



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractéristiques cliniques et évaluation de la qualité de vie des patients adultes atteints d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) à début pédiatrique.

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2021 à 16h
au Département de Médecine Générale
par Marina VASSE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Monsieur le Docteur Benoît CATTEAU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Héloïse REUMAUX

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

Table des matières

I. Introduction.....	7
A. Clinique.....	7
1. <i>Urticaire familiale au froid (FCAS).....</i>	8
2. <i>Syndrome de Muckle Wells (MWS).....</i>	8
3. <i>Syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA/NOMID).....</i>	9
B. Physiopathologie.....	9
C. Traitement.....	12
D. Objectifs de l'étude.....	13
II. Article.....	14
A. Introduction.....	14
B. Patients and methods.....	15
1. <i>Study design.....</i>	15
2. <i>Patients.....</i>	16
3. <i>Data collection.....</i>	16
4. <i>Statistical analysis.....</i>	18
C. Results.....	18
1. <i>Patients, demographics and baseline characteristics.....</i>	18
2. <i>Quality of life.....</i>	18
3. <i>Clinical characteristics in adulthood.....</i>	19
4. <i>Clinical characteristics between adulthood and the last year.....</i>	20
5. <i>Flare up characteristics.....</i>	20
D. Discussion.....	21
1. <i>Main results.....</i>	21
2. <i>Comparison with literature data.....</i>	22
E. Conclusion.....	26
III. Conclusion.....	26
Annexe 1: Fiche de recueil.....	35
Annexe 2: Questionnaire de qualité de vie.....	40
A. Style de vie.....	40
B. Questionnaire SF36.....	42
Références:.....	47

Liste des abréviations :

CAPS: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes

CINCA: Chronique Infantile Neurologique Cutané Articulaire

DAMPs: Damage Associated Molecular Pattern

FCAS: Familial Cold Auto-Inflammatory Syndrome

IL-1 β : Interleukine-1 β

IL-18: Interleukine-18

IFN- γ : Interféron- γ

MWS: Muckle-Wells Syndrome

NLRP3: Nod-like receptor protein 3

NOMID: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

PAMP: Pathogen-associated molecular pattern

PRR: Pattern recognition receptor

Pro-IL-1 β : pro-Interleukine-1 β

Pro-IL-18: pro-Interleukine-18

SD: Standard deviation

ABSTRACT

Introduction :

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) appartiennent aux fièvres récurrentes héréditaires comprenant le FCAS, MWS et NOMID. Un traitement spécifique par anti-IL1 a considérablement modifié le pronostic de ces pathologies et a permis d'améliorer significativement la qualité de vie des patients, rendant la plupart d'entre eux asymptomatiques. Notre étude a pour but de mieux comprendre le retentissement socioprofessionnel des patients CAPS et l'impact du variant génétique dans l'expression de la maladie.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle et descriptive. Les données recueillies rétrospectivement étaient les symptômes dans l'enfance, lors de la dernière année de suivi et un appel téléphonique était réalisé pour évaluer la qualité de vie des patients.

Résultats :

L'étude a montré une amélioration des symptômes à l'âge adulte et une bonne qualité de vie dans tous les domaines en dehors d'un absentéisme scolaire (87%) et professionnel (61%). Le groupe MWS est intermédiaire en termes de symptômes mais semble décrire une meilleure qualité de vie par rapport aux autres groupes (médianes de PF à 93%, RP à 80%, RE à 100%). Le variant génétique ne détermine pas à lui seul l'expression de la maladie.

Conclusion :

Notre étude montre que les patients CAPS présentent une amélioration des symptômes à l'âge adulte et pour la majorité d'entre eux une qualité de vie satisfaisante. Le traitement par anti-IL1 est le principal facteur lié à cette amélioration et incite donc à une initiation précoce. Les patients nécessitent, quelle que soit la mutation, un suivi individuel systématique et un dépistage précoce des complications.

I. Introduction

Les cryopyrinopathies ou CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) appartiennent au champ des maladies auto-inflammatoires. Elles regroupent 3 entités cliniques (1, 2) : l'urticaire au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le syndrome chronique infantile, neurologique, cutané et articulaire (CINCA/NOMID). La prévalence en France est estimée à 1/360 000 (3, 4).

Ces 3 affections, initialement décrites comme distinctes, s'inscrivent dans un continuum clinique et partagent des similitudes génétiques et phénotypiques. Elles représentent des spectres cliniques de sévérité croissante, l'urticaire au froid correspondant à l'entité la moins sévère, la MWS étant de sévérité intermédiaire et la CINCA/NOMID représentant le phénotype le plus sévère. Elles s'intègrent dans le cadre de pathologies auto-inflammatoires (fièvres récurrentes héréditaires, syndrome de Blau).

A. Clinique

Les CAPS se caractérisent par des poussées inflammatoires associées cliniquement à une éruption urticarienne, une conjonctivite, des céphalées, des arthralgies, des myalgies et des symptômes neurologiques ainsi qu'une fièvre et un syndrome inflammatoire biologique. Les symptômes considérés séparément ne sont pas spécifiques et peuvent conduire à une errance diagnostique. Le retard de diagnostic, estimé à 40 ans (5), est très préjudiciable car il expose aux complications de la maladie telles que les complications neurosensorielles ou l'amylose AA.

1. *Urticaire familiale au froid (FCAS)*

Le FCAS (6, 7) évolue sur un mode récurrent, les poussées (24 à 48 heures) étant déclenchées par le froid ou les changements de température. Lors des poussées, une urticaire est toujours présente, associée de manière variable à des signes généraux (frissons, fatigue intense, fièvre de bas grade durant moins de 24h, transpiration abondante, soif), articulaires (arthralgies, arthrites), neurologiques (céphalées intenses), digestifs (nausées), ophtalmologiques (conjonctivite). Les complications sont rares (2 % de perte auditive neurosensorielle) et le pronostic est favorable. Cependant, les symptômes douloureux peuvent affecter de manière significative la qualité de vie. Les antécédents familiaux de FCAS sont fréquents en raison de la transmission autosomique dominante.

2. *Syndrome de Muckle Wells (MWS)*

Dans le cas du MWS (7), la maladie s'exprime dès la première année de vie dans la majorité des cas, et avant 20 ans plus généralement. L'évolution est chronique et dans la plupart des cas sans facteur déclenchant. La symptomatologie est plus étendue. L'éruption urticarienne est très fluctuante, les arthralgies/arthrites et la conjonctivite n'étant pas concomitantes à l'éruption, qui évolue pour son propre compte. La fièvre débute généralement en cours de soirée (rythme circadien) et dure quelques heures. Certains patients présentent une aphtose buccale récurrente, des folliculites, un érythème noueux ou une ichtyose. Le pronostic de cette entité est défini par la gravité des complications : ORL (surdité de perception), néphrologiques (amylose AA) ou ophtalmologiques ( pisl rite, uvéite antérieure, œdème papillaire). On note également fréquemment une stérilité masculine, un retard de croissance staturo-pondéral secondaire à l'inflammation chronique ainsi qu'un retard pubertaire.

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

L'évolution du CINCA/NOMID est chronique, sans facteur déclenchant identifié (8). Le diagnostic est périnatal. Les symptômes sont sévères dès les premiers jours de vie : urticaire généralisée, aphtose buccale récurrente, arthrite et méningite aseptique à neutrophiles liée à l'inflammation. Le pronostic est défavorable. Les complications à court terme sont l'atteinte du système nerveux central (méningite aseptique chronique) et l'œdème papillaire par hypertension intracrânienne. Les complications à long terme sont le retard psychomoteur, une atrophie cérébrale cortico-sous-corticale progressive avec retard mental chez 50% des patients, le retard de croissance, une stérilité masculine ou une aménorrhée primaire ou secondaire, l'amylose AA chez 25% des patients, la surdité de perception et les arthropathies hypertrophiques. Jusqu'à 20% des patients NOMID/CINCA sont décédés de complications infectieuses, de vascularites ou d'amylose avant d'atteindre l'enfance (9), ce qui explique les rares antécédents familiaux de cas similaire.

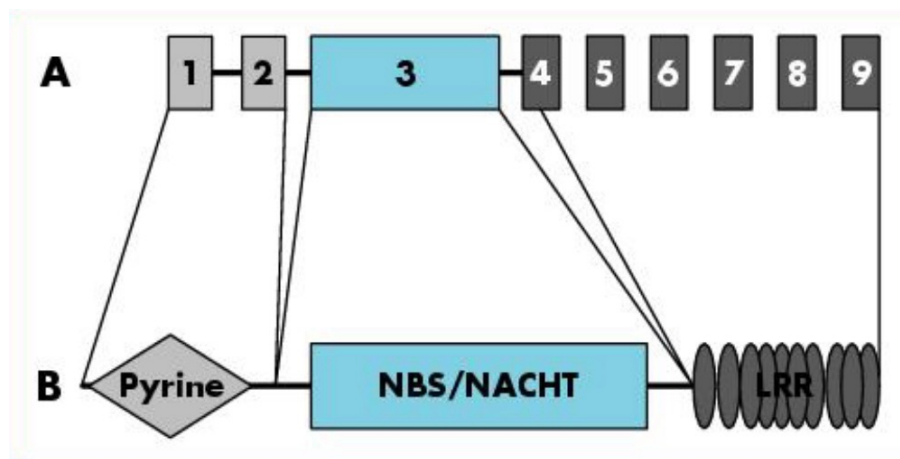
Les CAPS constituent un continuum syndromique avec de nombreux cas chevauchants (par exemple : FCAS/MWS ou MWS/CINCA).

