

Actualités dans les vascularites cryoglobulinémiques

Benjamin Terrier
Médecine Interne
Hôpital Cochin, Université Paris Cité
CRMR Maladies Rares d'Ile de France
INSERM U970

Cryoglobuline

= *Immunoglobuline précipitant au froid*

Taux variables

Différentes techniques de mesure (cryocrit, g/L, 0 à +++)

Taux non lié à la sévérité

Température optimale de précipitation entre 10 et 37°C

Non lié à la sévérité

Associée aux anomalies biologiques

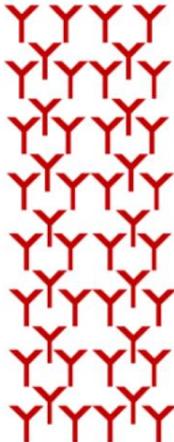
Caractérisation immunochimique en 3 types



Day 0 7 centrifugation
+4°C

Caractérisation immunochimique

TYPE I
(10-15%)



Ig monoclonale

CRYO MONOCLONALE

Pathologie lympho-plasmocytaire ou plasmocytaire

TYPE II
(50-60%)



IgM monoclonale + IgG polyclonales

TYPE III
(30-40%)



IgM et IgG polyclonales

CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Infections chroniques +++ (VHC, VHB..)
Lymphoproliférations B
Maladies auto-immunes
Essentielle/Idiopathique

Cryoglobuline de type I
Immunoglobuline monoclonale unique toujours liée à une pathologie lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire

Cryoglobuline de type II
IgG polyclonales et IgM monoclonale avec activité facteur rhumatoïde

Cryoglobuline de type III
IgG et IgM polyclonales

Cryoglobulinémie

Caractéristiques biologiques et marqueurs associés

	Type I	Type II	Type III
Taux sériques, g/l	Elevé 1-30	Modéré 0,5-2	Faible 0,05-0,5
IEP	IgM > IgG > IgA	IgM kappa	-
Activité FR	-	+	+/-
C4	Normal	Faible ou effondré	Normal

Marqueurs biologiques associées à la présence d'une cryoglobuline

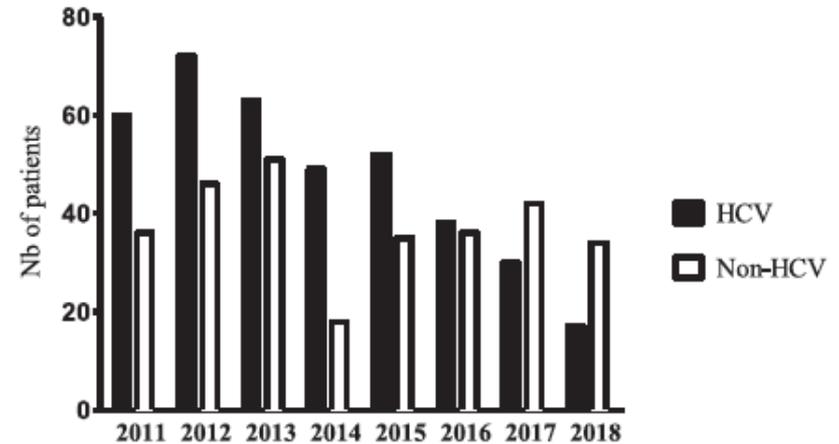
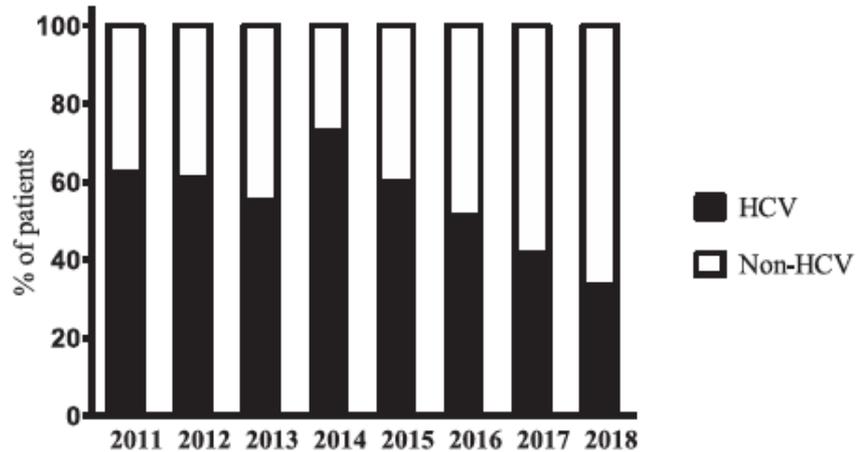
- Baisse du C4 et du CH50 (70-90 % des patients avec cryoglobulinémie mixte)
- Présence d'une Ig monoclonale sérique
- Activité facteur rhumatoïde

Cryoglobulinémies mixtes

Évolution des causes de cryoglobulinémies mixtes entre 2011 et 2018

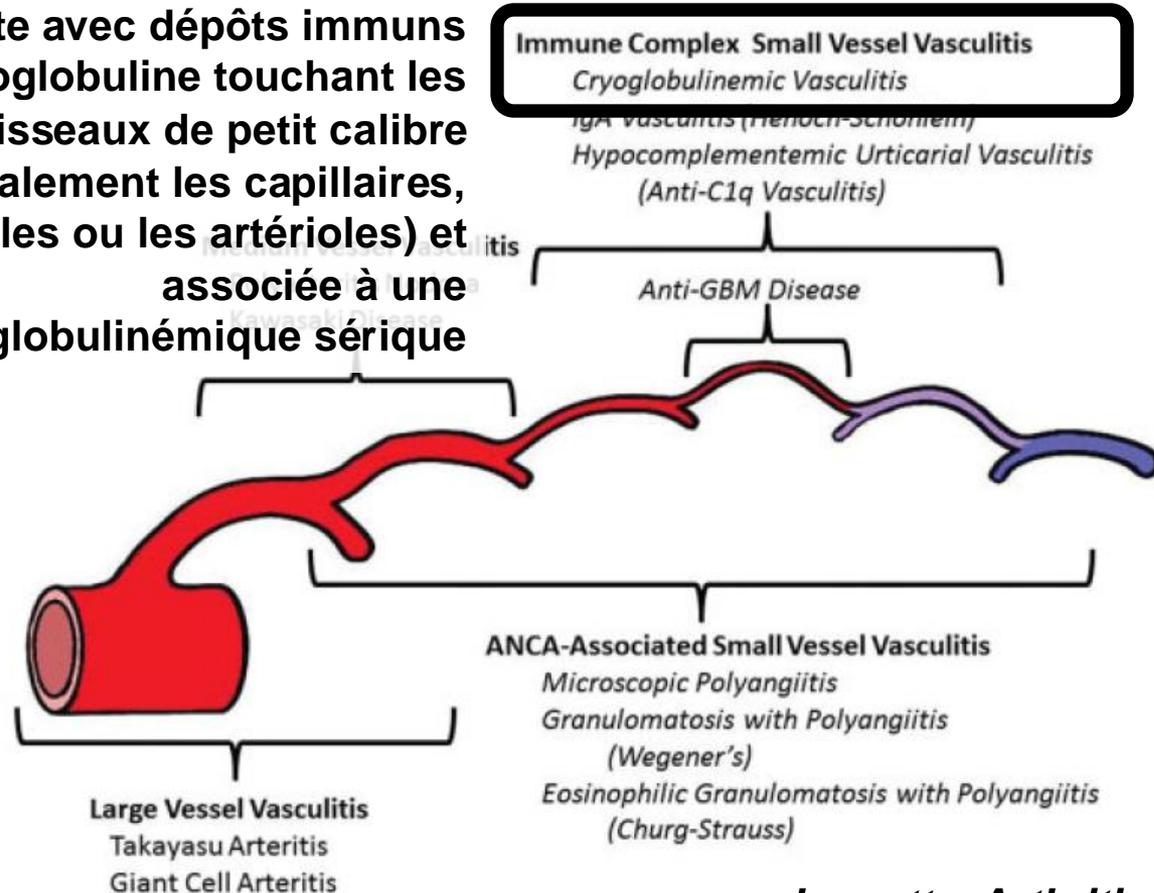
Diminution de la proportion de patients atteints de CM liée au VHC à partir de 2014, les CM non liée au VHC représentant la majorité des cas à partir de 2016

