

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Pronostic des vascularites cryoglobulinémiques mixtes essentielles ou associées à une connectivite après un traitement d'induction de la rémission par rituximab.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Formation

**par Claire POGGI**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur **Eric HACHULLA**

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur **Benjamin TERRIER**

Monsieur le Docteur **Emmanuel LEDOULT**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur **Thomas QUEMENEUR**

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Abréviations

<b>CryoVas</b>	Vascularite cryoglobulinémique
<b>CryoVas NI</b>	Vascularite cryoglobulinémique non infectieuse
<b>CS</b>	corticostéroïdes
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>ME-CTD-CryoVas</b>	Vascularite cryoglobulinémique mixte essentielle ou secondaire à une maladie auto-immune
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>PATIENTS ET METHODES :</b> .....	6
METHODOLOGIE .....	6
PATIENTS ET DONNEES .....	6
CRITERES DE JUGEMENT : .....	7
STATISTIQUES : .....	8
<b>RESULTATS :</b> .....	9
DONNEES GENERALES .....	9
CARACTERISTIQUES DE LA CRYOVAS LORS DE LA POUSSEE QUALIFIANTE .....	10
SUIVI INITIAL .....	13
SUIVI A LONG TERME .....	13
RECHUTE : INCIDENCE ET FACTEURS ASSOCIES .....	14
TOLERANCE ET COMPLICATIONS A LONG TERME .....	17
<b>DISCUSSION :</b> .....	19
RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	19
INCIDENCE DES RECHUTES .....	19
FACTEURS DE RISQUES DE RECHUTE : .....	20
ÉVALUATION DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN : EFFICACITE ET TOLERANCE .....	21
LIMITES ET FORCES .....	23
<b>CONCLUSION :</b> .....	23
<b>ARTICLE PRESENTE EN VERSION ANGLAISE</b> .....	24
<b>REFERENCES :</b> .....	48

## **Introduction**

La vascularite cryoglobulinémique (CryoVas) est une vascularite systémique liée à des dépôts de complexes immuns qui touche les vaisseaux de petit calibre (1). Son expression est essentiellement cutanée, rénale, articulaire ou neurologique(1). Elle se définit par la présence d'une cryoglobuline. La cryoglobuline est une immunoglobuline (Ig) circulante qui précipite à une température inférieure à 37°C, se dissout à nouveau à l'augmentation des températures (1,2). On distingue plusieurs types de cryoglobuline selon la classification de Brouet (3). Le type I est lié à la présence d'une Ig monoclonale alors que les types II et III associent 2 types d'Ig et sont qualifiées de mixtes. La cryoglobuline de type II est le plus souvent composée d'IgM Kappa monoclonale et d'Ig polyclonales (IgG ou IgA) et le type III d'IgM et d'IgG polyclonales. Les cryoglobulinémies mixtes peuvent être secondaires à une infection, et sont alors le plus souvent associées au virus de l'hépatite C (VHC). Les CryoVas non infectieuses (CryoVas NI) sont liées aux hémopathies lymphoïdes B ou aux pathologies auto-immunes en particulier le syndrome de Sjögren. Les CryoVas sont qualifiées de mixtes essentielles lorsqu'aucune étiologie sous-jacente n'est retrouvée (1,2).

Le traitement et le pronostic des CryoVas diffèrent selon l'étiologie. Le pronostic des vascularites associées au VHC dépend essentiellement du contrôle virologique (4–6). L'association rituximab (RTX) et corticoïdes (CS) semble être le traitement le plus efficace pour induire la rémission clinique complète des CryoVas NI mais s'accompagne d'une augmentation du risque infectieux (7,8). Le RTX est actuellement envisagé comme traitement de première ligne des CryoVas NI (9). Le risque de rechute des CryoVas NI au décours du traitement d'induction de la rémission n'a que rarement été étudié (10). L'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien de la rémission ne sont à ce jour pas déterminés (9).

Nous avons donc cherché à identifier le risque de rechute des patients atteints de CryoVas mixtes essentielles ou secondaires à une connectivite (ME-CTD-CryoVas) en rémission clinique après avoir été traités par RTX-CS. Dans un second temps, nous avons souhaité

décrire les morbidités associées à la vascularite et aux traitements.

## **Patients et méthodes :**

### **Méthodologie**

Cette étude multicentrique rétrospective a été menée en France de Septembre 2022 à Avril 2023. Les cas ont été identifiés après un appel à observation relayé par le Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV), la Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI2R) et la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT). Les données ont été recueillies à partir des dossiers informatisés des patients à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé. L'étude a été réalisée conformément aux normes éthiques de la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le conseil d'examen institutionnel.

### **Patients et données**

Les patients de plus de 18 ans avec ME-CTD-CryoVas en rémission après un traitement par RTX-CS administré entre Janvier 2010 et Mars 2022 ont été inclus. La rémission clinique était définie par une disparition des signes cutanés (absence de purpura, cicatrisation des ulcères), neurologiques (stabilisation ou amélioration clinique et/ou électrophysiologique), rénaux (réduction de la protéinurie avec un taux inférieur à 0,5 g/jour et/ou disparition de l'hématurie et/ou amélioration de la fonction rénale d'au moins 20% par rapport à la valeur de base) et articulaires (absence d'arthralgies et d'arthrite) (7).

Les patients suivis moins d'un an, réfractaires au traitement par RTX-CS, présentant une infection à VHB, VHC, VIH et/ou une hémopathie maligne (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, myélome, lymphome B non hodgkinien) identifiée avant ou lors de la poussée de CryoVas étaient exclus.

Au diagnostic de la CryoVas, les données suivantes étaient recueillies : données

démographiques, date de diagnostic, type d'atteinte d'organe, confirmation histologique, traitement, existence d'une connectivite et d'une gammopathie monoclonale.

Lors de la poussée qualifiante (Pq) (définie par la première poussée de CryoVas traitée par RTX-CS entre Janvier 2010 et Mars 2022), les paramètres suivants étaient renseignés : traitements immunosuppresseurs et nombre de poussées de CryoVas avant la Pq; type d'atteinte d'organe, taux de cryoglobuline, de C-Réactive protéine (CRP), dosage du complément (C3, C4, CH50), nombre de CD19, créatinine, taux de gammaglobulines et traitement (schéma d'administration du RTX, bolus de Methylprednisolone, dose initiale de CS et nombre d'échanges plasmatiques).

Au cours du suivi, étaient renseignés : date de rémission clinique et immunologique (absence de cryoglobuline et/ou normalisation du taux de C4 plasmatique), rechute, complications infectieuse (infections sévères définies par une infection ayant justifiée d'une hospitalisation et/ou d'une antibiothérapie IV, ou ayant entraîné la mort) et cardiovasculaire, diagnostic d'un cancer ou d'une hémopathie, décès.

A M6, à la rechute et au dernier suivi, les données suivantes étaient renseignées : type d'atteinte d'organe si activité de la CryoVas, dosage de CS présence d'un immunosuppresseur, taux de cryoglobuline, de CRP, dosage du complément (C3, C4, CH50), nombre de CD19, créatinine, taux de gammaglobulines.

### **Critères de jugement :**

Notre objectif principal était de déterminer le risque de rechute de ME-CTD-CryoVas, après un traitement de première ligne associant RTX-CS et de déterminer les facteurs de risque de rechute. La rechute était définie comme la réapparition de symptômes liés à la cryoglobulinémie, à savoir, une atteinte cutanée (purpura ou ulcères distaux), une atteinte neurologique périphérique (aggravation clinique et/ou électrophysiologique lors de 2 examens successifs), une atteinte articulaire (arthralgie ou arthrite) et/ou une atteinte

rénale (apparition ou aggravation d'une hématurie, d'une protéinurie ou élévation de la créatinine), le tout justifiant une augmentation des posologies de corticoïdes et/ou l'ajout d'un immunosuppresseur.

Les objectifs secondaires étaient de décrire la rechute, d'évaluer le risque infectieux, cardiovasculaire et néoplasique, d'évaluer l'efficacité des traitements sur la réponse clinique, notamment rénale, et immunologique.

