

Traitements des vascularites cryoglobulinémiques non virales

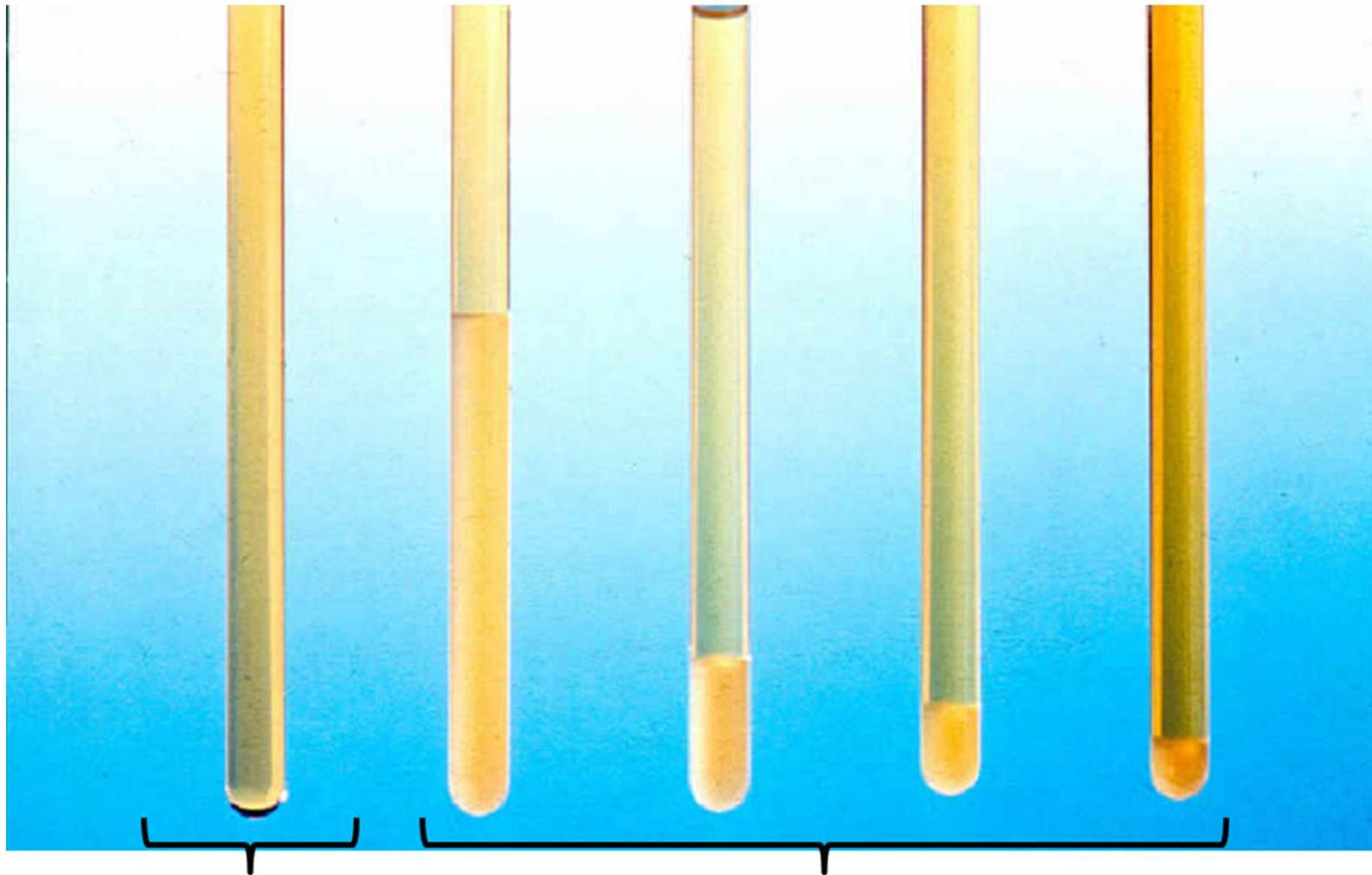
Benjamin Terrier

**Centre de Référence pour les Maladies Systémiques et
Autoimmunes rares**

Hôpital Cochin

Université Paris Descartes

Cryoglobulinémies

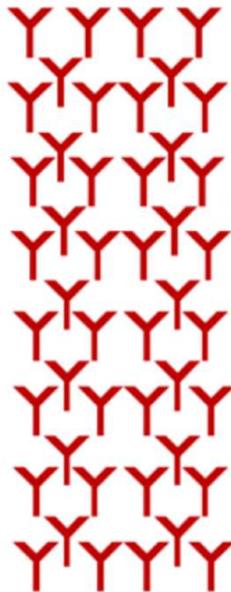


Negative control

Positive cryoglobulinemia

Cryoglobulinémies

TYPE I
(10-15%)



Ig monoclonale

CRYO MONOCLONALE

Lymphoproliférations B

TYPE II
(50-60%)



**IgM monoclonale
+ IgG polyclonales**

CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Infections chroniques +++ (VHC, VHB, ...)