B. Physiopathologie

Cette pathologie d'origine monogénique (2, 10, 11, 12, 13) est causée dans la plupart des cas par une mutation autosomique dominante ou, plus rarement (principalement dans le cas de CINCA/NOMID) par une mutation de novo (14), d'apparition sporadique.

La découverte d'une mutation génétique causale commune a conduit à une fusion sous une même entité appelée CAPS (7). Ces mutations, de type gain de fonction, sont situées au niveau du gène CIAS 1. Ce gène, situé en 1q44 sur la portion courte du chromosome 1, est composé de 9 exons et code pour la cryopyrine (7, 15), aussi appelé NLRP3, NALP3 ou PYPAF1.

La cryopyrine appartient à la famille des NALP, composée d'un domaine pyrine en N-terminal, un domaine NBS central (aussi appelé NACHT) et un domaine riche en leucine en C-terminal.



Les pathologies auto-inflammatoires systémiques héréditaires associées à la cryopyrine (CAPS : cryopyrine associated syndrome), Volume 11, p95, B. Neven.

On décrit à ce jour une quarantaine de mutations, toutes de type « faux-sens » principalement localisées dans l'exon 3 codant pour le domaine NBS et conduisant au remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé. Quelques rares exceptions ont été décrites concernant des mutations dans les exons 4 et 6.

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense de l'hôte, stimulée par l'engagement des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), en réponse à des stimuli nocifs, tels que des agents pathogènes envahissants, des cellules mortes ou des irritants environnementaux. Les PRR reconnaissent la

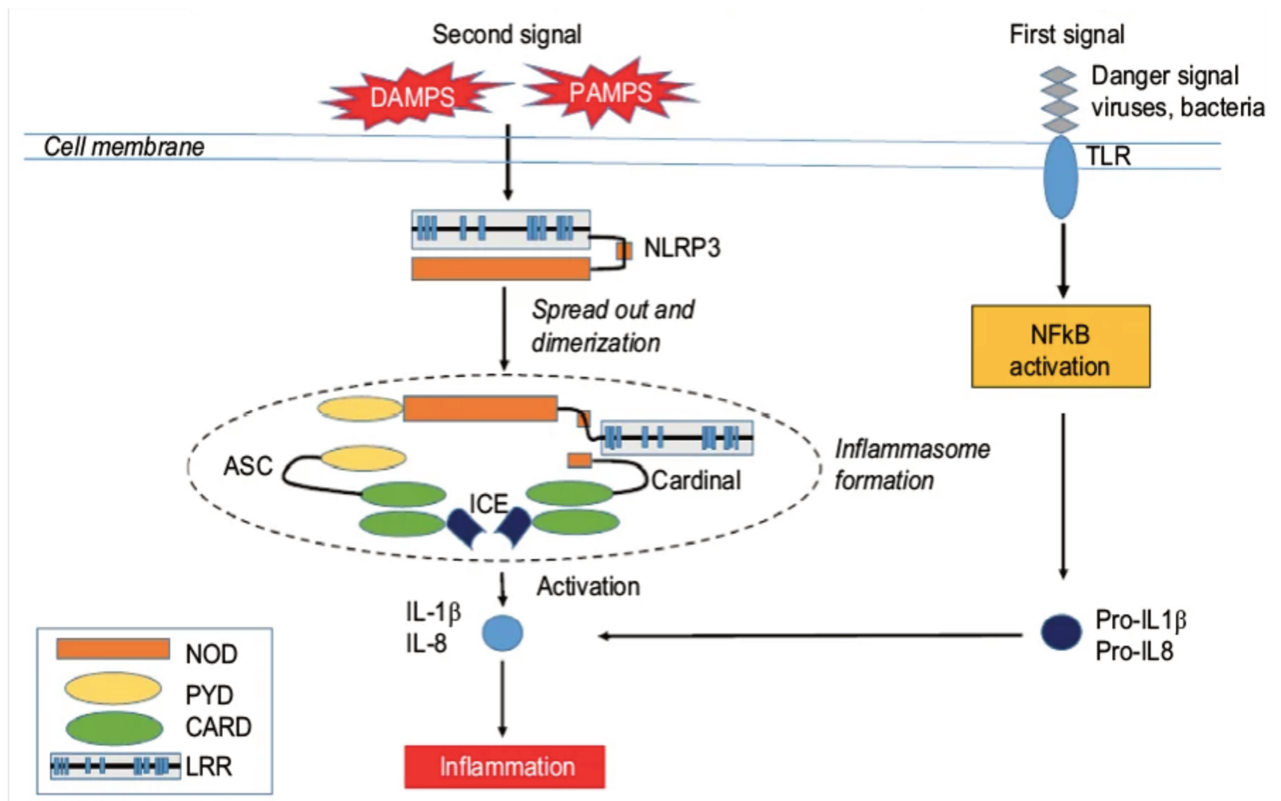
présence de composants microbiens uniques, appelés modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) ou modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP), qui sont générés par un stress endogène, et déclenchent des voies inflammatoires en aval pour éliminer les infections microbiennes et réparer les tissus endommagés.

La cryopyrine, qui est à l'état de base auto-inhibée, a pour fonction la détection de signaux de danger intra et extra cellulaire. Elle s'active via l'interaction entre son ligand et le domaine riche en leucine. Une fois activée, elle interagit avec l'ASC, la pro-caspase 1 et Cardinal pour former un complexe multiprotéique intracellulaire appelé l'inflammasome (16, 17). Ce complexe, découvert en 2002, correspond à la première étape de l'activation médiée par l'immunité innée. Il est défini par sa protéine capteur (un PRR), qui s'oligomérisent pour former une plateforme d'activation pro-caspase-1 en réponse aux DAMP ou PAMP.

Du fait d'une modification conformationnelle par mutation du gène (17), la cryopyrine entraîne donc la synthèse permanente, via la caspase-1, des médiateurs de l'inflammation, l'interleukine 1 β (IL-1 β) et l'interleukine 18 (IL-18), responsables des phénomènes auto-inflammatoires (CAPS, la maladie d'Alzheimer, le diabète et l'athérosclérose) (15). La caspase-1 active clive les cytokines pro-interleukine-1 β (pro-IL-1 β) et pro-IL-18 en leurs formes matures et biologiquement actives.

L'IL-1 β induit l'expression de gènes qui contrôlent la fièvre, le seuil de douleur, la vasodilatation et l'hypotension, et sa réception conduit à une réponse cellulaire endothéliale qui facilite l'infiltration des cellules immunitaires vers les tissus infectés ou endommagés. L'IL-18 est nécessaire à la production d'interféron-gamma (IFN- γ) et

constitue une cytokine co-stimulante qui intervient dans l'immunité adaptative.



Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. oct 2008;22(5):811-29.

ASC : apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD; CARD : caspase recruitment domain-containing protein; DAMPS : damage-associated molecular patterns; ICE : interconvertin enzyme; IL-1, interleukin-1; LRR : leucine-repeat rich; NFκB, nuclear factor; NOD : nucleotide-binding oligomerization domain; PAMPs : pathogen-associated molecular pattern molecules; PYD : pyrin domain; TLR : Toll-like receptor.

L'inflammation est un phénomène normal de défense lorsqu'elle est bien régulée mais peut conduire à la survenue des manifestations inflammatoires cutanées, neurologiques, et articulaires lors d'une réponse inflammatoire excessive.

C. Traitement

Les traitements initialement utilisés étaient des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens (fortes doses de corticoïdes), de la colchicine et parfois de l'etanercept (anti-TNFα), permettant une brève amélioration clinique mais sans effet sur l'apparition de complications à long terme (amylose AA ou surdité de perception). Depuis 2007,

l'apparition de nouvelles biothérapies et les avancées majeures dans la physiopathologie des pathologies auto-inflammatoires ont permis à ces patients de bénéficier d'un traitement spécifique par anti-IL1 (18, 19).

Actuellement, trois inhibiteurs de l'IL-1, l'anakinra (Kineret®), le rilonacept (Arcalyst®) et le canakinumab (Ilaris®) sont disponibles (20, 21). Ce traitement a considérablement modifié le pronostic de ces pathologies et amélioré la qualité de vie des patients, rendant la plupart d'entre eux asymptomatiques. Cependant, ce traitement coûteux ne fait l'objet d'aucun consensus de bonne pratique clinique (15). Il est initié sur des critères objectifs, comme le syndrome inflammatoire biologique, mais aussi sur des critères plus subjectifs comme l'impact des symptômes sur la qualité de vie (22).

D. Objectifs de l'étude

Notre étude a pour objectif principal de décrire la qualité de vie et les symptômes des patients à l'âge adulte. Les objectifs secondaires sont de comparer les symptômes cliniques entre l'enfance et l'âge adulte et de comparer les phénotypes cliniques et la qualité de vie des patients en fonction de leur variant génétique.

