquente stérilité masculine ;
- une amylose AA essentiellement rénale qui concerne 25% des MWS ;
- un retard de croissance staturo-pondéral secondaire à l'inflammation chronique, un retard pubertaire ;
- parfois une dysmorphie faciale modérée, décrite surtout dans les formes sévères (CINCA/NOMID) ;
- souvent chez un patient dont plusieurs membres de la famille présentent des signes similaires (grande fréquence d'ATCD familiaux d'urticaire et surdité).

► **Syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA/NOMID)**

Le syndrome CINCA a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en France par le Dr Anne-Marie Prieur en 1981. Le diagnostic de CINCA, forme la plus grave des CAPS, repose sur :

- la présence d'une éruption d'allure urticarienne souvent permanente avec renforcement vespéral, non prurigineuse, dès la

période néonatale ; histologiquement, il s'agit d'une dermatose neutrophilique. L'éruption s'accompagne souvent d'œdèmes distaux des membres. Certains patients présentent une aphtose buccale récurrente, des folliculites, un érythème noueux, une hidrosadénite aseptique ou une ichtyose associée de manière variable à des signes généraux (frissons, fièvre, fatigue), et de manière prépondérante à des signes neurologiques (céphalées intenses, méningite chronique aseptique à neutrophiles directement liée à l'inflammation, les autres manifestations neurologiques étant généralement des séquelles de l'inflammation chronique du système nerveux central et comprenant un œdème papillaire par hypertension intra-crânienne, une hydrocéphalie avec retard de fermeture des fontanelles, une atrophie cérébrale cortico-sous-corticale progressive avec retard mental chez 50% des patients, une épilepsie chez 25% des patients, des épisodes de diplégie ou hémiplégie et de rares lésions démyélinisantes du système nerveux central), ostéo-articulaires (arthropathies déformantes sévères des grosses articulations, liées à des hypertrophies épiphysaires exubérantes des grosses articulations (genoux surtout, coudes, poignets, chevilles) chez 30 à 50% des patients débutant avant l'âge d'un à deux ans (Figure 3), hippocratisme digital (Figure 4), arthralgies, arthrites), ophtalmologiques (par inflammation chronique des différents segments oculaires : conjonctivite, kératopathie, uvéite antérieure non granulomateuse et/ou uvéite postérieure avec chorioretinite, dystrophie rétinienne, ou vascularite rétinienne, ou par séquelle de l'inflammation chronique du système nerveux central : œdème papillaire, atrophie du nerf optique, cécité), hématologiques (adénopathies, hépato-splénomégalie), digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ;

Figure 3 : hypertrophie apophysaire/épiphysaire exubérante au genou par atteinte des cartilages chez des patients CINCA



Base d'images du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI)-Dr AM Prieur



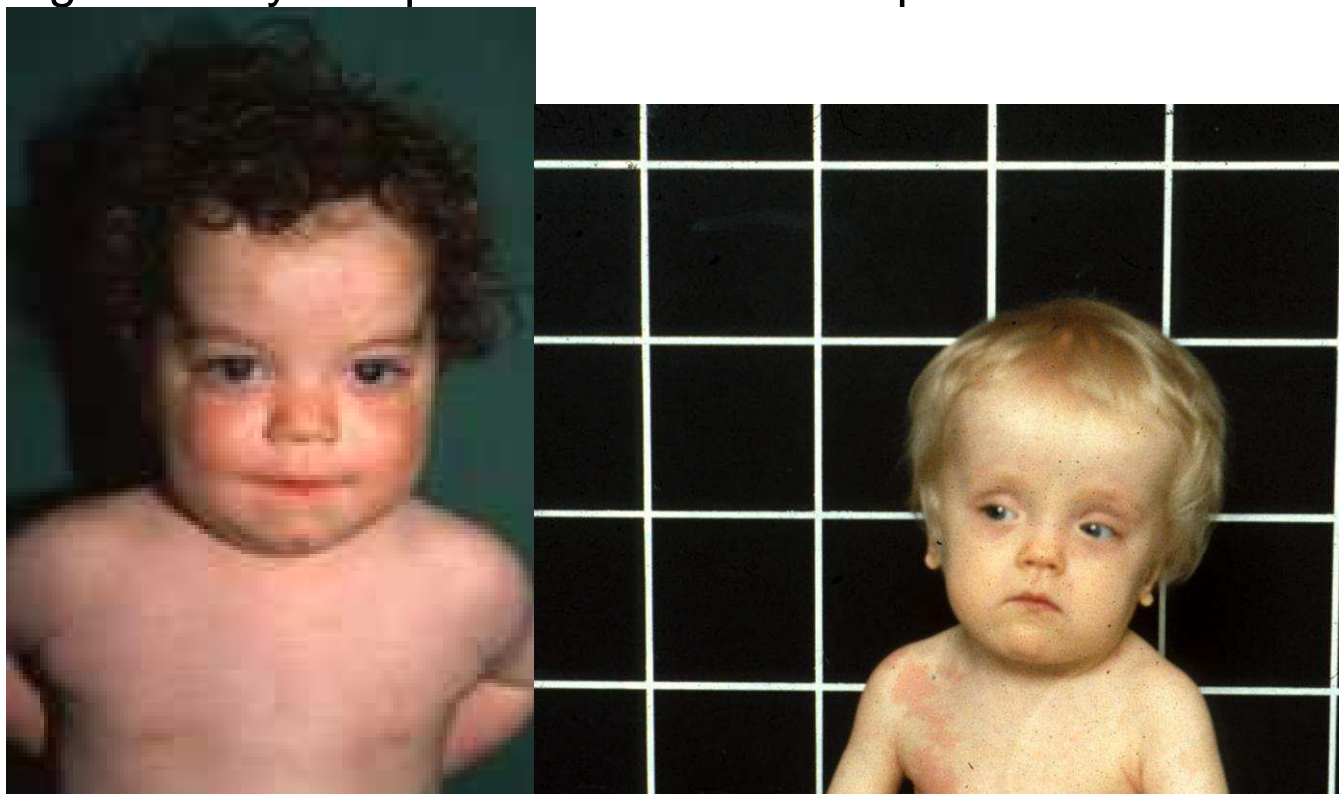
Figure 4 : hippocratisme digital chez un patient MWS



Archives du Pr I. Koné-Paut et base d'images du CRI-Dr AM Prieur

- un déficit auditif d'évolution progressive (acouphènes, surdité de perception) ;
- une amylose AA essentiellement rénale, dont la fréquence chez les patients CINCA est de 25% environ ;
- une dysmorphie faciale souvent caractéristique (bosses frontales, ensellure nasale, macrocéphalie et protrusion des globes oculaires, Figure 4) ;

Figure 5 : dysmorphie faciale chez des patients CINCA



Origine : Boschan American Journal of Medical Genetics 2006;140A:883-886.

- un retard de croissance staturo-pondérale secondaire à l'inflammation chronique, un retard pubertaire ;
- une stérilité masculine, une aménorrhée primaire ou secondaire fréquentes.

Contrairement aux formes de gravité intermédiaire et modérée de CAPS, on retrouve rarement des ATCD familiaux de cas similaires chez les patients CINCA, dont l'espérance de vie est généralement réduite (décès d'au moins 20% des patients à l'âge pédiatrique liés à des complications infectieuses, ou systémiques par amylose ; puis il existe un risque majeur d'amylose chez les patients CINCA adultes jeunes). Les mutations sont dans la majorité des cas, des mutations de novo qui affectent profondément la fonction de la cryopyrine. Certains patients présentent un mosaïcisme somatique.

Il n'a pas été décrit de syndrome d'activation macrophagique dans les CAPS ; étant donné que ce risque existe au moins en théorie par analogie avec les autres syndromes auto-inflammatoires, il faut certainement rester vigilant.

Il est important de souligner qu'il n'y a pas de définition validée pour les 3 formes de CAPS décrites ci-dessus, car les CAPS constituent un continuum syndromique avec de nombreux cas chevauchants ; par ailleurs le registre européen des maladies auto-inflammatoires (EUROFEVER) permettra d'enrichir encore nos connaissances sur les CAPS, grâce aux descriptions cliniques fournies par les participants (centres de référence et de compétence).

### **2.3.2 Examens complémentaires**

#### **► A visée diagnostique**

##### **Biologiques**

Les CAPS s'accompagnent généralement d'un syndrome inflammatoire avec une discrète augmentation des polynucléaires neutrophiles, parfois une anémie microcytaire inflammatoire, rarement une hyperplaquettose, une élévation de la VS, de la CRP et de la protéine Serum Amyloid A (SAA) en rapport avec une sécrétion inappropriée d'IL-1. Comme dans toutes les maladies auto-inflammatoires, on ne trouve pas d'auto-anticorps dans les CAPS car le défaut moléculaire concerne un acteur de l'immunité innée et non de l'immunité adaptative qui repose sur les lymphocytes.

### ► **Pratique et interprétation des examens génétiques**

Lorsque la démarche clinique et biologique a permis de suspecter le diagnostic de CAPS, les examens de génétique moléculaire vont aider à confirmer le diagnostic. Les diagnostics de FCAS, MWS et CINCA peuvent être confirmés génétiquement lorsqu'une mutation, reconnue comme pathogène, est détectée dans le gène *NLRP3*. La quasi-totalité des mutations responsables de CAPS se situe dans l'exon 3 du gène, ce qui explique que les laboratoires institutionnels n'analysent en première intention que cet exon. Dans le cas où toutes les régions codantes et les régions introniques juxtantes du gène *NLRP3* ont été séquencées, et qu'aucune mutation n'a été identifiée, le diagnostic de CAPS ne peut pas être éliminé, surtout chez un patient ayant un tableau clinique typique. Ceci représenterait entre 8% et 50% des cas, selon qu'il s'agit de FCAS ou de CINCA, respectivement. Il est possible que des patients CAPS «sans mutation» dans *NLRP3* correspondent à des mosaïques somatiques, où la mutation n'est présente que dans une proportion faible de cellules somatiques, et de ce fait, est difficilement détectable, ou bien que les mutations germinales soient situées dans les régions régulatrices non codantes de *NLRP3*, ou encore que d'autres gènes que *NLRP3* soient impliqués dans le phénotype.