Diminution de l'incidence de l'ensemble des cas de CM



Définition de la vascularite cryoglobulinémique

Vascularite avec dépôts immuns de cryoglobuline touchant les vaisseaux de petit calibre (principalement les capillaires, les veinules ou les artérioles) et associée à une cryoglobulinémie sérique



Deux entités distinctes

CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE

*Occlusion vasculaire responsable
de l'ischémie*

Ulcères, nécrose distale

Douleur et gonflement des extrémités

Syndrome d'hyperviscosité

Phénomène de Raynaud

Erythrocyanose, livedo

*Forte dépendance à la température
ambiante*

CRYOGLOBULINEMIE MIXTE

*Vascularite liée à des dépôts de
complexes immuns*

Purpura vasculaire +++

*Nodules, vésicules, érythème, livedo,
urticaire, acrocyanose*

Neuropathie périphérique

Arthralgie, arthrite

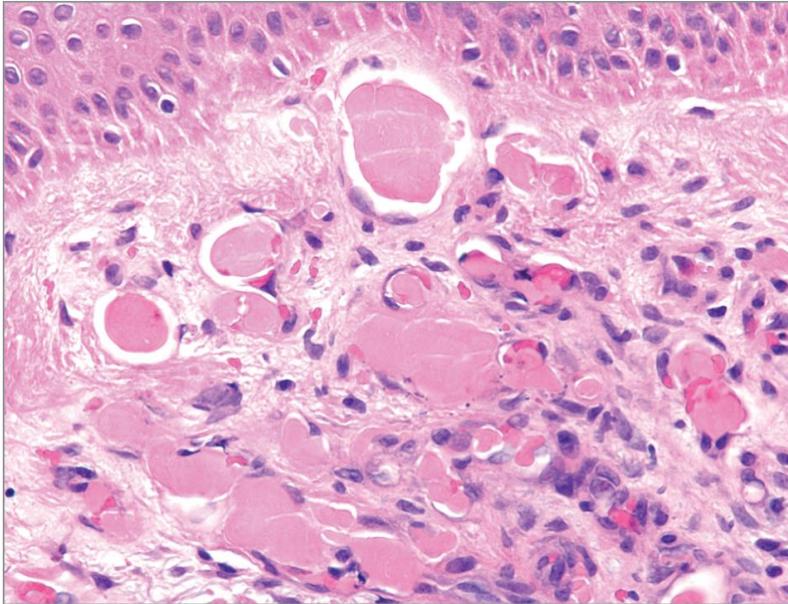
Atteinte rénale

*Forte dépendance à l'exercice et à
l'orthostatisme*

Deux entités distinctes

CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE

*Occlusion vasculaire responsable
de l'ischémie*



CRYOGLOBULINEMIE MIXTE

*Vascularite liée à des dépôts de
complexes immuns*

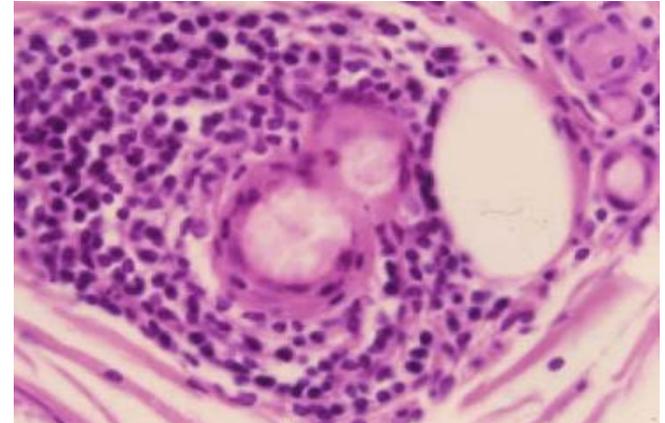
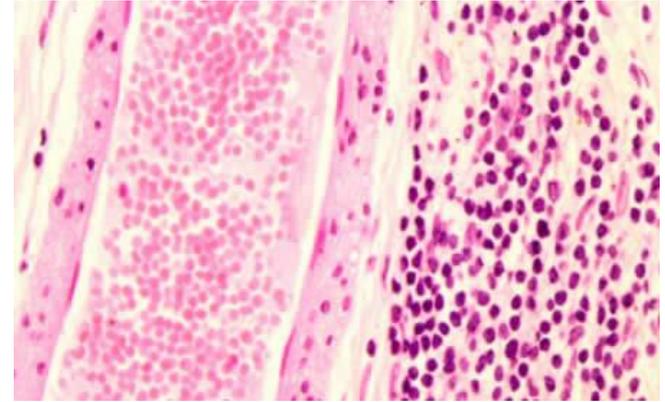


Vascularite cryoglobulinémique mixte

Vascularite liée à des dépôts de complexes immuns

Biopsie neuromusculaire

- Dommages modérés à sévères (dégénérescence axonale, perte fasciculaire différentielle des axones, signes de démyélinisation)
- Vascularite des petits vaisseaux (artérioles, veinules, capillaires) avec un infiltrat inflammatoire composé de monocytes et de lymphocytes, sans vascularite nécrosante
- Plus rarement, formes de type PAN (15%)



