

# **LES CRYOGLOBULINEMIES : ACTUALITES THERAPEUTIQUES.**

**Lamia Ben Hassine**

Février 2008

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang d'immunoglobulines anormales, précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement (1).

Bien que datant de 1974, la classification de Brouet reste la plus utilisée; elle repose sur l'analyse immunochimique de la cryoglobuline ce qui permet de distinguer entre :

Les cryoglobulinémies monoclonales (type I) : elles représentent 6 à 25% des cryoglobulinémies et sont constituées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent IgM, parfois IgG, rarement IgA, exceptionnellement de chaînes légères libres monoclonales

Les cryoglobulinémies mixtes (CM) de types II et III : elles sont définies par la présence de plusieurs immunoglobulines.

Les CM de type II (25 à 62%) sont composées de deux types d'immunoglobulines, l'une monoclonale et les autres polyclonales ; le plus souvent, il s'agit d'une IgM monoclonale associée à des IgG et IgA polyclonales (IgM à activité facteur rhumatoïde anti-IgG)

Les CM de type III (32 à 50%) sont caractérisées par des complexes d'IgG polyclonales et d'IgM polyclonales, plus rarement des IgA polyclonales, de taux souvent faible et dont la cryoprécipitation est plus lente.

L'orientation étiologique d'une cryoglobulinémie est largement conditionnée par son type immunochimique : les cryoglobulinémies

de type I sont toujours dues à une hémopathie lymphoïde B maligne sécrétrice d'une immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante. Les causes des CM de types II et III sont très diverses comprenant de nombreuses infections (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires), des connectivites, des néoplasies et des hémopathies lymphoïdes B. Devant une CM, les causes à rechercher en premier sont une infection par le VHC, une hémopathie lymphoïde B surtout pour les types II et une connectivite (notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren et lupus systémique).

La cryoglobuline peut rester une anomalie biologique isolée ou être responsable d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre avec une atteinte préférentielle de la peau, des articulations, du système nerveux périphérique et du rein (2).

Des avancées majeures dans la physiopathologie et le traitement de ces pathologies ont été réalisées ces dernières années, notamment pour les cryoglobulinémies associées au VHC grâce à une meilleure connaissance de ce virus.

## **TRAITEMENT DES CM ASSOCIEES AU VHC :**

Les CM liées au VHC ne justifient un traitement que si elles sont symptomatiques.

Deux données récentes ont sensiblement modifié l'approche thérapeutique de la cryoglobulinémie associée au VHC : l'apparition de la forme pégylée de l'interféron et plus récemment des anticorps anti-CD20.

Le traitement de première ligne est actuellement basé sur l'association Peg-interféron-alpha plus ribavarine, soit le traitement actuel optimal de l'hépatite C. Ce traitement s'est en effet révélé plus efficace que l'association interféron / ribavirine (3).

En cas d'efficacité « virologique » de ce traitement, jugée sur une virémie

indéfectable six mois après l'arrêt des traitements antiviraux, une rémission complète et prolongée des manifestations de la cryoglobulinémie est obtenue. En effet, différentes études ont confirmé l'étroite corrélation entre la rémission de la vascularite cryoglobulinémique et la réponse virologique. L'association interféron-alpha standard plus ribavirine permettait une amélioration dans 60 à 100% des cas sur les manifestations cutanées, 35 à 75% des cas sur l'atteinte rénale et 25 à 80% des cas sur les atteintes nerveuses périphériques. La combinaison Peg-interféron-alpha plus ribavirine est encore plus efficace puisqu'elle permet d'obtenir une réponse virologique et une rémission clinique complète des symptômes de la vascularite cryoglobulinémique dans 70 à 80% des cas, avec une réduction significative de la durée du traitement antiviral: 14 mois en moyenne contre 23 mois avec l'association interféron alpha standard plus ribavirine (4).

L'autre actualité thérapeutique dans les vascularites cryoglobulinémiques est l'utilisation des anticorps anti-CD20 (Rituximab®). Le rationnel est de diminuer de manière significative la production de la cryoglobuline en favorisant une déplétion lymphocytaire B.

Les premiers résultats de l'utilisation du rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> par semaine, quatre semaines de suite) sans association avec les antiviraux étaient très encourageants (5,6). Il s'agissait néanmoins de cas isolés ou de courtes séries. Ces résultats ont fait l'objet d'une revue récente qui s'est intéressée à l'ensemble des cas publiés de patients résistants à un traitement anti-VHC, immunosuppresseur et/ou par plasmaphérèses: avec un recul moyen de 9,7 mois, le rituximab a permis d'obtenir une réponse clinique et immunologique (disparition de la cryoglobulinémie et du clone lymphocytaire B circulant) chez 80% des patients (7).

Néanmoins, cet effet semble être suspensif puisqu'une rechute de la vascularite a été observée chez 42% des patients, 6,7 mois après la dernière perfusion de rituximab.