Les laboratoires de référence (laboratoires publics du réseau auto-inflammatoire GenMAI <http://genmai.chu-montpellier.fr/> des hôpitaux Trousseau, Cochin, et Montpellier) sont actuellement les seuls à pratiquer les tests génétiques pour les CAPS ; ils effectuent un séquençage complet de l'exon 3 du gène *NLRP3*, pouvant ainsi détecter les mutations les plus fréquentes (p.Thr348Met, p.Val198Met p.Arg260Trp, p.Ala439Val, p.Asp303Asn) ainsi que des mutations plus rares situées dans l'exon 3. La recherche de mutations dans les autres parties codantes du gène *NLRP3* n'est effectuée que de manière exceptionnelle. Certains variants de séquence observés dans le gène *NLRP3* ont un pouvoir pathogène discuté, voire discutable. Ainsi, la responsabilité du variant de séquence p.Val198Met dans l'apparition d'une symptomatologie clinique est encore actuellement débattue et ce variant serait au mieux, selon certains auteurs, une mutation de faible pénétrance.

Pour ces raisons, l'examen génétique doit être absolument confronté à la clinique pour retenir le diagnostic de CAPS.

### **Histologiques**



Dans les cas litigieux et au titre du diagnostic différentiel, une biopsie cutanée peut orienter le diagnostic en montrant un infiltrat neutrophilique du derme ; cependant, l'infiltrat neutrophilique est inconstant et non spécifique, également observé dans la maladie de Still ou le syndrome de Schnitzler. Ce qui serait plus évocateur d'un CAPS serait l'identification de vaisseaux capillaires gorgés de polynucléaires neutrophiles.

### ► **Bilan de la maladie et de ses complications**

#### **Bilan de la maladie**

- **Biologique**

Le bilan biologique de la maladie doit comprendre au minimum la recherche d'un syndrome inflammatoire (NFS, CRP, et idéalement protéine Serum Amyloid A ou SAA, dont l'élévation chronique représente un facteur de risque d'amylose AA et a de ce fait, une valeur pronostique), et une analyse du LCR (cellularité, glucose, protéines) avec prise de pression en cas de céphalées chroniques ou d'œdème papillaire au fond d'œil (Annexe 4).

- **Radiologique**

Le bilan radiologique de la maladie comprend en cas de céphalées chroniques une IRM cérébrale, et en cas d'arthropathie, des radiographies standards, des échographies articulaires et éventuellement des IRM des articulations atteintes.

En cas d'hypoacousie/surdité, la place de l'IRM de l'oreille interne n'a pas encore été précisée.

- **Autre**

Examen otorhinolaryngologique avec audiométrie pour dépister une hypoacousie voire une surdité de perception ;

Examen ophtalmologique avec acuité visuelle, lampe à fente, tonus oculaire, fond d'œil, OCT, angiographie rétinienne pour détecter une uvéite et ses complications, un œdème papillaire, ou une vascularite rétinienne;

Spermogramme pour les hommes atteints de CAPS, proposé en temps voulu pour dépister des anomalies de spermatogénèse (oligospermie, azoospermie); examen gynécologique et les examens complémentaires appropriés pour les patientes ayant une aménorrhée ; mise sous contraception efficace des femmes sous biothérapie anti IL-1 ;

Evaluation neuro-psychologique, en cas de suspicion de retard mental ;

D'autres investigations seront menées au cas par cas, en fonction des manifestations cliniques (par exemple, bilan endocrinien pour un retard de croissance).

### **Bilan de l'amylose secondaire AA**

- **Biologique**

La recherche d'une amylose AA secondaire aux CAPS comprend l'évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine, au mieux dosage de la microalbuminurie et de la créatininurie sur échantillon d'urines pour le calcul du rapport microalbuminurie/créatininurie et la détection précoce d'un trouble de la fonction rénale, sinon bandelette urinaire à la recherche de protéinurie et protéinurie des 24h si la bandelette est positive,).

- **Radiologique**

Une radiographie pulmonaire de face pour dépister une cardiomégalie, un ECG, une échographie cardiaque, voire une IRM cardiaque pour dépister une amylose cardiaque, qui survient généralement à un stade avancé de l'amylose systémique.

Dans les formes de MWS et CINCA avec amylose, une scintigraphie à la protéine SAA est pratiquée dans certains pays en Europe mais n'est pas encore disponible en France ; elle permet de mesurer la charge amyloïde chez un patient avant et sous traitement.

- **Autre**

Biopsie des glandes salivaires accessoires et/ou biopsie de la graisse péri-ombilicale, pour établir le diagnostic positif de l'amylose systémique AA devant la découverte par exemple d'une protéinurie ; En cas de forte suspicion d'amylose systémique et de négativité des biopsies systématiques sus-citées, des biopsies des organes atteints peuvent être nécessaires :

(i) Ponction biopsie rénale en cas d'anomalie de la fonction rénale, pour dépister une amylose rénale ;

(ii) Ponction biopsie hépatique en cas d'anomalie de la fonction hépatique, pour dépister une amylose hépatique ;

(iii) Biopsie rectale au cours d'une rectosigmoïdoscopie et biopsies digestives en cas de troubles chroniques du transit intestinal pour dépister une amylose digestive ;

(iv) Dans certains cas, une biopsie myocardique peut se discuter en cas de forte suspicion d'amylose cardiaque.

### ► Bilan préthérapeutique

- Evaluation clinique

L'évaluation clinique des patients CAPS comprend non seulement la **reconnaissance et la sévérité des atteintes d'organes**, mais aussi la mesure de **l'activité de la maladie** et de la **qualité de vie**. Plusieurs scores d'activité des CAPS et échelles de qualité de vie (CHQ, SF-36 et FACIT-Fatigue scale) ont été utilisés dans la littérature et sont parfois disponibles gratuitement sur internet. Le SF-36 (Medical Outcome Short Form (36) Health Survey) évalue le bien-être physique et mental. Cette échelle est cotée de 0 à 100 et un score > 50 indique une bonne qualité de vie. L'échelle FACIT-Fatigue (Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) prend en compte l'impact de la fatigue sur l'état général ; le score maximal de 52 correspond à un bon état général.

Le seul score d'activité de la maladie convenant aux différentes formes de CAPS est le score d'activité des fièvres récurrentes héréditaires, en cours de validation au CeRéMAI et dans d'autres pays. Une fois validé, ce score sera particulièrement utile pour quantifier l'activité des CAPS et adapter leurs traitements.

Plusieurs échelles de qualité de vie ont permis de quantifier l'amélioration spectaculaire du confort de vie des patients MWS sous traitement par biothérapie anti-IL1. Ces échelles peuvent aider le praticien dans ses choix thérapeutiques.

- Evaluation biologique

Le potentiel hépatotoxique de certaines biothérapies ciblant l'IL-1 disponibles pour les CAPS impose d'évaluer la fonction hépatique (transaminases, bilirubine totale,  $\gamma$ GT) ainsi que la concentration en cholestérol (induction de troubles métaboliques lipidiques). Les autres paramètres biologiques, radiologiques et divers à effectuer figurent dans le bilan de la maladie et de ses complications.

### 2.3.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels doivent être discutés selon le contexte clinique et l'âge du patient.

(i) Le principal diagnostic différentiel des FCAS et de certains MWS est **l'urticaire au froid acquise** ; il s'agit de lésions d'urticaire localisées ou diffuses déclenchées par le froid ou le contact de l'eau froide, notamment la natation. Le test au glaçon n'est malheureusement pas toujours positif (positif dans 60% des cas), le test d'immersion en eau froide l'est un peu plus souvent. Cette situation est beaucoup plus fréquente que les CAPS et touche aussi

souvent le jeune enfant. Le délai d'apparition des lésions d'urticaire varie de quelques minutes à 1 ou 2 heures, mais il est habituellement plus court que l'éruption du FCAS. Contrairement au FCAS, il n'y a pas de conjonctivite et les signes associés généraux, si présents, sont différents : dyspnée, douleurs abdominales, sensation lipothymique voire syncope. L'urticaire au froid est une des rares urticaires physiques qui peut être fatale, en cas d'immersion brutale en eau froide ou en cas d'ingestion d'une boisson glacée ou d'un glaçon. Le diagnostic étiologique des autres types d'urticaires dépasse le cadre de ce Pnds. Ce sont les signes cliniques associés et éventuellement l'aspect histopathologique particulier qui orienteront vers le diagnostic de CAPS ;

(ii) Certaines **maladies auto-inflammatoires** peuvent poser des problèmes de diagnostics différentiels parfois difficiles (NAPS12, syndrome de Schnitzler, TRAPS, maladie de Still et autres syndromes auto-inflammatoires) justifiant un avis d'expert ;

(iii) Parmi les **maladies systémiques**, on évoquera les vascularites urticariennes, en particulier hypocomplémentémiques, les cryoglobulinémies ;

(vi) Lorsque le tableau est récent, il convient d'écartier certaines **infections** d'organes ou des infections à germes plus spécifiques (foyers infectieux chroniques tels que sinusite chronique, abcès dentaire, endocardite infectieuse, méningococcémie chronique, ou tuberculose, brucellose, borreliose, rickettsiose, HIV, HCV, HBV, leptospirose ; liste non exhaustive) dont la traduction clinique peut s'exprimer de manière intermittente. De nombreuses primo-infections virales peuvent être responsable d'une urticaire fébrile chez l'enfant, mais le tableau est régressif en quelques jours ou semaines. Le parvovirus B19 mérite une mention particulière, car l'éruption peut être récurrente pendant plusieurs mois ;

(vii) Certaines **étiologies néoplasiques** (histiocytoses, lymphomes, leucoses, neuroblastomes, maladie de Castleman), en particulier le lymphome anaplasique et le lymphome angio-immunoblastique, peuvent constituer des pièges diagnostiques ;

(viii) La répétition d'infections clairement documentées doit amener à rechercher un **déficit immunitaire** notamment une neutropénie cyclique ;

(ix) Dans les formes se présentant comme une paralysie régressive, ou avec des lésions de démyélinisation de la substance blanche, le diagnostic différentiel de sclérose en plaque peut parfois être évoqué ;



(x) D'autres pathologies inflammatoires ou auto immunes, une fièvre simulée ou une fièvre médicamenteuse dont la prise est intermittente seront aussi envisagées.