II. Article

A. Introduction

Cryopyrinopathies or CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes) are classified as a hereditary recurrent fever. They are auto-inflammatory disorders. They include 3 clinical entities initially described as distinct but part of the same clinical continuum (1, 2): cold urticaria (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA/NOMID). The prevalence in France is currently estimated at 1/360,000 (3, 4).

They are characterised by inflammatory flare-ups clinically associated with urticarial rash, conjunctivitis, headaches, arthralgia and myalgia as well as fever and a biological inflammatory syndrome. As the symptoms are not very specific if considered separately, they can lead to misdiagnosis in these patients, with a significant diagnostic delay, estimated at 40 years (5). Delayed diagnosis is very harmful for patients as it exposes them to complications of the disease such as neurosensory complications or amyloidosis.

The discovery of a common causal genetic mutation led to these 3 disorders being classified under the same entity called CAPS (9). These mutations, of the “gain of function” type, are located on the CIAS 1 (or NLRP 3) gene, coding for cryopyrin (7, 15). This protein is one of the key components of the protein complex called Inflammasome (16, 17) responsible for the auto-inflammatory phenomena in this pathology.

Specific treatment with anti-IL1 (2, 10, 13) has considerably changed the prognosis of these pathologies and has significantly improved the patients' quality of life, making most of them asymptomatic.

Our study aimed to assess quality of life and to describe the clinical symptoms of patients in adulthood. We also wanted to evaluate the clinical phenotypes and quality of life of patients according to their genetic variant.

B. Patients and methods

1. Study design

Our study was a multicenter, observational, descriptive study approved by the Data Protection Advisory Committee and the National Commission on Informatics and Freedom (CNIL). A patient information note was sent by post or email to the patients. Oral information was given by the doctor during a telephone call. Non-opposition of each patient was certified by the doctor on a non-opposition form which was filed by the investigating centre.

The **primary objective of our study** was to assess the quality of life and to describe the clinical characteristics of patients with CAPS in adulthood.

Secondary objectives were to compare the clinical status between childhood and adulthood and to assess the quality of life and clinical status of patients according to their genetic variant.

2. Patients

The patients included in this study were followed in the Internal Medicine and Paediatrics Departments of the Lille CHU, the Paediatric Rheumatology and Immunology Department of the Necker Enfants Malades Hospital in Paris and the Paediatric Rheumatology Department and Internal Medicine of the Bicêtre Hospital in Le Kremlin-Bicêtre.

All patients selected presented one of the 3 CAPS clinical phenotypes (CINCA/NOMID, Muckle-Wells or Cold Urticaria). The mutation and the determination of the variant had to be confirmed by genetic analysis: sequencing of exon 3 of the NLRP3 gene.

Inclusion criteria were: Diagnosis of FCAS, Muckle-Wells or NOMID/CINCA; age < 16 years at the apparition of the first symptoms of the disease; age \geq 16 years at inclusion; follow-up in a CEREMAIA reference or competence center.

Non-inclusion criteria were: Age < 16 years at inclusion; non-consenting patient.

3. Data collection

Patient data were collected from their medical records, retrospectively. Data collection of adult patients in the Kremlin-Bicêtre and Necker hospitals was carried out using the data from their pediatric files. Some data were missing.

Collected data assessed the childhood period starting from the appearance of symptoms, symptoms in the last year and the patients' way of life and quality of life at the time of assessment.

The patients' characteristics that were studied included : the type of genetic variant, the evolution of the pathology (relapse, chronic, or chronic with exacerbations), the characterisation of the attacks (triggering factor(s), presence or absence of fever, duration of attacks) and the description of constitutional clinical signs (fever, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, chest pain, sore lymph nodes, urticaria, arthritis, arthralgia, myalgia, headache, conjunctivitis, keratitis, uveitis, papilloedema, amyloidosis, meningitis, sensorineural deafness, mental retardation, hypogonadism, growth retardation), characteristics during pregnancy (number of children and how many are symptomatic, treatment during pregnancy). The diagnosis of amyloidosis was made after a renal biopsy, meningitis was diagnosed after a lumbar puncture that objectified more than 10 elements, sensorineural hearing loss was diagnosed by an audiogram, male hypogonadism by a spermogram and growth retardation was defined by height < -2SD (Standard Deviation) on the growth curve. Appendix 1 shows the data collection form used for this study.

In addition, we collected demographic data related to the patients' lifestyle (health, activities, professional and social relationships) and we conducted individual telephone interviews lasting 15 minutes to complete a quality of life questionnaire, using the SF36 questionnaire (Appendix 2) to assess eight dimensions, each corresponding to a different aspect of health. These dimensions were physical function (PF); physical role (RP); body pain (BP); general health (GH); vitality (VT); social function (SF); emotional role (RE); and mental health (MH) (23). A high score meant a better quality of life.

Some missing data were completed during the telephone call.

4. Statistical analysis

Categorical data were expressed as numbers and percentages. Quantitative data were expressed by the mean and standard deviation in the case of the Gaussian distribution or by the median and interquartile range (25th and 75th percentiles) in other cases. The normality of the distributions was checked graphically and using the Shapiro Wilk test. The comparison of "before/after" measurements on binary variables was carried out by the Mc Nemar test. The significance level was set at 5%. The statistical analysis was carried out using the SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) by the Biostatistics Unit of the Lille University Hospital.

C. Results

1. Patients, demographics and baseline characteristics

The study population comprised 54 adult patients (> 16 years) with more females (57,4%) (Table 1). The most common phenotype was the MWS (55,5%).

Median age at onset of symptoms was 1 year, median age at diagnosis was 18 years and median age at the last visit was 34 years. 51 patients were treated (94,4%). The median age at introduction of treatment was 24 years and 15 patients had received treatment before the age of 16.

The major identified mutations were A439V (n=17) and R260W (n=16). A439V is found in the 3 major subtypes (12 in FCAS, 3 in MWS, 2 in CINCA) whereas the R260W mutation is only identified in the MWS group.

2. Quality of life

The majority of CAPS patients felt that their health and emotional well-being were satisfactory. They played sports regularly, 84% of patients never smoked or stopped

smoking, and 56% were sometimes involved in cultural activities (Table 2). During childhood, they often had school absenteeism because of their illness. 86% of them had finished their studies, 32% had a BTEC First Diploma as their highest qualification and 20% had not studied, which represents half of the patients. The majority (52%) had a paid job and were not considered disabled workers, 66% of patients had to give up a job and the majority of them have been absent from work (61%). The patients described good social relationships: 69% of them had sentimental relationships and 91% had friendly relationships.

The majority of CINCA patients reported a greater impact on studies (43% without higher education), work (74% with a disability rate >80%) and social life (57% lived with a parent, 71% had no romantic relationship) but they considered their health and emotional state at the same level as FCAS and MWS' patients.

Regarding the SF36 score (Table 3), the scores in the 8 dimensions were lower in CAPS patients compared to the general French population. The highest dimension was the Emotional Role (RE) and the lowest was Vitality (VT). MWS patients had the highest scores and CINCA patients the lowest scores of the 3 subtypes.

For the A439V variant, the PF (Physical function), SF (Social Function) and GH (General Health) dimensions were higher while MH (Mental Health) dimension was lower than for the R260W variant. Regarding the other dimensions, they had almost identical scores (Table 4).

3. Clinical characteristics in adulthood

The most frequently reported symptoms in the last year for all patients were fever, urticaria, mouth ulceration, myalgia, arthralgia, arthritis, headache, conjunctivitis, hearing loss. (Table 5).

In the CINCA group, there were proportionally more patients with all of these symptoms, with the exception of urticaria, which was more common in the FCAS group (Table 3). MWS patients had an intermediate phenotype with the exception of myalgia which was more prevalent in the FCAS group than in the MWS group.

Regarding the variants, patients with the R260W mutation had more symptoms than A439V patients except for urticaria and myalgia (Table 6).

4. Clinical characteristics between adulthood and the last year

The most frequent symptoms during childhood were the same as in adulthood (Table 4). There was a significant difference between childhood and adulthood for most of these symptoms (fever, nausea and vomiting, painful lymph nodes, urticaria, mouth ulcers, myalgia, arthralgia, arthritis, headache, conjunctivitis). For intellectual disability, amyloidosis, hypogonadism and hearing loss, there was a worsening of symptoms with a significant difference for hearing loss. Regarding growth retardation, there was an improvement in adulthood, from 14 patients in childhood to 10 patients in adulthood, without a significant difference.

5. Flare up characteristics

Regarding the flare up characteristics (Table 8), CAPS patients presented on average less than 12 attacks per year (43%), of a duration of less than 3 days (60%), without associated fever (52%) and without seasonal factors (80%), the attacks being most often triggered by cold (44%) and fatigue 33%.

CINCA patients had the longest attacks, mainly without fever, the main factors being cold and temperature change. MWS patients had the most flare ups per year.

D. Discussion

1. Main results

Previous studies assessing the clinical outcome of CAPS patients had all been performed in the context of evaluating the efficacy of interleukin 1 β inhibitor treatment. In our study, all but 3 patients were treated. We showed an improvement of symptoms in adulthood compared to childhood, which can be explained by the introduction of anti-IL-1. However, some symptoms, such as hearing loss or amyloidosis, once acquired, were irreversible. Our study also showed a possible diversity of clinical manifestations in patients with the same variant. Indeed, A439V mutated patients could have FCAS, MWS or CINCA. However, for other mutations, the same subtype was mostly found (100 % of R260W mutation were in the MWS group).