Lymphoproliférations B

Maladies auto-immunes

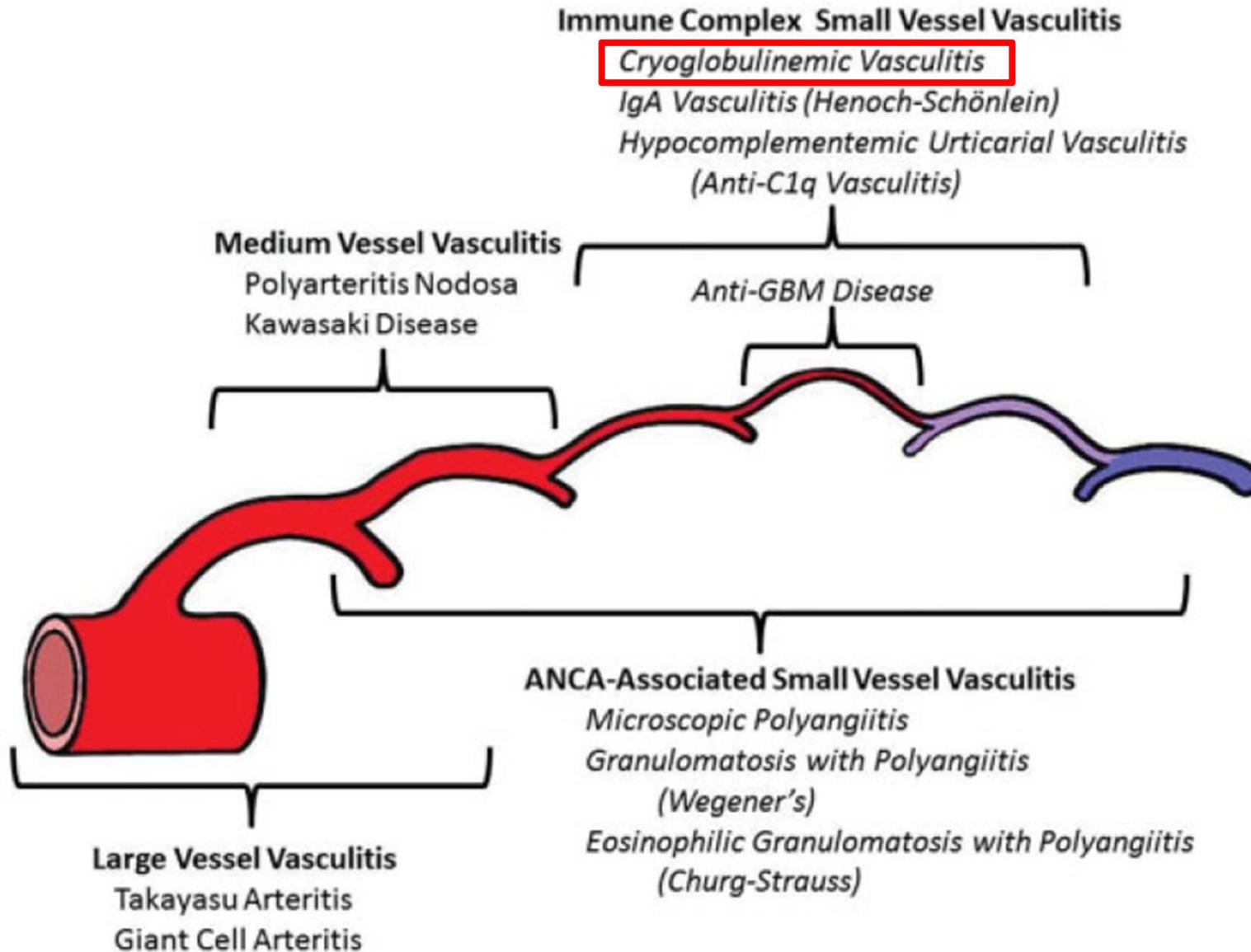
Essentielle

TYPE III
(30-40%)