### 2.3.4 Synthèse des éléments facilitant le diagnostic de CAPS

A/ **Manifestations récurrentes**, de résolution spontanée partielle ou complète, de :

- **fièvre** souvent de bas grade, **et/ou frissons** de rythme circadien ;
- éruption d'aspect urticarien, plus visible le soir ;
- arthralgies, myalgies, arthrites ;
- conjonctivite, uvéite ;
- céphalées matinales ;

B/ Dans les formes les plus sévères, manifestations évolutives :

- retard mental ;
- surdité progressive ;
- cécité progressive ;
- arthropathies déformantes ;
- amylose systémique, à révélation le plus souvent rénale ;
- dysmorphie faciale, retard de croissance, retard pubertaire ;

C/ **Premiers signes avant l'âge d'un an** dans les MWS et CINCA, et la majorité des FCAS ;

D/ **Déclenchement par le froid** pour les FCAS et certains MWS ;

E/ **Agrégation familiale** dans la majorité des FCAS et MWS ;

F/ **Élévation de la CRP**, généralement massive pendant les crises. En dehors des crises, la CRP est souvent élevée car les poussées sont en général quotidiennes.

## 2.4 Annonce diagnostique

En raison de la gravité potentielle des CAPS, du caractère souvent chevauchant des 3 tableaux cliniques, d'une connaissance peu diffusée et encore en pleine expansion de ces maladies, l'annonce diagnostique d'un CAPS doit être organisée par un centre de référence ou de compétence (Annexe 3) ou par des structures ou des professionnels en lien avec ces centres. L'envoi systématique au patient et aux correspondants désignés par le patient d'un compte-rendu précisant l'information délivrée et le résultat des analyses est essentiel.

Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient. L'annonce du diagnostic d'un CAPS peut justifier l'intervention d'un psychologue clinicien.

Au-delà des informations concernant directement le patient, l'annonce diagnostique doit en outre s'accompagner d'informations sur le mode de transmission de la maladie : information sur les risques des apparentés et les informations à leur transmettre, informations sur les risques pour la descendance, enquête familiale des cas sans proposition de dépistage de sujets asymptomatiques. Des renseignements sur la prise en charge multi-disciplinaire seront également délivrés.

Concernant les formes graves, nous ne pouvons en l'état actuel des connaissances recommander la pratique d'un diagnostic pré-implantatoire sachant que le phénotype au sein d'une même famille varie et n'est pas prévisible.

## 3 Prise en charge thérapeutique

### 3.1 Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

#### **A court et moyen terme :**

- restaurer un confort de vie au quotidien (en particulier diminuer la fatigue, et les douleurs chroniques) ;
- traiter les crises éventuelles ;
- prévenir au moins partiellement les poussées ;
- préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle ;

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

- restaurer ou maintenir l'insertion scolaire ;
- préserver le développement psychosocial et affectif ;
- surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies ;
- assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

## **A long terme**

- Limiter les séquelles de la maladie ;
- Assurer la permanence du suivi et maintenir le patient sous traitement ;
- Eviter l'amylose secondaire, complication majeure des formes graves de MWS et CINCA, et prendre en charge cette amylose le cas échéant.

## **3.2 Professionnels impliqués**

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin (ou pédiatre) traitant en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence. Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale.

## **3.3 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie**

L'éducation thérapeutique comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient (et ses proches) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, maintenir ou améliorer la qualité de vie et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. Les malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. La présentation objective de données médicales récentes peut permettre d'atténuer la connotation péjorative attachée à une histoire familiale douloureuse ou à la lecture d'informations obsolètes et de données indûment alarmistes disponibles sur Internet.

Les centres de référence et de compétences ont une mission d'information sur les maladies rares prises en charge dans leurs centres, souvent organisée dans le cadre de l'éducation thérapeutique en partenariat avec les associations de malades.

### 3.3.1 Chez l'adulte

- Connaissance des symptômes de la maladie en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation urgente ;
- Profil évolutif des CAPS et objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques d'un CAPS mal contrôlé et demander une consultation en conséquence ;
- Planification des consultations et examens de routine ;
- Identification des facteurs déclenchant les crises et adaptation de l'hygiène de vie quotidienne afin de limiter ces facteurs déclenchant (froid, pièces climatisées, stress) ;
- Adaptation des traitements symptomatiques en fonction des situations cliniques ;
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien ;
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal ;
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques liés à l'arrêt de ces traitements ;
- Précision des règles d'associations médicamenteuses avec les inhibiteurs de l'Interleukine-1 $\beta$  ;
- Liste des associations de patients (Annexe 3) ;
- Gestion d'une éventuelle grossesse et conduite à tenir vis à vis du traitement de fond de la maladie ; nécessité d'un suivi obstétrical en lien étroit avec les spécialistes hospitaliers du centre de référence/compétence ;
- Gestion d'un problème de fertilité lié au CAPS ;
- Démystification des psychothérapies de soutien.

### 3.3.2 Chez l'enfant

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

- Informations sur la maladie et reconnaissance des poussées nécessitant un recours au médecin ;
- Aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie ;
- Importance de l'observance du traitement ;



- Consultations de transition pour l'adolescent(e) afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder les points spécifiques tels que fertilité, grossesse, conseil génétique, observance thérapeutique.

### **3.3.3 Rôle des associations de patients**

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les coordonnées des associations de patients concernés par les CAPS doivent être transmises à la famille lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact avec un centre spécialisé prenant en charge les patients atteints de CAPS (Annexe 3).

## **3.4 Traitements pharmacologiques (niveaux «de preuve» : Annexe 2)**

Tout médicament prescrit au cours d'une pathologie ne doit l'être que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si l'état du patient nécessite des prescriptions hors AMM, celles-ci s'effectuent sous la seule responsabilité du prescripteur, et il doit en informer spécifiquement le patient.

Avant l'avènement des traitements inhibant l'IL-1 $\beta$ , les patients CAPS étaient traités par de fortes doses de corticoïdes, des traitements de fond ou Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), de la colchicine et parfois de l'etanercept (anti-TNF $\alpha$ ), dans l'espoir de diminuer la réaction inflammatoire. La majorité des patients CAPS a été réfractaire à ces traitements

Pourtant, les CAPS étant des maladies chroniques, un traitement de fond susceptible de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, de prévenir efficacement les poussées lorsque l'évolution se fait sur un mode récurrent, d'améliorer significativement la qualité de vie, et capable d'empêcher le développement de l'amylose secondaire dans les formes intermédiaires et graves (MWS et CINCA) des CAPS, est

justifié, que des mutations pathogènes dans le gène *NLRP3* aient été identifiées ou non.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'Interleukine-1 (ou biothérapies anti-IL-1). Un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS (grade A) et de CINCA (grade B) pour éviter les poussées de la maladie et pour tenter d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (grade D). Une biothérapie anti-IL-1 doit aussi être proposée aux patients souffrant d'un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid (grade A et C). Des améliorations des atteintes neurologiques centrales et neuro-sensorielles ont été décrites sous antagonistes de l'IL-1 chez des patients atteints de formes sévères de CAPS, pourvu que les traitements soient institués suffisamment tôt (grade B). Les inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$  agissent sur la composante inflammatoire de la maladie et non sur les séquelles ; ils n'ont pas d'effet sur les arthropathies hypertrophiantes, et posent le problème dans les atteintes du SNC du passage de la barrière hémato-encéphalique.

La prescription d'inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$  dans les CAPS sévères doit être faite le plus précocement possible, en centre de référence ou de compétence habitués à traiter et suivre des patients atteints de maladies auto-inflammatoires ; des précautions particulières doivent être apportées concernant les enfants de moins de 4 ans, chez lesquels le risque d'infection à germe encapsulé est particulièrement important. Aucun anti IL-1 n'a pour l'instant reçu d'AMM chez les enfants de moins de 4 ans. Les patients n'ayant pas de mutation dans le gène *NLRP3* doivent faire l'objet d'une discussion collégiale au sein d'un centre de référence quant à l'indication d'un traitement bloquant l'IL-1 $\beta$  (grade B et D).

### 3.4.1 Agents bloquant l'IL-1

#### ► L'analogue de l'IL1R antagoniste ou anakinra

A/ L'anakinra (Kineret<sup>®</sup>) est une molécule recombinante humaine non glycosylée, analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$  (IL1-Ra), de demi-vie courte (4-6 heures).

B/ Plusieurs publications de haut niveau ont montré dans des essais ouverts non contrôlés, l'efficacité d'anakinra dans les FCAS, les MWS et les CINCA (grade B). La prescription d'anakinra dans les CAPS en

France se situe en dehors des indications reconnues par l'Agence du Médicament (prescription hors AMM).

C/ Doses habituellement utilisées : 0,5-2 mg/kg/j en doses initiales chez l'enfant à partir de 12 mois, 100 à 200mg/j initialement chez l'adulte, en injections quotidiennes sous-cutanées. Les doses seront adaptées à la réponse clinique ; généralement, les doses d'anakinra requises pour supprimer l'inflammation dépendent de la sévérité de la maladie et sont faibles pour les patients atteints de FCAS et plus élevées chez les patients atteints de MWS (3,5mg/kg/j) et de CINCA (6 à 10mg/kg/j en 2 injections quotidiennes) (grade B); les dosages élevés parfois nécessaires chez les nourrissons de moins de 6 mois, doivent être réservés aux cas exceptionnels après accord d'un centre de référence (grade B). Des améliorations des lésions neuro-sensorielles (MWS et CINCA), et neurologiques centrales (CINCA) ont été observées avec l'anakinra à condition d'augmenter les doses, d'où l'importance d'évaluer régulièrement l'atteinte du SNC sur la présence de céphalées, d'un oedème papillaire au fond d'œil et par des ponctions lombaires pour suivre l'inflammation méningée (grade B). Il n'y a pour le moment aucune autre publication sur l'effet bénéfique des autres antagonistes de l'IL-1 sur les manifestations neurologiques des patients CINCA.

Les doses plafond n'ont pas été définies chez l'enfant et l'adulte.

L'arrêt de l'anakinra a constamment été suivi d'une réapparition des symptômes (grade B).

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

A/ Le canakinumab (Ilaris<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL1 $\beta$  qui bénéficie d'une demi-vie très longue (28-30 jours). Il a obtenu une AMM pour le traitement des CAPS en 2009 à la suite d'un essai thérapeutique randomisé contrôlé contre placebo chez des patients MWS (grade A). Cet essai montrait clairement la supériorité du canakinumab par rapport au placebo (jusque-là aucun produit n'avait d'AMM dans cette indication). Ainsi, le canakinumab, avant tout, était capable d'offrir une qualité de vie nettement meilleure aux patients MWS ; il permettait de faire disparaître les manifestations cutanées et articulaires, et les signes généraux, en particulier la fatigue en moins d'une semaine. Un essai thérapeutique est en cours chez les patients âgés de moins de 4 ans (majoritairement CINCA), afin de consolider l'indication de ce produit aux formes les plus graves des CAPS et aux patients les plus jeunes. Les cas frontières FCAS-MWS devront être discutés au cas par cas.