The patients' assessment of quality of life in our study showed a good opinion of their emotional and health status, cultural activities, and social relationships. However, they had significant school and work absenteeism. Moreover, their quality of life remained lower than in the general French population. In addition, this seemed to vary between disease subtypes and different mutations, with MWS patients on average rating themselves as being in better general health than other types according to the SF36 score. This element could be explained by the fact that there was a marked improvement in symptoms after the introduction of anti-IL1, as these patients initially had more symptoms than FCAS but were less severe than CINCA. However, with regard to the genetic variant, A439V mutated patients (70% being FCAS) seemed to describe a better quality of life than for R260W mutations (100% being MWS). This difference could be explained by all other mutations described in the MWS phenotype (47%) which could explain the better quality of life assessment of the MWS group.

2. Comparison with literature data

The assessment of the quality of life of CAPS patients in literature was also carried out in the context of treatment evaluation. In the Italian study by Lepore L. (24) assessing the quality of life of CAPS children treated with Anakinra, quality of life was only studied in children, using the CHQ-PF 50 score. Health-related quality of life was worse before treatment than in healthy children. Treatment resulted in spectacular improvements in perceived overall health, body pain and discomfort and other physical domains. In the ENVOL study (25), the data were consistent with improvements in social activity, relationships, sexuality and energy measures in over 40% of participants.

However, even if interleukin 1 β inhibitor treatments improved quality of life, the 2018 study by C. Mulders-Manders et al. (26) including Dutch patients showed that quality of life was still lower than in the general population. They assessed quality of life using the EQ-5D-5L in adults and the CHQ-PF50 in children. Most patients experienced problems in the pain/discomfort dimension. Higher disease activity and the presence of complications had a negative influence on quality of life. Half of the patients with paid employment reported absenteeism from work due to CAPS, for an average of 8.7 days over a period of 4 weeks, and all patients in school (n = 5) reported absence from school due to the disease, for an average of 2.9 days. This school and work absenteeism was also found in our study. These data were also described in B. Stych's study (27), which included 167 patients with FCAS and Muckle-Wells syndrome (MWS). In addition, they showed that more than 95% of survey participants reported that FCAS prevented participation in outdoor activities, while 83% reported an impact on social activities, including relationships with friends and family. The 2014 study by Marsaud C et al. (28), also showed that the disease had an impact on quality of life in all phenotypes, with limitation of work capacity (78%) and participation in outdoor

activities (95%). Patients reported that treatment with canakinumab relieved chronic fatigue and thus enabled them to have an active social life and participate in physical activities. The gain in vitality scores allowed them to enjoy a social life after work and physical activity, which was impossible without treatment.

The Italian study by L. Lepore et al. (24) showed complete and persistent control of inflammatory manifestations without further disease progression. The study by Goldbach-Mansky et al. (29) evaluating the benefit of Anakinra treatment in 18 NOMID patients also showed an improvement in clinical manifestations with improved daily scores ($P < 0.001$). In addition, the ENVOL study by I. Koné-Paut et al. (25) of 65 patients treated with Canakinumab showed an improvement or even disappearance of physical and emotional symptoms (body pain (38 out of 46 patients), fever (32 out of 39), skin diseases (35 out of 41), fatigue (31 out of 47)). In another 2011 study (30) including 35 CAPS patients treated with canakinumab for 48 weeks, an improvement in clinical symptoms was also demonstrated. The study by J. Kuehmerle-Deschner et al. (31), studying 166 adults and children, also showed satisfactory clinical control with a relapse rate of only 10% out of 141 patients for whom an evaluation was available. These data were consistent with the symptomatic improvement described in adulthood as compared to childhood in the patients in our study.

The study by B. Neven et al. (32) of 10 patients with NOMID showed that delayed diagnosis and treatment could lead to residual deafness and persistent central nervous system inflammation in some patients. Secondary amyloidosis persisted in cases where it was present at the start of treatment, but no new lesions had developed. In the Italian study (24), magnetic resonance imaging showed an improvement in

cochlear and leptomeningeal lesions after the introduction of treatment compared to baseline. These results indicated the need for treatment before irreversible damage occurs. In our study, 3 patients had amyloidosis in childhood, which persisted into adulthood. For these patients, the ages of initiation of treatment were at 35 years (MWS), 13 years (MWS) and 4 years (CINCA), which was after the onset of this complication, except for the last patient, who had a severe form of the disease. Regarding growth retardation, 4 of the 14 patients in our study have caught up to a height > -2 SD in adulthood, with treatment initiated at ages 4 (CINCA), 17 (MWS) and 38 years (FCAS/MWS). Data on the age of treatment for the 4th patient was missing. For the remaining 10 patients with persistent growth retardation in adulthood, the mean age of initiation of treatment was 30 years, of which only 3 were introduced before the age of 16. It was therefore difficult to establish a link between stunting and early initiation of treatment.

The 2014 study by R. Levy (33), including 136 patients, compared patients carrying the same variant. It showed a link between the genotype and the phenotype. The R260W variant (the most frequent variant in the literature) was significantly ($p < 0.01$) linked to a known family history, to the development of the disease after 6 months of life and to a cold trigger for the onset of attacks. Concerning the A439V variant, the phenotype described is of moderate intensity, as for the R260W variant. In our study, the R260W mutation was the most frequent, and R260W mutated patients all belong to the MWS group. However, the A439V mutated patients showed a more variable phenotype ranging from FCAS to CINCA. AA Jesus et al. (34) suggested that the same mutation can be associated with different clinical syndromes, which was consistent with the data in our study.

B. Neven et al. (35) in 2004 compared 22 CINCA patients with other patients reported in the literature. They observed that patients from the extreme groups (FCAS without complications and severe CINCA forms) never shared the same mutations. Patients with intermediate or overlapping forms (severe FCAS/MWS or MWS/moderate CINCA) could share the same variants. They could therefore conclude that for some mutations there was a genotype-phenotype correlation: distinct mutations affected cryopyrin function and expression differently.

In our study, the only patient expressing the FCAS/MWS border form was the only G301D mutated patient and the 2 patients with the MWS/CINCA border form were, for one of them D303N mutated (like 2 other MWS patients) and for the other, V348M mutated. Considering all the data, we could conclude that there was a genotype/phenotype link for some mutations (R260W), however, for others (A439V), the spectrum of symptoms was broader.

However, in a Spanish study in 2004 (36), the authors suggested the existence of a second genetic event or the existence of environmental factors responsible for these different phenotypic profiles. Other studies showed the existence of incomplete penetrance mutations (36, 37, 38): the V198M/R488K variants, the existence of genetic polymorphisms: Q 703 K, associated with PFAPA/FCAS borderline forms and sick patients, efficiently treated with anti-IL1, for whom no mutation has ever been demonstrated after sequencing of the entire CIAS 1 gene. These observations supported the existence of a second genetic event, or the existence of modifier genes (39).

E. Conclusion

The evidence from our study showed that CAPS patients described an improvement in symptoms in adulthood and for the majority of them a good quality of life. Treatment with anti-IL1 was the main factor related to this improvement and early initiation seems to be necessary to obtain a better evolution of the disease. Knowledge of the genetic variant involved in the disease does not in itself determine the course of the disease and implies systematic follow-up and rigorous individual management as well as early detection of complications.

III. Conclusion

Les résultats de notre étude montrent que les patients atteints de CAPS décrivent une qualité de vie satisfaisante, mais qui semblerait être en deçà de celle de la population générale française. Ils décrivent un impact sur leur parcours scolaire et/ou professionnel avec un absentéisme important et nombreux n'accèdent pas aux études supérieures. De plus, nous montrons une amélioration des symptômes à l'âge adulte. Le traitement par anti-IL1 est le principal facteur lié à cette amélioration et une initiation précoce semble être nécessaire pour une meilleure évolution de la maladie. Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype systématique, cependant certains variants (R260W) sembleraient s'exprimer par un profil phénotypique. La connaissance du variant génétique familial ne détermine donc pas à elle seule l'expression clinique ainsi que l'évolution de la maladie. Notre étude montre la nécessité d'un suivi systématique et d'une prise en charge individuelle rigoureuse ainsi qu'un dépistage précoce des complications.

