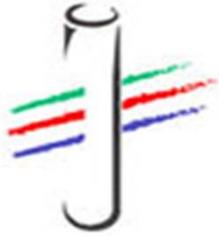


Cryoglobulines en pratique clinique

Dr Claire Lecomte
Médecine Interne et Maladies Infectieuses
Clinique Mutualiste de Lyon

Paris – Colloque National des Biologistes des Hôpitaux
28 janvier 2016



COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX
25^e Journées Nationales
Paris 28-29 Janvier 2016
Programme 16891500004



ODPC N°1689

DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION

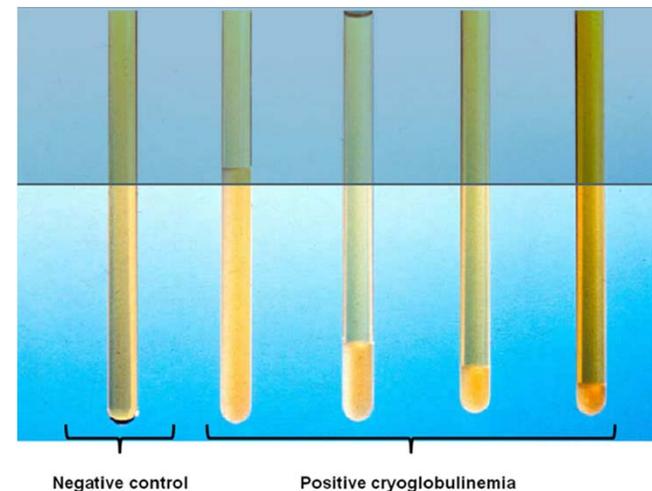
Dr Claire Lecomte
Exerçant la Clinique Mutualiste de Lyon

déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**

Définitions (1)

- Immunoglobulines sériques
- précipitent à une température inférieure à 37°C et se redissolvent à 37°C
- Détection, dosage et typage
- Classification immunochimique
- Brouet (types I, II et III)
- Le Carrer (types I, IIa, IIb et III)



Brouet, *et al.* Am J Med 1974; 57 : 775-88

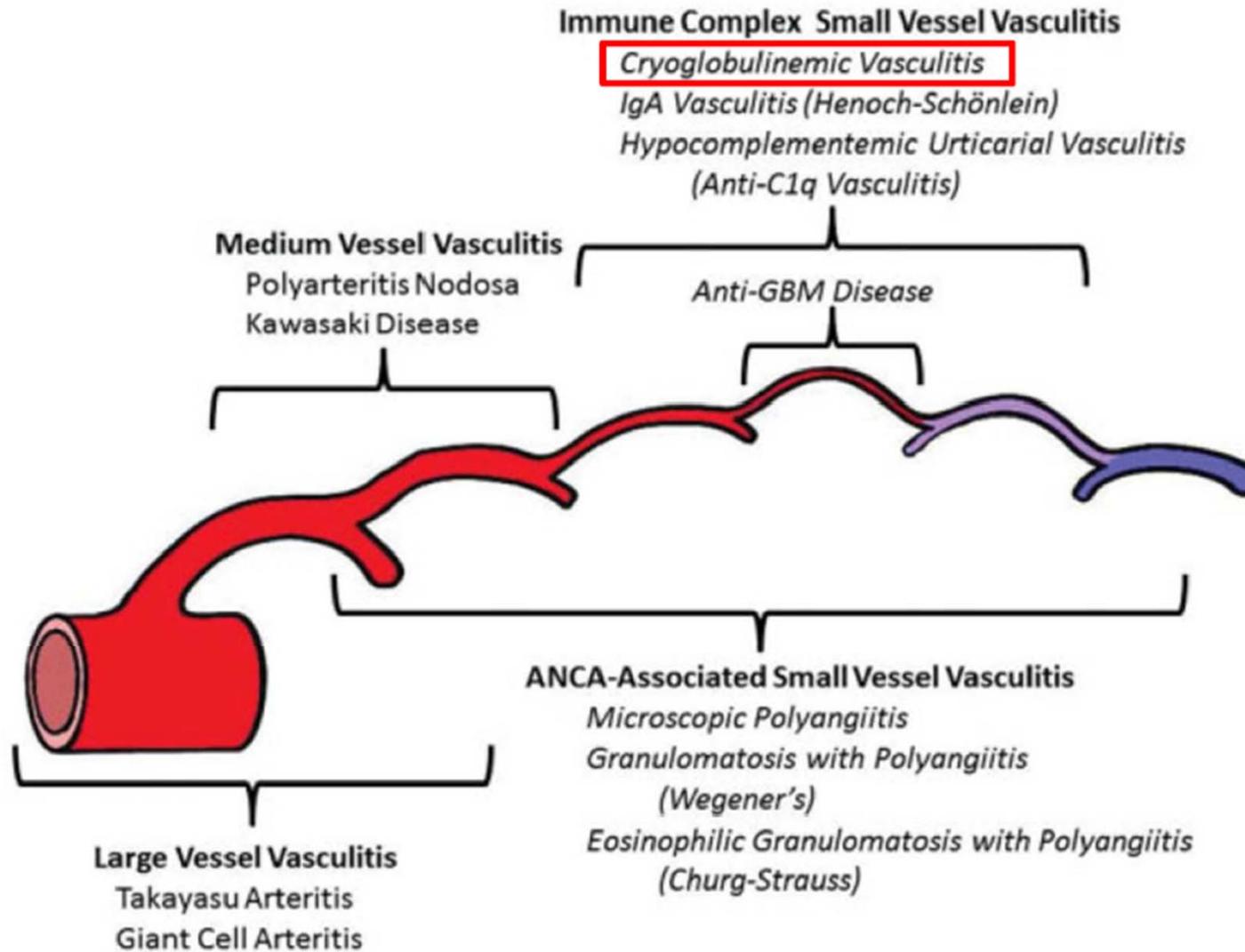
Le Carrer, *et al.* Les feuillets de biologie 1998; 221 : 55-65