Ce produit est prescrit chez l'enfant pesant plus de 15kg à partir de 4 ans, à la dose de 2mg/kg/8 semaines en sous-cutané pour des poids de 15 à 40kg et à la dose de 150mg/8 semaines pour des enfants de poids >40kg et chez l'adulte. L'expérience clinique chez les patients de plus de 65 ans est limitée, par conséquent la prudence est recommandée dans cette population. Le produit n'a pas d'AMM chez les enfants de moins de 4 ans ; un essai thérapeutique international est en cours dans cette population (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01302860). En cas de non-amélioration des symptômes 7 jours après la première injection, il est possible après accord des spécialistes habitués à l'utilisation de ce produit, de doubler les doses recommandées ci-dessus en gardant l'intervalle de 8 semaines entre 2 injections.

Le canakinumab a un statut de médicament d'exception et sa première prescription est obligatoirement effectuée en milieu hospitalier par des spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie et pédiatrie sur ordonnance spéciale.

► **Le récepteur soluble de l'IL1 ou riloncept**

A/ Le riloncept (Arcalyst<sup>®</sup>) est un récepteur soluble humanisé destiné à neutraliser l'IL-1 $\beta$  et l'IL-1 $\alpha$ , et qui a une demi-vie intermédiaire (6-7 jours).

B/ Il a été testé aux USA dans 2 essais randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo chez 45 patients FCAS et MWS, et a fait la preuve de son efficacité dans ces indications (grade A). Il a obtenu une autorisation FDA en 2008 dans le traitement des patients FCAS et MWS aux USA et en 2009 par procédure centralisée en Europe, mais n'est pas disponible en France.

Ce produit est prescrit chez l'enfant à partir de 12 ans à la dose de charge de 4,4mg/kg en 1 ou 2 injections le même jour en 2 sites différents sans dépasser 320mg puis 2,2mg/kg/semaine sans dépasser 160mg/semaine en sous-cutané, et à la dose de 320mg en 2 injections (dose de charge) puis 160mg/semaine en sous-cutané chez l'adulte.

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

A/ Le Xoma 052 est un anticorps monoclonal anti-IL1 $\beta$  de demi-vie longue (23 jours), qui reconnaît un épitope de l'IL-1 $\beta$  différent du canakinumab et représente donc une alternative thérapeutique supplémentaire.

B/ Il est testé au Mexique dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé chez les patients atteints de diabète de type 2. Il est en cours d'essai thérapeutique dans les FCAS, MWS et maladie de Behçet aux USA (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01211977). Xoma 052 n'a pas encore d'AMM dans ces différentes indications.

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

L'utilisation des inhibiteurs de l'IL-1 est trop restreinte pour avoir une idée juste de la nature et de la fréquence de tous les effets indésirables potentiels de ces molécules. Ce qui ressort des avis d'experts, des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des données de la littérature est :

- Concernant les réactions cutanées :
  - la fréquence des douleurs et réactions locales indésirables aux injections d'anakinra (jusqu'à 90% dans les premières semaines de traitement) et du rilonacept (50%). Il est conseillé d'appliquer de la crème EMLA au site d'injection au minimum 1H avant d'injecter les produits ; il faut ramener le produit à température ambiante et appliquer un glaçon sur la peau avant injection (cela n'entraîne pas de réaction systémique : test au glaçon négatif dans les CAPS). Il peut être également utile de procéder à une injection sous-cutanée lente sur 5 minutes. En cas de réaction intense, on peut appliquer des dermo-corticoïdes. En l'absence de donnée publiée ou de recommandation particulière, il est déconseillé de se livrer à des mélanges entre lidocaïne et inhibiteurs de l'IL-1 dans le but d'atténuer les réactions locales (grade D) ;
  - les réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique ou anaphylactoïde sont exceptionnelles mais doivent conduire, si elles surviennent, à l'interruption immédiate et, en vertu du principe de précaution, définitive du traitement par inhibiteurs de l'IL-1 (grade D) ;
- Concernant les infections :
  - l'incidence des infections graves dans les études publiées est de 1,8% chez les patients sous anakinra versus 0,6% chez les patients sous placebo durant 6 mois. Il s'agissait surtout d'évènements bactériens tels que des cellulites, pneumonies, infections ostéo-articulaires ; la plupart des malades ont repris l'anakinra après guérison de l'infection. A noter, l'augmentation de fréquence des complications infectieuses graves à

*Streptococcus Pneumoniae*. Dans l'essai thérapeutique américain du rilonacept dans le FCAS et MWS, 2 patients adultes sont décédés, l'un par méningite à pneumocoque, l'autre par infarctus du myocarde chez un adulte jeune en surcharge pondérale (grade A). Le traitement par fortes doses d'inhibiteurs de l'IL-1 parfois nécessaires chez les enfants de moins de 6 mois peut rendre ces patients très sensibles aux infections graves à *Streptococcus Pneumoniae* (grade B) ; en théorie, le blocage de la voie de signalisation passant par le récepteur à l'IL-1 pourrait favoriser la survenue d'infections à pneumocoque (grade A). Pour ces très jeunes patients, l'avis des centres de référence doit être sollicité, et la co-prescription d'une antibiothérapie prophylactique discutée ;

- sous inhibiteurs de l'IL-1, il existe une augmentation de fréquence des infections bénignes ORL, broncho-pulmonaires et gastro-entérologiques, et des infections virales (incidence des infections : 34% versus 27% pour le rilonacept et le placebo respectivement) ;
  - toute infection survenant sous antIL-1 doit être surveillée très attentivement et éventuellement traitée par antibiotiques ; une diminution de la réponse inflammatoire aux infections ne peut être exclue et par conséquent une vigilance accrue est recommandée ;
  - la prescription d'antIL-1 doit être prudente chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou des pathologies sous-jacentes susceptibles de les prédisposer au risque infectieux ;
  - le risque de réactivation tuberculeuse ou d'infection opportuniste n'est actuellement pas connu sous antIL-1 ; il est fortement recommandé de rechercher une tuberculose latente ou évolutive avant la mise sous traitement antIL-1 ;
- Concernant le risque tumoral :
    - le risque de néoplasie n'est pas évaluable actuellement ; une méta-analyse récente de la Cochrane library (février 2011) sur l'ensemble des biothérapies utilisées chez l'adulte toute pathologie confondue, montre qu'il n'y a pas de surcroît de lymphome, y compris chez les patients traités par antagonistes de l'IL-1. Ces données doivent être confirmées dans des études à long terme avant de statuer sur l'innocuité des antagonistes de l'IL-1 quant à la survenue de cancers et les familles doivent être prévenues ;

- Concernant les risques hépatiques, rénaux, hématologiques et métaboliques :
  - 3 cas d'hépatites cytolytiques et cholestatiques graves ont été rapportés sous inhibiteurs de l'IL-1 en dehors d'un syndrome d'activation macrophagique ; elles ont été considérées comme probablement liées à un agent exogène et résolutive à l'arrêt de l'anti-IL-1 ; l'inhibiteur de l'IL-1 a pu être repris chez 2 patients sur 3. La prescription d'inhibiteurs de l'IL-1 est déconseillée chez les patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques ;
  - Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Clcreat de 50 à 80 ml/minute) ; en l'absence de données spécifiques, l'anakinra doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcreat de 30 à 50 ml/minute) ; l'anakinra ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clcreat < 30 ml/minute) ; aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec le canakinumab ou le rilonacept chez les patients atteints d'insuffisance rénale ; l'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée ;
  - les inhibiteurs de l'IL-1 induisent rarement une neutropénie chez les patients CAPS, contrairement aux patients traités par anakinra pour une polyarthrite rhumatoïde ; par prudence, la prescription de ces produits est déconseillée chez les patients neutropéniques et en cas d'apparition d'une neutropénie < 1000 éléments/mm<sup>3</sup>, il est nécessaire d'interrompre le traitement ;
  - des augmentations du taux de cholestérol total, LDL et HDL, et des triglycérides ont été notées sous inhibiteurs de l'IL-1 ; les patients à risque d'athérome doivent être surveillés et éventuellement traités en cas d'hypercholestérolémie ; une prise de poids excessive est possible sous inhibiteurs de l'IL-1 et doit être, le cas échéant, prise en charge ;
  
- Concernant les risques neurologiques :
  - l'augmentation de fréquence des céphalées et des vertiges surtout ; les vertiges sont généralement transitoires ; leur persistance doit être explorée ; les patients doivent être avertis des risques encourus en présence de vertiges en cas de conduite automobile ;
  - l'augmentation de fréquence des phénomènes d'anxiété et d'insomnie ; l'apparition d'un syndrome dépressif rebelle aux traitements classiques doit faire interrompre le traitement anti-IL-1 (grade D) ;



- Concernant le risque de syndrome d'activation macrophagique :
  - des cas de syndrome d'activation macrophagique ont été signalés sous inhibiteurs de l'IL-1, en particulier dans le traitement de la maladie de Still (grade D) ; il est actuellement difficile de distinguer un éventuel effet indésirable du traitement par antagonistes de l'IL-1, de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente, elle-même pourvoyeuse de syndrome d'activation macrophagique. Il a récemment été rapporté plusieurs cas de syndrome d'activation macrophagique survenant chez des patients atteints de maladie de Still, réfractaires aux traitements usuels (corticothérapie à forte dose éventuellement associée à la ciclosporine A) et traités avec succès par antagonistes de l'IL-1, à des doses parfois élevées (grade C et D). Dans la mesure où aucun syndrome d'activation macrophagique n'a pour le moment été décrit dans les CAPS, le risque de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique sous traitement par antagonistes de l'IL-1 paraît faible (grade D).
  
- Concernant le risque cardio-vasculaire :
  - chez les patients présentant des facteurs de risque d'athérome, il est conseillé de dépister, de surveiller étroitement et éventuellement de traiter une dyslipidémie pré-existante ou induite par un antagoniste de l'IL-1, en se rapportant aux recommandations édictées par l'AFSSAPS (« prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique ». Mars 2005. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ; grade A);
  
- Concernant les interactions médicamenteuses :
  - la co-prescription des différents inhibiteurs de l'IL-1 entre eux, et d'inhibiteurs de l'IL-1 et d'anti-TNF $\alpha$  est déconseillée (augmentation du risque infectieux) (grade C) ;
  - la co-prescription d'inhibiteurs de l'IL-1 et de substrats du cytochrome P450 comme la warfarine doit être surveillée ; des ajustements de posologie de tels médicaments peuvent être nécessaires (grade C).
  