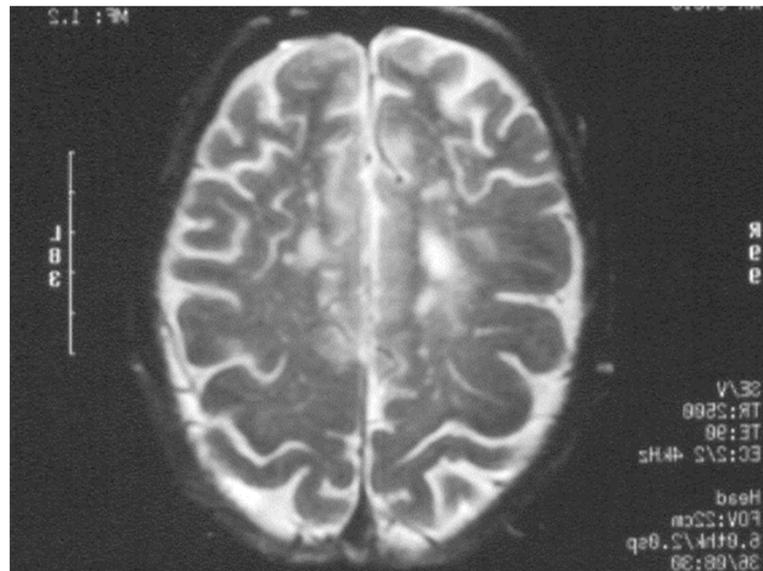
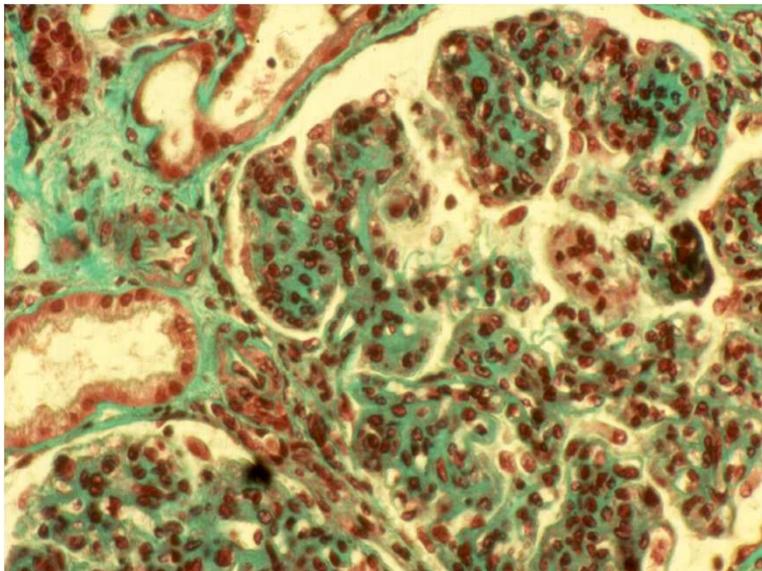
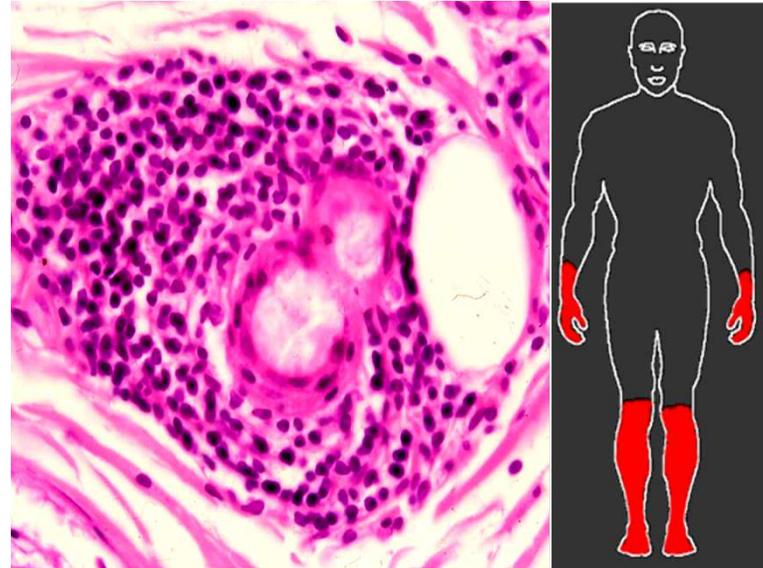