Définitions (2)

- **Vascularite des petits vaisseaux**
 - Précipitation intravasculaire avec obstruction mécanique [type I]
 - Altération endothéliale avec vascularite leucocytoclasique [type II et III]

- **Classification étiologique**
 - cryoglobulinémie des hémopathies
 - cryoglobulinémie post-infectieuse
 - cryoglobulinémie dysimmunitaire
 - cryoglobulinémie « paranéoplasique »

Nomenclature de Chapel Hill 2012



Fréquence des cryoglobulinémies

- Chez le sujet sain
 - chiffres très variables selon taux-seuil
 - de 3 à 40 % (!)
- Pathologie sous-jacente
 - hémopathie lymphoïde (20 à 30 %)
 - HCV (50 % HCV cryo +)
 - LEAD (10 à 40 %)
 - SGS (12 à 20 %)

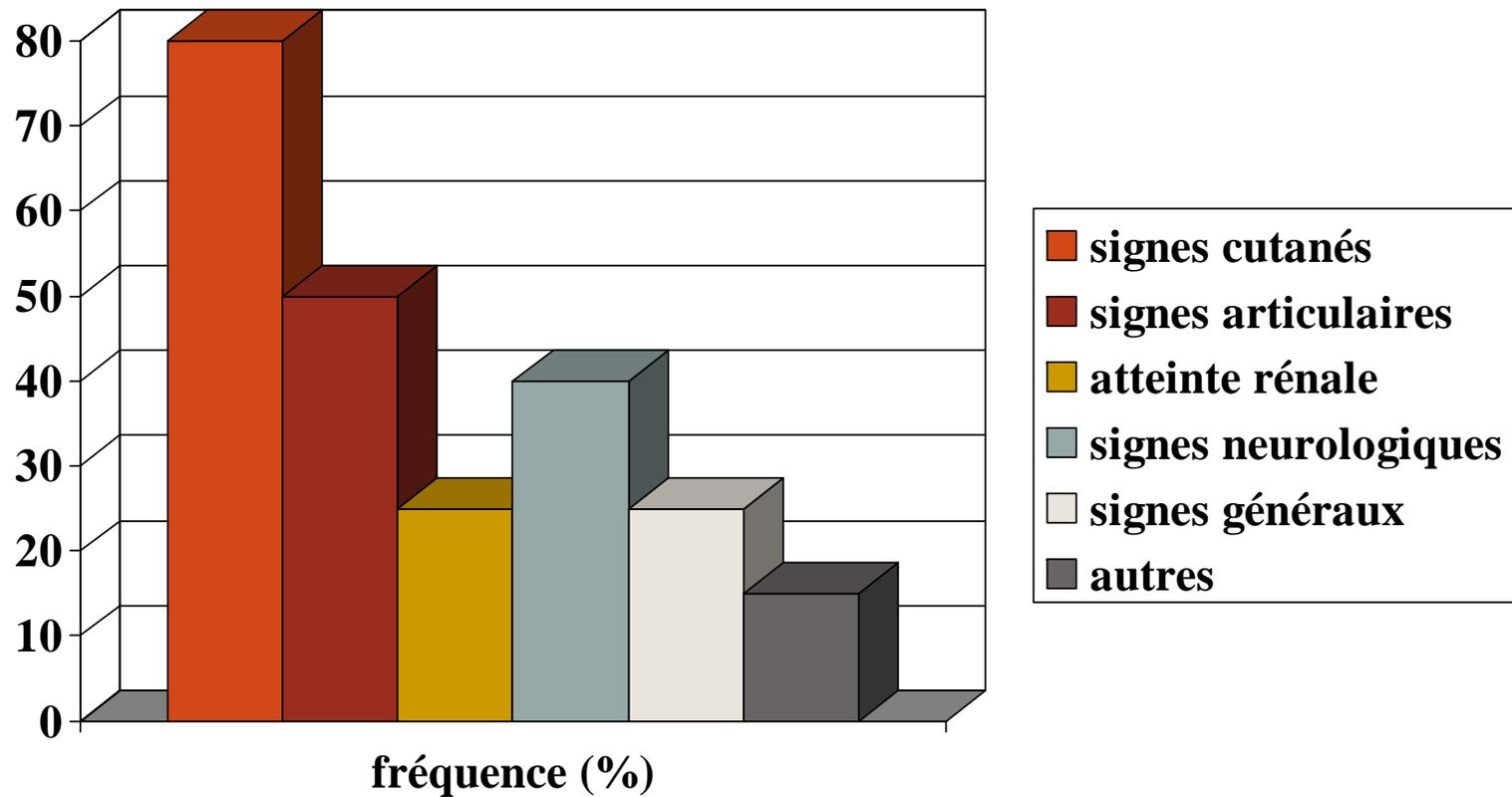
Étiologies des cryoglobulinémies

- Type I et hémopathies lymphoïdes = 25 %
- Type II et III et hépatite C = 40 %
- Type II et III autre cause = 20 %
 - maladie auto-immune, infection chronique, hémopathie lymphoïde
- type II et III sans cause = 15 %
 - cryoglobulinémie mixte essentielle

Manifestations cliniques

- Asymptomatiques +++
- Physiopathologie
 - Précipitation intravasculaire (hyperviscosité)
 - obstruction mécanique [type I]
 - Altération endothéliale
 - vascularite leucocytoclasique [type II et III]
- Manifestations potentiellement graves
 - pronostic vital ou fonctionnel [type II >> type III]