- Concernant le calendrier vaccinal :

Il est fortement conseillé avant le début d'une biothérapie anti-IL-1 de :

- ▶ Faire une vaccination complète contre le pneumocoque (Prévenar jusqu'à 5 ans, Pneumo23 à partir de 2 ans), à répéter tous les 3 à 5 ans (grade B) ;
  - ▶ Mettre à jour le reste du calendrier vaccinal, qui, en dehors des vaccins vivants atténués, reste identique à celui de la population générale (grade B) ;
  - ▶ Faire la vaccination annuelle anti-grippale (grade B);
  - ▶ En l'absence de données sur l'innocuité du virus VZV chez un patient CAPS soumis au traitement anti-IL-1, nous recommandons en France, en vertu du principe de précaution, de vérifier le statut immunologique contre le VZV et en l'absence de séroconversion et d'immunodépression préalable, de faire une vaccination anti-varicelleuse au minimum 4 semaines avant le début de la biothérapie (grade B et C). Si la vaccination VZV ne peut être faite, en particulier du fait d'une immunodépression, on peut vacciner l'entourage. Les parents doivent être informés des symptômes de l'infection varicelleuse. La prophylaxie anti-varicelle/zona doit être effectuée dans les 48 heures suivant un contact varicelleux chez les patients immunodéprimés sans antécédent d'infection par le virus VZV. Si possible, on proposera un rappel de vaccin VZV juste avant la transition des adolescents vers les secteurs de soins adultes ;
  - ▶ Se rappeler que l'ensemble des vaccins «vivants atténués» sont déconseillés en primovaccination et en rappel, pendant la durée de la biothérapie (BCG, Polio buvable, ROR, Varicelle, Fièvre jaune) (grade B); cependant ces vaccins peuvent être considérés au cas par cas, en particulier lorsque le risque infectieux dépasse le risque hypothétique lié à la vaccination ;
- Synthèse des recommandations de maniement des biothérapies anti-IL-1
    - ▶ Respecter les précautions d'utilisation des biothérapies anti-IL-1 chez tous les patients :
      - produits contre-indiqués en cas **d'infection** aiguë évolutive, de tuberculose latente ou évolutive (dépistage par un interrogatoire détaillé, Tubertest 5UI, si nécessaire Quantiféron ou TB-Spot, ces derniers examens n'étant pas pris en charge par la sécurité sociale à l'heure actuelle, et radiographie pulmonaire de face), et déconseillés en cas d'infection chronique ;
      - produits contre-indiqués en cas de **réaction anaphylactoïde** ;

- **produits déconseillés en cas de syndrome dépressif grave** ;
  - produits déconseillés en cas de **neutropénie** < 1000 elts/mm<sup>3</sup> ;
  - produits déconseillés en cas de **cardiopathie ischémique évolutive** ;
  - produits déconseillés en cas de **dysfonction hépatique** ;
  - produits contre-indiqués en cas de **néoplasie évolutive et déconseillés en cas de néoplasie récente** (< à 5 an de rémission complète) ;
  - **vaccins «vivants atténués»** (BCG, ROR, VZV, Fièvre jaune, Polio buvable) déconseillés tant en primovaccination qu'en rappel, pendant toute la durée de la biothérapie jusqu'à l'obtention de la preuve de leur innocuité sous anti-IL-1 ; cependant, ces vaccins peuvent être considérés au cas par cas, en particulier lorsque le risque infectieux dépasse le risque hypothétique lié à la vaccination ;
  - nous déconseillons fortement la **co-prescription** des différents inhibiteurs de l'IL-1 entre eux, ainsi que la co-prescription d'inhibiteurs de l'IL-1 et d'anti-TNF $\alpha$  (augmentation du risque infectieux) ; la co-prescription d'inhibiteurs de l'IL-1 et de substrats du cytochrome P450 (warfarine, entre autres) doit être surveillée et des ajustements de posologie peuvent être nécessaires ;
  - faire un **bilan biologique pré-thérapeutique** : outre le bilan de la maladie selon la forme modérée ou sévère de CAPS (audiométrie, acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, ponction lombaire, IRM cérébrale...) et le bilan de la tuberculose mentionné ci-avant, faire NFS, VS, CRP, au mieux SAA, transaminases, bilirubine totale,  $\gamma$ GT, cholestérol (total, LDL, HDL), triglycérides, urée et créatinine plasmatiques, BU ou rapport microalbuminurie/créatininurie sur échantillon, éventuellement spermogramme; en cas de doute à l'anamnèse, vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif (électrophorèse des protéines plasmatiques ou EPP) ou secondaire (HIV), ainsi que le statut sérologique contre HCV et HBV ;
- 
- Situations particulières :

- ▶ **chez l'enfant de moins de 2 ans** traité par très fortes doses d'inhibiteurs de l'IL-1, l'avis des centres de référence doit être sollicité, (grade B) ;
- ▶ **chez la femme jeune**, déconseiller une grossesse et l'allaitement pendant toute la durée du traitement par inhibiteurs de l'IL-1 ; en cas de grossesse sous traitement, il faut informer la patiente de l'absence de publication concernant la dangerosité potentielle des antagonistes de l'IL-1 pendant la grossesse. Pour le moment, nous ne savons pas non plus si ces produits sont excrétés ou non dans le lait maternel. Pendant le traitement et jusqu'à une durée au moins égale à 5 fois la demi-vie du produit suivant la dernière administration, les patientes doivent utiliser une contraception efficace.
- Sous biothérapie anti-IL-1, que faire en cas de survenue de ... ?
  - ▶ d'une réaction d'hypersensibilité de type anaphylactique, arrêt définitif du produit ;
  - ▶ d'infection grave (cellulite, pneumonie, infection ostéo-articulaire, et plus généralement, toute infection nécessitant une hospitalisation), arrêt de la biothérapie jusqu'à la guérison complète du patient ; la reprise du traitement sera évaluée au cas par cas ;
  - ▶ de cancer, la biothérapie anti-IL-1 devra être interrompue ;
  - ▶ d'anomalies hépatiques, les posologies de la biothérapie anti-IL-1 seront réduites ou le traitement interrompu, en fonction de la gravité de la dysfonction hépatique ;
  - ▶ d'anomalies lipidiques, un régime et un traitement hypocholestérolémiants pourront être nécessaires ; de prise de poids excessive, une prise en charge spécifique pourra être nécessaire (spécialiste de l'obésité, diététicienne..) ;
  - ▶ en cas de pathologie cardio-vasculaire thrombotique, l'arrêt du traitement anti-IL-1 devra être discuté avec les spécialistes des centres de référence en tenant compte de la balance bénéfique/risque au cas par cas ;
  - ▶ en cas de syndrome d'activation macrophagique, il est conseillé dans l'état actuel des connaissances, d'interrompre le traitement anti-IL-1 ; cependant, le risque de survenue d'un SAM dans les CAPS, sous traitement par antagonistes de l'IL-1, paraît faible.



### 3.4.2 Autres traitements pharmacologiques

A/ **Les traitements** suivants ont été utilisés **dans le passé** avant l'avènement des inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$  :

La colchicine, les DMARDs, et les biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont soit inefficaces, soit peu efficaces dans le traitement des diverses manifestations cliniques des CAPS ; ces médicaments ne sont donc pas recommandés dans le traitement des CAPS (grade B);

La prescription d'anti-histaminiques H1 dans les manifestations cutanées des CAPS n'est pas recommandée car d'efficacité réduite; leur efficacité qualifiée parfois de partielle correspondrait en fait à l'évolution spontanément favorable des poussées de la maladie (grade B);

La prescription de cortico-stéroïdes à fortes doses est parfois nécessaire dans les manifestations neurologiques ou neuro-sensorielles des formes sévères de CAPS (grade B);

Le thalidomide a parfois permis d'obtenir un contrôle partiel des symptômes, avec cependant une tolérance médiocre (grade C);

- Les immunoglobulines IV doivent être évitées dans les formes sévères de CAPS, dans la mesure où elles peuvent entraîner une réaction méningée importante.

B/ Les traitements en fonction des manifestations cliniques

- Les manifestations oculaires superficielles des CAPS peuvent nécessiter une prescription concomitante de traitements symptomatiques : (i) anti-histaminiques H1 par voie locale ; (ii) cortico-stéroïdes par voie locale ;

- Les manifestations cutanées ne nécessitent habituellement pas de traitement spécifique autre que le traitement de fond ; en cas de contre-indication aux antagonistes de l'IL-1, les manifestations cutanées de la maladie ou les réactions locales aux injections sous-cutanées d'anti-IL-1 peuvent justifier la prescription de dermocorticoïdes et/ou de topiques émoullissants. Les dermocorticoïdes doivent être prescrits sur des durées limitées, car leur prescription au long cours comporte des risques de complications locales voire générales ;

- Les manifestations articulaires et musculaires des CAPS peuvent nécessiter une prescription concomitante de traitements symptomatiques : (i) antalgiques de palier 1, 2 ou 3 ; (ii) différentes classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens éventuellement associés à des inhibiteurs de la pompe à protons ; (iii) des injections intra-articulaires de corticoïdes ;

- Les manifestations neuro-sensorielles et neurologiques peuvent nécessiter la prescription de (i) cortico-stéroïdes à fortes doses de manière prolongée en particulier en cas de contre-indication des anti-

IL-1 ou de résistance des manifestations neurologiques aux anti-IL-1 ; dans ce cas, les traitements des éventuelles complications de la corticothérapie à forte dose doivent pouvoir être prescrits (antidiabétiques, antihypertenseurs, hypolipémiants, anti-ostéoporotiques, prise en charge des problèmes diététiques, oculaires...) ; (ii) traitements ophtalmologiques (corticoïdes par voie locale et/ou générale, mydriatiques, hypotenseurs locaux et/ou généraux...) ; (iii) antidépresseurs, benzodiazépines et apparentés, hypnotiques en cas de troubles dépressifs, anxieux, du sommeil ;

- Les complications infectieuses liées aux traitements peuvent nécessiter la prescription d'antibiotiques, de traitements préventifs de certaines infections opportunistes en cas d'immunosuppression profonde ;

- L'amylose systémique AA requiert une prise en charge spécifique, dépendant de l'organe atteint. En cas d'amylose avec insuffisance rénale, l'objectif thérapeutique principal est, outre le traitement symptomatique, de contrôler parfaitement le syndrome inflammatoire avec une concentration en SAA normale, inférieure à 10mg/l. Dépassant le cadre de ce PNDS, la prise en charge de l'amylose sera assurée dans les centres de référence concernés.