**IgM et IgG
polyclonales**

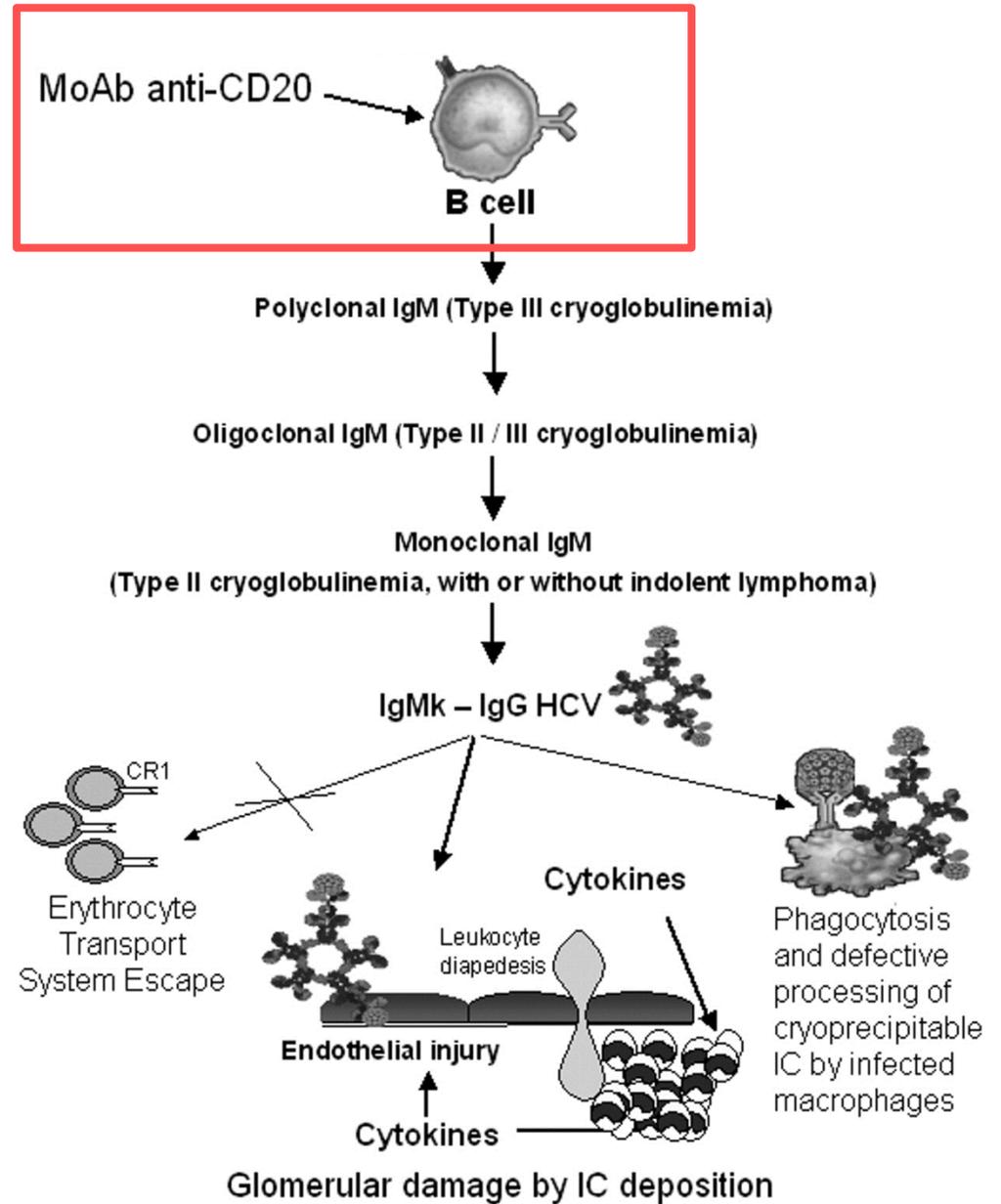
Nomenclature de Chapel Hill 2012



Une vascularite systémique



La place du rituximab



Données de la littérature et du registre AIR

Efficacité comparable entre patients naïfs, résistants aux CTC et résistants aux IS

Réponse	AIR	Littérature	Tous
Peau	17	15	32
RC	14 (82)	10 (67)	26 (81)
RP	2 (12)		
NR	1 (6)	5 (33)	6 (19)
Arthralgies	6	5	11
RC	5 (83)	4 (80)	10 (91)
RP	1 (17)		
NR	0 (0)	1 (20)	1 (9)
Neuropathie	11	10	21
RC	4 (36)	8 (80)	18 (86)
RP	6 (55)		
NR	1 (9)	2 (20)	3 (14)
Glomérulonéphrite	5	12	17
RC	2 (40)	9 (75)	14 (82)
RP	3 (60)		
NR	0 (0)	3 (25)	3 (18)
Cryoglobuline	14	21	35
RC	8 (57)	17 (81)	31 (89)
RP	6 (43)		
NR	0 (0)	4 (19)	4 (11)

Tolérance du RTX

	n (%)
Effets indésirables, n (%)	11 (48)
Réactions à la perfusion, n (%)	3 (13)
Effets indésirables sévères, n (%)	8 (35)
Infection sévère, n (%)	6 (26)
<i>Septicémie (3), érysipèle (1), colite (1), cryptococcose (1)</i>	
Taux d'infection sévère, /100 pa	14,1/100
Accident thromboembolique, n (%)	2 (9)
Maladie sérique, n (%)	1 (4)
Décès n (%)	3 (13)

Infections sévères et décès

Infection sévère si :