Dans la majorité des cas, la posologie utilisée a été de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine, mais les résultats d'une étude récente semblent suggérer que des doses de 250 mg/m<sup>2</sup> pourraient être aussi efficaces (8).

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'essai, associant dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères, le rituximab pour traiter les parties immunologiques et inflammatoires de la maladie, puis une combinaison anti-virale optimale par Peg-interféron-alpha et ribavirine pour faire disparaître l'agent causal ce qui permettra d'éviter les rechutes (2).

A côté de ces nouvelles thérapeutiques, il reste encore une place pour les corticoïdes et les plasmaphérèses, dans les formes sévères de vascularites cryoglobulinémiques. En effet, l'utilisation de corticoïdes peut être utile à la phase initiale d'une forme sévère de vascularite, notamment en présence de manifestations viscérales graves, sous forme de bolus intraveineux de méthylprednisolone, relayés par la prednisone orale à la dose de 0,25 à 1 mg/kg/j. Des séances de plasmaphérèses pendant trois à quatre semaines sont également utiles dans les vascularites cryoglobulinémiques avec des manifestations rénales sévères isolées ou associées à des atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital (système nerveux central, mononeuropathie sévère, appareil digestif). Le nombre et le rythme de ces séances ne sont toutefois pas codifiés.

Quand aux immunosuppresseurs, leur place est de plus en plus limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel, notamment du fait des risques infectieux liés à l'immunosuppression profonde et d'une efficacité inconstante. Le cyclophosphamide est ainsi actuellement réservé aux patients présentant une

résistance et/ou une contre-indication aux traitements précédemment décrits (2).

### **TRAITEMENT DES CM NON LIÉES AU VHC :**

Les autres causes majeures de CM symptomatiques sont les connectivites (notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus systémique) et les lymphomes B non hodgkiniens. Dans 10 à 30% des cas, aucune cause n'est retrouvée et la CM est dite « essentielle ».

Le traitement des vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC repose sur une séquence corticoïdes – échanges plasmatiques avec un relais par immunosuppresseurs sans qu'il n'y ait aucun consensus sur les modalités précises d'administration de ces traitements (posologies, durées...).

Le rituximab s'est également révélé efficace dans quelques cas de CM non liées au VHC réfractaires aux traitements « classiques » (7,9). Un traitement par rituximab avec ou sans corticoïdes est donc proposé par certains auteurs (7), les perfusions de rituximab pouvant être répétées si nécessaire. Mais des études prospectives larges sont nécessaires pour valider ce protocole thérapeutique et en préciser les modalités.

### **TRAITEMENT DES CRYOGLOBULINÉMIES DE TYPE I :**

Elles sont caractérisées par la présence d'une seule immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante et sont toujours secondaires à des hémopathies lymphoïdes B malignes : myélome, maladie de Waldenström ...

Les vascularites associées aux cryoglobulines de type I ont une présentation clinique plus sévère. La base du traitement est celle de l'hémopathie causale, incluant souvent un ou plusieurs immunosuppresseurs et une corticothérapie prolongée. A la phase initiale, des

plasmaphèreses sont souvent nécessaires en raison de taux sériques importants de la cryoglobulinémie et de manifestations viscérales graves, cutanées ou rénales.

Les anticorps monoclonaux (anti-CD20 (rituximab) voire anti-CD52 (alemtuzumab) semblent particulièrement intéressants dans cette indication (10).

### **CONCLUSION**

La véritable avancée thérapeutique a été réalisée dans la prise en charge des cryoglobulinémies associées au VHC, sans doute grâce à une meilleure compréhension de leur physiopathologie. La nouvelle stratégie thérapeutique « optimale » de ces vascularites cryoglobulinémiques devrait logiquement associer le rituximab et une combinaison Peg-interféron-alpha et ribavarine.

### **REFERENCES**

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974 ;57 :775-88
2. Cacoub P, Sène D, Saadoun D. Les cryoglobulinémies. *Rev Med Interne* 2008
3. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavarin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:911-5
4. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Anti-viral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis : a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 2006 ;54 :3696-706.
5. Zaja F, Russo D, Fuga G et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Haematologica* 1999;84:1157-8.

6. Zaja F, De Vita S, Russo D, et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2252-4.
7. Visentini M, Granata M, Veneziano ML et al. Efficacy of low-dose rituximab for mixed cryoglobulinemia. *Clin Immunol* 2007;125:30-3.
8. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis : where do we stand ? *Ann Rheum Dis* 2008 ;67 :283-7.
9. Braun A, Neumann T, Oelzner Pet al. Cryoglobulinemia type III with severe neuropathy and immune complex glomerulonephritis: remission after plasmapheresis and rituximab. *Rheumatol Int.* 2008;28;503-6.
10. Chu D, Stevens M, Gladstone DE. Severe, refractory, non malignant type I cryoglobulinemia treated with alemtuzumab. *Rheumatol Int.* 2007;27:1173-5.