### **3.5 Traitements non pharmacologiques**

- Les mesures d'évitement du froid et des changements de température (climatisation) sont utiles dès lors qu'ils ont été identifiés comme agents déclenchant les crises chez les patients FCAS et certains patients MWS ;

- L'accès à un soutien psychologique doit être facilité chez les patients atteints de CAPS, comme pour tout malade souffrant de pathologie chronique.

- Les manifestations musculo-squelettiques des CAPS peuvent engendrer des douleurs articulaires et musculaires, des gonflements articulaires, des raideurs et des attitudes vicieuses articulaires, ainsi que des arthropathies déformantes sévères. La prise en charge de ces manifestations implique :

- la kinésithérapie, la réhabilitation et réadaptation fonctionnelle ;
- les orthèses, l'ergothérapie ;
- la chirurgie orthopédique prothétique pour les arthropathies sévères ;

- Les manifestations neuro-sensorielles peuvent nécessiter

- un appareillage auditif
- une chirurgie oculaire (glaucome, cataracte...)

- Les manifestations neurologiques peuvent nécessiter la mise en place par les neurochirurgiens d'une dérivation ventriculo-péritonéale du fait d'une hypertension intra-crânienne menaçante ; le dépistage des troubles cognitifs qui conditionnent le pronostic des patients MWS et CINCA doit être systématique et la prise en charge précoce de ces troubles fait intervenir des spécialistes en psychomotricité, en orthophonie, et d'éducateurs spécialisés ;
- Le traitement des complications de l'amylose secondaire relève de la néphrologie pour l'insuffisance rénale terminale avec la dialyse voire de la chirurgie uro-néphrologique pour la greffe rénale, de l'hépatologie et de la chirurgie viscérale en cas d'amylose hépatique avec insuffisance hépatique terminale, de la cardiologie pour l'insuffisance cardiaque terminale voire de la chirurgie cardiaque pour la greffe de cœur, et de la gastro-entérologie pour l'amylose digestive. L'amylose systémique et ses traitements feront l'objet d'un PNDS spécifique.
- En cas d'évolution vers un polyhandicap, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule), et de prescrire des dispositifs médicaux (cannes anglaises, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé). Des structures spécialisées (maisons départementales des personnes handicapées, structures spécifiques de soins de suite) pourront faciliter la prise en charge de ces patients ;
- La stérilité des patients MWS et CINCA est fréquente et doit être dépistée. Les demandes de procréation médicalement assistée de ces patients doivent être prises en compte ;
- Les demandes d'interruption médicale de grossesse seront examinées au cas par cas, en fonction de la gravité de la pathologie parentale et des répercussions prévisibles de la maladie et/ou du traitement des parents sur le fœtus ;
- Les demandes de diagnostic pré-implantatoire ne pourront pas, en l'état actuel des connaissances, être examinées sachant que le phénotype au sein d'une même famille (donc lié à une seule mutation) varie et n'est pas prévisible.

## **4 Suivi des syndromes périodiques associés à la cryopyrine**

### **4.1 Objectifs**

Les principaux objectifs du suivi sont :

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

### **4.2 Professionnels impliqués**

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

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

- les pédiatres et sur-spécialités pédiatriques, les internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, dermatologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, rééducateurs, néphrologues, généticiens, cardiologues, gastro-entérologues, chirurgiens orthopédistes ;
- le médecin traitant ;
- les professions médicales et paramédicales intervenant dans le suivi des patients (biologistes, anatomopathologistes, radiologues et infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes) ;
- les réanimateurs et les urgentistes ;
- les médecins scolaires, les médecins du travail, les assistantes sociales ;
- les associations de patients.



## 4.3 Suivi

### 4.3.1 Clinique

Le suivi clinique doit être multidisciplinaire et sera fonction des manifestations propres à chaque patient. Il sera effectué en moyenne tous les 6 mois en centre de référence ou de compétence pour les patients sous biothérapie et dont la maladie est correctement contrôlée, et 1 fois par an pour les patients bien équilibrés sans biothérapie. Il comprendra :

- un examen clinique complet avec la surveillance de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant ;
- un examen ophtalmologique chez les patients MWS et CINCA, avec acuité visuelle, éventuellement champ visuel, lampe à fente, tonus oculaire, fond d'œil, et si nécessaire, laser flare-meter, OCT et angiographie rétinienne, pour détecter une uvéite et ses complications, un œdème papillaire ;
- un examen ORL avec audiométrie bisannuelle chez les patients MWS et CINCA pour dépister une hypoacousie voire une surdité de perception ;
- la qualité de vie pourra être mesurée par les échelles de qualité de vie (SF-36, FACIT-F...);
- le conseil génétique, délivré en général au moment du diagnostic initial, devra être renouvelé en cas de désir d'enfants ;
- dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par inhibiteurs de l'IL-1, il est recommandé de respecter un délai minimum de 2 jours après la dernière injection d'anakinra, de 6 semaines après la dernière injection de riloncept, de 5 mois après la dernière injection de canakinumab, et de 4 semaines avant l'injection suivante.

### 4.3.2 Paraclinique

#### ► Suivi biologique sous biothérapies anti-IL-1

- Recherche d'un syndrome inflammatoire et d'une neutropénie (NFS, VS, CRP, protéine SAA), et évaluation de la fonction hépatique (transaminases, Bilirubine totale,  $\gamma$ GT) tous les 3 à 6 mois en rythme de croisière ;
- Recherche d'anomalies du bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides) tous les 6 mois ;

- Recherche d'une atteinte rénale tous les 6 mois par le dosage de l'urée et la créatinine plasmatiques, et la bandelette urinaire et en cas de protéinurie, une protéinurie des 24H. De sensibilité supérieure à la bandelette urinaire, on préférera si possible une microalbuminurie avec créatininurie sur échantillon d'urines pour le calcul du rapport microalbuminurie/créatininurie et la détection précoce d'un trouble de la fonction rénale ; en cas d'atteinte rénale, des biopsies systématiques (biopsies des glandes salivaires accessoires, graisse péri-ombilicale) seront faites à la recherche d'une amylose systémique et en cas de résultat négatif, des biopsies rénales seront effectuées. Le prélèvement ne doit pas être fixé mais porté rapidement au laboratoire pour permettre l'analyse précise des dépôts amyloïdes par le rouge Congo et l'examen immunohistochimique ;
- Ponction lombaire avec prise de pression (Annexe 4) chez les patients CINCA ou MWS en cas de céphalées chroniques ou d'œdème papillaire ;
- Spermogramme pour les hommes atteints de CAPS afin de dépister des anomalies de spermatogénèse, en cas de désir de conception ; examen gynécologique et les examens complémentaires appropriés pour les patientes ayant une aménorrhée ;
- Bilan infectieux (hémocultures, radiographie pulmonaire, ECBU, tout prélèvement nécessaire à l'enquête étiologique), en cas de fièvre chez un patient dont la maladie est contrôlée sous biothérapie ;
- Bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie, vitamine D (25OH D3)), en cas de facteurs de risque de survenue d'une ostéoporose (inflammation chronique) ;
- Bilan de croissance et endocrinien (IGF1, anticorps anti-transglutaminase, +/-stéroïdes sexuels +/- test de stimulation de l'hormone de croissance + /- test au LHRH), chez l'enfant en cas de cassure de la courbe de croissance et/ou de retard pubertaire dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée.

#### ► **Suivi radiologique**

- Une radiographie pulmonaire de face en cas de signes d'appel cardio-pulmonaires ;
- Une surveillance radiologique ostéo-articulaire dans les CINCA à 1 an, 3 ans puis tous les 5 ans, par radiographies standards, échographies et/ou IRM ; un âge osseux en cas de cassure de la courbe staturale ; une ostéodensitométrie, en cas de facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe, inflammation chronique) ou de fracture osseuse mal expliquée ;
- Une surveillance du SNC par IRM cérébrale dans les CINCA à 1 an, 3 ans puis tous les 5 ans et en cas de céphalées chroniques ;

- En cas d'hypoacousie/surdité, la place de l'IRM de l'oreille interne n'a pas encore été précisée.

► **Autres**

- IdR à la tuberculine ± Quantiféron ou TB-Spot, à la recherche d'une tuberculose latente ou active, avant la mise en route d'une biothérapie par anti-IL-1 ;
- Explorations digestives en cas de troubles chroniques du transit intestinal ou d'insuffisance hépatique, pour dépister une amylose digestive ou hépatique (endoscopies, biopsies) ;
- Explorations cardiaques en cas de signes d'appels cardiologiques pour dépister une amylose cardiaque (ECG, échographie cardiaque, IRM cardiaque, biopsies).

#### **4.4 Rythme et contenu des consultations**

Des consultations et examens systématiques sont nécessaires dans le suivi des patients.

De manière générale, les patients CAPS traités ou non par biothérapies, devraient être vus en consultation au 3<sup>e</sup> mois de suivi puis tous les 6 mois, en l'absence de complications dues à la maladie ou aux traitements. En cas d'aggravation de la maladie, de complications ou d'effets indésirables liés aux traitements, des consultations auprès de médecins hospitaliers, libéraux et/ou du médecin traitant, et/ou des examens supplémentaires, peuvent être nécessaires.

L'évaluation doit être à la fois clinique et para-clinique. Le dépistage des effets indésirables des inhibiteurs de l'IL-1 doit être effectué systématiquement, chez des patients ayant été préalablement informés des risques potentiels (au mieux au cours de sessions d'éducation thérapeutique).

#### **4.5 Réseaux de soins**

Les réseaux de soins (centres de référence et de compétence, associations de patients, accès à la MDPH...) sont décrits dans le texte, en particulier dans le chapitre 4.6 ci-après, et listés dans l'Annexe 3 ainsi que dans le dossier des actes et prestations du PNDS CAPS.