- Hospitalisation
et/ou

- Antibiothérapie IV

Attribuable au RTX si :

survenant dans les 12 mois
suivant la dernière injection

* *Décès*

Infections sévères	6
Bactérienne	5
<i>Septicémie*</i>	3
<i>Colite</i>	1
<i>Erysipèle</i>	1
Cryptococcose*	1
Démographie	
Age, années	73 ± 5
Co-morbidités	
ATCD infection sévère	2
Atteinte rénale*	3
Cirrhose	1
Indication du RTX	
Réfractaire	5
1 ^{ère} intention	1

Infections sévères et décès

Traitements associés

Corticoïdes*	6
Dose médiane (mg/l)	50 (15-80)
Mycophénolate mofétil	1
Azathioprine	1

**Délai médian RTX-
infection sévère:
41,5 jours**

Hypoglobulinémie (< 7 g/l)

Avant RTX	4/6 (67%)
Au moment de l'infection	5/6 (83%)

Profil de patients à risque

Age > 70 ans

Cryoglobulinémie de type II essentielle réfractaire

GFR < 60 ml/min

Corticothérapie à forte dose

Enquête CryoVas

Enquête CryoVas

- Enquête nationale française rétrospective trans-disciplinaire
- Patients avec VasCryo non associée au VHC
- Diagnostic de VasCryo janvier 1995 et juillet 2010

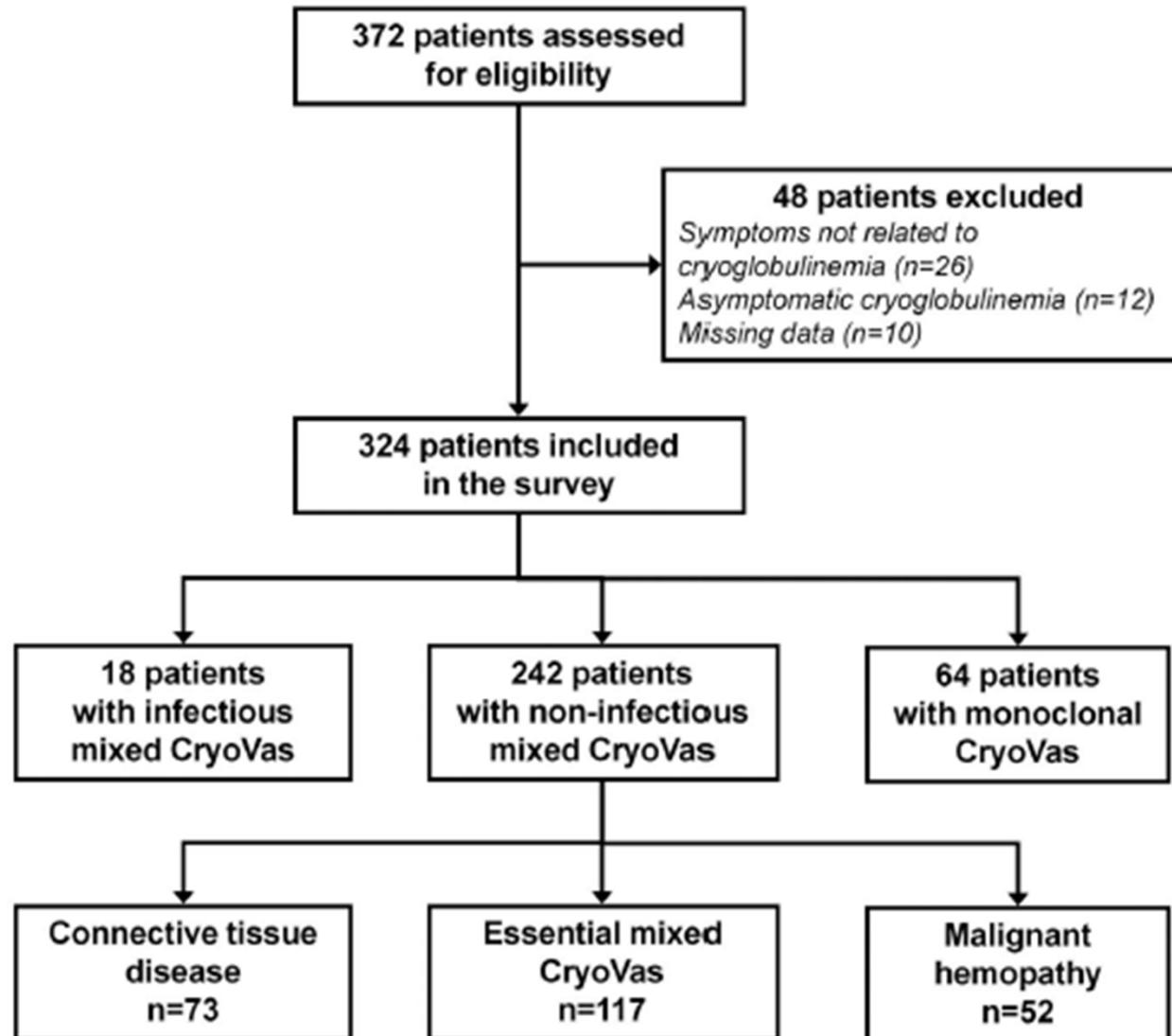
Critères d'inclusion

- Cryoglobuline détectable dans le sérum
- Vascularite systémique définie par la présence de manifestations cliniques de vascularite en association au moins à un purpura et/ou une preuve histologique