Tables et figures

Table 1. Demographics and disease characteristics

	Overall patients n=54 (100%)	FCAS n=14 (26%)	FCAS/MWS n=1 (1,85%)	MWS n=30 (55,5%)	MWS/CINCA n=2 (3,7%)	CINCA n=7 (13%)
Sex, n (%)						
Male	23 (43)	5 (36)	0 (0)	16 (47)	1 (50)	2 (71)
Female	31 (57)	9 (64)	1 (100)	14 (53)	1 (50)	5 (29)
Age, years						
Median (range)	36,5 (70-16)	37,5 (70-24)	56	34 (65-16)	19,5 (22-17)	34 (61-20)
Age at onset of symptoms, years						
Median (range)	1 (18-0)	5 (12-0)		1 (18-0)	0,04 (0,08-0)	2,5 (10-0)
Age at diagnosis years						
Median (range)	18,5 (64-0,4)	20,5 (34-6)	38	21 (53-1)	8 (8-8)	11 (53-0,4)
Place of residence, n (%)						
City	35 (65)	10 (71)	1 (100)	21 (70)	1 (50)	2 (29)
Campaign	19 (35)	4 (29)		9 (30)	1 (50)	5 (71)
Molecular Mutation, n (%)						
A439V	17 (32)	12 (86)		3 (10)		2 (29)
A441V	2 (4)	2 (24)				
D303N	3 (6)			2 (6,7)	1 (50)	
E311K	3 (2)			3 (10)		
G301D	1 (2)		1 (100)			
H358R	1 (2)					1 (14)
M662T	1 (2)					1 (14)
P375G	1 (2)			1 (3,3)		
R260W	16 (30)			16 (53,3)		
T348M	1 (2)			1 (3,3)		
T348N	2 (4)			2 (6,7)		
T349N	2 (4)			2 (6,7)		
T436N	2 (4)					2 (29)
V348M	1 (2)				1 (50)	
V351M	1 (2)					1 (14)
Pathology evolution, n (%)						
Chronic	11 (20)	1 (7)	0 (0)	6 (20)	2 (100)	2 (29)
Flare up	9 (17)	6 (43)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	0 (0)
Chronic with flare up	34 (63)	7 (50)	1 (100)	21 (70)	0 (0)	5 (71)
Patients with treatment, n (%)	51 (94)	14 (100)	1 (100)	27 (90)	2 (100)	7 (100)
Age at introduction, mean (range)	24 (64-4)	29 (64-16)	38	24,5 (54-4)	6,5 (8-5)	12 (38-4)
Pregnancies, n (% of women)	26 (84)	8 (89)	1 (100)	13 (93)	0 (0)	2 (40)
Treatment, n (% of pregnancies)						
During pregnancies	5 (19)	2 (25)	0 (0)	3 (23)		0 (0)
Modified during pregnancies	4 (15)	3 (38)	0 (0)	1 (8)		0 (0)
Injections during T1	3 (12)	2 (25)	0 (0)	2 (15)		0 (0)
Injections during T2	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (15)		0 (0)
Children, mean (range)						
Number of children	1,5 (7-0)	2,4 (6-0)		1,4 (3-0)		0,7 (3-0)
Number with symptoms	0,8 (5-0)	1,3 (5-0)		0,7 (3-0)		0,4 (2-0)
Number with genetic diagnosis	0,7 (5-0)	0,9 (5-0)		0,7 (3-0)		0,4 (2-0)

Table 2. Quality of life of all patients, main subtypes and main variants

	All patients (n=54)	FCAS (n=14)	MWS (n=30)	CINCA (n=7)	A439V (n=17)	R260W (n=16)
Health						
State of health, n (%)						
Excellent	4 (7)	2 (14)	2 (7)	0 (0)	3 (18)	1 (6)
Very good	8 (15)	1 (7)	6 (20)	0 (0)	1 (6)	2 (13)
Good	34 (63)	9 (64)	19 (63)	5 (71)	11 (65)	11 (69)
Poor	6 (11)	1 (7)	2 (7)	2 (29)	1 (6)	1 (6)
Bad	2 (4)	1 (7)	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (6)
Emotional state, n (%)						
Excellent	5 (9)	1 (7)	3 (10)	1 (14)	1 (6)	2 (13)
Very good	7 (13)	2 (14)	4 (13)	0 (0)	3 (18)	1 (6)
Good	29 (54)	8 (57)	16 (53)	4 (57)	9 (53)	9 (56)
Poor	12 (22)	2 (14)	7 (23)	2 (29)	3 (18)	4 (25)
Bad	1 (2)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Tobacco, n (%)						
Currently	9 (17)	3 (21)	5 (17)	1 (14)	4 (24)	4 (25)
Stopped	15 (28)	5 (36)	8 (27)	1 (14)	5 (29)	4 (25)
Never	30 (56)	6 (43)	17 (57)	5 (71)	8 (47)	8 (50)
Activities						
Physical activity, n (%)						
Very often	3 (6)	0 (0)	2 (7)	1 (14)	2 (12)	0 (0)
Often	17 (32)	5 (36)	11 (37)	0 (0)	6 (35)	5 (31)
Sometimes	12 (22)	0 (0)	8 (27)	3 (43)	1 (6)	6 (38)
Rarely	16 (30)	8 (58)	5 (17)	2 (29)	7 (41)	2 (13)
Never	6 (11)	1 (7)	4 (13)	1 (14)	1 (6)	3 (19)
Indoor	14 (34)	5 (63)	4 (16)	3 (60)	5 (42)	2 (15)
Outdoor	27 (66)	3 (38)	21 (84)	2 (40)	7 (58)	11 (85)
Cultural activities, n (%)						
Very often	2 (4)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Often	12 (22)	4 (29)	5 (17)	2 (29)	4 (24)	1 (6)
Sometimes	16 (30)	4 (29)	11 (37)	0 (0)	5 (29)	5 (31)
Rarely	12 (22)	1 (7)	6 (20)	4 (57)	2 (12)	4 (25)
Never	12 (22)	5 (36)	6 (20)	1 (14)	6 (35)	5 (31)
Studies						
School absenteeism, n (%)						
Very often	13 (24)	3 (21)	4 (13)	5 (71)	5 (29)	0 (0)
Often	16 (30)	7 (50)	7 (23)	1 (14)	7 (41)	5 (31)
Sometimes	12 (22)	2 (14)	10 (33)	0 (0)	2 (12)	5 (31)
Rarely	6 (11)	2 (14)	4 (13)	0 (0)	1 (6)	4 (25)
Never	7 (13)	0 (0)	5 (17)	1 (14)	2 (12)	2 (13)
Finished studies, n (%)						
Yes	46 (85)	13 (93)	27 (90)	5 (71)	16 (94)	13 (81)
No	8 (15)	1 (7)	3 (10)	2 (29)	1 (6)	3 (19)
Highest level of education, n (%)						
CAP/BEP	17 (32)	7 (50)	8 (27)	2 (29)	8 (47)	6 (38)
BAC	15 (28)	4 (29)	7 (23)	2 (29)	5 (29)	4 (25)
BAC +3	4 (7)	1 (7)	2 (7)	0 (0)	1 (6)	2 (13)
BAC + 5	2 (4)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> BAC + 5	5 (9)	1 (7)	4 (13)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
No study	11 (20)	1 (7)	7 (23)	3 (43)	2 (12)	4 (25)

Professional

Paid professional activity, n (%)

Yes	28 (52)	8 (57)	16 (53)	3 (43)	9 (53)	7 (44)
No	26 (48)	6 (43)	14 (47)	4 (57)	8 (47)	9 (56)

Disabled worker, n (%)

< 50%	9 (17)	1 (7)	7 (23)	1 (14)	3 (18)	3 (19)
50-80%	4 (7)	1 (7)	2 (7)	1 (14)	1 (6)	2 (13)
>80%	8 (15)	0 (0)	3 (10)	5 (71)	1 (6)	0 (0)
No disability	33 (61)	12 (86)	18 (60)	0 (0)	12 (71)	11 (69)

Gave up a job, n (%)

Yes	18 (34)	3 (23)	10 (33)	5 (71)	7 (41)	3 (19)
No	35 (66)	10 (77)	20 (67)	2 (29)	10 (59)	13 (81)

Absenteeism at work, n (%)

Very often	4 (8)	0 (0)	3 (10)	1 (14)	0 (0)	1 (7)
Often	6 (12)	2 (14)	2 (7)	2 (29)	4 (24)	1 (7)
Sometimes	14 (28)	5 (36)	6 (7)	2 (29)	5 (29)	4 (27)
Rarely	7 (14)	3 (21)	3 (10)	1 (14)	3 (18)	1 (7)
Never	20 (39)	4 (29)	15 (52)	1 (14)	5 (29)	8 (53)

Social relationship

Live, n (%)

Alone	3 (6)	0 (0)	0 (0)	3 (43)	2 (12)	0 (0)
With a partner	34 (63)	13 (93)	21 (70)	0 (0)	13 (77)	10 (63)
With a parent	14 (26)	0 (0)	8 (27)	4 (57)	1 (6)	5 (31)
Other	3 (6)	1 (7)	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (6)

Sentimental relationship, n (%)

Yes	37 (69)	14 (100)	21 (70)	2 (29)	16 (94)	10 (63)
No	17 (32)	0 (0)	9 (30)	5 (71)	1 (6)	6 (38)

Friendly relationship, n (%)