## **4.6 Aspect socioprofessionnel, liens avec les MDPH, attribution/renouvellement d'une ALD**

Le retentissement socioprofessionnel de la maladie peut être important ; 37% des patients atteints de FCAS et non traités, ont dû quitter leur emploi ou sont au chômage. Malgré le traitement, en particulier lorsque la prise en charge thérapeutique est tardive, des séquelles de la maladie peuvent être à l'origine de handicaps plus ou moins sévères ; un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peuvent être nécessaires. En cas de handicap important, certains malades auront la possibilité d'obtenir une allocation d'enfant ou d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) dont ils dépendent. Suivant l'état du patient, une prestation de compensation du handicap pourra aussi être allouée. Enfin, une carte d'invalidité peut être délivrée aux personnes handicapées dont le taux d'incapacité dépasse 80% avec certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron qui permet de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état du patient. Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* », qui regroupe toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

Comme pour d'autres maladies qui peuvent atteindre différents organes (maladies systémiques), les personnes atteintes de formes graves ou compliquées de CAPS peuvent bénéficier de certaines prestations sociales sous certaines conditions. L'exonération du ticket modérateur, qui correspond au remboursement à 100% des dépenses dues à la maladie, peut être accordée notamment en cas de traitement long et coûteux (attribution d'une ALD hors liste). Il faut en discuter avec le médecin qui en fera la demande si nécessaire. La pertinence (ou la nécessité) du maintien de l'ALD sera évaluée périodiquement par la caisse de sécurité sociale en concertation avec les centres de référence et/ou de compétence.



## Références

1. 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;46:2445-52.
2. 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;20:319-25.
3. Aksentjevich I, Putnam CD, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
4. Aksentjevich 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;46:3340-8.
5. Arostegui JI, Lopez Saldana 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;62:1158-66.
6. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol* 2011;17:23-7.
7. Canna S, Frankovich J, Higgins G, Narkewicz MR, Nash SR, Hollister JR, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:21.
8. Chioato A, Nosedà E, Felix SD, Stevens M, Del Giudice G, Fitoussi S, Kleinschmidt A. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1952-7.
9. Church LD, Savic S, McDermott MF. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on

riloncept (IL-1 Trap). *Biologics* 2008;2:733-42.

10. Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Guillaume-Czitrom S, Marie I, Kone-Paut I. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1618-9.

11. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054-9.

12. 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;70:495-9.

13. Dode C, Le Du N, Cuisset L, Letourneur F, Berthelot JM, Vaudour G, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498-506.

14. Dollfus H, Hafner 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* 2000;118:1386-92.

15. Frenkel J, van Kempen MJ, Kuis W, van Amstel HK. Variant chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome due to a mutation within the leucine-rich repeat domain of CIAS1. *Arthritis Rheum* 2004;50:2719-20.

16. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum* 2004;50:3738-9.

17. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-93.

18. Gattorno M, Tassi S, Carta S, Delfino L, Ferlito F, Pelagatti MA, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007;56:3138-48.

19. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:111-23.

20. 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;355:581-92.

21. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J*

Allergy Clin Immunol 2009;124:1141-9; quiz 50-1.

22. Haas N, Kuster 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.

23. Hashkes PJ, Lovell DJ. Recognition of infantile-onset multisystem inflammatory disease as a unique entity. *J Pediatr* 1997;130:513-5.

24. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.

25. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.

26. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]

27. Hentgen V, Despert V, Lepretre AC, Cuisset L, Chevrant-Breton J, Jegou 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;32:747-51.

28. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes

familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.

29. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:249-56.

30. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.

31. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.

32. Hoffman HM, Wolfe F, Belomestnov P, Mellis SJ. Cryopyrin-associated periodic syndromes: development of a patient-reported outcomes instrument to assess the pattern and severity of clinical disease activity. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2531-43.

33. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, Aksentijevich I, Fujihira E, Watanabe M, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008;28:134-8.

34. Kanariou M, Dracou C, Spanou K, Moller J, Rosen-Wolff A,

Schuster V, Roesler J. Twenty year follow up of a patient with a new de-novo NLRP3 mutation (S595G) and CINCA syndrome. *Klin Padiatr* 2009;221:379-81.

35. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:615-20.

36. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology* 2010;74:1267-70.

37. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R202.

38. 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;63:840-9.

39. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 $\beta$  mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome

(CAPS). *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R34.

40. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-71.

41. Lachmann HJ, Hawkins PN. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009;11:212.

42. 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;360:2416-25.

43. Lequerre T, Vittecoq O, Saugier-veber P, Goldenberg A, Patoz P, Frebourg T, Le Loet X. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:709-14.

44. 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;142:1591-7.

45. 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. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:309-10.



46. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
47. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:417-9.
48. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008;29:803-8.
49. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235-48.
50. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, 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;103:2809-15.
51. 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;62:258-67.
52. O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T, Hoffman HM, Cant A, Irvine AD, Watson RM. Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:85-9.
53. Owyang AM, Issafras H, Corbin J, Ahluwalia K, Larsen P, Pongo E, et al. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1beta-mediated diseases. *MAbs* 2011;3:49-60.
54. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299:2076-9.
55. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis* 2011;70:309-14.
56. 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;19:103-6.
57. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79-83.
58. Rigante D, Stabile A, Minnella A, Avallone L, Ziccardi L, Bersani G, et al. Post-inflammatory

retinal dystrophy in CINCA syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:389-93.

59. Russo RA, Katsicas MM. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: two new cases with rare manifestations. *Acta Paediatr* 2001;90:1076-9.

60. 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;52:3579-85.

61. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2):CD008794.

62. Stych B, Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1577-82.

63. Swart JF, Barug D, Mohlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile

idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1743-52.

64. 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;24:194-8.

65. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;61:587-92.

66. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.

67. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:946-51.

68. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:12-20.

69. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009;15:161-4.

## **Annexe 1. Liste et coordonnées des co-rédacteurs du PNDS CAPS**

### **Rédacteur principal et coordination :**

Dr Séverine GUILLAUME-CZITROM, centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares (CeRéMAI, groupe de typologie 1), Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre ;

En liaison avec la Haute Autorité de Santé Française.

### **Groupe rédactionnel :**

Dr Véronique DESPERT, Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent, Rennes

Pr Camille FRANCES, Service de dermatologie, CHU Tenon, Paris

Pr Eric HACHULLA, Service de médecine interne, Lille

Dr Véronique HENTGEN, CeRéMAI, Service de pédiatrie, Le Chesnay

Pr Isabelle KONE-PAUT, CeRéMAI, Service de rhumatologie pédiatrique, Bicêtre

Dr Irène LEMELLE, Service de médecine infantile II, Vandoeuvre-lès-Nancy

Pr Dan LIPSKER, Service de dermatologie, Strasbourg

Dr Bénédicte NEVEN, Service d'immuno-hémato-pédiatrie, CHU Necker, Paris

Dr Pascal PILLET, Service de pédiatrie médicale, Bordeaux

Pr Jean SIBILIA, Service de rhumatologie, Strasbourg

Dr Katia STANKOVIC, Service de médecine interne, CHU Tenon,  
Paris

Pr Isabelle TOUITOU, CeRéMAI, Service de génétique moléculaire,  
Montpellier



## Annexe 2. Recherche bibliographique et analyse critique de la littérature internationale

La recherche bibliographique fut basée sur l'utilisation des mots-clés suivants (termes MeSH) sur PubMed :

- cryopyrine associated periodic syndrome/CAPS
- familial cold urticaria/FCAS
- Muckle-Wells syndrome/MWS
- CINCA syndrome/NOMID
  - + diagnosis
  - + child
  - + treatment
  - + amyloidosis
  - + pregnancy
  - + fertility
  - + quality of life
  - + gene
  - + interleukine-1
- IL-1 inhibitor/antagonist/blockade
  - + side effects
- NLRP3 gene

Le site web [www.clinical trial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) fut également consulté. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) du canakinumab et du riloncept ont été utilisés. Il n'y a pas eu de limitation de temps dans la période de recherche. Les langues retenues furent l'anglais, le français et l'allemand.

L'analyse critique de la littérature internationale fut réalisée selon le « *guide méthodologique de l'ANAES : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000)* », téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<b>Niveau 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	<b>Grade A</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Preuve scientifique établie</li></ul>
<b>Niveau 2</b>	<b>Grade B</b>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Etudes de cohorte</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Présomption scientifique</li></ul>
<b>Niveau 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Etudes cas-témoin</li></ul>	<b>Grade C</b>
<b>Niveau 4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Etudes comparatives comportant des biais importants</li><li>- Etudes rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li></ul>	<b>Grade D</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Faible niveau de preuve</li></ul>

## **Annexe 3. Liste et coordonnées des associations de patients et des centres français de référence et de compétence labellisés pour la prise en charge des patients atteints de CAPS par régions**

### **Associations de patients**

AFFMF et autres fièvres récurrentes héréditaires, Paris

Présidente : Mme Patricia SEBBAG, site web : [www.affmf.org/](http://www.affmf.org/)

AMWS-CINCA, Paris

Président : Mr Paul RIVIERE, site web : [www.amws-cinca.eu/](http://www.amws-cinca.eu/)

Eurordis, Paris

Ingénieur responsable de la communication internet d'Eurordis : Mr Denis Costello, site web : [www.eurordis.org/](http://www.eurordis.org/)

Alliance Maladies rares regroupe plus de 200 associations de maladies rares, site web : [www.alliance-maladies-rares.org/](http://www.alliance-maladies-rares.org/) ; cliquer sur « Alliance en région » pour obtenir les coordonnées du délégué régional ;

Portail européen d'information (en accès libre) : [www.orphanet.net/](http://www.orphanet.net/)  
(rubrique CAPS [terme générique])

## **Centres de référence**

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

ILE DE FRANCE

*Date de la labellisation : 2007*

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

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT

*Site de Bicêtre* : Pr Isabelle KONE-PAUT

AP-HP CHU de Bicêtre

Service de pédiatrie générale et de rhumatologie pédiatrique

78, rue du Général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

*Site de Versailles* : Dr Véronique HENTGEN

Centre Hospitalier de Versailles

Service de pédiatrie

177, rue de Versailles

78150 Le Chesnay Cedex

*Site de Montpellier* : Pr Isabelle TOUITOU

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires

Laboratoire de génétique

Hôpital Arnaud de Villeneuve

34295 Montpellier Cedex 5

### **Service d'immuno-hémato-rhumatopédiatrie**

ILE DE FRANCE

CR des arthrites juvéniles et

des déficits immunitaires héréditaires

CHU Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 PARIS Cedex 15

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

ILE DE FRANCE

*Date de la labellisation : 2005*

Coordonnateur : Pr Gilles GRATEAU

AP-HP Hôpital Tenon

Service de médecine interne



4, rue de la Chine  
75970 Paris cedex 20

### **Centres de compétence (CC) pédiatriques**

#### **Service de pédiatrie 1**

ALSACE

CC des maladies auto-inflammatoires  
et des arthrites juvéniles  
CHU Hôpital de Hautepierre  
Avenue Molière  
67098 STRASBOURG cedex

