

LE SYNDROME DE SCHNITZLER

ILBERT C (1), SABATIELLO M (2), KURTH W (3), LONGRÉE L (4), MOUTSCHEN M (5), DARCIS G (5)

RÉSUMÉ : Le cas présenté est celui d'une femme de 57 ans avec une histoire, longue de 10 ans, d'exanthème de type urticaire associé à des douleurs aux membres inférieurs et à une protéine monoclonale de type immunoglobuline M (IgM) Kappa. Une biopsie cutanée et un syndrome inflammatoire biologique ont permis de poser le diagnostic de vascularite mixte. La patiente est alors traitée par colchicine. Durant les années qui suivent, la colchicine n'a apaisé que modérément les plaintes. Un syndrome de Schnitzler est finalement évoqué face à la combinaison d'urticaire et de protéine monoclonale. Cette piste envisagée, un traitement par anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) est instauré, entraînant la disparition complète de l'urticaire.

MOTS-CLÉS : *Syndrome de Schnitzler - Anakinra - Interleukine-1 - Gammopathie monoclonale*

SCHNITZLER SYNDROME

SUMMARY : This is the case report of a 57-year-old woman with a 10-year long history of urticarial-like exanthema and monoclonal immunoglobulin M Kappa gammopathy, associated to arthralgia with pain of the lower limbs. A cutaneous biopsy and an inflammatory syndrome on laboratory testing helped to diagnose an urticarial vasculitis. A treatment with colchicine was set up but the response to therapy was not satisfactory. The diagnosis of Schnitzler syndrome was eventually suggested based on the combination of monoclonal gammopathy, urticarial and pain. A therapy with anakinra, an interleukin-1-receptor antagonist (IL-1), was started accordingly. The response was remarkable on skin rash, bone pain and laboratory testing including inflammatory syndrome.

KEYWORDS : *Schnitzler syndrome - Anakinra - Interleukin-1 - Monoclonal gammopathy*

INTRODUCTION

Le syndrome de Schnitzler est une pathologie inflammatoire systémique rare acquise. Elle touche, majoritairement, l'adulte de sexe masculin, avec un âge moyen de 60 ans (1). La caractéristique principale est l'association d'un exanthème urticarien et d'une gammopathie monoclonale de type immunoglobuline M (IgM). Outre l'exanthème, les manifestations cliniques fréquentes sont des arthralgies, des douleurs osseuses, des myalgies et une fièvre supérieure à 38°C. Ces symptômes peuvent être très invalidants, selon leur sévérité et leur récurrence.

Les causes du syndrome de Schnitzler sont mal caractérisées. Cependant, une dérégulation dans les voies de signalisation de l'inflammation, notamment un taux élevé d'IL-1 β , semble jouer un rôle central dans la pathogénie (2). Le traitement actuel est donc, essentiellement, basé sur une thérapie biologique ciblée telle que l'anakinra, un antagoniste de l'interleukine 1 (IL-1). Compte tenu de la rareté de la pathologie, les preuves de l'efficacité des traitements reposent plus sur le rapport de cas cliniques que sur des essais contrôlés (2). Nous rapportons ici l'histoire d'une quinquagénaire en rémission suite à la mise en place d'un traitement par anakinra alors qu'aucune réponse clinique satisfaisante n'avait été obtenue avec d'autres traitements.

HISTOIRE CLINIQUE

Le cas présenté est celui d'une dame de 57 ans, employée de banque. Elle n'a pas d'enfant. Elle est non fumeuse et ne consomme pas d'alcool en excès. Elle n'a pas d'antécédents médicaux particuliers, sauf une gonarthrose gauche.

La patiente consulte dans le but de mettre au point des lésions urticariennes chroniques apparues deux ans auparavant, en 2010 (Figure 1). Elle se plaint également de gonalgie gauche et de douleurs d'allure osseuse aux membres inférieurs.

Un bilan est réalisé à la recherche de pathologies pouvant se manifester par des lésions cutanées mimant un urticaire : maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux ou la maladie de Still, pathologies génétiques (syndrome hyper IgD, notamment), cryoglobulinémie, vasculites ou encore hémopathies, par exemple la maladie de Vaquez ou une mastocytose.