Fréquence des manifestations cliniques



Signes cliniques (1)

Signes cutanés

- Purpura vasculaire
- infiltré, déclive, aggravé par le froid
- macules érythémateuses et nodules dermiques (tri symptôme de Gougerot)
- brûlure précessive et pigmentation séquellaire
- Ulcères cutanés
- Syndrome de Raynaud
- Urticaire au froid, acrocyanose des extrémités

Atteinte cutanée : purpura vasculaire, nécroses



Atteinte cutanée



Ulcère supra malléolaire



Livédo

Atteinte cutanée :
phénomène de Raynaud, acrocyanose



Atteinte cutanée : ischémie et nécrose



Signes cliniques (2)

Signes généraux et articulaires

- Arthralgies ++
- inaugurales, intermittentes
- mains, genoux +++
- bilatérales, symétriques,
- non déformantes, non migratrices

- Signes généraux
- fièvre prolongée, asthénie, AEG
[syndrome de Meltzer et Franklin : arthralgie, asthénie, purpura]

Signes cliniques (3)

Signes neurologiques

- Système nerveux périphérique
- polyneuropathie sensitive chronique axonale +++
 - douleur et paresthésie (symétrique)
 - révélatrice, associée ou non à lésions cutanées
 - atteinte électrique peut manquer
 - atteinte motrice plus rare, secondaire
- mononeuropathie multiple

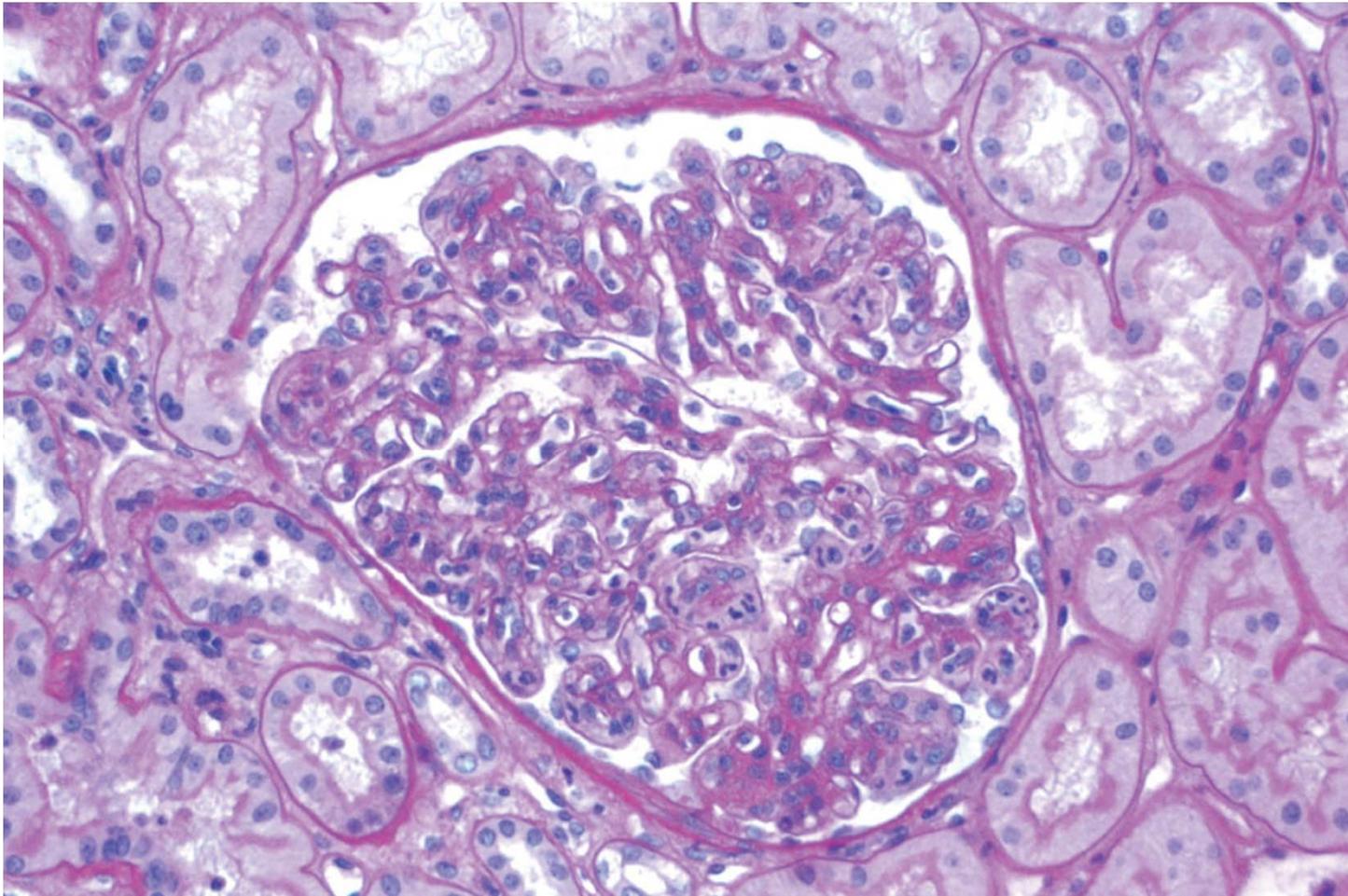
- Atteinte centrale (exceptionnelle)

Signes cliniques (4)

Atteinte rénale

- retardée,
- protéinurie, hématurie microscopique
- syndrome néphrotique impur ou néphritique
- HTA souvent sévère, rebelle
- IRC modérée (EER exceptionnelle)
- PBR : glomérulonéphrite membrano-proliférative
- infiltrat mononuclée, dépôts endomembraneux éosinophiles (vascularite avec nécrose)
- type II +++ (IgM kappa)