#### **Service de pédiatrie médicale et rhumatologie pédiatrique**

AQUITAINE

CC des maladies auto-inflammatoires  
et des arthrites juvéniles  
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin  
Place Amélie Raba Léon  
33076 BORDEAUX cedex

#### **Service de pédiatrie**

BASSE NORMANDIE

CC des maladies auto-inflammatoires  
et des arthrites juvéniles  
CHU Hôpital de la Côte de Nacre  
Avenue de la Côte de Nacre  
14033 CAEN cedex

#### **Service d'hémato-oncologie pédiatrique**

BOURGOGNE

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles  
CHU de Dijon - Hôpital du Bocage  
2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny  
BP 77908  
21079 DIJON cedex

#### **Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent**

BRETAGNE

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles et des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHU de Rennes - Hôpital Sud

16 Boulevard de Bulgarie BP 90347  
35203 RENNES cedex 2

**Service de pédiatrie A**

CENTRE

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles  
Pôle Médecine Pédiatrique  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnellé  
37044 TOURS cedex 9

**Service de pédiatrie**

CHAMPAGNE-ARDENNE

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
CHU American Memorial Hospital  
49 Rue Cognacq Jay  
51092 REIMS cedex

**Service de pédiatrie**

FRANCHE COMTE

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
CHU Hôpital Saint-Jacques  
2 Place Saint-Jacques  
25030 BESANCON cedex

**Département de pédiatrie médicale**

HAUTE NORMANDIE

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles et des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHU Hôpital Charles Nicolle  
1 Rue de Germont  
76000 ROUEN

**Consultation du CR des amyloses  
d'origine inflammatoire et FMF**

ILE DE FRANCE

UF de génétique clinique et moléculaire  
CHU Hôpital Armand Trousseau  
26 Av du Dr A Netter  
75571 PARIS Cedex 12

**Service de pédiatrie III**

LANGUEDOC-ROUSSILLON

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve  
371 Avenue Doyen Gaston Giraud  
34295 MONTPELLIER cedex 5

**Département de pédiatrie**

LIMOUSIN

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
Hôpital de la mère et de l'enfant  
8 avenue Dominique Larrey  
87042 LIMOGES cedex

**Service de médecine infantile II**

LORRAINE

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles et des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHU Hôpital d'enfants Brabois  
5 Allée du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY

**Service de néphrologie-médecine interne pédiatrique**

MIDI-PYRENEES

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles et des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHU Hôpital des enfants  
330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034  
31059 TOULOUSE cedex 9

**Pôle enfant : immunologie et rhumatologie**

NORD-PAS DE CALAIS

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles et des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre  
Avenue Eugène Avinée  
59037 LILLE cedex

**Service de pédiatrie**

OUTRE-MER

CC des maladies auto-inflammatoires, des  
arthrites juvéniles et des déficits immunitaires héréditaires  
CHU FORT DE FRANCE  
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632

97261 FORT DE FRANCE cedex

**Service de pédiatrie**

PAYS DE LOIRE

**Pôle endocrinologie-diabétologie**

CC des maladies auto-inflammatoires,  
des arthrites juvéniles  
CHU de Nantes - Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau  
44093 NANTES cedex 1

**Service d'immuno-hématologie pédiatrique**

PAYS DE LOIRE

CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49933 ANGERS Cedex 9

**Service d'hémato-oncologie médicale**

POITOU-CHARENTES

CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHU de Poitiers  
2 Rue de la Milétrie-BP 577  
86021 POITIERS cedex

**Service de pédiatrie**

PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
CHU de Marseille - Hôpital Nord  
Chemin des Bourrely  
13915 MARSEILLE Cedex 20

**Service d'hématologie pédiatrique**

PROVENCE-ALPES-COTE

D'AZUR

CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHU de Marseille - Hôpital de la Timone  
264 rue St Pierre  
13385 MARSEILLE Cedex 5

**Unité de rhumatologie pédiatrique**

RHONE-ALPES

CC des maladies auto-inflammatoires et  
des arthrites juvéniles  
CHU de Lyon – Hôpital Femme Mère Enfant  
59 Bd Pinel  
69677 BRON Cedex



**Centres de compétence adultes**

**Service d'immunologie clinique**

ALSACE

CC des déficits immunitaires héréditaires

Nouvel hôpital civil

1 place de l'Hôpital BP425

67091 STRASBOURG cedex

**Service de médecine interne et rhumatologie** ALSACE

CC des maladies systémiques et auto-immunes rares

Hôpital Pasteur-Hôpitaux civils de Colmar

39 Avenue Liberté

68024 COLMAR cedex

**Service de médecine interne**

AQUITAINE

CC des maladies systémiques et auto-immunes rares

CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin

Place Amélie Raba Léon

33076 BORDEAUX cedex

**Service de médecine interne**

AUVERGNE

CC des maladies systémiques et auto-immunes rares

CHU de Clermont-Ferrand

58 Rue Montalembert BP 69

63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1

**Service de médecine interne**

BASSE-NORMANDIE

CC des maladies systémiques et auto-immunes rares

CHU Hôpital de la Côte de Nacre

Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN cedex

**Service de médecine interne et immunologie clinique**

CC des déficits immunitaires héréditaires et des

maladies systémiques et auto-immunes rares

CHU de Dijon - Hôpital du Bocage

BOURGOGNE

2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny

BP 77908

21079 DIJON cedex

**Service de médecine interne B** CENTRE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnellé  
37044 TOURS cedex 9

**Service de néphrologie et immunologie clinique** CENTRE  
CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnellé  
37044 TOURS cedex 9

**Service de médecine interne** CHAMPAGNE-ARDENNE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU de Reims - Hôpital Robert Debré  
Avenue du Général Koenig  
51092 REIMS cedex

**Service de médecine interne** FRANCHE-COMTE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz  
1 Boulevard Fleming  
25030 BESANCON cedex

**Service de médecine interne et rhumatologie** HAUTE NORMANDIE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU Hôpital Charles Nicolle  
1 Rue de Germont  
76000 ROUEN

**Service d'immunopathologie clinique** HAUTE NORMANDIE  
CC des déficits immunitaires  
héréditaires  
CHU Hôpital Charles Nicolle  
1 Rue de Germont  
76031 ROUEN Cedex

**Département d'immunologie clinique** ILE DE FRANCE  
CR des déficits immunitaires héréditaires  
CHU Hôpital Saint-Louis  
1 Av C Vellefaux  
75475 PARIS Cedex 10

**Service de médecine interne** LANGUEDOC-ROUSSILLON  
**Pôle cliniques médicales**  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU Hôpital Saint-Eloi  
80 Avenue Augustin Fliche  
34091 MONTPELLIER cedex 5

**Service de médecine interne** LIMOUSIN  
**Pôle viscéral et métabolisme**  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU Hôpital Dupuytren  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 LIMOGES cedex

**Service de médecine interne** LORRAINE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU de Nancy-Hôpital d'adultes Brabois  
Allée du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY cedex

**Service de néphrologie - immunologie clinique** MIDI-PYRENEES  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU Hôpital Rangueil  
1 Avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE cedex 9

**Service de médecine interne** NORD-PAS DE CALAIS  
CR des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHRU de Lille - Hôpital Claude Huriez  
Rue Michel Polonovski  
59037 LILLE cedex

**Service de médecine interne 5D** OUTRE-MER  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU FORT DE FRANCE  
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632  
97261 FORT DE FRANCE cedex

**Service de médecine interne, maladies infectieuses  
et dermatologie** OUTRE-MER  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHR de la Réunion-Félix Guyon  
Bellepierre  
97400 SAINT-DENIS-LA REUNION

**Service de rhumatologie** PAYS DE LOIRE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU du Mans  
194 Avenue Rubillard  
72037 LE MANS cedex

**Service de médecine interne** PAYS DE LOIRE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU de Nantes - Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau  
44093 NANTES cedex 1

**Service d'hématologie clinique** PICARDIE  
CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHU Hôpital Sud  
Av René Laënnec  
80054 AMIENS Cedex 1

**Service de médecine interne** PICARDIE  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHU Hôpital Nord  
Place Victor Pauchet  
80054 AMIENS cedex 1

**Service de médecine interne** POITOU-CHARENTES  
CC des déficits immunitaires héréditaires  
CHU de Poitiers  
2 Rue de la Milétrie - BP 577  
86021 POITIERS cedex

**Service de médecine interne** PROVENCE-ALPES-COTE  
D'AZUR CC des maladies systémiques et  
auto-immunes rares  
AP-HM-Hôpital de la Conception  
147 Boulevard Baille



13385 MARSEILLE cedex 5

**Service de médecine interne** PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR  
CC des maladies systémiques et  
auto-immunes rares  
CHU Hôpital l'Archet 1  
151 Route Saint-Antoine de Ginestière  
BP 3079  
6202 NICE cedex 3

**Service de médecine interne** RHONE-ALPES  
CC des maladies systémiques et auto-immunes rares  
CHRU de Lyon – Hôpital Edouard Herriot  
5 Place d'Arsonval  
69437 LYON cedex 03

## **Annexe 4. Prise de pression du LCR en cas de céphalées chroniques ou d'œdème papillaire: matériel et technique**

### **Matériel**

Aiguille à ponction lombaire, manomètre, robinet à trois voies

### **Technique**

Après que l'aiguille à ponction aura été correctement insérée, un manomètre muni d'un robinet à trois voies peut être fixé au collet de l'aiguille. On mesure la pression du LCR en enregistrant la hauteur que le LCR atteint dans le tube du manomètre.

Une valeur supérieure à 200mm d'eau est probablement anormale, mais les valeurs entre 200 et 250mm d'eau sont dans une « zone grise ». La pression du LCR peut connaître une hausse de 50mm si le patient est anxieux, ou s'il retient sa respiration.

La pression est anormalement élevée lorsqu'elle est supérieure à 250mm d'eau. Si la pression est supérieure à 250mm d'eau, insérez le stylet et retirez l'aiguille sans prélever de LCR. Utilisez le LCR présent dans le manomètre pour analyse.