Le bilan biologique révèle une augmentation des plaquettes à 359.000/mm³, un discret syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation, VS, à 23 mm/h et taux de protéine C-réactive, CRP, à 7,1 mg/l) et la présence non significative (1/80) d'anticorps anti-nucléaires homogènes faiblement positifs et d'anticorps anti-vimentine. Il n'y a pas d'altération de la fonction rénale, ni de la fonction hépatique, ni de la fonction thyroïdienne. L'exploration allergologique est négative. Un bilan immunitaire révèle un pic monoclonal d'IgM de type Kappa. Le taux sérique d'IgM reste, cependant, normal à 1,53 g/l (Tableau I).

Une biopsie cutanée met en évidence une vasculite mixte avec dépôts dans la paroi des

(1) Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Orthopédie, CHU Liège, Belgique.

(4) Service d'Hématologie, CHC Liège, Belgique.

(5) Service de Médecine interne générale et Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Exanthème urticarien sur le tronc et les membres inférieurs de notre patiente.



vaisseaux d'IgG, d'IgM, d'IgA et de C3. Le bilan paraclinique, comprenant des sérologies infectieuses, des hémocultures et des cultures urinaires, revient négatif. Le diagnostic de vascularite mixte urticarienne idiopathique est posé. La patiente est alors traitée successivement par antihistaminiques, corticoïdes, hydroxychloroquine, méthotrexate et dapsone. Aucun de ces traitements n'est efficace. Un traitement par colchicine est finalement proposé, à raison d'un comprimé de 1 mg deux fois par jour. Ce traitement est maintenu pendant 6 ans durant lesquelles les plaintes ne sont que partiellement soulagées.

Dans le décours de la mise au point de ses douleurs articulaires (gonarthrose connue), la patiente bénéficie de la mise en place d'une prothèse totale de genou gauche. Elle se plaint,

peu de temps après, de douleurs localisées au condyle interne du fémur gauche à la mise en charge et à la palpation. L'examen clinique ne révèle aucun déficit de mobilité, de force ou de sensibilité. Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire persistant. Les valeurs normales de CPK (91 U/l), CK-MB (2,34 µg/l) et de myoglobine (21 µg/l) permettent d'exclure une toxicité musculaire due à la colchicine.

L'exploration iconographique par tomographie à émission de positons n'exclut pas une origine septique et révèle un hypermétabolisme de la région métaphysaire distale et de la région périprothétique condylienne interne du fémur gauche. La scintigraphie n'est pas en faveur d'un foyer infectieux en contact avec le matériel prothétique.

Des prélèvements profonds sont alors réalisés. La culture est négative. Les tests épicutanés aux allergènes du matériel prothétique sont également revenus négatifs.

Finalement, en intégrant l'urticaire, la gammopathie monoclonale de type IgM Kappa ainsi que les douleurs osseuses et le syndrome inflammatoire persistant, le diagnostic de syndrome de Schnitzler est proposé. Au vu du rôle de l'IL-1β dans la pathogénie de ce syndrome, la prescription d'un antagoniste de l'IL-1 apparaît justifiée à raison de 100 mg en injection sous-cutanée une fois par jour.

Depuis, la patiente, qui décrit le traitement comme miraculeux, présente une rémission complète de l'urticaire ainsi qu'une amélioration très significative des douleurs osseuses. Au niveau biologique, on observe une normalisation du syndrome inflammatoire (taux de protéine C-réactive 1,2 mg/l); le reste des tests est sans particularité (Tableau I).

Tableau I. Evolution des paramètres biologiques en fonction du traitement de la patiente

	CRP mg/l	VS mm/H	Leucocytes X10 ³ /mm ³	Pic IgM g/l	Traitement
2012	7,1	23	8,66	1,67	Cinnarizine 2 comprimés/jour
2013	9,8	24	9,29	1,53 + Pic IgM-k	Colchicine 1mg 1 x/jour
2015	7,0	35	8,2	/	Colchicine 1 mg 2 x par jour + Paracétamol 1g 3 x /jour
2017	5,0	47	8,6	/	Colchicine 1 mg 2 x par jour + Paracétamol 1g 3 x /jour
janvier 2019	34	71	/	/	Colchicine 1 mg 2 x par jour + Paracétamol 1g 3 x /jour
décembre 2019	8,4	/	8,88	1,61 - Pic Pic IgM-k	Colchicine 1 mg 2 x par jour + Paracétamol 1g 3 x /jour
mars 2019	1,2	/	7,13	/	Anakinra 100 mg/jour (commencé en février 2020)