### **Statistiques :**

Les variables catégorielles ont été exprimées en termes de fréquence (pourcentage). Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de distribution Gaussienne, par la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) dans le cas contraire. L'incidence cumulée de la rechute a été estimée par la méthode de Kaplan Meier (seuls 2 patients sans rechute sont décédés et ont été censurés). Les facteurs de risque de rechute ont été identifiés par un modèle à risques proportionnels de Cox. Les Hazard Ratio et leurs intervalles de confiance à 95% sont exprimés comme taille d'effet. Certains facteurs tels que la corticothérapie, le traitement d'entretien et la lymphopénie ont été analysés à 6 mois de la poussée qualifiante (analyse par landmark). L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par les résidus de Schoenfeld. Les paramètres ne vérifiant pas l'hypothèse H0 ont été modélisés par des coefficients dépendant du temps. Leur effet a été étudié entre 0 et 18 mois après la landmark, puis au-delà de 18 mois (soit à 2 ans de la poussée qualifiante). L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour chaque paramètre quantitatif à l'aide des résidus cumulés de Martingale. Le lien entre la survenue d'une réponse immunitaire sur la survenue d'une rechute a été analysé par un modèle de Cox temps-dépendant.

L'incidence cumulée d'infection sévère a été estimée par la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs de risque d'infection ont été identifiés par un modèle à risques proportionnels de Cox. Le lien entre la survenue d'une rechute sur la survenue d'une infection sévère a été

analysé par un modèle de Cox temps-dépendant.

Les tests statistiques ont été effectués selon le risque  $\alpha$  bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

## **Résultats :**

### **Données générales**

Les caractéristiques des patients sont dans le Tableau 1. Soixante-trois patients dont 49 femmes (77,8%) ont été inclus. L'âge médian était de 61 ans (48 ; 66). Les patients présentaient des antécédents d'hypertension artérielle dans 39,7% (n=25) et de tabagisme dans 31,7% (n=20) des cas. La CryoVas était histologiquement prouvée chez 2 patients sur 3 (n=42). La cryoglobuline était essentiellement de type II (86%, 49/57) constituée dans 9 cas sur 10 d'IgM Kappa (44/49). La CryoVas était associée à une connectivite chez 43 patients (68,3%) (syndrome de Gougerot-Sjögren n=39, lupus érythémateux systémique n=6, sclérodermie n=4).

Lors de la Pq, la CryoVas était diagnostiquée de novo dans 43 cas (68,3 %). Parmi les 20 autres patients, 11 avaient présenté 1 poussée, cinq, 2 poussées, trois, 3 poussées et un, 5 poussées. La Pq survenait 16 mois (3,75 ; 48,25) après le diagnostic de CryoVas lorsqu'elle n'était pas inaugurale, à un âge médian de 62 ans (52 ; 68). Des immunosuppresseurs avaient déjà été utilisés chez 11 patients (cyclophosphamide seul n=3, cyclophosphamide et chloraminophène n=1, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil n=1, RTX n=1, mycophénolate mofétil seul n=1, infliximab n=1, aziathioprine n=1, colchicine n=1, plaquenil n=1).

Tableau 1 – Données générales

	<b>Patients (n=63)</b>
<b>Caractéristiques épidémiologiques :</b>	
Age au diagnostic (ans)	61 (48 ; 66)
Sexe féminin	49 (77,8)
Diabète	4 (6,3)
Hypertension artérielle	25 (39,7)
Dyslipidémie	10 (15,9)
Exposition au tabac	20 (31,7)
BPCO	2 (3,2)
<b>Caractéristiques de la vascularite :</b>	
Histologiquement prouvée	40 (63,5)
Cryoglobulinémie type 2	49 (86)
Gammopathie monoclonale	23 (53,5)
Connectivites	43 (68,3)
Syndrome de Sjögren	39 (90,7)
Lupus érythémateux systémique	6 (14)
Diagnostic de novo à la Pq	43 (68,3)
<b>Exposition antérieure aux immunosuppresseurs</b>	<b>11 (52,4)</b>
Cyclophosphamide	5 (45)
Autre	8 (73)

Les données sont exprimées sous forme de nombre (pourcentage) ou médiane (Q1 ; Q3).

BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique, Pq : Poussée qualifiante.

### Caractéristiques de la CryoVas lors de la poussée qualifiante

Les caractéristiques de la Pq de CryoVas sont résumées dans le tableau 2. Sur les 63 patients, 41 (65,1%) avaient une atteinte cutanée, s'exprimant majoritairement par un purpura (37 patients). Trente-quatre patients avaient une atteinte neurologique (54%) avec atteinte motrice chez 20 d'entre eux. La neuropathie était prouvée par un électro-neuro-myogramme dans près de 80% des cas. Trente patients (47,6%) avaient une atteinte rénale, se manifestant par une insuffisance rénale aiguë (24 patients) avec créatininémie médiane à 123  $\mu\text{mol/L}$  (105,0 ; 205,0), une hématurie dans 90% des cas, et une protéinurie médiane à 2,2 g/jour (1,4 ; 4,5). Une biopsie rénale confirmait la CryoVas chez 27 patients (90%). Vingt-neuf patients avaient une atteinte articulaire (46%). Les atteintes cardiaques (n=8), digestives (n=3) et pulmonaires (n=2) étaient plus rares.

La cryoglobulinémie médiane était de 0,6 g/L (0,1 ; 1,0). La fraction C4 du complément était

effondrée avec une médiane de 0 g/L (0,0 ; 0,1), alors que le C3 était dosé autour de 0,8 g/L (0,6 ;1,0). Il y avait un syndrome inflammatoire pour un tiers des patients (n=25). La CRP médiane était de 5,0 mg/L (2,0 ; 56,0).

Le RTX a été utilisé à 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines chez 53 patients (84,1%) et en 2 injections d'1g à 15 jours d'intervalle chez 10 patients (15,9%). Dix-neuf patients ont reçu des boli de Methylprednisolone. Le nombre médian de boli était de 3 (3 ; 3). La posologie initiale de CS per os était de 60 mg/j (15 ; 60). Enfin, 6 patients ont justifié d'échanges plasmatiques à hauteur de 9 séances (5 ; 13).

Tableau 2 – Caractéristiques de la CryoVas lors de la poussée qualifiante

	<b>Patients(n=63)</b>
<b>Age (années)</b>	62 (52,0 ; 68,0)
<b>Types de manifestations :</b>	
Signes généraux	22 (34,9)
Articulaires	29 (46)
Cutanées	41 (65,1)
Purpura	37 (90,2)
Ulcères	4 (9,7)
Autre	6 (14,6)
Rénales	30 (47,6)
Créatinine (µmol/L)	123 (105,0 ; 205,0)
Hématurie	27 (90)
Protéinurie/24H (g/j)	2,2 (1,4 ; 4,5)
Atteinte histologiquement prouvée	27 (90)
Neurologiques	34 (54)
Déficit moteur	20 (59)
EMG compatible	27 (79)
Cardiaques	8 (12,7)
Digestives	3 (4,8)
Pulmonaires	2 (3,2)
<b>Données biologiques :</b>	
Cryoglobuline (g/L)	0,6 (0,1 ; 1,0)
C3 (g/L)	0,8 (0,6 ; 1,1)
C4 (g/L)	0,0 (0,0 ; 0,1)
CRP (mg/L)	5,0 (2,0 ; 56,0)
<b>Traitement :</b>	
Rituximab 1g J1-J15	10 (15,9)
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /semaine pendant 4 semaines	53 (84,1)
Bolus de Methylprednisolone	
Nombre de patients	19 (30,2)
Dose cumulée (g)	3 (3,0 ; 3,0)
Posologie corticoïdes (mg/jour)	60,0 (15,0 ; 60,0)
Échanges plasmatiques	
Nombre de patients	6 (9,5)
Nombre d'échanges/patient	9 (5,0 ; 13,0)
<b>Réponse au traitement</b>	
Délai de réponse clinique (jours)	123.0 (92.0 ; 181.0)
Réponse immunologique	41 (65)
Délai de réponse immunologique (jours)	488.0 (272.0 ; 974.0)
Traitement d'entretien	25 (39,7)
Délai de repopulation lymphocytaire (jours)	426 (335 ; 911)

Les données sont exprimées sous forme de nombre (pourcentage) ou médiane (Q1 ; Q3).  
EMG : Electroneuromyogramme,

## Suivi initial

Le suivi est décrit dans le tableau 2. La réponse clinique complète était obtenue en 123 jours (92 ; 181). La réponse immunologique était atteinte pour 41 patients (65%) dans un délai de 488 jours (272 ; 974). A M6, la cryoglobuline était négative chez 32 patients, la fraction C4 du complément était à 0,1 g/L (0,0 ; 0,1), le taux de lymphocytes CD19+ était négatif pour 27/41 patients (51,2%). La créatinine était à 82 µmol/L (71 ; 95). Les gammaglobulines étaient inférieures à 6 g/L pour 9 patients sur 38 (23,7%), le taux médian de gammaglobulines était à 7,6 g/L (6,2 ; 9,6).