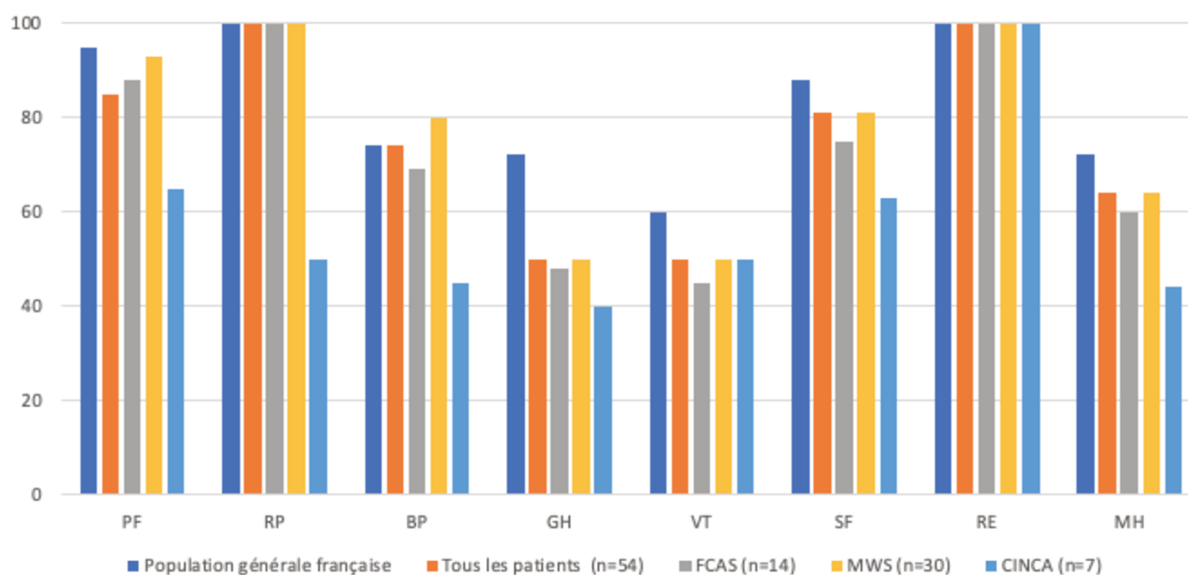
Yes	49 (91)	14 (100)	27 (90)	5 (71)	16 (94)	14 (88)
No	5 (9)	0 (0)	3 (10)	2 (29)	1 (6)	2 (13)

Table 3. SF36 score of all patients, main subtypes and main variants

Dimension Médiane (Quartile)	General French population	All patients (n=54)	FCAS (n=14)	MWS (n=30)	CINCA (n=7)
PF	95 (100-80)	85 (100-55)	88 (100-50)	93 (100-65)	65 (75-45)
RP	100 (100-75)	100 (100-50)	100 (100-50)	100 (100-50)	50 (75-50)
BP	74 (100-52)	74 (100-55)	69 (80-45)	80 (100-65)	45 (100-33)
GH	72 (82-57)	50 (65-35)	48 (60-35)	50 (65-40)	40 (60-25)
VT	60 (75-50)	50 (55-35)	45 (50-35)	50 (60-45)	50 (65-25)
SF	88 (100-63)	81 (88-50)	75 (88-50)	81 (100-63)	63 (88-50)
RE	100 (100-67)	100 (100-67)	100 (100-33)	100 (100-67)	100 (100-67)
MH	72 (80-60)	64 (80-48)	60 (64-52)	64 (80-48)	44 (80-20)

PF = Physical function; RP =Role physical; BP = Bodily pain; GH = General health; VT = Vitality; SF = Social function; RE = Role emotional; MH = Mental Health

Figure 1. Comparison of SF36 score between general French population, all patients and main subtypes



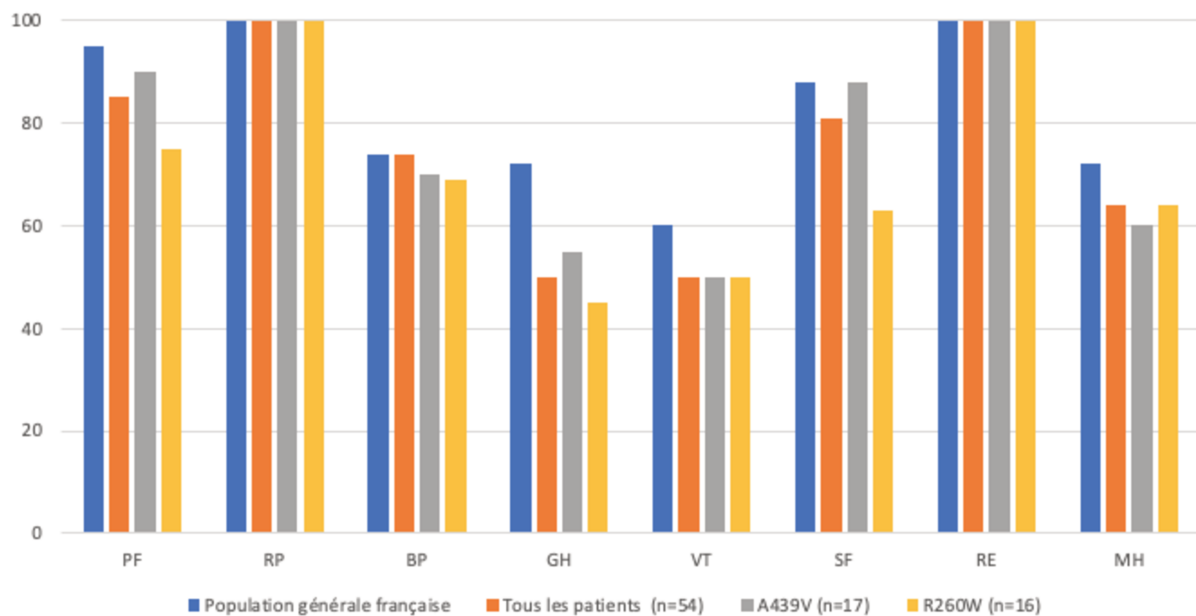
PF = Physical function; RP =Role physical; BP = Bodily pain; GH = General health; VT = Vitality; SF = Social function; RE = Role emotional; MH = Mental Health

Table 4. SF36 score of main variants

Dimension	A439V (n=17)	R260W (n=16)
PF	90 (100-50)	75 (100-53)
RP	100 (100-50)	100 (100-38)
BP	70 (80-45)	69 (90-55)
GH	55 (65-40)	45 (60-33)
VT	50 (55-45)	50 (55-35)
SF	88 (88-63)	63 (100-57)
RE	100 (100-67)	100 (100-67)
MH	60 (64-62)	64 (71-48)

PF = Physical function; RP =Role physical; BP = Bodily pain; GH = General health; VT = Vitality; SF = Social function; RE = Role emotional; MH = Mental Health

Figure 2. Comparison of SF36 score between general French population, all patients and main variants



PF = Physical function; RP =Role physical; BP = Bodily pain; GH = General health; VT = Vitality; SF = Social function; RE = Role emotional; MH = Mental Health

Table 5. Symptoms of 54 adult patients with CAPS

	In childhood n (%)	Last year n (%)	p
Fever	42 (79)	12 (22)	<0,0001
Abdominal pain	8 (15)	6 (11)	NS
Nausea and vomiting	9 (17)	1 (2)	<0,01
Diarrhea	7 (13)	8 (15)	NS
Chest pain	5 (9)	3 (6)	NS
Painful lymph nodes	13 (24)	4 (7)	<0,01
Urticaria	50 (93)	9 (17)	<0,0001
Mouth ulcers	27 (50)	14 (26)	0,001
Myalgia	36 (67)	23 (43)	0,01
Arthralgia	49 (91)	27 (51)	<0,0001
Arthritis	39 (72)	14 (26)	<0,0001
Headache	29 (54)	18 (33)	<0,01
Papillary oedema	4 (7)	1 (2)	NS
Conjunctivitis	34 (64)	14 (26)	0,0001
Episcleritis	2 (4)	2 (4)	NS
Keratitis	1 (2)	0 (0)	NS
Uveitis	4 (7)	0 (0)	NS
Meningitis	7 (13)	2 (4)	<0,05
Intellectual deficiency	7 (13)	8 (15)	NS
Hearing loss	25 (46)	32 (59)	<0,05
Amylosis	3 (6)	6 (11)	NS
Growth retardation	14 (26)	10 (18)	NS
Hypogonadism	3 (6)	6 (11)	NS

Table 6. Symptoms of 54 adult patients with CAPS according to the majority subtypes

Symptoms, n (%)	FCAS (n=14)		MWS (n=30)		CINCA (n=7)	
	Childhood	Last year	Childhood	Last year	Childhood	Last year
Fever	10 (71)	2 (14)	23 (79)	7 (23)	6 (86)	3 (43)
Abdominal pain	0 (0)	0 (0)	7 (23)	3 (10)	1 (14)	2 (29)
Nausea and vomiting	0 (0)	0 (0)	8 (27)	1 (3)	0 (0)	7 (100)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	4 (13)	5 (17)	3 (43)	3 (43)
Chest pain	0 (0)	0 (0)	4 (13)	2 (7)	1 (14)	1 (14)
Painful lymph nodes	1 (7)	1 (7)	8 (27)	0 (0)	4 (57)	3 (43)
Urticaria	13 (93)	5 (36)	29 (97)	3 (10)	5 (71)	1 (14)
Mouth ulcers	7 (50)	0 (0)	14 (48)	8 (27)	5 (71)	5 (71)
Myalgia	12 (86)	8 (58)	17 (57)	8 (27)	6 (86)	5 (71)
Arthralgia	14 (100)	5 (38)	26 (87)	15 (50)	6 (86)	5 (71)
Arthritis	10 (71)	2 (14)	22 (73)	7 (23)	6 (86)	5 (71)
Headache	5 (36)	3 (31)	17 (57)	10 (33)	5 (71)	4 (57)
Papillary oedema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (43)	1 (14)
Conjunctivitis	5 (36)	3 (21)	24 (80)	8 (28)	4 (57)	3 (43)
Episcleritis	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	0 (0)
Keratitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	4 (57)	1 (14)
Intellectual deficiency	0 (0)	0 (0)	2 (7)	3 (10)	4 (57)	4 (57)
Hearing loss	0 (0)	0 (0)	20 (67)	24 (80)	4 (57)	7 (100)
Amylosis	0 (0)	0 (0)	2 (7)	4 (13)	1 (14)	2 (71)
Growth retardation	3 (21)	4 (29)	7 (23)	4 (13)	3 (43)	2 (29)
Hypogonadism	1 (7)	2 (14)	2 (7)	4 (19)	7 (100)	7 (100)