DISCUSSION

Le syndrome de Schnitzler est une maladie auto-inflammatoire acquise très rare. Cependant, c'est une pathologie sous-diagnostiquée au vu de l'absence de spécificité de certains symptômes (3). Le retard de diagnostic est également très fréquent et parfois très long, comme l'illustre ce rapport de cas. Le syndrome de Schnitzler est caractérisé par l'association de signes cliniques et biologiques. Tout d'abord, les signes majeurs sont les suivants.

Sur le plan clinique, l'exanthème urticarien est retrouvé chez tous les patients atteints. Les papules ou plaques se présentent sur tout le corps (4). Elles respectent, habituellement, les extrémités et la face. Ce sont des éruptions fugaces, moins de 48 h. Elles sont souvent récurrentes, apparaissant de manière journalière, comme ce fut le cas pour notre patiente. Elles peuvent aussi évoluer selon un mode de poussée-rémission (5). Aux prémices de la pathologie, les lésions ne sont pas prurigineuses, elles le deviennent chez 45 % des malades après quelques années d'évolutivité (6).

Sur le plan biologique, comme l'illustre ce cas clinique, une gammopathie monoclonale de type IgM-k est fréquente (présente dans 90 % des cas confirmés) (6). Au début de la maladie, le taux d'IgM dans le sérum est normal. Il augmente au cours du temps à raison de 0,5 à 1,0 g/l par an (7). Une valeur élevée d'IgM serait liée à une évolution maligne de type lymphome lymphoplasmocytaire (ou macroglobulinémie de Waldenström) (6, 7).

Les caractéristiques qui suivent, appelées signes et symptômes mineurs, apparaissent secondairement, parfois des années après l'urticaire.

Une pyrexie au-delà de 38°C et sans autre cause prouvée est présente chez 72 % à 93 % des patients selon les études (5-8). Elle peut apparaître à tout moment, sans lien temporel avec les autres symptômes (5). La fièvre contribue, dès lors, rarement au diagnostic. Notre cas ne déroge pas à cette règle.

Les myalgies, les arthralgies et les douleurs osseuses occupent une place importante dans la symptomatologie, touchant près de 80 % des patients (5). Elles étaient à l'avant-plan de la symptomatologie de notre patiente, et étaient particulièrement invalidantes. La présence de lymphadénopathies, ou encore d'une hépatosplénomégalie, est plus rare (5-9).

Au niveau biologique, un syndrome inflammatoire (VS et/ou taux de CRP élevés) ainsi qu'une

leucocytose sont retrouvés dans, respectivement, 90 % et 76 % des cas (9). Notons que le niveau du syndrome inflammatoire est variable. Dans le cas présenté ici, le syndrome inflammatoire était discret, mais retrouvé de manière systématique lors du suivi.

L'ensemble des critères cités sont les critères de Strasbourg. Pour être en faveur d'un diagnostic de syndrome de Schnitzler, deux critères majeurs et au moins deux critères mineurs sont nécessaires (4) (Tableau II).

Il est à noter que les arguments radiologiques ne sont pas spécifiques à cette pathologie. Cependant, la scintigraphie peut apporter un argument quant à l'implication du remodelage osseux qui apparaît comme une hyperfixation du technétium (10) et traduit une activité importante des ostéoblastes (4).

La rareté du syndrome de Schnitzler fait de celui-ci un diagnostic d'exclusion, compliqué à établir. Il n'y a pas de biomarqueur spécifique attaché à ce syndrome. Il est impératif de procéder au diagnostic différentiel des causes pouvant entraîner des lésions d'urticaires chroniques (4, 5, 11, 12) (Tableau III).