Vingt-cinq patients (39,7%) ont bénéficié d'un traitement d'entretien. L'azathioprine (2mg/kg/jour) était utilisée dans 1 cas, le belimumab (10mg/kg/mois) dans 1 cas et le RTX dans 23 cas. Parmi ces 23 patients, 20 ont reçu des injections à 500 mg tous les six mois, 2 à 1 g tous les 6 mois, et 1 à 375 mg/m<sup>2</sup> tous les deux mois. La durée médiane du traitement d'entretien était de 11,5 mois (6 ; 18,5).

Une repopulation lymphocytaire CD19+ était observée chez 37 patients sur 48 (77,1%) (données manquantes pour 15 patients), dans un délai médian de 426 jours (335 ; 911) après traitement de la Pq.

## Suivi à long terme

Les données d'évolution sont résumées dans le tableau 3. Le suivi médian est de 58 mois (33 ; 88). La rechute survenait chez 39 patients (61,9%) dans un délai médian de 42 mois (23 ; 65) après la Pq. La rechute touchait les mêmes organes que ceux initialement impliqués dans 56,1% des cas. Les rechutes intéressaient le rein dans 14 cas (35,9%) dont 3 « de novo », la peau dans 25 (64,1%), les articulations dans 11 cas (28,2%), le système nerveux dans 11 (28,2%), d'autre organes dans 4 cas (10,3%). Lors de la rechute, la posologie de CS était de 3,8 mg/jour (0-6), 6 patients (15,8%) étaient encore traités par immunosuppresseur (RTX n=5, bélimumab n=1). La cryoglobulinémie médiane était à 0,2

g/L (0,0-0,8), le compartiment lymphocytaire CD19+ était déplété pour 6/30 patients (20%), le nombre médian de CD19 pour les 24 autres patients était de 41/mm<sup>3</sup> (9 ; 100).

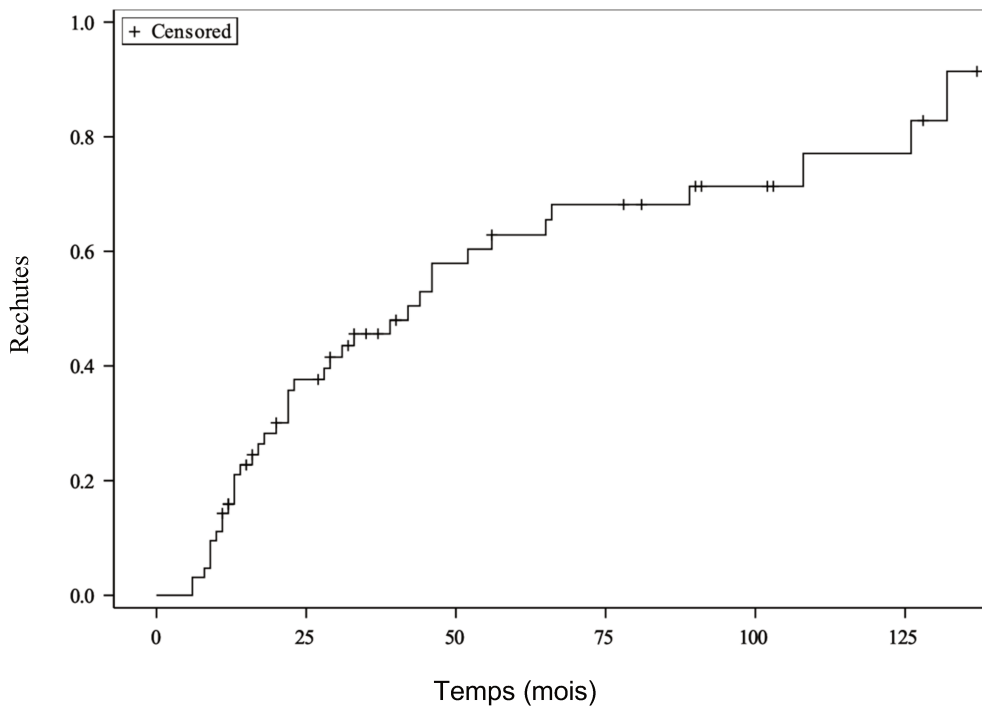
Tableau 3 – Caractéristiques de la rechute

	<b>Patients (n=39)</b>
<b>Durée de suivi (mois)</b>	58 (33 ; 88)
<b>Survie sans rechute (mois)</b>	42 (23 ; 65)
<b>Nombre de rechutes,</b>	39 (61,9)
<b>Types de manifestations à la rechute :</b>	
Articulaires	11 (28,2)
Cutanées	25 (64,1)
Rénales	14 (35,9)
Neurologiques	11 (28,2)
Cardiaques	0
Digestives	2 (5,1)
Pulmonaires	0
<b>Taux de cryoglobuline (g/L)</b>	0,2 (0,0 ; 0,8)
<b>Immunosuppression :</b>	
Lymphopénie B	6 (20)
Immunosuppresseurs en cours	6 (15,8)
Posologie corticoïdes (mg/j)	3,8 (0 ; 6)

Les données sont exprimées sous forme de nombre (pourcentage) ou médiane (Q1-Q3).

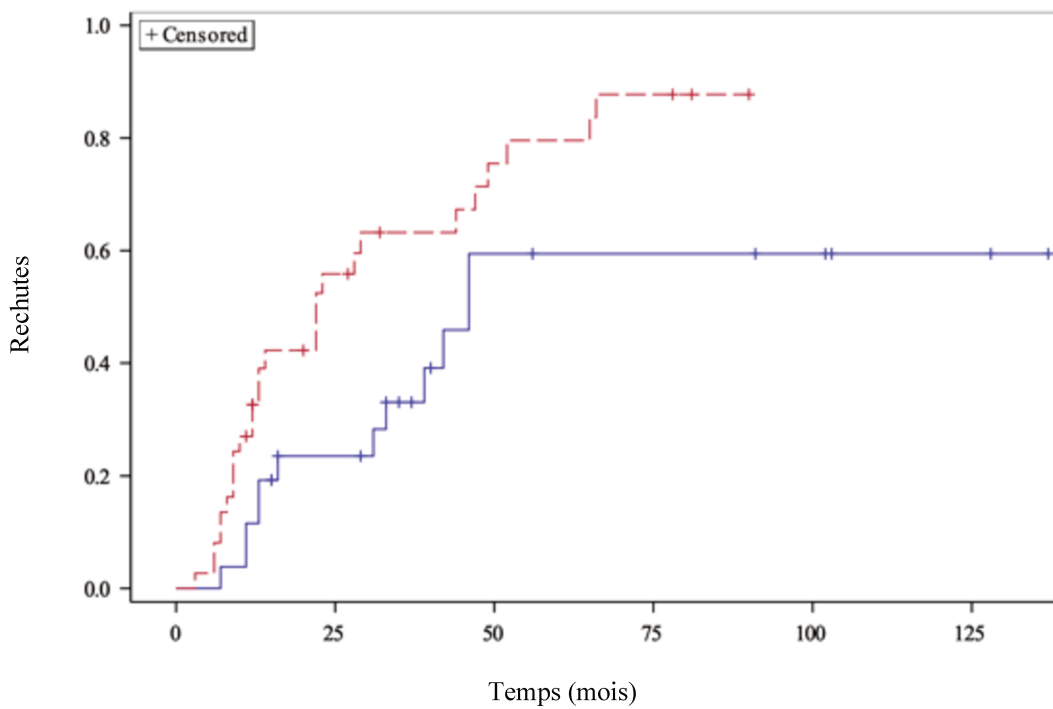
### Rechute : incidence et facteurs associés

L'incidence des rechutes est représentée sur la Figure 1. Elle était de 37,6% à 2 ans, 45,7% à 3 ans.