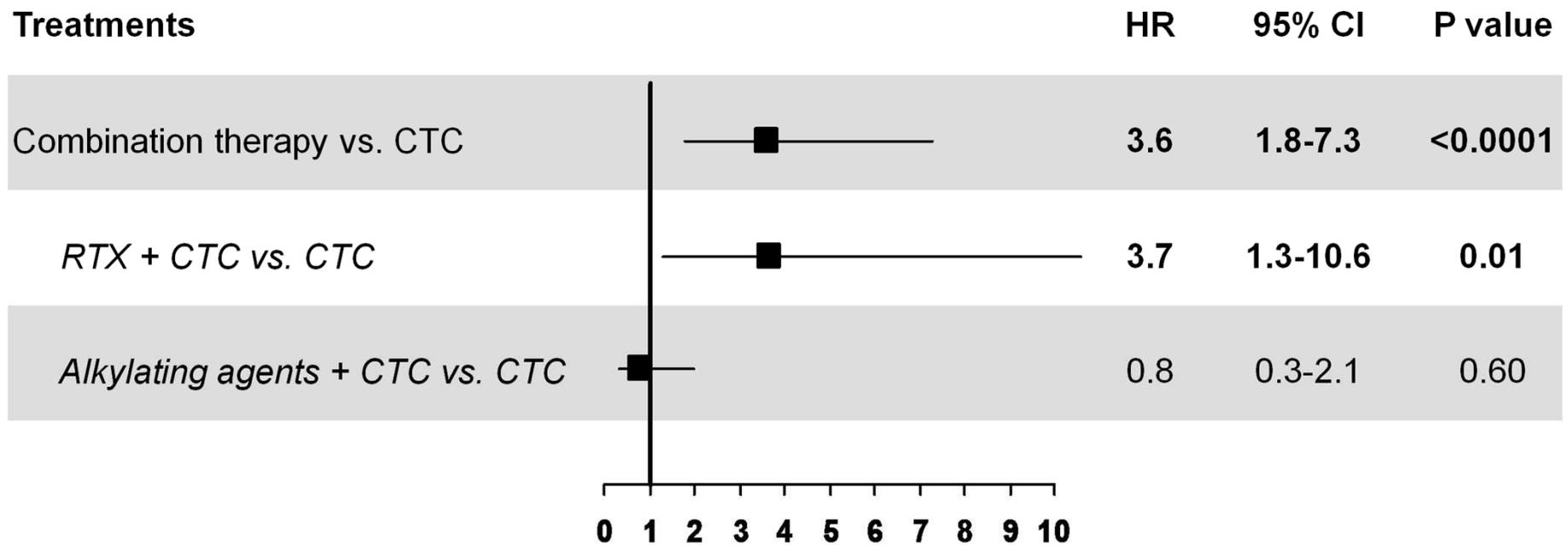
Critères d'exclusion

- Sérologie VHC positive

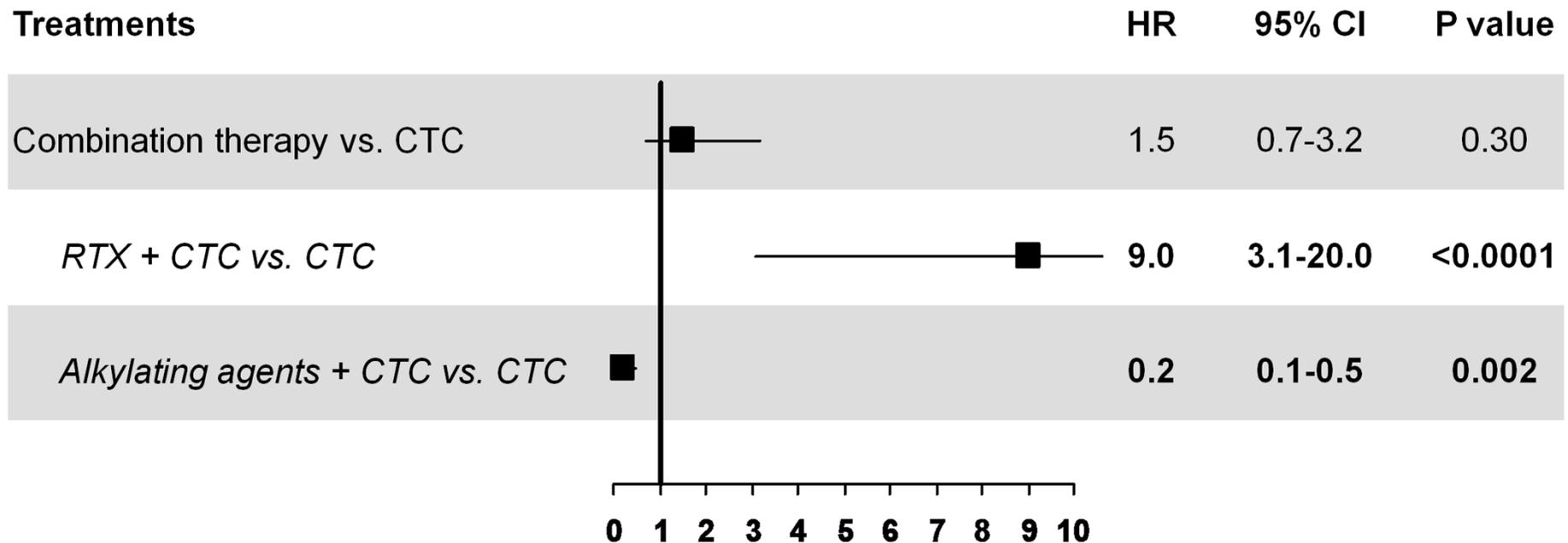
Enquête CryoVas



Réponse clinique complète



Infections sévères



**Corticothérapie > 50 mg/j significativement associée
aux infections sévères +++**

RTX au cours des VasCryo

- **Suggèrent une supériorité de l'association corticoïdes plus rituximab comparativement aux corticoïdes seuls ou à corticoïdes plus cyclophosphamide**
- **Effet d'épargne cortisonique de l'association corticoïdes plus rituximab**
- **Risque d'infection sévère plus élevé avec l'association corticoïdes plus rituximab (corticoïdes à fortes doses > 50 mg/j)**
- **Infections sévères chez les patients âgés, multi-traités, insuffisants rénaux...**

De nombreuses questions persistent...

- **Intérêt du RTX en 1^{ère} ligne ou chez les patients réfractaires ou en rechute ?**
- **Intérêt du RTX uniquement chez les patients les plus sévères ?**
- **Bénéfice d'un traitement d'entretien systématique par RTX comparativement à traitement à la rechute ou corticothérapie au long cours ?**

**Etude multicentrique,
randomisée, en double aveugle,
comparant l'efficacité et la tolérance du
Rituximab en association à la corticothérapie
versus la corticothérapie plus placebo,
dans le traitement des vascularites
cryoglobulinémiques (VasCryo) non virales**

Essai ESBAM – PHRC 2012

Benjamin Terrier, Hôpital Cochin

Patrice Cacoub, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Pourquoi un essai ?

- ✓ Aucune étude randomisée dans les VasCryo non virales
- ✓ Pas de comparaison possible avec le VHC
- ✓ Efficacité du rituximab suggérée mais **warning sur le risque infectieux**
- ✓ Enquête CryoVas :
 - ✓ 3-4 fois plus de réponse clinique complète
 - ✓ 9 fois plus d'infections sévères
- ✓ Corticothérapie seule utilisée pour le traitement des vascularites nécrosantes non sévères, ou parfois sévères (purpura rhumatoïde, essai CESAR)

Essai ESBAM

- Objectif principal : Evaluer l'efficacité du traitement par prednisonne plus Rituximab comparativement au traitement par prednisonne plus placebo chez des patients ayant une VasCryo non virale active (naïve de traitement ou en rechute)
- Critère de jugement principal : Proportion de patients ayant une réponse clinique complète de la vascularite sans corticoïdes associés à la semaine (S)24