Vascularites cryoglobulinémiques

Manifestations cliniques

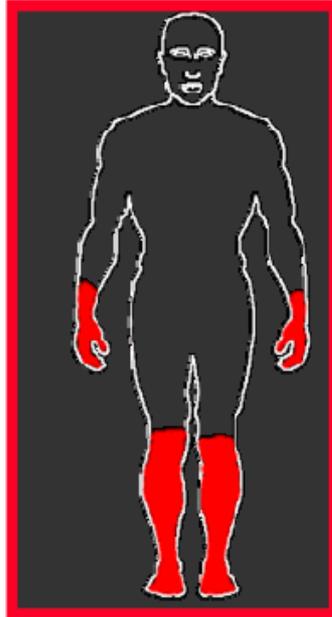
HCV status Type	HCV–		HCV+ Mixed
	Monoclonal	Mixed	
Number of patients	64	242	165
Age (years)	65	63	60
Women (%)	56	69	54
Clinical features			
Skin (%)	86	83	76
Purpura (%)	69	75	71
Raynaud phenomenon (%)	30	26	–
Necrosis (%)	28	16	1
Ulcers (%)	27	14	4
Livedo (%)	13	2	4
Joints (%)	28	40	53
Peripheral neuropathy (%)	44	52	74
Central nervous system (%)	0	2	9
Kidney (%)	30	35	34
Gastrointestinal (%)	0	5	7

Vascularite cryoglobulinémique mixte

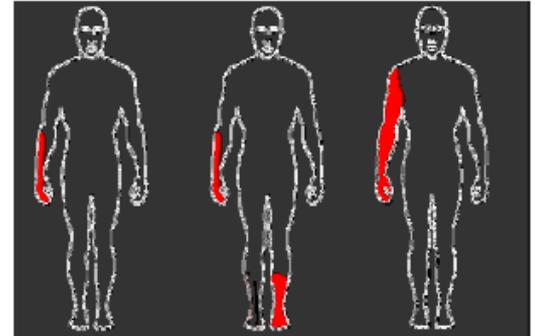
Neuropathie périphérique

- Neuropathie allant de l'axonopathie sensorielle pure à la mononeuropathie multiple
- **Forme la plus fréquemment décrite = polyneuropathie sensorielle ou sensitivo-motrice distale**
- Polyneuropathie se manifestant généralement par des paresthésies douloureuses et asymétriques devenant ensuite symétriques
- Déficit moteur inconstant

Polyneuropathie distale
80%



Mononeuropathie multiple
20%



Atteinte rénale

Characteristic	All patients (n=230)	Kidney (+) MCV (n=80)	Kidney (-) MCV (n=150)	P Value	Multivariate analysis OR (95% CI)	P Value
Epidemiologic data						
Age at diagnosis (years), mean \pm SD	62.3 \pm 14.7	62.6 \pm 14.1	62.1 \pm 15	0.83		
Women, n (%)	158 (68.7)	50 (62.5)	108 (72)	0.14		
Causes						
Autoimmune disorders, n (%)	68 (29.6)	18 (22.5)	50 (33.3)	0.09		
Hematologic malignancies, n (%)	53 (23)	23 (28.7)	30 (20)	0.14		
Essential MCV, n (%)	109 (47.4)	39 (48.8)	70 (46.7)	0.76		
Extrarenal manifestations						
Skin lesions, n (%)	188 (81.7)	57 (71.3)	131 (87.3)	<0.013	0.26 (0.10 to 0.64)	<0.01
Purpura, n (%)	178 (77.4)	58 (72.5)	120 (80)	0.17		
Acrocyanosis, n (%)	58 (25.2)	14 (17.5)	44 (29.3)	0.05		
Ulcers, n (%)	37 (16.1)	6 (7.5)	31 (20.7)	0.01		
Necrosis, n (%)	20 (8.7)	1 (1.2)	19 (12.7)	<0.01		
Peripheral neuropathy, n (%)	118 (51.3)	34 (42.5)	84 (56)	0.05	0.32 (0.15 to 0.68)	<0.01
Sensory motor, n (%)	71 (30.9)	13 (16.2)	58 (38.7)	<0.01		
Arthralgias/Arthritis, n (%)	88 (38.3)	28 (35)	60 (40)	0.46		
Gut vasculitis, n (%)	12 (5.2)	9 (11.3)	3 (2)	<0.01		
Lung involvement, n (%)	6 (2.6)	4 (5)	2 (1.3)	0.12		
CNS involvement, n (%)	6 (2.6)	1 (1.3)	5 (3.3)	0.36		
Biologic features						
Type II MC, n (%)	194 (89)	75 (97.4)	119 (84.4)	0.01	24.49.2 (2.87 to 209.08)	0.01
Combined decreased of C3 and C4 levels, n (%)	41 (21.5)	29 (41.4)	12 (9.9)	<0.001	8.51 (3.49 to 20.760)	<0.001
Isolated decrease of C4 level, n (%)	103 (53.9)	28 (40)	75 (62)	<0.01		

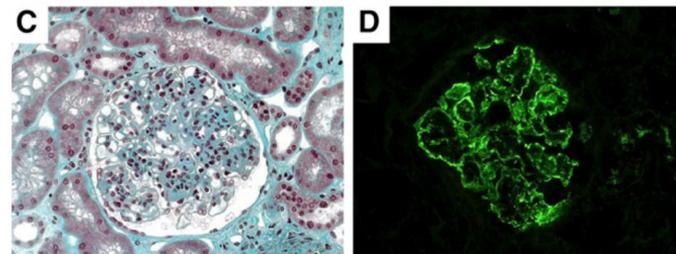
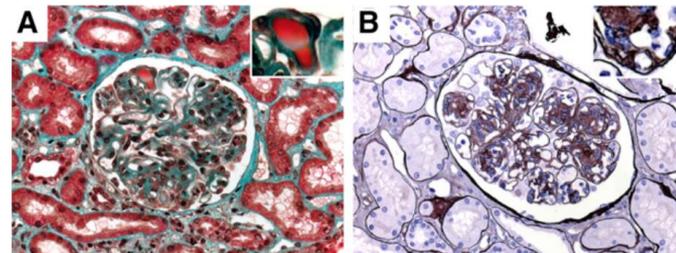
Atteinte rénale

Anomalies cliniques et biologiques

Paramètres rénaux au diagnostic (n=80)

