

Cryopyrinopathies (ou urticaires au froid)

Pr Eric Hachulla, Centre des références des maladies auto-immunes et des maladies systémiques rares, service de médecine interne, hôpital Claude Huriez, université de Lille 2 (59).

16

Les cryopyrinopathies sont des maladies auto-inflammatoires génétiques de transmission autosomale dominante liées à une mutation sur le gène de la cryopyrine. On regroupe sous le terme de *Cryopyrin-Associated Periodic fever Syndrome* (CAPS) trois formes cliniques de gravité décroissante, le syndrome CINCA (*Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome*), le syndrome de Muckle-Wells et l'urticaire familial au froid dénommé *Familial Cold inflammatory Syndrome* (FCAS). On estime le nombre de patients entre 200 et 400 en France. Faire le diagnostic de cette affection rare va changer complètement la vie de ces patients car **il existe aujourd'hui un traitement permettant la complète rémission.**

Signes d'alerte

Nous mettrons à part le syndrome CINCA qui est un tableau grave de début souvent néonatal qui associe des malformations faciales caractérisées par une bosse frontale, un nez en selle, une hypoplasie de la face, une atteinte osseuse avec polyarthrite, un élargissement osseux, une atteinte du système nerveux central avec méningite aseptique, atrophie cérébrale, hypertension intracrânienne, perte auditive, œdème papillaire, névrite optique, retard mental avec un risque d'amylose. Les deux autres formes de ce syndrome périodique auto-inflammatoire, le syndrome de Muckle-Wells et les urticaires liés au froid, peuvent longtemps échapper à un diagnostic précis du fait de la non spécificité des symptômes présentés (tableau 1).

L'urticaire familiale au froid (CAPS) se caractérise par des poussées cutanées fugaces qui durent en général moins de 24 heures, avec lésions d'aspect urticarien favorisées par le froid, survenant plus volontiers en fin de journée et accompagnées parfois de fièvre et constamment de fatigue. Il peut s'y associer des arthralgies, des rougeurs conjonctivales. Les céphalées sont fréquentes au cours des poussées cutanées ou en dehors. La sévérité des symptômes est très variable d'une famille à l'autre et même au sein d'une même famille. Il existe des formes qui se caractéri-

	Urticaire au froid familiale	Syndrome de Muckle-Wells	CINCA
Age de début	Petite enfance	Enfant	Néonatal
Fièvre	Variable ± frissons	Variable	Variable
Poussées	Variable (exposition au froid)	Période 10-21 j	Variable
Signes cutanés	Urticaire au froid	Urticaire	Urticaire
Signes articulaires	Arthralgies au froid	Arthralgies ou arthrites aiguës non destructrices	Arthropathies hypertrophiques
Autres signes	Non	Surdité de perception	Méningite Surdité neurosensorielle Uvéite
Biologie	↑ VS, CRP	↑ VS, CRP	↑ VS, CRP
Amylose AA	Possible	Fréquente (10-50 %)	Possible
Transmission familiale	AD	AD	AD
Gène de la cryopyrine (chromosome)	CISA 1 (1q44)	CISA 1 (1q44)	CIAS1 (1)

CINCA : *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome*

sent simplement par des poussées d'urticaire intermittentes et des formes beaucoup plus bruyantes avec arthrites. Il se passe en général de nombreuses années avant que le diagnostic soit évoqué, et parfois malheureusement il ne l'est jamais. Cette affection s'accompagne d'un grand retentissement sur la vie sociale et professionnelle du fait de la gêne esthétique, de la grande fatigue et des douleurs au moment des crises. Le syndrome de Muckle-Wells débute aussi volontiers dans la petite enfance, et se caractérise par des poussées d'urticaire, de fièvre, d'arthralgies ou d'arthrite, de conjonctivite, de céphalées avec somnolence. Progressivement s'installe une surdité de perception de plus en plus sévère, parfois au décours ou au cours d'une grossesse. Il existe cependant des formes sans urticaire, caractérisées uniquement par une surdité de perception et des antécédents ou des épisodes intermittents d'arthrites.