Atteinte rénale : glomérulonéphrite membrano-proliférative



*Biopsie rénale
(coloration
PAS),
grossissement x20
Glomérulonéphrite
membrano-
proliférative
se rencontrant plus
volontiers au cours
des
cryoglobulinémies
de Type II.
(image
aimablement
fournie
par le Dr A. Diény,
Service
d'Anatomopathol
ogie – CH
Chambéry)*

Signes cliniques (5)

Autres manifestations

- **Poumon**

- asymptomatique +++ [dyspnée effort, toux sèche, hémoptysies]
- syndrome interstitiel [EFR : diffusion CO]

- **Cœur**

- péricardite, atteinte mitrale, vascularite coronaire ...

- **Tube digestif**

- vascularite mésentérique (douleurs, hémorragies digestives)

- **Foie**

- hépatopathie chronique (HCV +++)

Signes biologiques

Liés à la présence de cryoglobuline,

- numération-formule
- pseudohyperleucocytose, pseudomacrocytose, pseudothrombocytose
- anomalies complément [baisse fraction C4]
- facteur rhumatoïde [dissociation Latex WR]
- anomalie EP protéines
- pic monoclonal, hypogammaglobulinémie

Etiologie des cryoglobulinémies (1)

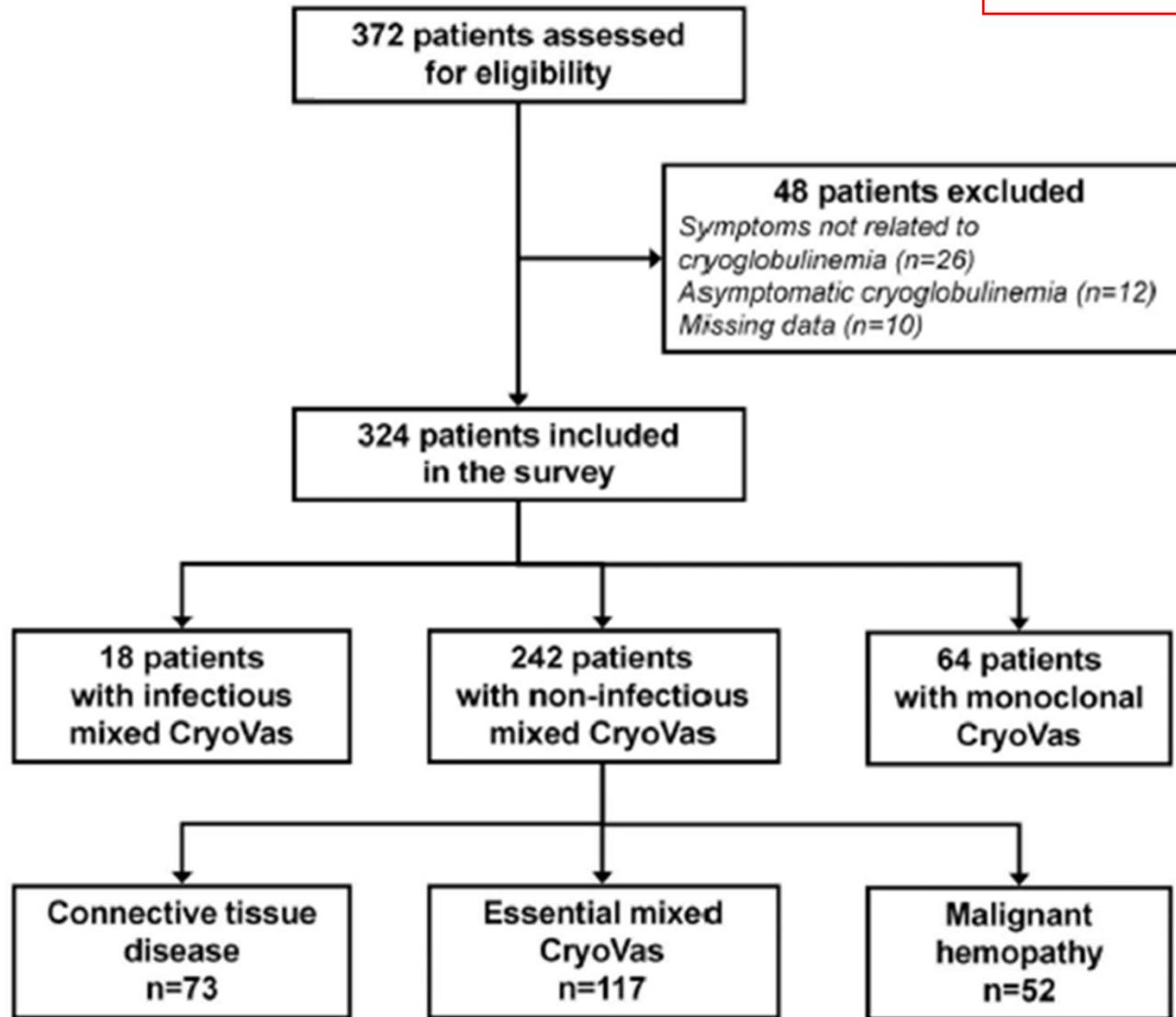
- Type I
 - Syndromes lymphoprolifératifs
 - myélome,
 - maladie de Waldenström,
 - leucémie lymphocytaire chronique,
 - lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien
 - MGUS
- Type II
 - Syndromes lymphoprolifératifs
 - Hépatite chronique virale C

Etiologie des cryoglobulinémies (2)