	<i>n</i>	%
Hématurie, n (%)	76	(97.4)
Protéinurie, moy ± SD	3.5 g/day	± 3
- ≥3 g/jour, n (%)	39	(49.4)
Hypertension, n (%)	58	(85.3)
DFGe, moy ± SD	39.5	± 20.4
- <60 mL/min/1,73m ²	65	(82,3)
- Dialyse, n (%)	4	(5,1)

GNMP typique (90%) avec des thrombi protéiques (48%)



**GN proliférative
mésangiale
(10%)**

**Dépôts
granuleux d'IgG**

Atteinte rénale

Facteurs pronostiques

	ESRD at the last follow-up, HR (95% CI)			
	Univariate	P Value	Multivariate	P Value
Clinico-biologic parameters				
Skin involvement	0.19 (0.04 to 0.87)	0.03		
eGFR <30 ml/min per 1.73 m ² at diagnosis	6.1 (1.16 to 31.95)	0.03		
Dialysis at diagnosis	21.02 (3.32 to 133.11)	0.001	49.55 (2.12 to 1155.80)	0.02
Proteinuria ≥3 g/d	6.53 (0.78 to 54.67)	0.08	8.42 (0.85 to 83.56)	0.07
Histopathologic characteristics				
Intraluminal thrombi	5.2 (0.86 to 31.45)	0.07		
Extracapillary proliferation	9.24 (1.54 to 55.48)	0.02	8.97 (1.27 to 63.48)	0.03

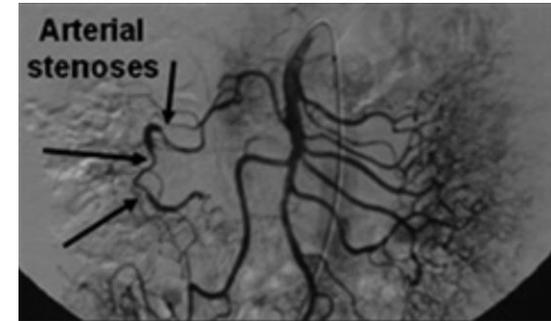
Les facteurs associés à l'IRCT au dernier suivi (suivi moyen de 50 mois) comprenaient un DFGe <30 ml/min/1,73 m² au moment du diagnostic, la dialyse initiale et la prolifération extra-capillaire

La protéinurie de rang néphrotique associée à une mauvaise évolution rénale

Vascularites cryoglobulinémiques

Les atteintes rares mais graves

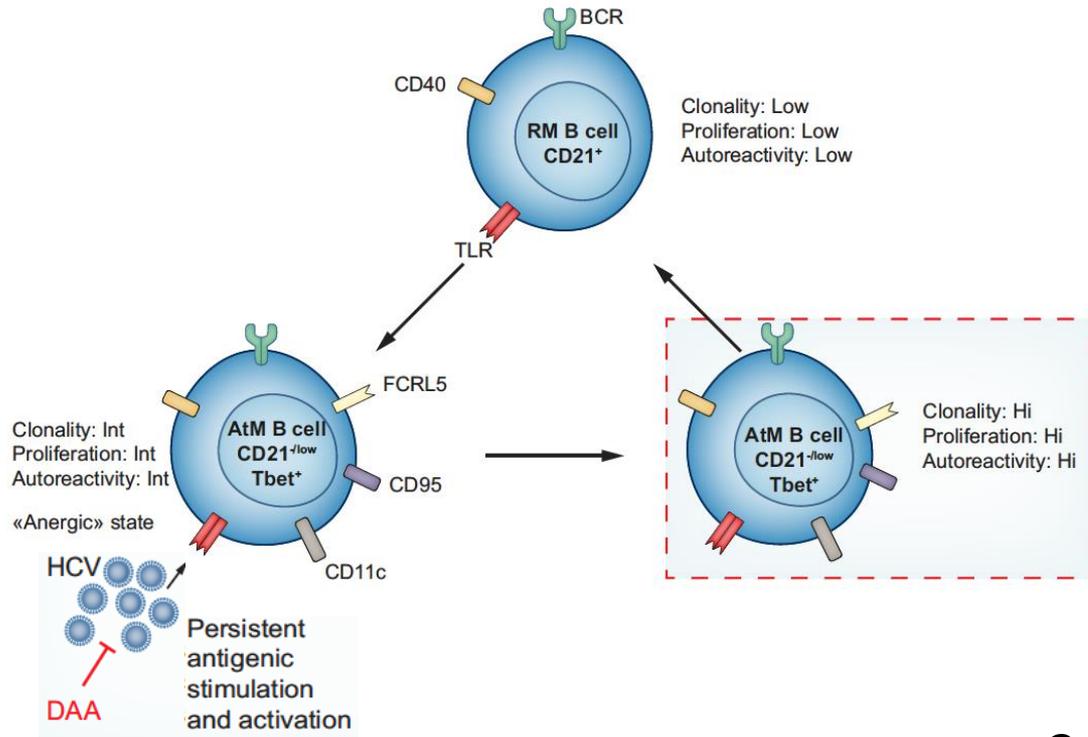
- **Atteinte digestive** : douleurs abdominales et hémorragies digestives secondaires à une vascularite mésentérique.
- **Atteinte pulmonaire** : le plus souvent asymptomatique, mais certains patients pouvant présenter une dyspnée, des épanchements pleuraux ou une hémorragie intra-alvéolaires
- **Atteinte cardiaque** : lésions valvulaires, vascularite coronaire compliquée d'infarctus du myocarde, péricardite ou insuffisance cardiaque congestive