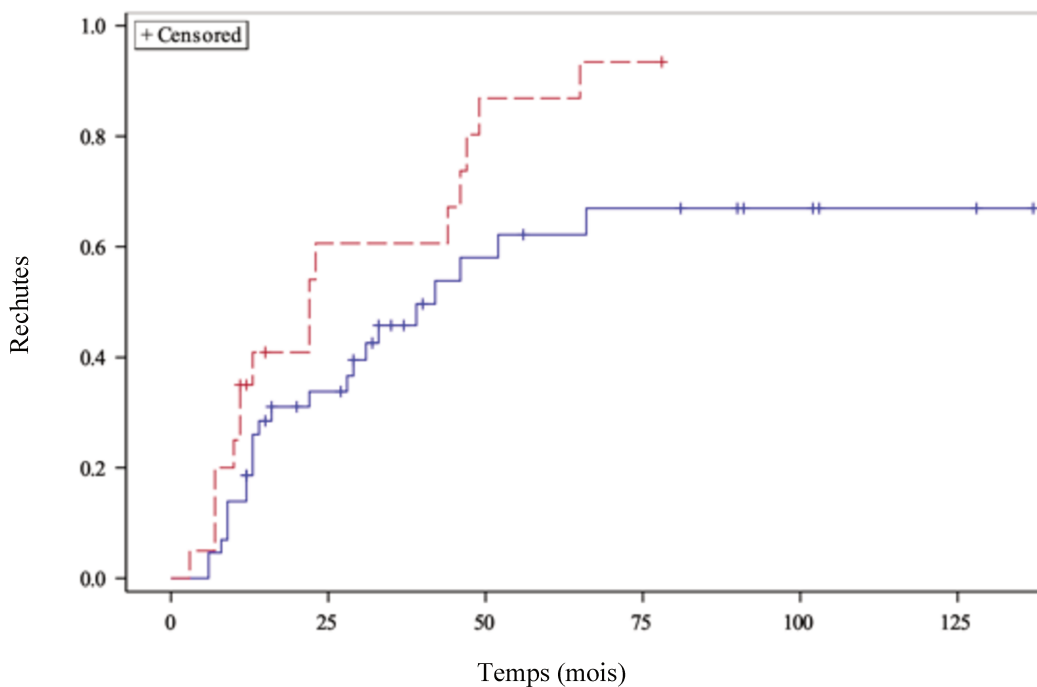


**Figure 1. Incidence cumulée de la rechute en fonction du temps en mois.**

Les facteurs présents à la Pq associés à la rechute étaient la présence de purpura (HR 2,2 (1,1 ; 4,4),  $p = 0,002$ ), et l'existence de poussées antérieures de CryoVas (HR 1,9 (1,0 ; 3,7),  $p = 0,04$ ) (Figure 2a, 2b). Le sexe, l'atteinte rénale, la protéinurie ( $>2$  g/24h), les modalités d'administration du traitement d'attaque par RTX et le fait d'avoir une connectivite n'étaient pas associés au risque de rechute.



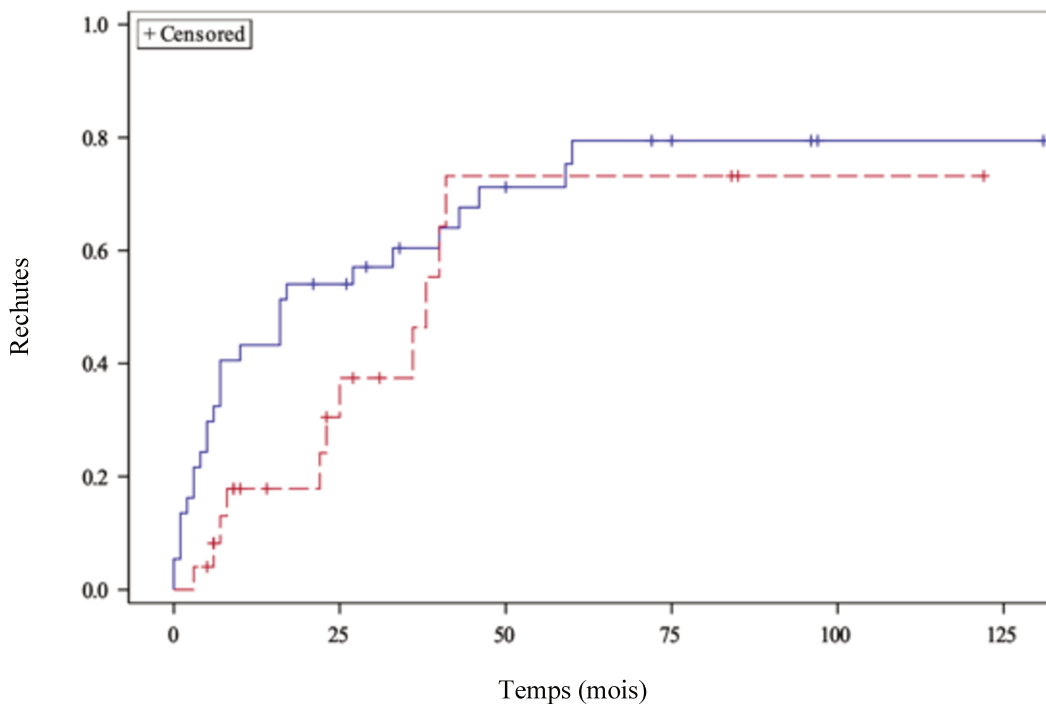
**Figure 2a. Incidence de la rechute selon la présence (courbe rouge) ou l'absence (courbe bleue) de purpura.**



**Figure 2b. Incidence de la rechute selon l'absence (courbe bleue) ou la présence (courbe rouge) d'au moins une poussée antérieure.**

Au cours du suivi, le traitement d'entretien n'apparaissait pas significativement protecteur de la rechute (HR : 0.57 (0.29–1,12),  $p = 0.10$ ). L'utilisation d'un traitement d'entretien était en

revanche associé à une diminution des rechutes sur la période de 6 à 24 mois après la Pq (HR : 0,27 (0,09 ; 0,78),  $p = 0,015$ ) mais ne l'était plus par la suite (HR : 1,97 (0,68 ; 5,67),  $p = 0,21$ ) (Figure 2c).



**Figure 2c. Incidence de la rechute selon la présence (courbe rouge) ou l'absence (courbe bleue) d'un traitement d'entretien à partir de M6.**

La réponse immunologique n'était pas significativement associée au risque de rechute (HR : 0,6 (0,3-1,7),  $p = 0,13$ ). Sur 25 patients n'ayant pas obtenu de réponse immunologique, 84% ( $n = 21$ ) ont présenté une rechute. A contrario, sur 36 patients ayant atteint la réponse immunologique, seuls 17 (47,2%) ont présenté une rechute. La lymphopénie à M6, un traitement par CS à M6 (à une dose supérieure à 7,5 mg/jour) n'étaient pas associés au risque de rechute.