Le pronostic et l'évolution de la pathologie dépendent de la survenue de complications. De très rares cas de rémissions spontanées ont été observés (13). On décrit, cependant, une possible évolution, d'une part, vers une hémopathie maligne dans 15 à 20 % des cas (macroglobu-

Tableau II. Critères de Strasbourg pour le diagnostic du syndrome de Schnitzler : fréquence dans la population malade et présence chez la patiente (adapté de 5)

	Littérature	Notre patiente
Critères majeurs	2 obligatoires	
Urticaire	100%	+
Gammopathie Monoclonale (IgM-k)	89%	+
Critères mineurs	Au moins 2 présents	
Elévation des marqueurs de l'inflammation ou Leucocytose	90% 76%	+ -
Pyrexie > 38°	72 à 93%	+
Modification de la structure osseuse à l'imagerie	30 à 40%	+
Arthralgies/Myalgies/ Douleurs osseuses	80%	+

Tableau III. Diagnostics différentiels principaux du syndrome de Schnitzler (4, 5, 10)

Diagnostics différentiels		Non retrouvés dans le syndrome de Schnitzler	Notre patiente
Allergies	Allergènes	IgE spécifiques	(-)
Maladies génétiques	Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) : Syndrome de Muckle-Wells	Apparition dans l'enfance. Pas de gammopathie monoclonale	(-)
Maladies autoimmunes	Maladie de Still de l'adulte	Transaminases et ferritine élevées. Macule couleur saumonée. Débute par une pharyngite	(-) (-) (-)
	Vasculite urticarienne hypo-complémentémique (Syndrome de MacDuffy) Lupus érythémateux disséminé	Biopsie cutanée : infiltrats leucocytaires, atteintes des petits vaisseaux, nécrose fibrineuse, oedème endothélial Anticorps anti-antinucléaires	Infiltrats d'IgM, IgG, Complément C3 Titrage 1/80
Hémopathies	Gammopathie monoclonale de signification inconnue (MGUS), Lymphome, Myélome multiple	Biopsie de moelle osseuse	Non réalisée
infections	Hépatites B, C	Sérologies	(-)

linémie de Waldenström, lymphome, myélome multiple), et d'autre part, mais plus rarement, vers une amylose amyloïde AL (8).

Pour ces raisons, le suivi de tout patient atteint du syndrome de Schnitzler est important. Les paramètres à évaluer sont l'activité de la pathologie au travers du taux de CRP et de la numération des leucocytes (9). Le dosage sérique de protéine amyloïde A pourrait être intéressant pour évaluer le risque de développer une amylose A. Par ailleurs, le suivi de la gammopathie monoclonale se fait par la numération de la formule sanguine, l'électrophorèse et le dosage urinaire des protéines. Une altération significative de ces paramètres ou l'apparition de lymphadénopathies devraient motiver une exploration complémentaire par biopsie de moelle osseuse ou de ganglion lymphatique (5).

La physiopathologie est encore obscure. Les études récentes s'accordent sur l'importance d'une concentration élevée en cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et l'IL-6 dans la genèse de la symptomatologie. La stimulation des monocytes circulants par l'inflammasome NLRP3 augmente la production de ces dernières. Cependant, la cause du dérèglement des voies d'activations de l'inflammasome ainsi que la raison du pic monoclonal d'IgM-k restent encore à déterminer (4, 5, 9).

De nombreux traitements ont été utilisés, n'apportant qu'une réponse clinique partielle et sur une courte durée, obligeant ainsi les patients à apprendre à vivre avec des symptômes par-

fois très invalidants, tant sur le plan physique que psychosocial (1).

L'objectif thérapeutique, à savoir bloquer l'action inflammatoire de l'IL-1, est, quant à lui, déjà exploité au travers de l'activité de molécules comme l'anakinra, le canakinumab et le riloncept (9). Le cas présenté ici reflète bien la très grande efficacité de ce type de traitement. La réponse clinique face aux antagonistes de l'IL-1 est rapide, dans les heures qui suivent la première injection. L'efficacité dure le temps du traitement et l'arrêt de celui-ci est associé à la recrudescence des symptômes (14).