Terrier, Am J Cardiol, 2013
Terrier, Gut, 2010

Vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC

De l'infection par le VHC à la lymphoprolifération

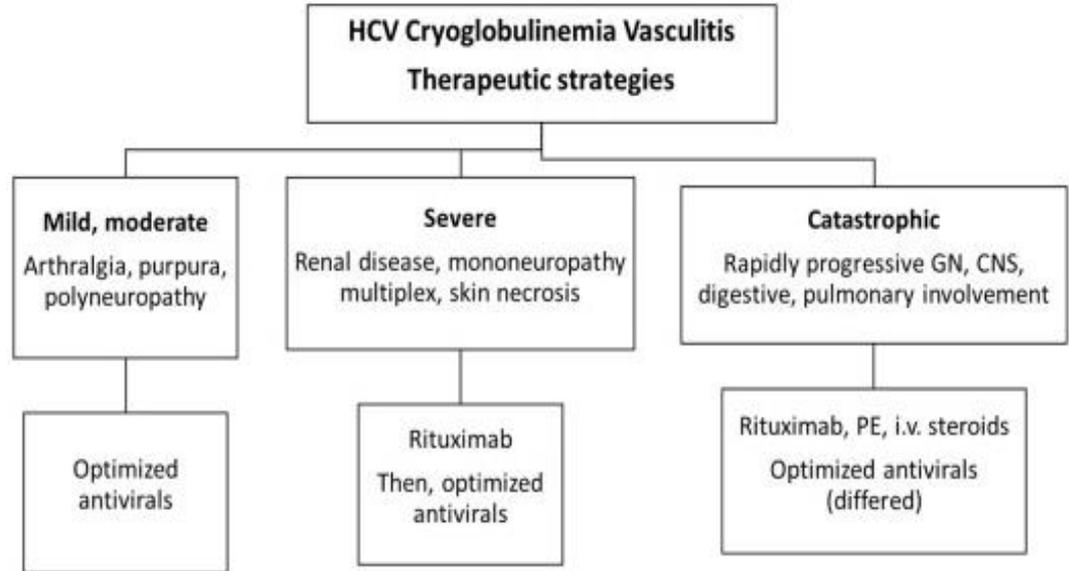


Cacoub, *J Hepatol*, 2022
Terrier, *J Immunol*, 2011

Vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC

Prise en charge thérapeutique

- VasCryo liées au VHC s'améliorant ou disparaissant lorsque la clairance durable du VHC est obtenue
- Les patients qui rechutent du VHC rechutent généralement aussi de la VasCryo
- En cas de VasCryo sévère, le rituximab a montré une meilleure efficacité/tolérance que les traitements immunosuppresseurs conventionnels ou le placebo.



Cacoub, Am J Med, 2015
De Vita, Arthritis Rheum, 2012
Sneller, Arthritis Rheum, 2012

Vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC

Efficacité du traitement anti-viral

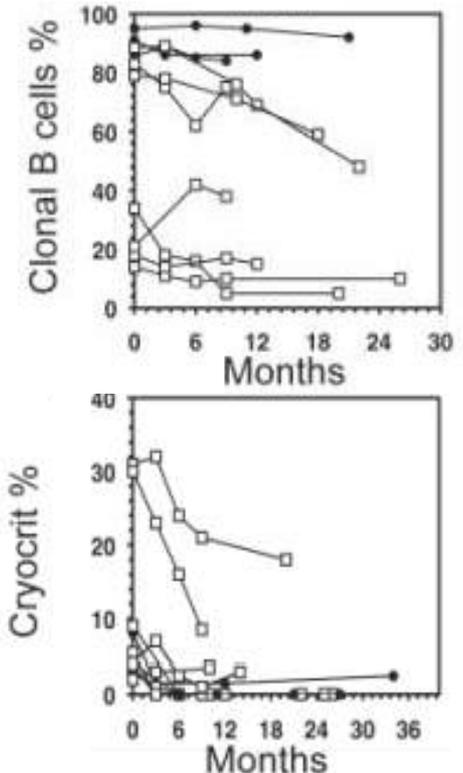
- Étude de cohorte multicentrique internationale portant sur 148 patients atteints VasCryo-VHC
- Traitement par agents antiviraux d'action directe (DAA) pendant 12 ou 24 semaines
- Réponse complète de la VasCryo dans 72,6% des cas, réponse partielle dans 22,6% des cas et absence de réponse dans 4,8%
- Après un suivi médian de 15,3 mois, cryoglobulinémie indétectable dans 53,1%, et 97,2% de réponse virologique soutenue

- **DAA ayant radicalement changé la prise en charge des VasCryo**
- **Diminution de l'utilisation du rituximab et des PLEX**

Cryoglobulinémie persistante et VHC

Efficacité du traitement anti-viral

- 45 patients avec VasCryo mixtes guéris du VHC suivis pendant une durée médiane de 18,5 mois après la clairance du VHC
- Réponse clinique de la vascularite complète dans 78%, partielle dans 18% et absente dans 4%
- **Cryoglobulinémies restant détectables chez 42% des patients pendant plus de 12 mois**
- **Clones lymphocytaires B circulants détectés chez 40%, persistant au long cours chez la plupart +++**, contrastant avec la disparition de la cryoglobuline chez 50% de ces patients



Rechutes de vascularite cryoglobulinémique chez les patients guéris du VHC

- **Recherche de lymphome en cas de symptômes persistants +++**
- **En cas de rechute de VasCryo**
 - Rechute le plus souvent brève ou de faible intensité
 - Persistance des symptômes de vascularite associée à la présence d'un lymphome B
 - Infections et cancers pouvant également réactiver des cryoglobulinémies mixtes

Visentini, Rheumatology, 2018
Landau, Arthritis Rheum, 2008

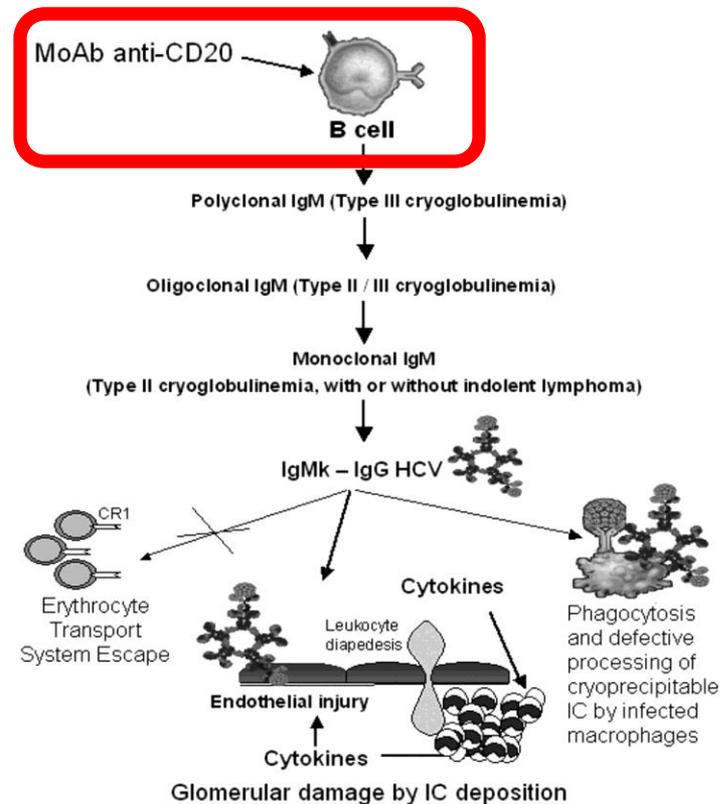
- Cohorte internationale multicentrique d'Egypte, de France et d'Italie
- Après 35 mois de suivi, 12,6% ont eu une rechute de VasCryo
- Incidence cumulée des rechutes de VasCryo de 0,7%, 12,3% et 13,1% à 12, 24 et 36 mois après le traitement anti-viral