Table 7. Symptoms of 54 adults patients with CAPS according to the majority variants

Symptoms, n (%)	A439V (n=17)		R260W (n=16)	
	In childhood	Last year	In childhood	Last year
Fever	11 (65)	3 (18)	15 (100)	5 (31)
Abdominal pain	1 (6)	1 (6)	7 (44)	3 (19)
Nausea and vomiting	1 (6)	0 (0)	3 (19)	0 (0)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	3 (19)	3 (19)
Chest pain	0 (0)	1 (6)	4 (25)	1 (6)
Painful lymph nodes	2 (12)	1 (6)	4 (25)	0 (0)
Urticaria	16 (94)	5 (29)	16 (100)	2 (13)
Mouth ulcers	7 (41)	1 (6)	9 (56)	5 (31)
Myalgia	16 (94)	12 (71)	9 (56)	5 (31)
Arthralgia	17 (100)	8 (47)	13 (81)	10 (63)
Arthritis	14 (82)	3 (18)	10 (63)	4 (25)
Headache	7 (41)	5 (29)	9 (56)	6 (38)
Papillary oedema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Conjunctivitis	8 (47)	3 (18)	13 (81)	4 (27)
Episcleritis	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)
Keratitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Uveitis	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intellectual deficiency	0 (0)	0 (0)	2 (13)	3 (19)
Hearing loss	3 (18)	4 (23)	10 (63)	13 (81)
Amylosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Growth retardation	5 (29)	4 (23)	1 (6)	0 (0)
Hypogonadism	2 (12)	2 (12)	1 (7)	3 (19)

Table 8. Flare up characteristics of all patients, main subtypes and main variants

	All patients (n=54)	FCAS (n=14)	MWS (n=30)	CINCA (n=7)	A439V (n=17)	R260W (n=16)
Duration flare up, n (%)						
1 day	15 (28)	5 (36)	8 (28)	1 (14)	5 (29)	4 (25)
1-3 days	17 (32)	6 (43)	9 (31)	2 (29)	8 (47)	5 (31)
> 3 days	10 (19)	2 (14)	6 (21)	2 (29)	3 (18)	4 (25)
Absence	11 (21)	1 (7)	6 (21)	2 (29)	1 (6)	3 (19)
Number per year, n (%)						
<12	23 (43)	7 (50)	12 (41)	3 (43)	10 (59)	4 (27)
12-24	8 (15)	3 (21)	4 (14)	1 (14)	4 (24)	3 (20)
>24	11 (21)	3 (21)	7 (24)	1 (14)	2 (12)	5 (31)
Absence	11 (21)	1 (7)	6 (21)	2 (29)	1 (6)	3 (20)
Duration fever, n (%)						
<12h	19 (35)	7 (50)	8 (27)	3 (43)	6 (35)	6 (36)
12-48h	5 (9)	1 (7)	4 (13)	0 (0)	1 (6)	4 (25)
>48h	2 (4)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Absence	28 (52)	6 (43)	16 (53)	4 (57)	10 (59)	5 (31)
Seasonal flare up, n (%)						
Yes	11 (20)	5 (36)	4 (13)	1 (14)	6 (35)	2 (13)
No	43 (80)	9 (64)	26 (87)	6 (86)	11 (65)	14 (88)
Trigger factor, n (%)						
Cold	39 (72)	12 (86)	21 (70)	5 (71)	15 (88)	12 (75)
Change of temperature	24 (44)	11 (79)	11 (37)	2 (29)	11 (65)	7 (44)
Physical trauma	13 (24)	5 (36)	5 (17)	2 (29)	8 (47)	4 (25)
Fatigue	3 (6)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	2 (12)	1 (6)
	18 (33)	3 (21)	14 (47)	1 (14)	5 (29)	9 (56)

Annexe 1: Fiche de recueil

Caractéristiques démographiques :

- Nom (2 premières lettres) :
- Prénom (1ere lettre) : ...
- Date de naissance (mois/année) : /__/__/
- Genre : Homme / femme
- Origine : Caucasien / asiatique/ africain
- Lieu de naissance : Département: /__/
- Lieu de domiciliation : Département: /__/
- Date du début des symptômes (mois/année) : /__/__/
- Date du diagnostic (mois/année) : /__/__/
- Date des dernières nouvelles : /__/__/
- Résidence : Ville / Campagne / NR

Caractéristiques génétiques :

- Variant du gène NLRP3 responsable de la maladie :
- Évolution de la pathologie : chronique/ par poussée/ chronique avec exacerbations/NR

Caractéristiques cliniques pendant l'enfance :

- Fièvre : oui / non / NR
- Symptômes digestifs :
 - Douleurs abdominales : oui / non / NR
 - Nausées / Vomissements : oui / non / NR

- Diarrhées : oui / non / NR

- Douleur thoracique : oui / non / NR
- Ganglions douloureux : oui / non / NR
- Urticaire : oui / non / NR
- Aphtes : oui / non / NR
- Myalgie : oui / non / NR
- Arthralgie : oui / non / NR
- Arthrite : oui / non / NR
- Atteinte neurologique :
 - Céphalées : oui / non / NR
 - Œdème papillaire : oui / non / NR
 - Méningite oui / non / NR
 - Déficit intellectuel : oui / non / NR

- Atteinte ophtalmologique :
 - Conjonctivite : oui / non / NR
 - Épisclérite : oui / non / NR
 - Kératite : oui / non / NR
 - Uvéite : oui / non / NR

- Atteinte auditive type surdité de perception : oui / non / NR
- Amylose AA : oui / non / NR
- Retard de croissance staturo-pondérale : oui / non / NR
- Hypogonadisme hypogonadotrope : oui / non / NR

Caractéristiques cliniques durant la dernière année de suivi :

- Fièvre : oui / non / NR
- Symptômes digestifs :
 - Douleurs abdominales : oui / non / NR
 - Nausées / Vomissements : oui / non / NR
 - Diarrhées : oui / non / NR
- Douleur thoracique : oui / non / NR
- Ganglions douloureux : oui / non / NR
- Urticaire : oui / non / NR
- Aphtes : oui / non / NR
- Myalgie : oui / non / NR
- Arthralgie : oui / non / NR
- Arthrite : oui / non / NR
- Atteinte neurologique :
 - Céphalées : oui / non / NR
 - Œdème papillaire : oui / non / NR
 - Méningite oui / non / NR
 - Déficit intellectuel : oui / non / NR
- Atteinte ophtalmologique :
 - Conjonctivite : oui / non / NR
 - Episclérite : oui / non / NR
 - Kératite : oui / non / NR
 - Uvéite : oui / non / NR

- Atteinte auditive type surdité de perception : oui / non / NR
- Amylose AA : oui / non / NR
- Retard de croissance staturo-pondérale : oui / non / NR
- Hypogonadisme hypogonadotrope : oui / non / NR

Caractéristiques d'une poussée

- Durée moyenne d'une poussée 1 jour / 1-3 jours / > 3 jours
- Nombre de poussée annuelle moyenne : <12 / 12-24 / > 24
- Durée de la fièvre pendant la poussée : <12h / 12h-48h / >48h
- Présence de fièvre : oui / non / NR
- Facteur déclenchant : oui/non
- Type de facteur déclenchant :
 - Froid / Changement de température / Stress / infection / traumatisme physique / nourriture / Fatigue
- Poussée saisonnière : oui / non / NR

Traitement

- Traitement : oui / non / NR
- Date de l'instauration du traitement :/..../....