L'anakinra est un antagoniste synthétique de courte demi-vie de l'IL-1. Il est administré par voie sous-cutanée une fois par jour (5). Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain. C'est un antagoniste spécifique de l'IL-1 β de longue demi-vie, à administrer une fois par mois, voire une fois toutes les huit semaines, selon la réponse thérapeutique (5). Une étude multicentrique menée par Krause et coll., parue en 2020, prouve son efficacité à long terme avec un recul de 4 ans (15). Une étude comparant le canakinumab et l'anakinra révèle que la principale différence entre les deux réside en leur demi-vie, ce qui pourrait apporter plus de confort par rapport à la fréquence d'administration (16). Le riloncept est une protéine de fusion des portions extracellulaires du récepteur à l'IL-1 et de la région FC d'IgG. Il est administré par injection sous-cutanée à raison d'une fois par semaine. Il bloque à la fois l'IL-1 α , l'IL-1 β et le récepteur

Tableau IV. Traitements antagonistes de l'IL-1 dans le cadre du syndrome de Schnitzler (5)

Nom	Cible(s)	Effets secondaires
Anakinra	Récepteur IL-1	Réaction inflammatoire au site d'injection. Troubles hématologiques (neutropénie).
Canakinumab	IL-1B	Sensibilité accrue aux infections.
Riloncept	IL-1a; IL-1B Récepteur IL-1	Troubles de la fonction hépatique.

de l'IL-1 (17). Les effets secondaires attendus sont communs aux antagonistes de l'IL-1. Ils concernent le site d'injection (douleur, rougeur), un risque accru d'infection et un risque de troubles hématologiques comme de la neutropénie (5) (Tableau IV). Notre patiente n'a pas échappé aux rougeurs aux sites d'injections. La réaction inflammatoire intense au site d'injection a effectivement été décrite par notre patiente. Cet effet secondaire s'est résolu spontanément. Les antagonistes de l'IL-6, comme le tocilizumab, ont montré leur efficacité chez les patients ne répondant pas aux inhibiteurs d'IL-1 (5-9).

Avant d'entamer une biothérapie, il convient d'exclure une infection tuberculeuse, de renouveler ou d'effectuer la vaccination contre le pneumocoque et contre l'influenza. Par ailleurs, tout vaccin vivant est à proscrire tout au long de la durée du traitement (9). Les résultats attendus sont une amélioration des symptômes (urticaire, myalgie, fièvre) et une normalisation des paramètres biologiques (CRP, leucocytes, vitesse de sédimentation). Cet objectif a été atteint chez notre patiente (Tableau I). Il est important de noter que ces thérapies n'ont aucun effet sur la protéine monoclonale IgM-k, même après plusieurs années de traitement (2).

CONCLUSION

Le syndrome de Schnitzler est une maladie qui illustre l'interdisciplinarité de la médecine interne. Elle est certes rare, mais c'est une entité à évoquer face à de l'urticaire réfractaire associée à un pic d'IgM. Il est important de poser le diagnostic au vu de la possible évolution vers une hémopathie maligne et de l'efficacité remarquable des traitements biologiques. Actuellement, les antagonistes de l'IL-1 semblent être le traitement de choix. Notre patiente présentait une symptomatologie typique et le traitement par antagoniste de l'IL-1 s'est montré très efficace.

BIBLIOGRAPHIE

- Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:38.
- Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology* 2019;**58**:vi31-vi43.
- Jain T, Offord CP, Kyle RA, et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013;**98**:1581-5
- Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome : a review. *Curr Rheumatol Rep* 2017;**19**:46.
- Gellrich FF, Günther C. Schnitzler-Syndrom. *Hautarzt* 2018;**69**:761-72.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, et al. Schnitzler syndrome : beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;**37**:137-48.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine* 2001;**80**:37-44.
- de Koning HD. Schnitzler's syndrome : lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014;**4**:41.
- Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013;**68**:562-8
- Willekens I, Walgraeve N, Goethals L, et al. Correlative bone imaging in a case of Schnitzler's syndrome and brief review of the literature. *Hell J Nucl Med* 2015;**18**:71-3.
- Morel V, Hauser C. Urticaire chronique. *Rev Med Suisse* 2008;**4**:1019-23.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:942-7.
- Asli B, Brouet JC, Ferman JP. Spontaneous remission of Schnitzler syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;**107**:87-8
- de Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015;**17**:187.
- Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**145**:1681-6.
- de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1634-8.
- Krause K, Weller K, Stefaniak R, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist riloncept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy* 2012;**67**:943-50.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Darcis, Service de Médecine interne générale et Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.
Email : gdarcis@chuliege.be