Fayed, Am J Gastroenterol, 2022

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

Prise en charge thérapeutique

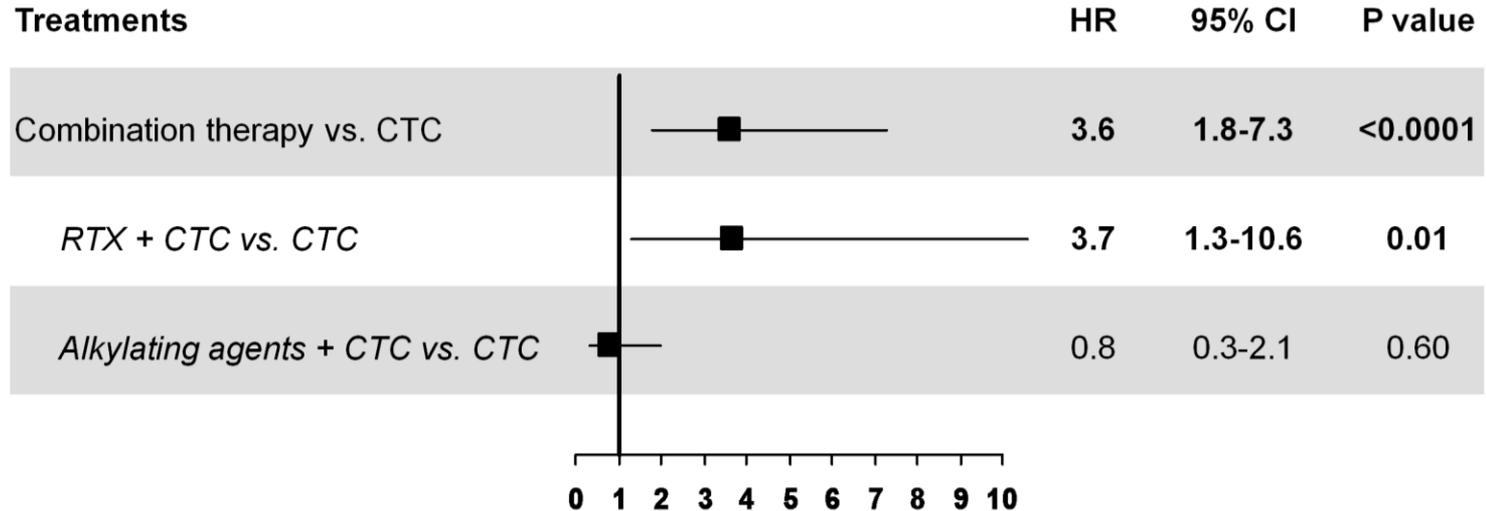
- **Glucocorticoïdes**
- **Immunosuppresseurs ou immunomodulateurs en cas de maladie sévère et/ou en rechute**
- **Echanges plasmatiques**
 - Glomérulonéphrite extra-capillaire
 - Ulcères et nécroses cutanées
 - Mononeuropathie multiple



Terrier, Curr Opin Rheumatol, 2013
Rocatello D, Nephrol Dial Transplant, 2004

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

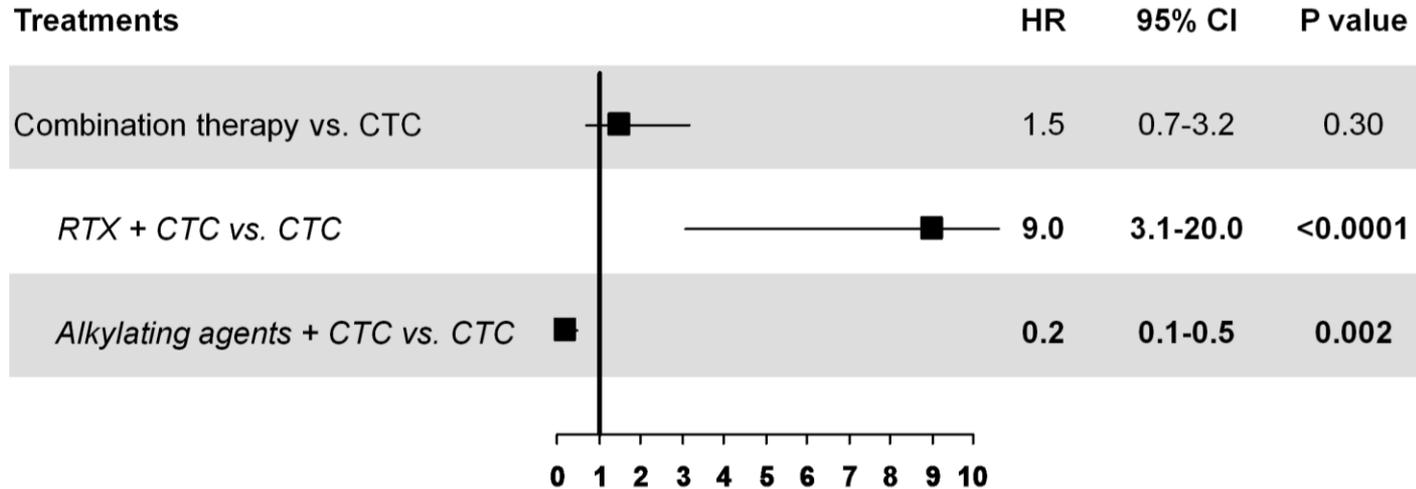
Supériorité du rituximab



Le rituximab associé aux glucocorticoïdes ayant montré une meilleure efficacité que les glucocorticoïdes seuls et les alkylants associés aux glucocorticoïdes pour obtenir des réponses clinique, rénale et immunologique complètes et une dose de prednisone <10 mg/j à 6 mois

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

Risque infectieux



Le rituximab associé aux glucocorticoïdes était associé à des infections sévères plus fréquemment que les glucocorticoïdes seuls

Les patients avec infection sévère avaient des doses élevées de glucocorticoïdes plus fréquemment que les patients sans infection sévère

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

Quelles alternatives en cas d'échec du rituximab ?