Grossesse

- Nombre de grossesses :
- Traitement pendant la grossesse : Oui / non / NR
 - Si Non, traitement uniquement par antalgiques : Oui / non / NR

- Traitement modifié pendant la grossesse : Oui / non / NR
- Injections maintenues pendant 1^{er} trimestre ? Oui / non / NR
- Injections maintenues pendant 2nd trimestre ? Oui / non / NR

- Nombre d'enfant : ...
- Nombre d'enfants symptomatiques : ...
- Nombre d'enfant ayant eu un diagnostic confirmé génétiquement :

Annexe 2: Questionnaire de qualité de vie

A. Style de vie

Santé / Activités

- Estimez-vous votre état de santé comme : Excellent / très bon / bon / médiocre / mauvais
- Activités physiques : Très souvent / souvent / parfois / rarement / jamais
- Quel sport ? Intérieur/Extérieur
- Estimez-vous votre état émotionnel/mental comme : Excellent / très bon / bon / médiocre / mauvais
- Pratiquez-vous des activités culturelles (musées, cinéma, voyages, concerts, spectacles) : Très souvent / souvent / parfois / rarement / jamais
- Tabac : Anciennement/ Actuellement/ Jamais / NR

Professionnel

- Avez-vous terminé vos études : Oui/ Non/ NR
- Dans l'enfance, avez-vous manqué des jours d'école à cause de votre maladie :
Très souvent / souvent / parfois / rarement / jamais
- Niveau d'étude le plus élevé : CAP-BEP / BAC / BAC +3 / BAC + 5 / > BAC + 5
- Activité professionnelle rémunérée : Oui/ Non/ NR
- Avez-vous été reconnu travailleur handicapé ? Oui/ Non/ NR
 - o Si oui : <30% / 30-50% / 50-80% / >80%
- Avez-vous du renoncer à un métier du fait de la maladie : Oui/ Non/ NR
- Avez-vous manqué des jours de travail à cause de votre maladie :
Très souvent / souvent / parfois / rarement / jamais

Familial/amical

- Habitation : Citadine / Rurale
- Vous vivez : Seul / avec un(e) conjoint(e) / avec un parent / Autre personne
- Êtes-vous dans une relation sentimentale : Oui/ Non / NR
- Entretenez-vous des relations amicales : Oui / Non / NR

B. Questionnaire SF36

1/ **D**ans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :
1: Excellente 2: Très bonne 3: Bonne 4: Médiocre 5: Mauvaise

2/ **P**ar rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1: Bien meilleur que l'an dernier 2: Plutôt meilleur
3: À peu près pareil 4: Plutôt moins bon
5: Beaucoup moins bon

3/ **V**oici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	OUI beaucoup limité (e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux (se) ou déprimé(e) :

	OUI	NON
A		
Avez vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?	1	2
B		
Avez vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

1 : Pas du tout 2 : Un petit peu 3 : Moyennement 4 : Beaucoup 5 : Énormément

7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1: Nulle

2: Très faible

3: Faible

4: Moyenne

5: Grande

6: Très grande

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1: Pas du tout 2: Un petit peu 3: Moyennement 4: Beaucoup 5: Énormément

9/ **L**es questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
C						
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
D						
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
E						
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
F						
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
G						
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
H						
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
I						
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

1: En permanence

2: Une bonne partie du temps

3: De temps en temps

4: Rarement

5: Jamais

11/ **I**ndiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
A					
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
B					
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
C					
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
D					
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Tableau 1 : résumé des concepts

Nom des échelles	Symboles	Résumé du contenu
Activité physique	PF	Mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
Limitations dues à l'état physique	RP	Mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes : mesure des limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser.
Douleurs physiques	BP	Mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée.
Santé perçue	GH	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
Vie et relation avec les autres	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
Santé psychique	MH	Auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, bien-être (bonheur)?
Limitations dues à l'état psychique	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail baclé.
Évolution de la santé perçue	HT	Évolution de la santé perçue comparée, d'une année à l'autre.

Tableau 2 : scores des domaines de la SF-36 de la population générale

Domaine	Moyenne	% Plancher	% Plafond	écart type	Percentile 25 th	Médiane	Percentile 75 th
PF	84,45	0,6	34,5	21,19	80,00	95,00	100,00
RP	81,21	8,2	68,3	32,2	75,00	100,00	100,00
BP	73,39	0,0	29,1	23,73	52,00	74,00	100,00
GH	69,13	0,1	3,3	18,57	57,00	72,00	82,00
VT	59,96	0,1	1,3	18,05	50,00	60,00	75,00
SF	81,55	0,2	40,9	21,41	62,5	87,5	100,00
RE	82,13	8,9	71,8	32,15	66,7	100,00	100,00
MH	68,47	0,1	1,7	17,62	60,00	72,00	80,00

Références:

1. Muckle TJ, Wellsmnull. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo familial syndrome. *Q J Med.* avr 1962;31:235-48.
2. Koné-Paut I. Cryopyrine-associated periodic syndrome: CAPS seen from adulthood. *Rev Med Interne.* avr 2015;36(4):277-82.
3. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol.* mars 2008;144(3):392-402.
4. 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.* mars 2011;70(3):495-9.
5. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* juill 2012;71(7):1177-82.
6. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2001;108(4):615-20.
7. 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.* nov 2001;29(3):301-5.
8. Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* juill 2002;71(1):198-203.

9. Hashkes PJ, Lovell DJ. Recognition of infantile-onset multisystem inflammatory disease as a unique entity. *J Pediatr.* avr 1997;130(4):513-5.
10. Giat E, Lidar M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Isr Med Assoc J.* oct 2014;16(10):659-61.
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.* oct 1999;65(4):1054-9.
12. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds) *Textbook of pediatric rheumatology*, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 2016;609–626.
13. Neven B, Prieur A-M, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* sept 2008;4(9):481-9.
14. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* déc 2002;46(12):3340-8.
15. Protocole national de diagnostic et de soin des Caps: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201305/pnds__syndromes_periodiques_associes_a_la_cryopyrine_caps
16. Jamilloux Y, Sève P, Henry T. Inflammasomes in human diseases. *Rev Med Interne.* nov 2014;35(11):730-41.

17. Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol.* déc 2007;19(6):615-22.
18. Kuemmerle-Deschner JB, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* déc 2013;5(6):315-29.
19. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* mars 2013;65(3):824-31.
20. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 19 juin 2003;348(25):2583-4.
21. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* juill 2012;64(7):2375-86.
22. 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.* févr 2011;70(2):309-14.
23. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, et al. Le questionnaire MOS SF-36 Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Estem, 2001
24. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr.* août 2010;157(2):310-315.e1.

25. Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, et al. Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. juin 2017;69(6):903-11.
26. Mulders-Manders CM, Kanters TA, van Daele PLA, Hoppenreijns E, Legger GE, van Laar JAM, et al. Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 20 avr 2018;13(1):59.
27. Stych B, Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. juin 2008;24(6):1577-82.
28. Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. Longterm followup of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1 β monoclonal antibody. *J Rheumatol*. août 2014;41(8):1721-2.
29. 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*. 10 août 2006;355(6):581-92.
30. 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(6):R202.
31. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with

- cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* déc 2011;70(12):2095-102.
32. 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.* janv 2010;62(1):258-67.
33. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis.* nov 2015;74(11):2043-9.
34. 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.* mars 2008;28(2):134-8.
35. Neven B, Callebaut I, Prieur A-M, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood.* 1 avr 2004;103(7):2809-15.
36. Aróstegui JI, Aldea A, Modesto C, Rúa MJ, Argüelles F, González-Enseñat MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum.* déc 2004;50(12):4045-50.
37. Aksentijevich 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.* avr 2007;56(4):1273-85.

38. Pörksen G, Lohse P, Rösen-Wolff A, Heyden S, Förster T, Wendisch J, et al. Periodic fever, mild arthralgias, and reversible moderate and severe organ inflammation associated with the V198M mutation in the CIAS1 gene in three German patients--expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome. *Eur J Haematol.* août 2004;73(2):123-7.
39. Feingold J. Les genes modificateurs dans les maladies héréditaires. *Société française de génétique* 2000 :4 :16.

AUTEUR : Nom : VASSE

Prénom : Marina

Date de soutenance : 18 juin 2021

Titre de la thèse : Caractéristiques cliniques et évaluation de la qualité de vie des patients adultes atteints d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) à début pédiatrique.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Thèse de médecine*

DES + spécialité : *DES de pédiatrie*

Mots-clés : CAPS, Cryopyrin associated periodic syndrome; MWS, Muckle-Wells syndrome; CINCA, Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; FCAS, Familial cold auto-inflammatory syndrome; Qualité de vie

Résumé :

Introduction :

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) appartiennent aux fièvres récurrentes héréditaires comprenant le FCAS, MWS et NOMID. Un traitement spécifique par anti-IL1 a considérablement modifié le pronostic de ces pathologies et a permis d'améliorer significativement la qualité de vie des patients, rendant la plupart d'entre eux asymptomatiques. Notre étude a pour but de mieux comprendre le retentissement socioprofessionnel des patients CAPS et l'impact du variant génétique dans l'expression de la maladie.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle et descriptive. Les données recueillies rétrospectivement étaient les symptômes dans l'enfance, lors de la dernière année de suivi et un appel téléphonique était réalisé pour évaluer la qualité de vie des patients.

Résultats :

L'étude a montré une amélioration des symptômes à l'âge adulte et une bonne qualité de vie dans tous les domaines en dehors d'un absentéisme scolaire (87%) et professionnel (61%). Le groupe MWS est intermédiaire en termes de symptômes mais semble décrire une meilleure qualité de vie par rapport aux autres groupes (médianes de PF à 93%, RP à 80%, RE à 100%). Le variant génétique ne détermine pas à lui seul l'expression de la maladie.

Conclusion :

Notre étude montre que les patients CAPS présentent une amélioration des symptômes à l'âge adulte et pour la majorité d'entre eux une qualité de vie satisfaisante. Le traitement par anti-IL1 est le principal facteur lié à cette amélioration et incite donc à une initiation précoce. Les patients nécessitent, quelle que soit la mutation, un suivi individuel systématique et un dépistage précoce des complications.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur MARTINOT

Monsieur le Docteur CATTEAU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur REUMAUX