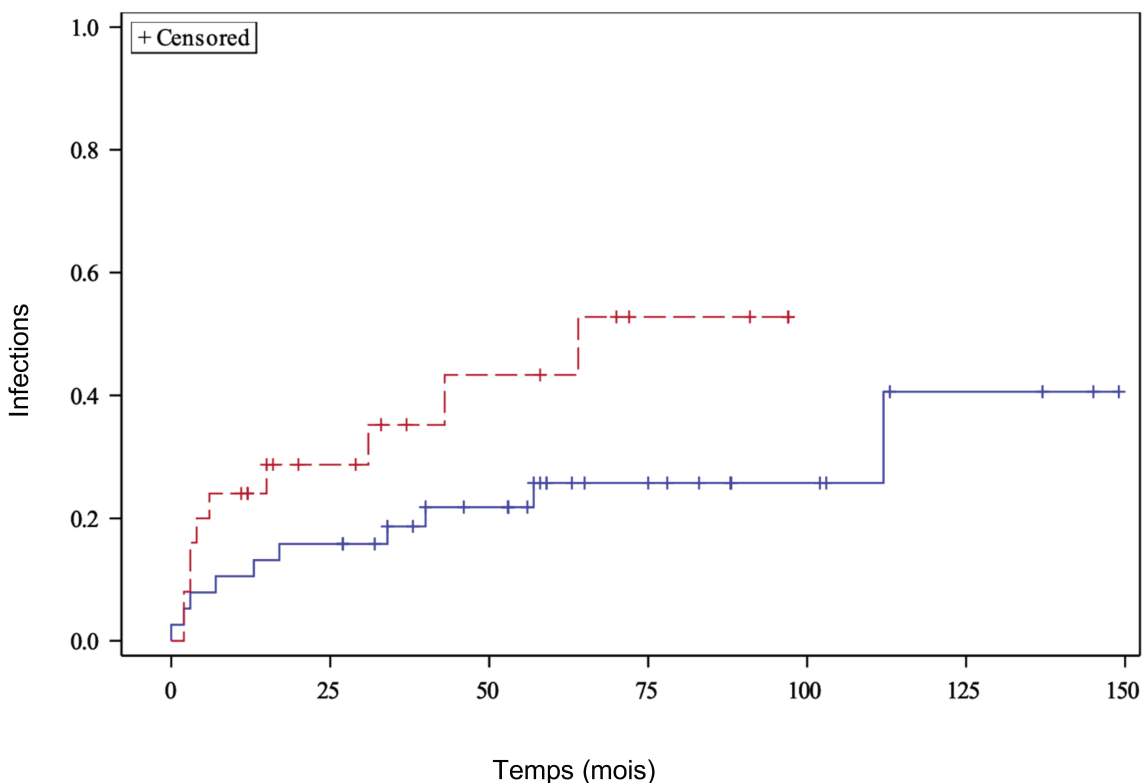
En analyse multivariée, le purpura, les antécédents de poussée et le traitement d'entretien n'apparaissent pas associés à la rechute.

### **Tolérance et complications à long terme**

Les complications infectieuses survenaient chez 20 patients (31,7%) (Figure 3). Le nombre

médian d'infection sévère était de 2 (1 ; 2). La posologie médiane de CS à la survenue de l'infection était de 12,5 mg/j (5,0 ; 40,0). Huit patients présentaient une hypogammaglobulinémie < 7,5 g/L et 14 recevaient un immunosuppresseur lors de l'infection.

L'incidence des infections était de 21% à 2 ans, 32,4% à 5 ans, 48,7% à 10 ans. L'âge, l'atteinte rénale, le fait d'avoir eu des poussées antérieures n'étaient pas associés à la survenue d'infections sévères. En revanche, le traitement d'entretien tendait à y être associé (HR : 2,25 (0,90-5,59),  $p = 0,08$ ) de manière non significative. De même, dans une analyse temps-dépendant, nous observons que la survenue d'une rechute semble augmenter le risque de survenue d'infection sévère sans pour autant être au seuil de la significativité (HR : 3,6 (0,8-15,6),  $p = 0,08$ ).



**Figure 3. Incidence des infections sévères en fonction de la présence (courbe rouge) ou de l'absence (courbe bleue) du traitement d'entretien.**

Les complications cardio-vasculaires étaient répertoriées à 7 reprises : 3 ischémies aiguës

de membre ayant nécessité un geste de revascularisation, une thrombophlébite sur cathéter de dialyse, 1 embolie pulmonaire bilatérale, un accident vasculaire cérébral, un œdème aigu pulmonaire sur poussée hypertensive. On compte 8 complications tumorales, dont 2 cancers du sein à 9 et 39 mois de la Pq, 1 cancer digestif à 75 mois, 1 carcinome urothélial de vessie à 19 mois, 2 carcinomes basocellulaires à 12 et 135 mois, et 2 hémopathies prolifératives de type lymphome à grandes cellules B à 4 et 60 mois. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance rénale terminale. Deux patients voient leur créatinine doubler à la fin du suivi. On observait 4 décès, dont 2 secondaires à un sepsis à 12 et 34 mois de la Pq, 1 d'une complication hémorragique sur hépatopathie chronique à 41 mois de la Pq et 1 d'étiologie non renseignée à 121 mois.

## **Discussion :**

### **Résumé des principaux résultats**

Nous avons pu identifier 63 patients traités par RTX et CS en raison d'une ME-CTD-CryoVas. Dans cette cohorte, les éléments suivants sont mis en évidence : 1) l'incidence des rechutes des CryoVas était élevée, chiffrée à 37,6% à 2 ans et 45,7% à 3 ans ; 2) la présence d'un purpura et les antécédents de poussée de vascularite lors de la poussée constituent des facteurs de risque de rechute ; 3) la mise en place d'un traitement d'entretien s'associe à une diminution des rechutes survenant dans les 24 premiers mois suivant la Pq mais ce bénéfice n'est plus retrouvé au-delà de 24 mois ; 4) les principales complications sur l'ensemble du suivi sont infectieuses.

### **Incidence des rechutes**

Dans notre étude, le taux de rechute était de 61,9% pour un suivi médian de 58 mois, l'incidence des rechutes était de 15,9% à 1 an, de 37,6% à 2 ans et de 45,7% à 3 ans. Dans les études antérieures, le taux de rechute des CryoVas NI de type II ou III est estimé entre

23% et 60 % avec un suivi allant de 12 mois à 13,2 ans (4,8,10–13). Dans le travail de Terrier et al.(10), dédié à l'identification des facteurs de risque de rechute, l'incidence des rechutes à 1 an est de 28%, plus élevée que dans notre travail. Notre population se différencie de ces précédentes cohortes par les traitements, les manifestations et l'étiologie des CryoVas. Tous nos patients devaient en effet avoir reçu un traitement par RTX contre 17 % dans l'étude CryoVas (10). Le RTX en traitement d'induction de la rémission d'une CryoVas diminue les rechutes par rapport à un traitement CS seul (10). Pour étudier le risque de rechute, il nous semblait donc important que les patients aient reçu un traitement d'induction actuel et de manière homogène. La sélection de patients traités par RTX explique possiblement la plus grande fréquence des atteintes sévères dans notre cohorte. En effet, si les atteintes cutanées restent prédominantes, elles semblent moins fréquentes que dans les autres cohortes (65% contre 83 à 91%) alors que les atteintes rénales sont plus nombreuses (47% contre 30 à 36%) (7,8,10). Les étiologies sont, elles aussi, différentes des autres séries. Si les CryoVas sont fréquemment en lien avec à une prolifération lymphocytaire B clonale, cette dernière ne s'exprime pas toujours (14). Dans les précédentes études, les patients avec Cryovas secondaire à une hémopathie « révélée » représentent 12 à 35% des cohortes (7,10,15). En cas d'hémopathie « révélée », les traitements, le risque de rechute et les complications ne sont probablement pas comparables à ceux rencontrés au cours d'une CryoVas secondaire à une maladie auto-immune ou idiopathique. C'est pour ces raisons que nous avons choisi d'exclure les CryoVas secondaires à une hémopathie « révélée » afin d'étudier une population homogène en termes de stratégies thérapeutiques et de niveaux de sévérité.

### **Facteurs de risques de rechute :**

Les facteurs de risque de rechute retrouvés chez nos patients étaient, lors de la poussée, l'existence d'un purpura ou de poussées antérieures de CryoVas, lors du suivi l'absence de traitement d'entretien. A notre connaissance, le risque de rechute a été exploré uniquement

dans la cohorte CryoVas. Les principales différences de notre population avec cette cohorte sont les suivantes (7) : l'ensemble des patients étaient en rémission clinique complète suite à un traitement par RTX (17% dans la cohorte CryoVas); l'absence d'hémopathie « révélée » (26% dans la cohorte CryoVas); l'étude du risque de rechute au long terme. Comme dans notre travail, Terrier et al. retrouvaient que le purpura était un facteur de risque de rechute. Les autres facteurs de risque cliniques mis en évidence dans leur étude (nécrose cutanée, arthralgies) n'ont pas été retrouvés dans notre travail. La survenue de nécrose cutanée était cependant rare dans notre cohorte. L'atteinte rénale, qui protège du risque de rechute dans d'autres pathologies auto-immunes (16) et la protéinurie qui pourrait modifier la pharmacocinétique du RTX ne modifient pas le pronostic de nos CryoVas (17). Lors du suivi, nous avons montré que la réponse immunologique après RTX tend à être protectrice de la rechute. Terrier et al. avaient déjà mis en évidence une association entre l'absence de réponse immunologique et les rechutes. Il est possible que notre étude manque de puissance pour confirmer de manière significative ce résultat. La lymphopénie B et le maintien des CS à plus de 7,5 mg/jour à 6 mois du RTX n'étaient pas protecteurs d'une rechute.