- Type II et III
- Maladies infectieuses
 - virales (HCV, HBV, HIV, CMV, EBV)
 - bactéries (fièvre Q, Lyme, syphilis, EI)
 - parasites (paludisme, toxoplasmose ...)
- Maladies systémiques
 - LEAD, SGS (PR, polymyosite, PAN ...)
- Autres
 - hépatopathies chroniques (cirrhoses)
 - néoplasmes (sein, nasopharynx, œsophage)

Enquête CryoVas

1995 - 2010
Non HCV



Vascularites cryoglobulinémiques mixtes infectieuses non VHC (CryoVas) (1)

- 260 patients CryoVas mixtes non VHC
- 18 infections :
- VHB (8), CMV, EBV, parvovirus B19, VIH
- Bactéries pyogènes (6)
- Parasites : ascaridiase, leishmaniose (2)
- Lèpre (1), candidose disséminée (1)

Vascularites cryoglobulinémiques mixtes infectieuses non VHC (CryoVas) (2)

- 18 patients
- Type II (12) et III (6)
- Atteintes cutanées, rénales, articulaires, SNP, musculaires
- Traitement étiologique anti infectieux (14)
- 10 rémissions complètes
- 2 décès
- 2 CryoVas réfractaires (VHB)
- Pas de traitement : 4 rémissions complètes

Conduite pratique

- Evoquer une cryoglobulinémie
 - signes cliniques et/ou biologiques
- Rechercher et typer la cryoglobuline
 - conditions prélèvements et technique +++
- Bilan étiologique
 - fonction clinique et type cryoglobuline
- Traitement étiologique
 - traitement symptomatique et/ou immunosuppresseur et/ou biothérapie
- Surveillance

Quand évoquer une cryoglobulinémie ?

- Circonstances cliniques
 - Purpura vasculaire, ulcères artériels, syndrome de Raynaud sévère, neuropathie sensitive, GNMP ...
- Circonstances biologiques
 - Systématiquement ?
 - LEAD ?
 - SGS ?
 - HCV ?

Le taux, quel taux ?

- Dans la littérature,
 - « taux significatif » évalué à 50 mg/l
 - variable fonction type cryoglobuline
- En pratique,
 - pas de taux seuil si signes cliniques
 - faible taux et atteinte systémique sévère, rechercher étiologie associée ?
- Type I : fort taux et manifestations de type hyperviscosité
- interprétation difficile si asymptomatique

Taux significatif ?

Rev Med Int 2012; 33 : 62

- 103 patients (II ou III, non VHC)
- 67 patients (Tf) < 50 mg/l < 36 patients (TF)
- Groupe témoin négatif (TN)(67)
- Tf *versus* TN
- MAI, acrosyndrome, C4 abaissé, lymphopénie et ACAN plus fréquents
- TF *versus* Tf
- Signes généraux, purpura, atteinte rénale et hématologique plus fréquents

Bilan étiologique

- Fonction type immunochimique
 - Type I : « traquer » l'hémopathie
 - Type II et III :
 - éliminer hépatite chronique C (PCR)
 - pathologie auto-immune
- Fonction histoire clinique
 - anamnèse, conditions apparition symptômes
 - AEG, signes articulaires ou cutanéomuqueux (LEAD, SGS)

Bilan étiologique

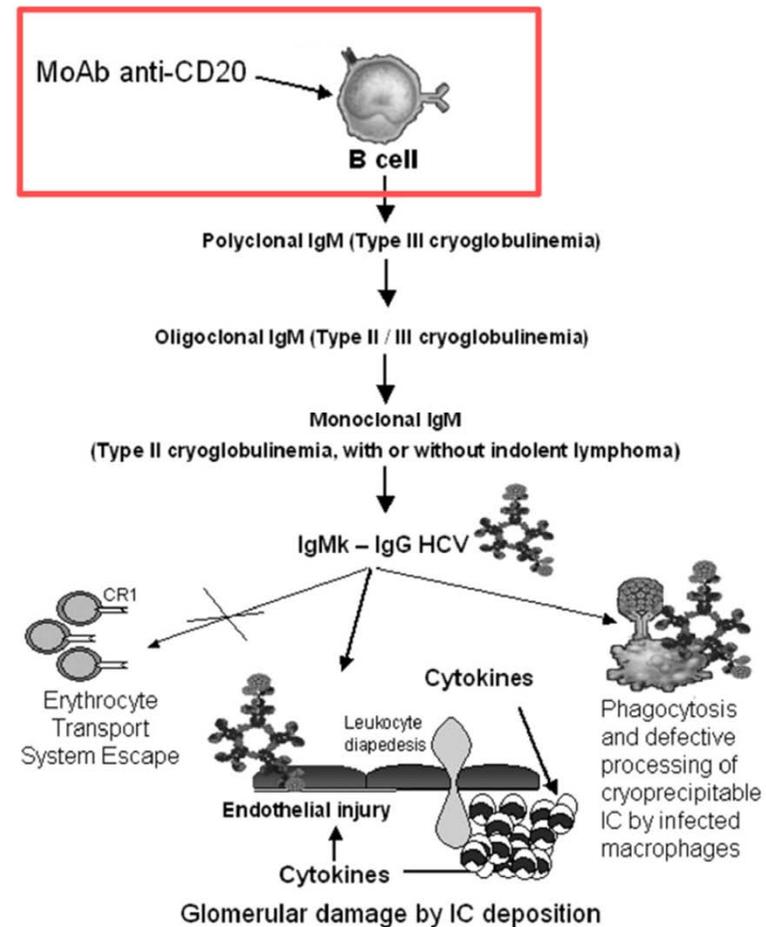
- Bilan biologique
 - hémogramme, EP et IEP protéines sériques, transaminases, bilan inflammatoire (VS, CRP), sérologie VHC [VHB, VIH, EBV, CMV], ACAN
 - recherche atteinte rénale systématique
- Bilan paraclinique
 - RP, échographie abdominale,
 - [myélogramme, BOM, TDM TAP]

Prise en charge thérapeutique

- Traitement de la maladie sous-jacente
 - chimiothérapie; traitement anti viral
- Traitement symptomatique
 - protection contre le froid, antalgiques, AINS
 - vasodilatateurs, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants
- Traitement spécifique
 - échanges plasmatiques, corticoïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, anti-TNF, ...)
 - anti CD 20
 - traitement combiné

CryoVas : place du rituximab

La place du rituximab



Le RTX: dans quelles situations ?

Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study

Franco Dammacco,¹ Felicia Anna Tucci,¹ Gianfranco Lauletta,¹ Pietro Gatti,¹ Valli De Re,² Vincenza Conteduca,¹ Silvia Sansonno,² Sabino Russi,¹ Maria Addolorata Mariggio,³ Maria Chironna,⁴ and Domenico Sansonno¹

Sections of ¹Internal Medicine and Clinical Oncology, ³General Pathology and Experimental Oncology, and ⁴Hygiene, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Medical School, Bari; and ²Clinical and Experimental Pharmacology, Department of Molecular Oncology and Translational Research, Centro di Riferimento Oncologico Aviano, Pordenone, Italy

Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia

David Saadoun,^{1,2} Mathieu Resche Rigon,³ Damien Sene,¹ Benjamin Terrier,^{1,2} Alexandre Karras,⁴ Laurent Perard,⁵ Yoland Schoindre,¹ Brigitte Coppéré,⁵ François Blanc,⁶ Lucile Musset,⁷ Jean-Charles Piette,¹ Michele Rosenzweig,² and Patrice Cacoub^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; ²Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Centre National de la Recherche Scientifique Unite Mixte de Recherche 7087, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris; ³Department of Biostatistics, Hôpital Saint-Louis, Paris; ⁴Department of Nephrology, Hôpital Européen George Pompidou, Paris; ⁵Department of Internal Medicine, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; ⁶Department of Internal Medicine, Hôpital Lapeyronie, Montpellier; and ⁷Department of Immunobiology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