La clé du diagnostic

La clé du diagnostic est l'interrogatoire :

– la notion de plusieurs cas familiaux d'urticaire, de rhumatismes inflammatoires intermittents, de poussées fébriles inexplicées, de surdité, associés à des signes généraux, doit faire évoquer une maladie génétique ;

– la notion d'aggravation par le froid doit mettre la puce à l'oreille ;

– il y a toujours un syndrome inflammatoire biologique associé, au moins pendant les poussées, parfois entre les poussées, avec dans certains cas une hyperleucocytose à neutrophiles.

La maladie étant autosomale dominante, les garçons sont tout autant touchés que les filles et l'existence de plusieurs cas au sein d'une même famille est habituelle.

Le diagnostic doit donc être évoqué en pratique devant les situations suivantes :

– poussées récurrentes d'urticaire depuis l'enfance sans cause allergique connue ou identifiée, associées à un syndrome inflammatoire biologique, aggravées par le froid, et accompagnées de signes généraux comme la fièvre, les arthralgies, etc.,

– présence d'une surdité de perception chez un patient ayant depuis l'enfance des épisodes intercurrents mais parfois rares d'arthrites, de syndrome inflammatoire inexplicé ou de fièvre. Seule la recherche d'une mutation dont le gène CIAS1 de la cryopyrine permet d'affirmer avec certitude le diagnostic.

Pour en faire la recherche, il faut adresser le patient auprès d'une consultation spécialisée pour les maladies rares, soit à un Centre de Référence, soit à un Centre de Compétence pour les maladies systémiques rares ou les maladies auto-inflammatoires (www.orphanaide.com).

Prise en charge et rôle du médecin de famille

La maladie de Muckle-Wells et l'urticaire familiale au froid sont des affections liées à une mutation du gène de la cryopyrine qui modifie le fonctionnement de l'inflammasome, entraînant une hyperproduction d'interleukine 1 β qui provoque un syndrome inflammatoire chronique ou à répétition pouvant se compliquer avec les années d'amylose, notamment rénale et cardiaque. Cette complication engage à court et moyen termes la survie.

L'anakinra (récepteur soluble pour l'interleukine 1) est une molécule qui a été développée dans la polyarthrite rhumatoïde avec un bénéfice intermédiaire, comparativement aux autres biothérapies. Cette molécule a trouvé sa pleine efficacité dans ce syndrome puisqu'elle a pratiquement un effet on/off sur les signes cliniques et biologiques de la maladie. Après une seule injection, la plupart des patients sont en complète rémission mais le traitement doit être poursuivi au long cours. L'anakinra s'administre sous la forme d'une injection sous-cutanée de 100 mg chez l'adulte ou 1 mg/kg chez l'enfant. Parfois, l'augmentation des doses est nécessaire.



Fig. 1 : Poussées cutanées d'urticaire favorisées par le froid. Ces lésions urticariennes s'accompagnent habituellement de douleurs musculaires, parfois de douleurs cutanées.



Fig. 2 : Il est fréquent qu'il y ait une poussée de conjonctivite non allergique avec simplement une rougeur conjonctivale accompagnant les poussées d'urticaire.

Tout récemment, une nouvelle molécule d'action retard a été développée, il s'agit du **canakinumab**, anticorps monoclonal capable de bloquer spécifiquement l'interleukine 1 β . Ce médicament a démontré son efficacité dans les maladies auto-inflammatoires liées à une mutation de la cryopyrine. Il s'administre sous la forme d'une injection sous-cutanée tous les deux mois. Plus de 90 % des patients ainsi traités se retrouvent en rémission complète dès la première injection avec même, parfois, une amélioration des surdités déjà constituées depuis plusieurs années.

Le rôle du médecin de famille est d'une part de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'autre part de dépister et de prévenir les complications liées à l'utilisation des biothérapies. Ces patients ont un risque infectieux supérieur à la population générale. Ce risque infectieux est moindre qu'avec les autres biothérapies bloquant le TNF α ou ciblant les lymphocytes B. On signale une augmentation des infections, surtout rhinopharyngées. Deux paramètres biologiques doivent être régulièrement contrôlés :

- s'assurer de la normalisation des paramètres inflammatoires (VS, CRP, fibrinogène) ;
- s'assurer de l'absence de protéinurie, qui pourrait survenir si le syndrome inflammatoire persiste au long cours, témoignant alors d'une amylose rénale. ■■