Combinaison de rituximab et de belimumab

- Étude sur 3 patients : réponse clinique
- Étude sur 4 patients : réponse clinique

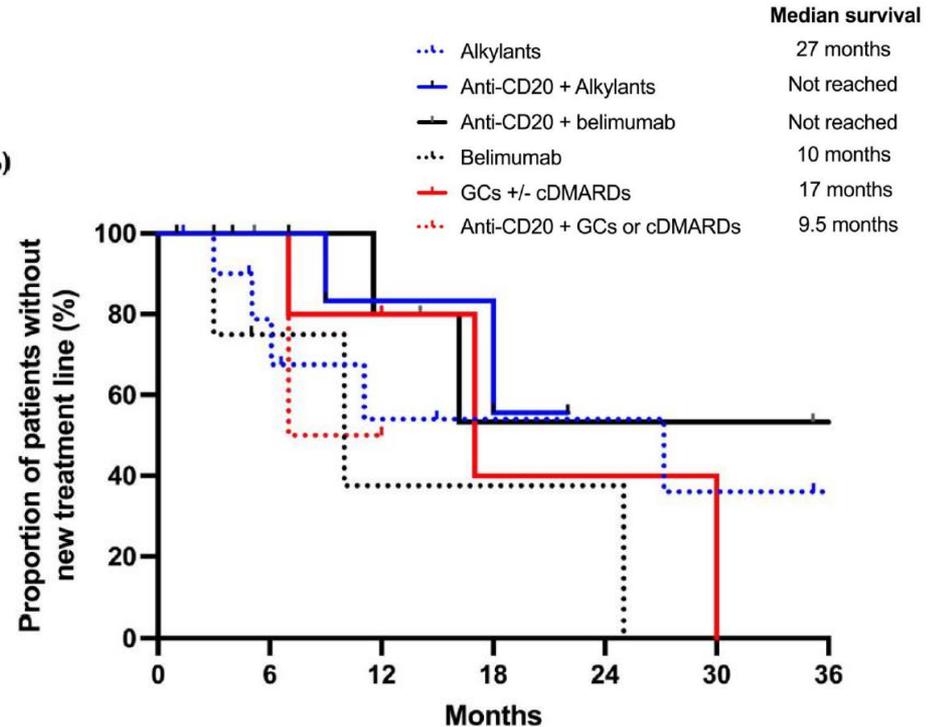
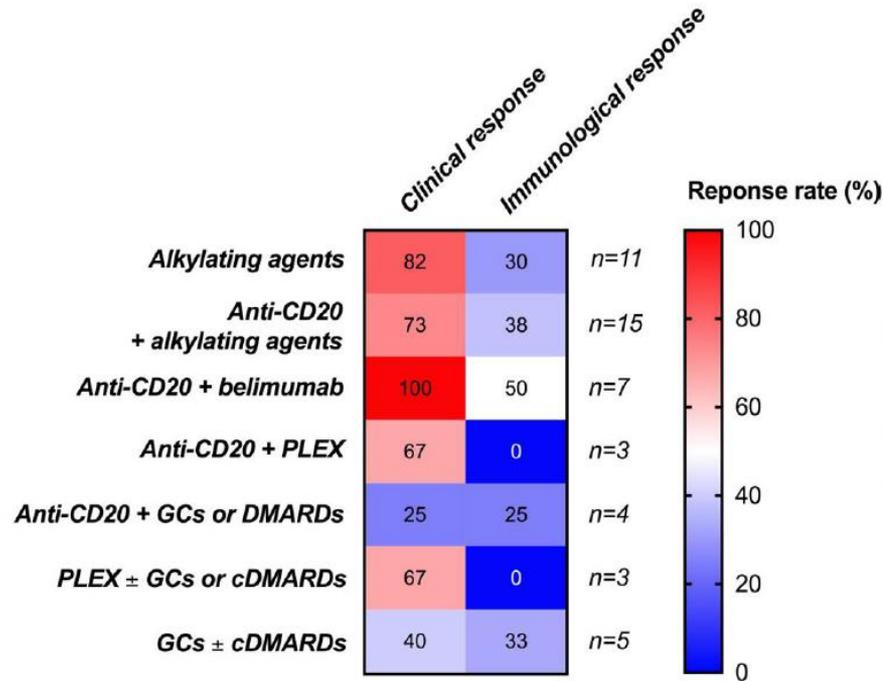
Traitement associant le rituximab et le cyclophosphamide

- Étude sur 4 patients : réponse clinique et immunologique

Saadoun, J Autoimmun, 2021
Chevalier, Ann Rheum Dis, 2020
Pouchelon, J Autoimmun, 2022

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

Quelles alternatives en cas d'échec du rituximab ?



Vascularites cryoglobulinémiques non virales

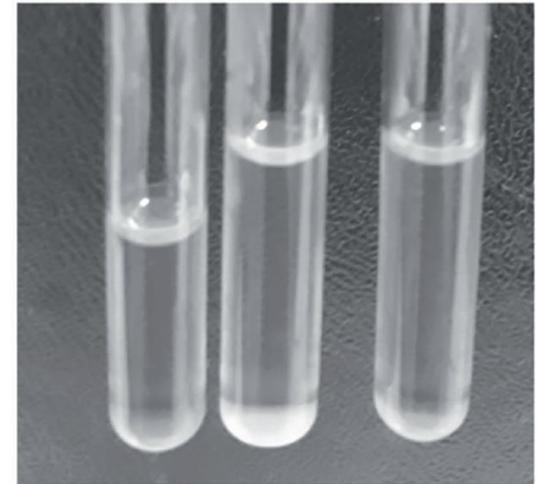
Quelles alternatives en cas d'échec du rituximab ?

Nouvelle génération d'anti-CD20 : obinutuzumab

A discuter particulièrement en cas de déplétion lymphocytaire B incomplète et/ou d'immunisation anti-rituximab

Safe or not safe ?

Cas décrits d'aggravation post-obinutuzumab après immunisation anti-rituximab



No mAb RTX OBZ

Recommendations italiennes

Statements	Mean	Standard deviation
1. Overall, rituximab is effective (and safe) on the severe, not immediately life-threatening, clinical manifestations of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 1A)	92,33	7,42
2. In particular, rituximab is effective (and safe) on the glomerulonephritis of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 2B)	91,92	8,62
3. In particular, rituximab is effective (and safe) on the peripheral neuropathy of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 2C)	77,71	14,51
4. In particular, rituximab is effective (and safe) on the skin ulcers of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 1A)	85,21	13,08
5. Rituximab is equally effective on other, not severe manifestations (purpura, arthralgia, fatigue) of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 2B)	80,00	16,39
6. Rituximab may be equally effective in infectious and non-infectious cryoglobulinemic vasculitis (LoE 5C)	76,92	16,69
7. Rituximab should be used cautiously in patients carrying latent HBV infection, provided that and an adequate prophylactic therapy for HBV infection, or monitoring HBV DNA or HBsAg title should be done (LoE 5C)	92,42	26,54
8. Re-treatment at clinical relapse with rituximab, after the first cycle, is effective (and safe) in patients with severe, not immediately life-threatening, clinical manifestations of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 2B)	90,17	10,71
9. Rituximab shows a “steroid-sparing” effect in patients with severe, not immediately life-threatening, clinical manifestations of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 2B)	92,17	8,68
10. Rituximab does not usually carry an increased risk of serious adverse events compared to other immunosuppressants or high-dose glucocorticoids. Attention should be paid for repeated courses and multiple comorbidities (LoE 1,A)	90,31	21,17