### **Évaluation du traitement d'entretien : efficacité et tolérance**

Enfin, les données concernant le traitement d'entretien de la rémission, son efficacité et sa tolérance sont rares (15,18,19). Dans notre travail, la mise en place d'un traitement d'entretien s'associait à une diminution des rechutes survenant dans les 24 premiers mois après la poussée, mais ce bénéfice n'était plus retrouvé au-delà de 24 mois. Le traitement d'entretien semble donc décaler la rechute dans le temps. C'est, à notre connaissance, la première étude de cohorte démontrant le bénéfice de cette stratégie au cours des CryoVas. Ce traitement a fréquemment reposé sur le RTX selon un schéma d'administration correspondant le plus souvent à celui de l'étude MAINRITSAN (RTX en traitement d'entretien de la rémission au cours des vascularites associées aux ANCA) (20) avec une posologie de

500 mg par 6 mois et une durée médiane de 18 mois.

Dans notre étude, la principale complication au cours du suivi est le risque d'infection sévère. L'utilisation du RTX s'accompagne au cours des CryoVas d'une augmentation du risque d'infection sévère (8,9,15) et, dans notre expérience, l'utilisation d'un traitement d'entretien tend à être associé aux complications infectieuses. Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas d'association entre l'âge, l'atteinte rénale ou le maintien des CS à plus de 7,5 mg par jour à 6 mois et la survenue d'infection sévère, alors qu'un âge de plus de 70 ans, un débit de filtration glomérulaire de moins de 60 mL/min et l'utilisation de la CS à posologies élevées ont été identifiés comme facteurs de risque d'une infection lors de l'utilisation du RTX en traitement d'attaque des CryoVas (15). Chez les patients à haut risque de rechute chez qui l'indication d'un traitement d'entretien est retenue, il apparaît donc indispensable de développer des stratégies alternatives afin de limiter ces effets indésirables. Plusieurs modalités de traitement ciblant le lymphocyte B pourraient être discutées : un traitement d'induction de la rémission des CryoVas par faible dose de RTX pourrait être aussi efficace et mieux toléré qu'un traitement conventionnel (21–23). Une diminution des posologies de RTX en entretien pourrait donc être évaluée ; l'ajout de Belimumab au décours du RTX a déjà été proposé au cours de Cryovas réfractaire (24,25). Cette stratégie (avec 6 mois de belimumab) est en cours d'évaluation sur l'obtention de la rémission des CryoVas NI (NCT04629144). Plus récemment, un nouvel agent ciblant le lymphocyte B, le lanalumab, a été évalué dans le syndrome de Gougerot-Sjogren évolutif (26). Enfin dans notre population sélectionnée, en rémission complète après RTX-CS, les autres complications de la CryoVas restent rares. D'une part, le pronostic rénal de nos patients reste bon comme cela a déjà été décrit (12,13). D'autre part, nous n'observons que deux lymphomes B à grandes cellules. En cas de risque de rechute faible, une stratégie reposant sur la surveillance et le traitement au coup par coup des poussées semble raisonnable.

## **Limites et forces**

Notre étude est rétrospective et l'effectif paraît faible. Le manque de puissance explique d'ailleurs probablement les résultats de notre analyse multivariée sur les facteurs de risque. Notre travail constitue cependant, à notre connaissance, la plus grande étude de patients en rémission clinique de leur CryoVas après RTX. Elle est constituée d'une population homogène en termes d'étiologie, de traitement, et de sévérité. C'est également la première étude de cohorte à s'intéresser au suivi au long cours après rémission ainsi qu'au traitement d'entretien.

## **Conclusion :**

Nos données suggèrent que les CryoVas NI mixtes essentielles ou associées à une maladie auto-immune se compliquent fréquemment de rechutes après obtention de la rémission par RTX-CS. Les facteurs de risque de rechute sont le purpura, le fait d'avoir déjà présenté des poussées et probablement l'absence de réponse immunologique. Le RTX en entretien permettrait de repousser les rechutes mais pourrait s'accompagner d'une augmentation du risque d'infection sévère. Une stratégie thérapeutique ciblant le lymphocyte B en traitement d'entretien mérite certainement d'être évaluée chez les patients atteints de CryoVas à risque élevé de rechute.

**Article présenté en version anglaise pour soumission à J Autoimmunity :**

## **Prognosis of essential mixed cryoglobulinemia and connective tissue disease-related cryoglobulinemia after rituximab-induced remission**

Claire Poggi<sup>a,b</sup>, Eric Hachulla<sup>a</sup>, Alexandre Karras<sup>c</sup>, Antoine Briantais<sup>d</sup>, Camille Ravaiau<sup>e</sup>, Pierre Gobert<sup>f</sup>, Alban Deroux<sup>g</sup>, Sarah Nicolas<sup>h</sup>, Hélène François<sup>i</sup>, Matthieu Groh<sup>j</sup>, Jonathan London<sup>k</sup>, Julien Campagne<sup>l</sup>, Jean-Sébastien Allain<sup>m</sup>, Emmanuelle Dernis<sup>n</sup>, Cécile-Audrey Durel<sup>o</sup>, Thomas Le Gallou<sup>p</sup>, Alexandre Curie<sup>q</sup>, Philippe Kerschen<sup>r</sup>, Noémie Gensous<sup>s</sup>, Anne-Hélène Reboux<sup>t</sup>, Hélène B  hal<sup>u</sup>, Benjamin Terrier<sup>v</sup>, Thomas Qu  m  neur<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Univ. Lille, INSERM U995, CHU Lille, Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Centre National de Référence Maladies Systémiques et Auto-Immunes Rares, European Reference Network on Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ReCONNECT), F-59000 Lille, France.

<sup>b</sup> Service de Néphrologie-Médecine Interne, Centre de Compétence Maladies Systémiques et Auto-Immunes Rares, CH Valenciennes, Valenciennes, France.

<sup>c</sup> Service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France ; Département de Médecine, Université de Paris, Paris, France.

<sup>d</sup> Service de Médecine Interne, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, CHU La Timone, Université d'Aix Marseille, Marseille, France.

<sup>e</sup> Service de Médecine Interne, CHU Angers, Angers, France

<sup>f</sup> Service de Médecine Interne, CH Carpentras, Carpentras, France

<sup>g</sup> Service de Médecine Interne, CHU Grenoble, Grenoble, France

<sup>h</sup> Service de Médecine Interne, CHU Tours, Tours, France

<sup>i</sup> Soins Intensifs Néphrologiques et Rein Aigu, Département de Néphrologie, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

<sup>j</sup> Centre National de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO), Service de Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes, France.

<sup>k</sup> Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon, Paris, France

<sup>l</sup> Service de Médecine Interne, Hôpitaux Privés de Metz, Metz, France.

<sup>m</sup> Service de Médecine Interne, CH Saint-Malo, Saint-Malo, France

<sup>n</sup> Service de Rhumatologie et Immunologie Clinique, CH Le Mans, Le Mans, France

<sup>o</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>p</sup> Service de Médecine Interne, CHU Rennes, Rennes, France

<sup>q</sup> Service de Médecine Interne, CH Evreux, Evreux, France

<sup>r</sup> Service de Neurologie, CH Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg

<sup>s</sup> Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>t</sup> Service de Néphrologie, CH, Sion, Suisse

<sup>u</sup> METRICS: Evaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, Université de Lille, CHU Lille, ULR 2694, 59000 Lille, France.

<sup>v</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, AP-HP.Centre, Université Paris Cité, Paris, France; Université Paris-Cité, F-75006, Paris, France.

Corresponding author: Claire Poggi, [claire.poggi@icloud.com](mailto:claire.poggi@icloud.com)

Résidence Cormontaigne, Bât D3, 102 rue des stations, 59800 LILLE

## ***Abstract***

**Introduction:** The treatment and prognosis of cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas) depend on etiology. Rituximab (RTX) and corticosteroids (CS) are the first line treatment for mixed essential (ME) CryoVas and connective tissue disease (CTD)-related CryoVas. The prognosis and long term outcomes of these forms of CryoVas are as yet unknown. The aim of this study was therefore to describe the risk of relapse and treatment-related morbidities in patients with ME and CTD-related CryoVas.