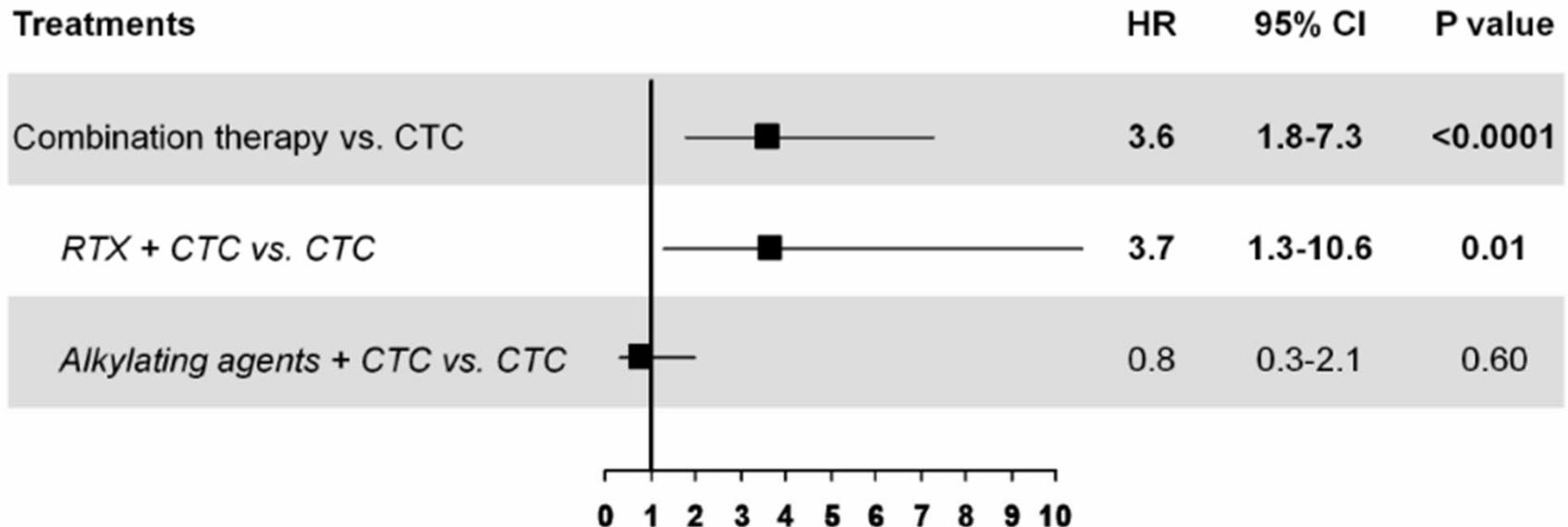
CryoVas VHC +

BLOOD, 22 JULY 2010 • VOLUME 116, NUMBER 3

CryoVas non VHC : traitement

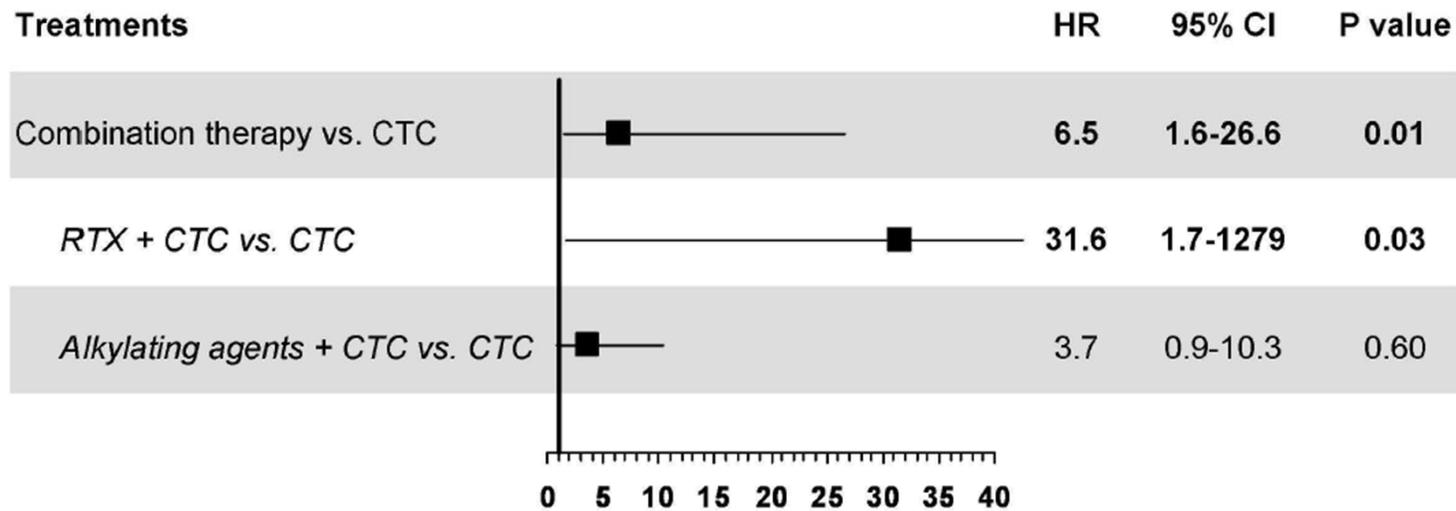
Réponse clinique complète

Capture rectangulaire



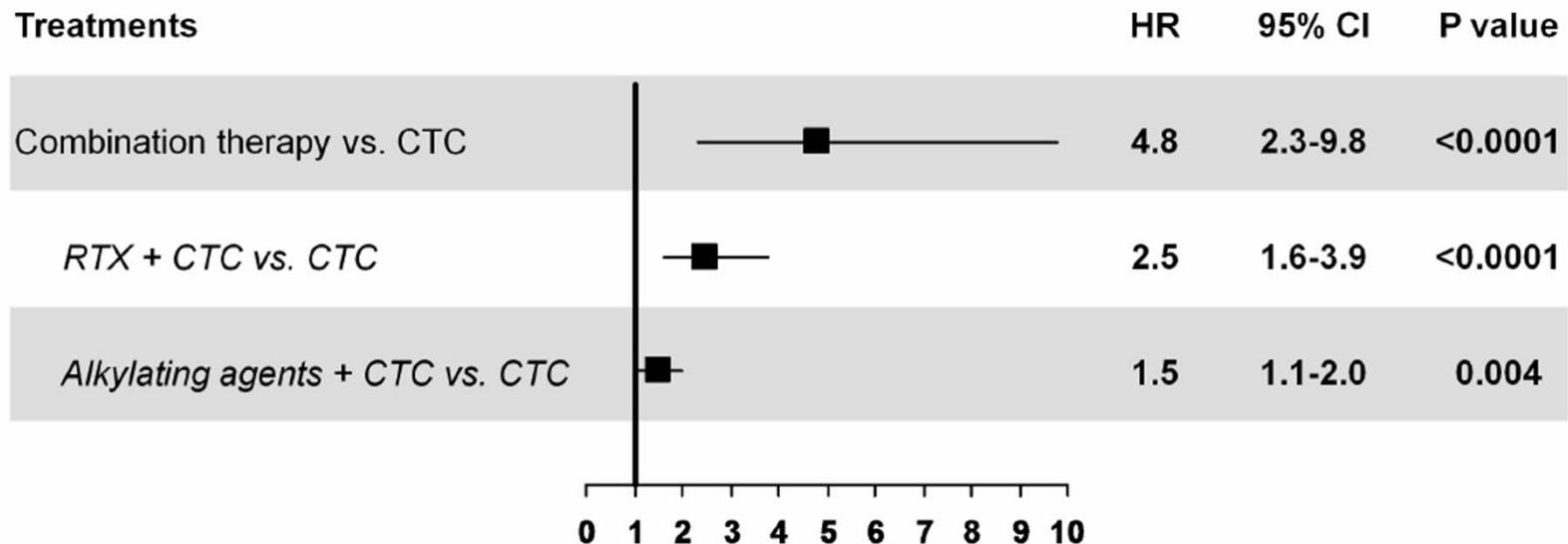
CryoVas non VHC : traitement

Réponse rénale



CryoVas non VHC : traitement

Epargne cortisonique



Infections sévères et décès

| | | |
|---|----------------------------|----------|
| | Infections sévères | 6 |
| | Bactérienne | 5 |
| Infection sévère si : | Septicémie* | 3 |
| | <i>Colite</i> | 1 |
| | <i>Erysipèle</i> | 1 |
| | Cryptococcose* | 1 |
| - Hospitalisation et/ou - Antibiothérapie IV | | |
| | Démographie | |
| | Age, années | 73 ± 5 |
| Attribuable au RTX si : | Co-morbidités | |
| | ATCD infection sévère | 2 |
| survenant dans les 12 mois suivant la dernière injection | Atteinte rénale* | 3 |
| | Cirrhose | 1 |
| | Indication du RTX | |
| | Réfractaire | 5 |
| * Décès | 1 ^{ère} intention | 1 |