Recommendations italiennes

11. Rituximab given alone is not associated with an increased risk of hepatitis C reactivation, even if a transient elevation of the viral load can be seen (LoE 1B)	89,50	19,68
12. The risk of severe infusion reactions during rituximab administration is very low (LoE 1A)	87,58	10,94
13. Rituximab is effective and safe in combination with antivirals in some cases of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 5C)	91,38	11,55
14. Rituximab is effective in patients with HCV-related cryoglobulinemic vasculitis showing persistent and severe clinical course, despite virological clearance by antivirals (LoE 5C)	89,92	9,05
15. Rituximab given at low doses (250 mg/mq weekly for 2 weeks) is equally effective as given at high doses (375 mg/mq weekly for 4 weeks or 1 g 2 weeks apart) in somecases of cryoglobulinemic vasculitis (LoE 5C)	72,00	27,16
16. Maintenance treatment with rituximab is required in severe or life-threatening cryoglobulinemic vasculitis (LoE 5C)	74,58	29,47

Vascularites cryoglobulinémiques non virales

Comment réduire le risque infectieux

Les VasCryoVas sont à risque élevé d'infections sévères, mortelles dans 50%

Comment réduire le risque

- **Vaccination** contre la grippe et les infections pneumococciques
- **Prophylaxie antibiotique** en cas d'hypogammaglobulinémie
- Vérifier l'**absence de fièvre** chez les patients traités par glucocorticoïdes et RTX

Status of the patients at the start of the first rituximab course	Patients with history of SIEs (n=12)	Patients without history of SIEs (n=57)	p
Mean age+/-SD	63.6±18.8	48.8±16.7	0.0091
Gender, male/female	5 (25 %)/9	10 (17.5 %)/47	0.68
SLE	3 (25 %)	19 (33.3 %)	0.74
Sjögren	1 (8.3 %)	13 (22.8 %)	0.44
ANCA vasculitis	2 (16.7)	7 (12.3 %)	0.65
Idiopathic cryoglobulinaemia vasculitis	4 (33.3 %)	6 (10.5 %)	0.06
Haematologic autoimmune disorders	4 (33.3 %)	8 (14.0 %)	0.20
Diabetes mellitus	4 (33.3 %)	3 (5.3 %)	0.015
Gammaglobulin level (g/l)	7.9±5.4	11.4±5.8	0.18
IgG level (g/l)	7.5±4.1	11.9±7.3	0.20
Lymphocyte count (100/mm ³)	656.5±597.1	1,353.1±1,057.5	0.20
CD19 count (/mm ³)	1.0±1.2	3.9±7.2	0.03
CD4 count (100/mm ³)	550.1±551.4	605.9±465.6	0.78
Creatinine clearance (ml/min)	75.9±41.4	85.4±31.2	0.37
Creatinine clearance ≤45 ml/min	4 (33.3 %)	3 (5.3 %)	0.15
Creatinine clearance ≤60 ml/min	5 (41.7 %)	13 (22.8 %)	0.28
Concomitant immunosuppressive drug ^a	2 (16.7 %)	20 (35.1 %)	0.31
Previous immunosuppressive drug ^a	3 (25 %)	23 (40.4 %)	0.51
Prednisone >15 mg/day	11 (91.7 %)	27 (47.4 %)	0.005

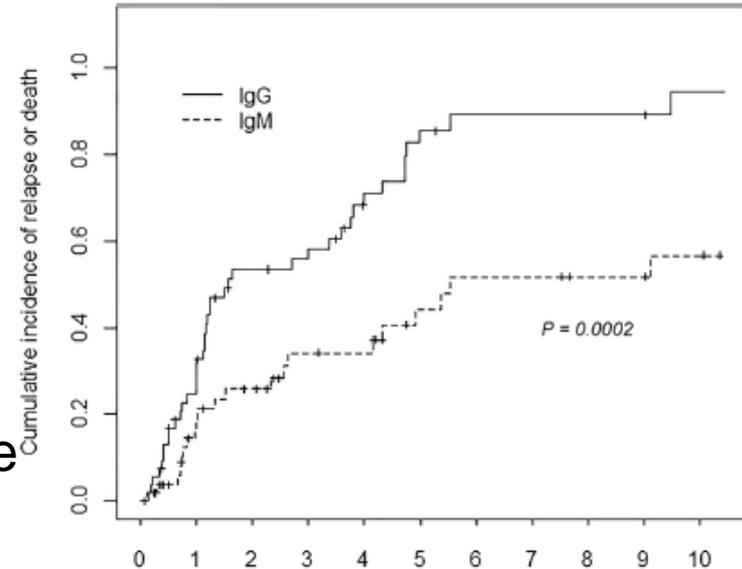
Cryoglobulinémiques monoclonales = MGCS

Composant monoclonale IgM (MW > MGCS = LNH-B) dans 55% et IgG dans 45% (MGCS > MM > autres)

Facteurs associés à une moins bonne survie sans événement, indépendamment des maladies hématologiques sous-jacentes

- Atteinte rénale (HR 2,42, 1,41-4,17, $p = 0,001$)
- Cryoglobuline d'isotype IgG (HR 1,96, 1,13-3,33, $p = 0,016$)

Isotype IgG associé à plus de rechutes et une mortalité à 10 ans plus élevée que l'isotype IgM



Cryoglobulinémiques monoclonales = MGCS

Prise en charge thérapeutique

- **Composant monoclonale IgM**
 - Cibler le lympho-plasmocyte (CD20+)
 - Rituximab, obinutuzumab, bendamustine, chloraminophène

- **Composant monoclonal IgG**
 - Cibler le plasmocytaire (CD20-)
 - Bortzeomib, thalidomide, lenalinomide, pomalinomide, daratumumab (anti-CD38)

Messages clés

Cryoglobulinémie monoclonale

- Occlusion vasculaire >> vascularite
- Atteinte cutanée sévère +++
- Recherche de lymphoprolifération B
- Thérapies ciblant les lymphocytes B ou les plasmocytes

Cryoglobulinémie mixte

- Vascularite liée à des dépôts de complexes immuns
- Maladie systémique
- HCV+ : DAA ± rituximab
- HCV- : glucocorticoïdes, rituximab, échanges plasmatiques

Remerciements

Hôpital Cochin

Loïc Guillevin
Xavier Puéchal
Luc Mouthon
Pascal Cohen
Clara Pouchelon

GFEV

Alexandre Karras
Thomas Quemeneur
Et bien d'autres +++

Pitié-Salpêtrière

Patrice Cacoub
David Saadoun



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

www.vascularites.org