**Methods:** A retrospective study was conducted of 63 patients in remission of ME or CTD-related CryoVas after RTX-CS therapy, with a median follow-up time of 58 months (interquartile range, 33–88 months).

**Results:** Thirty-nine out of 63 patients (62%) had a relapse a median of 42 (23–65) months after the initial flare. The relapse incidence was 38% at 2 years and 46% at 3 years. The factors associated with relapse were purpura at the time of the qualifying flare (HR, 2.2; 95% confidence interval (CI), 1.1–4.4;  $p = 0.002$ ) and prior history of CryoVas flares (HR, 1.9; 95% CI, 1.0–3.7;  $p = 0.04$ ). Maintenance therapy was associated with a lower risk of relapse 6–24 months after the initial flare (HR, 0.27; 95% CI, 0.09–0.78;  $p = 0.02$ ), but not thereafter (HR, 2.0; 95% CI, 0.7–5.7;  $p = 0.21$ ). The most common form of maintenance therapy was 500 mg RTX every 6 months. The most frequent complication was infection, and maintenance RTX therapy was associated with a higher risk of severe infection (HR, 2.2; 95% CI, 0.9–5.6;  $p = 0.08$ ).

**Conclusion:** In this group of patients in RTX-CS remission of ME and CTD-related CryoVas, relapses were common and the risk of relapse was significantly associated with purpura during the qualifying flare and a prior history of relapse. Maintenance RTX was associated with a lower risk of relapse but was also associated with an increased risk of severe infection.

**Keywords:**

Vasculitis, Cryoglobulinemia, Autoimmune disease, Rituximab, Relapse, Remission maintenance

**Abbreviations:**

CryoVas: cryoglobulinemia vasculitis

ME CryoVas: mixed essential cryoglobulinemia vasculitis

CTD-related CryoVas: connective tissue disease-related cryoglobulinemia vasculitis

NI CryoVas: non-infectious cryoglobulinemia vasculitis

CS: corticosteroids

CRP: C-reactive protein

RTX : Rituximab

## 1 Introduction

Cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas) is a systemic small-vessel vasculitis due to immune complex deposition (1), with mainly cutaneous, renal, joint and neurological manifestations (1). It is defined by the presence of cryoglobulins, which are single or mixed immunoglobulins (Igs) that precipitate at temperatures below 37°C and redissolve when the temperature is increased (1,2). Cryoglobulins are classified in three types (3). Type I cryoglobulins are associated with the presence of monoclonal Igs, whereas type II and type III cryoglobulins are associated with the presence of two types of Igs and are described as “mixed”. Type II cryoglobulins consist most often of monoclonal IgM kappa and polyclonal Igs (IgG or IgA), and type III cryoglobulins, of polyclonal IgM and IgG. Mixed cryoglobulinemia can be caused by infection, most often by hepatitis C virus. Non-infectious CryoVas is associated with B-cell lymphoma and autoimmune disorders, in particular Sjögren syndrome. Cryoglobulinemia is described as mixed essential (ME) if no underlying cause is identified (1,2).

The treatment and prognosis of CryVas depend on etiology. In cases associated with hepatitis C infection, prognosis depends mainly on virological control (4–6). Rituximab (RTX) and corticosteroids (CS) seems to be the most effective treatment to induce complete clinical remission in patients with non-infectious CryoVas, but increase the risk of infection (7,8). Rituximab is considered the first line treatment for non-infectious CryoVas (9). The risk of relapse in patients with non-infectious CryoVas after remission induction has rarely been studied (10). The efficacy and tolerance of remission maintenance therapy have not be determined to date (9).

The aim of this study was therefore to determine the risk of relapse in patients in remission of ME or connective tissue-disease (CTD)-related CryoVas after RTX-CS treatment. The secondary objective was to described the morbidities associated with the disease and treatments.

## **2 Patients and methods**

### **2.1 Study design**

This retrospective multicenter study was conducted in France from September 2022 to April 2023. Cases were identified after a call for observations to the *Groupe Français d'Étude des Vasculaites* (French Vasculitis Research Group), the *Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares* (French Rare Autoimmune and Autoinflammatory Disease Network), and the *Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation* (French Language Nephrology Dialysis Transplantation Society). Data were collected from patient records using a standardized form. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review board.

### **2.2 Patients and data**

Patients older than 18 years with ME or CTD-related CryoVas were included if they were in remission following RTX-CS therapy administered between January 2019 and March 2022. Clinical remission was defined as disappearance of cutaneous, neurological, renal and joint manifestations: absence of purpura, healed ulcers, stable or improved clinical and/or electrophysiological parameters, proteinuria < 0.5 g/day and/or absence of hematuria and/or  $\geq 20\%$  improvement in renal function, and no joint pain or rheumatoid arthritis (7).

The exclusion criteria were follow-up < 1 year, RTX-CS-refractory disease, hepatitis B or C or HIV infection, blood cancer (Waldenström macroglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia, myeloma, non-Hodgkin lymphoma) before or during the CryoVas flare.

The variables at CryoVas diagnosis that were considered were the date, demographic characteristics, manifestations, histological confirmation, treatment, connective tissue disease and monoclonal gammopathy status.

The parameters considered during the qualifying flare (the first CryoVas flare treated by RTX-CS between January 2010 and March 2022) were immunosuppressive therapy and number of CryoVas flares before the qualifying flare, manifestations, cryoglobulin levels, CRP level, C3, C4 and CH50 complement levels, CD19 count, creatinine level, gamma globulin level, and treatment details (RTX doses and schedule, methylprednisolone pulses, initial dose of CS, number of plasma exchanges).

The follow-up data considered were the dates of clinical remission and of immunological remission (absence of cryoglobulins and/or normal serum C4 levels), relapse, severe infections (defined as infection requiring hospitalization and/or IV antibiotic treatment, and/or leading to death), cardiovascular complications, hematological disease or cancer diagnosis, death.

The parameters considered at 6-months' follow-up, at relapse and at last follow-up were the manifestations if active disease, CS doses, immunosuppressive therapy, cryoglobulin levels, CRP level, C3, C4 and CH50 complement levels, CD19 count, creatinine level, and gamma globulin levels.

### **2.3 Outcome measures**

The primary outcome measures were the risk of ME or CTD-related CryoVas relapse after initial RTX-CS-induced remission and the factors associated with the risk of relapse. Relapse was defined as the reappearance of cryoglobulinemia symptoms, namely, cutaneous manifestations (purpura, lower limb ulcers), peripheral neurological disorders (aggravation of clinical and/or electrophysiological parameters in successive examinations), joint symptoms

(joint pain or rheumatoid arthritis), and/or kidney disease (appearance of or increased hematuria or proteinuria, or elevated creatinine levels), requiring higher-dose CS therapy and/or an additional immunosuppressive agent.

The secondary objectives were to describe relapse characteristics and the risks of infection, cancer, and cardiovascular disease, to evaluate the effectiveness of treatment in terms of clinical response, notably the renal and immunological response.

## **2.4 Statistical analysis**

Categorical variables were expressed as frequency (percentage). Continuous variables were summarized as mean and standard deviation if they were normally distributed, and as median and interquartile range (IQR) if not. The cumulative relapse incidence was estimated using the Kaplan-Meier method with censoring at death (only two patients without relapse died during follow-up). Factors associated with the risk of relapse were identified using a Cox proportional hazards model, with hazard ratios (HRs) as measures of effect size and the associated 95% confidence intervals (95% CIs) as measures of uncertainty.

Some factors such as corticosteroid therapy, maintenance therapy and lymphocytopenia were analyzed 6 months after the qualifying flare (landmark analysis). The proportional risks assumption was tested using Schoenfeld residuals. Variables significantly associated with survival in univariate analysis were included as time-dependent covariates. Associations were tested from 0 to 18 months after the landmark, then after 18 months (i.e. 2 years after the qualifying flare). The linearity of the relationship with the log-hazard was verified for continuous covariates using martingale residuals. The association between immune response and relapse was analyzed using a time-dependent Cox model.

The cumulative incidence of severe infection was estimated using the Kaplan-Meier method. Factors associated with the risk of infection were identified using a Cox proportional hazards model. The association between relapse and severe infection was analyzed using a time-

dependent Cox model.