Infections sévères et décès

Traitements associés

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

Hypoglobulinémie (< 7 g/l)

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

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

Profil de patients à risque

Age > 70 ans

Cryoglobulinémie de type II essentielle réfractaire

GFR < 60 ml/min

Corticothérapie à forte dose

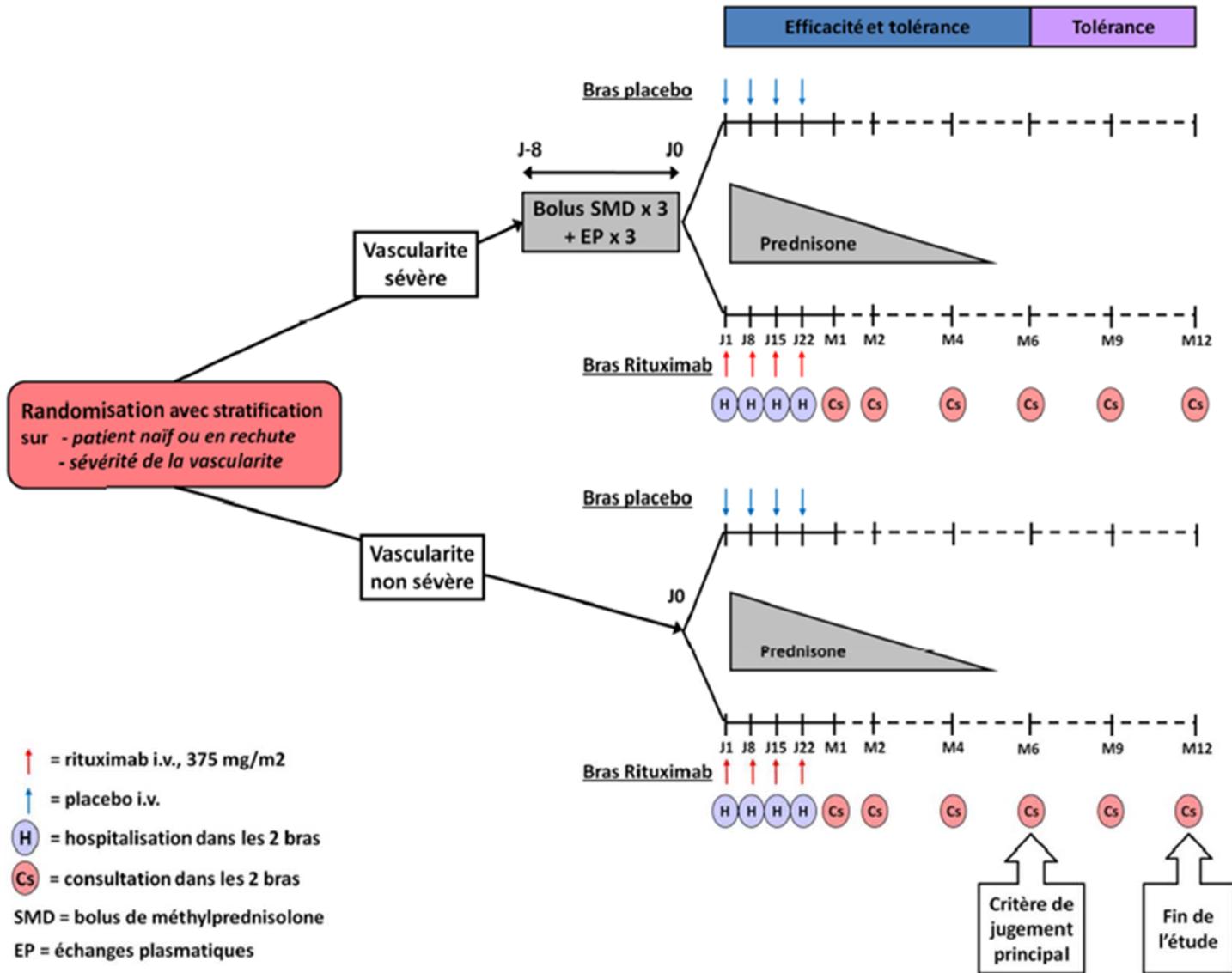
Rituximab et VasCryo

- 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 ?

Essai ESBAM: Schéma de l'étude



Prise en charge thérapeutique

- Indications
- Traitement étiologique
 - cryoglobuline symptomatique
- Traitement symptomatique
 - formes modérées sans atteinte rénale
- Traitement spécifique
 - fonction sévérité atteinte systémique
 - pas de consensus
 - effet rebond fréquent lors arrêt traitement

Evolution

- Type I
 - pronostic dépend importance lésions et type hémopathie

- Type II et III
 - pronostic fonction
 - âge, extension systémique, atteinte rénale et sévérité HTA
 - émergence syndrome lymphoprolifératif
 - (5 à 10 % type II, retardée) (LMNH)
 - causes décès
 - maladies cardiovasculaires, infections sévères

Quelle surveillance ?

- Surveillance cryoglobuline
- pas de corrélation franche entre taux et signes cliniques
- fonction pathologie sous-jacente
- surveillance annuelle ?
- Surveillance évolution systémique associée
- rein +++ (créatinine, protéinurie des 24 h, sédiment U)
- syndrome lymphoprolifératif
- Surveillance apparition pathologie primitive
- surveillance clinico-biologique semestrielle (durée)?

Cryoglobulines en pratique clinique

- Penser aux cryoglobulinémies
- Anamnèse et examen clinique +++
- bilan étiologique et diffusion systémique
- Prise en charge thérapeutique pas si simple
- fonction étiologie
- adaptée à la clinique (pas au taux)
- Surveillance clinico-biologique régulière
- rythme ? durée ?