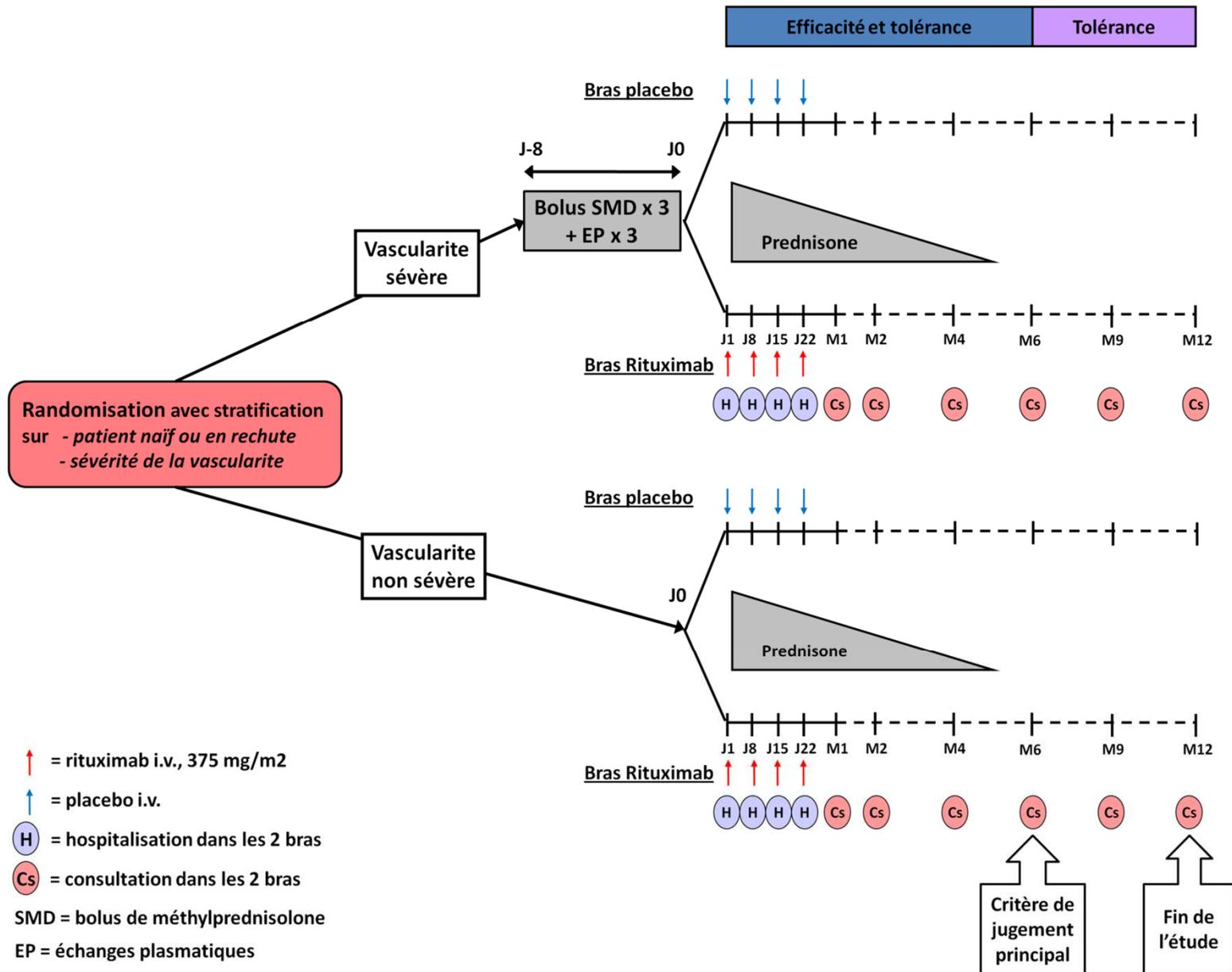
Essai ESBAM: critères d'inclusion

- **VasCryo active** définie par la positivité de la cryoglobuline et une vascularite active
- **Maladie auto-immune, hémopathie lymphoïde B de bas grade** (ayant comme seule indication thérapeutique la cryoglobulinémie), ou une cryoglobulinémie **essentielle**
- Patient **naïf** de traitement ou **en rechute** de la VasCryo, sans modification (introduction ou majoration) de traitement immunosuppresseur depuis au moins 2 mois

Essai ESBAM: critères d'exclusion

- **Autre vascularite**
- **VasCryo peu ou pas active**
- **Introduction ou majoration d'un traitement immunosuppresseur dans le mois précédent l'inclusion**
- **Corticothérapie > 0,5 mg/kg/j pendant plus de 4 semaines avec l'inclusion**
- **Traitement par Rituximab dans les 12 mois précédents**
- **Grossesse en cours ou souhaitée**
- **Sérologie VIH positive ou hépatite B ou C active**
- **Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients, ou aux protéines murines**
- **Infections évolutives au moment du screening**

Essai ESBAM: Schéma de l'étude



- ↑ = rituximab i.v., 375 mg/m2
- ↑ = placebo i.v.
- (H) = hospitalisation dans les 2 bras
- (Cs) = consultation dans les 2 bras
- SMD = bolus de méthylprednisolone
- EP = échanges plasmatiques

Etat d'avancement du protocole

- **8 centres actifs**
- **13 patients inclus**

Essai ESBAM

Benjamin Terrier: benjamin.terrier@cch.aphp.fr

Patrice Cacoub: patrice.cacoub@psl.aphp.fr