All statistical tests were two-sided and results were considered significant at  $p < 0.05$ . The analyses were performed using SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

### **3 Results**

#### **3.1 Patient characteristics**

Patient characteristics are summarized in Table 1. Sixty-three patients were included, of whom 49 (78%) were women. The median age was 61 (48–66) years. Forty percent of patients (25/63) had a history of hypertension and 32% ( $n = 20$ ) were or had been smokers. CryoVas was histologically confirmed in two thirds of cases ( $n = 40$ ). Eighty-six percent of patients (49/57) had type II cryoglobulinemia, involving IgM kappa in 90% of cases (44/49). Roughly two thirds of patients (43/63, 68%) had associated CTD (Sjögren syndrome,  $n = 39$ ; systemic lupus erythematosus,  $n = 6$ ; systemic sclerosis,  $n = 4$ ).

CryoVas was diagnosed at the time of the qualifying flare in 43 patients (68%). The 20 remaining patients had already had one ( $n = 11$ ), two ( $n = 5$ ), three ( $n = 3$ ) or five ( $n = 1$ ) flares prior to the qualifying flare. In these 20 patients, the qualifying flare occurred a median of 16 (4–48) months after CryoVas diagnosis, at a median age of 62 (52–68) years. Eleven patients (52%) had previously received immunosuppressive therapy (cyclophosphamide alone,  $n = 1$ ; cyclophosphamide and chlorambucil,  $n = 1$ ; cyclophosphamide and mycophenolate mofetil,  $n = 1$ ; RTX,  $n = 1$ ; mycophenolate mofetil alone,  $n = 1$ ; infliximab,  $n = 1$ ; azathioprine,  $n = 1$ ; colchicine,  $n = 1$ ; hydroxychloroquine,  $n = 1$ ).

#### **3.2 CryoVas characteristics at inclusion**

CryoVas characteristics at the time of the qualifying flare are summarized in Table 2. Forty-

one patients (65%) had skin manifestations, mainly purpura (37 patients). Thirty-four patients (54%) had neurological disease, with motor involvement in 20 cases, and with electromyographically confirmation in 27/34 cases. Thirty patients (48%) had renal involvement, consisting of acute kidney injury in 24 patients, with a median serum creatinine level of 123 (105–205)  $\mu\text{mol/L}$ , hematuria in 27/34 patients (90%), and a median proteinuria of 2.2 (1.4–4.5) g/day. CryoVas was confirmed by renal biopsy in 27 patients (90%). Twenty-nine patients (46%) had joint involvement. Cardiac ( $n = 8$ ), gastrointestinal ( $n = 3$ ) and pulmonary ( $n = 2$ ) involvement was rarer.

The median cryoglobulin level was 0.6 (0.1–1.0) g/L. Complement C4 levels were close to zero (median, 0 g/L; IQR, 0.0–0.1 g/L) while the median complement C3 level was 0.8 (0.6–1.0) g/L. One third of patients (25/63) had inflammation with a median CRP level of 5.0 (2.0–56) mg/L.

Rituximab was administered at 375 mg/m<sup>2</sup>/week for 4 weeks in 53 patients (84%) and as two 1 g injections 15 days apart in 10 patients (16%). Nineteen patients (30%) received methylprednisolone pulses (median, 3 pulses; IQR 3–3 pulses). The median initial oral CS dose was 60 (15–60) mg/day. Six patients (10%) received plasma exchange therapy (median, 9 exchanges; IQR, 5 – 14 exchanges).

### **3.3 Initial follow-up**

Short-term follow-up is summarized in Table 2. Complete clinical remission was achieved after a median of 123 (92–181) days. Immunological remission was achieved in 41 patients (65%) with a median delay of 488 (272–974) days. Six months after the qualifying flare, 32 patients had no detectable cryoglobulin, the median complement C4 level was 0.1 (0.0–0.1) g/L, and CD19+ lymphocytes were depleted in 27/41 patients (51%). The median serum creatinine level was 82 (71–95)  $\mu\text{mol/L}$ . Gamma globulin levels were less than 6 g/L in 9/38 patients (24%), with a median of 7.6 (6.2–9.6) g/L.

Twenty-five patients (40%) received maintenance therapy, either azathioprine (2 mg/kg/day;

n = 1), belimumab (10 mg/kg/month; n = 1), or RTX (n = 23), administered either as 500 mg injections every 6 months (n = 20), 1 g injections every 6 months (n = 2) or 375 mg/m<sup>2</sup> every two months (n = 1). The median duration of maintenance therapy was 11.5 (6–18.5) months. Thirty-seven patients out of 48 (77%, data missing for 15 patients) had lymphocyte CD19+ recovery, a median of 426 (335–911) days after RTX treatment.

### **3.4 Long-term follow-up**

Long-term follow-up is summarized in Table 3. The median follow-up time was 58 (33–88) months. Thirty-nine patients (62%) had a relapse, a median of 42 (23–65) months. The same organ systems were involved as in the qualifying flare in 56% of cases (22/39). Fourteen patients (36%) had renal involvement (for the first time in three cases), 25 (64%) had skin involvement, 11 (28%) had joint involvement, 11 had neurological involvement, and four (10%) had other types of manifestations.

The median CS dose in patients who had a relapse was 3.8 (0–6) mg/day. Six patients (16%) were still receiving immunosuppressive therapy (RTX in five cases in belimumab in one case). The median cryoglobulin level was 0.2 (0.0–0.8) g/L, CD19+ lymphocytes were depleted in 6/30 patients (20%) and the median CD19 count in the 24 other patients was 41 (9–100) per mm<sup>3</sup>.

### **3.5 Relapse : incidence and associated factors**

The cumulative incidence of relapse (Figure 1) was 16% at 1 year after the qualifying flare, 38% 2 years and 46% at 3 years. The factors significantly associated with the risk of relapse were purpura at the time of the flare (Figure 2a; HR, 2.2; 95% CI, 1.1–4.4; *p* = 0.002) and prior history of CryoVas flares (Figure 2b; HR, 1.9; 95% CI, 1.0–3.7; *p* = 0.04). Sex, renal involvement, proteinuria (> 2 g/day), initial RTX schedule, and CTD status were not

associated with the risk of relapse.

Over the entire follow-up period, maintenance therapy was not significantly associated with the risk of relapse (Figure 2c; HR, 0.57; 95% CI, 0.29–1.12;  $p = 0.10$ ). However, maintenance therapy was associated with a significantly lower risk of relapse 6 to 24 months after the qualifying flare (Figure 2c; HR, 0.3; 95% CI, 0.09–0.78;  $p = 0.015$ ) and a non-significantly higher risk thereafter (Figure 2c; HR, 1.97; 95% CI, 0.7–5.7;  $p = 0.2$ ). Immunological remission was associated with a non-significantly lower risk of relapse (HR, 0.6; 95% CI, 0.3–1.2;  $p = 0.13$ ). Eighty-four percent of patients (21/25) who did not achieve immunological remission had a relapse, whereas only 47% (17/36) of those who achieved immunological remission did. Lymphocytopenia at 6 months and high dose CS treatment ( $> 7.5$  mg/day) at 6 months were not associated with the risk of relapse.

Purpura at the time of the qualifying flare, prior history of CryoVas flares and maintenance therapy were not independently associated with the risk of relapse in multivariate analysis.

### **3.6 Treatment tolerance and long-term complications**

Twenty patients (32%) had severe infections (Figure 3; median number of severe infections, 2; IQR, 1–2). The median CS dose at the time of infection was 12.5 (5.0–40.0) mg/day. Eight patients (40%) had hypogammaglobulinemia ( $< 7.5$  g/L serum immunoglobulins) and 14 (70%) were receiving immunosuppressive therapy at the time of the infection. The cumulative incidence of severe infections was 21% at 2 years, 32% at 5 years and 49% at 10 years. Maintenance therapy was associated at borderline significance with a higher risk of severe infection (HR 2.25; 95% CI, 0.90–5.59;  $p = 0.08$ ). Similarly, in time-dependent analysis, relapse was associated at borderline significance with a higher risk of severe infection (HR 3.6; 95% CI, 0.8–15.;  $p = 0.08$ ).

Seven cases of cardiovascular complications were reported: three cases of acute limb ischemia, requiring revascularization surgery, one case of catheter thrombophlebitis, one

case of bilateral pulmonary embolism, one case of stroke, and one case of acute cardiogenic pulmonary edema. There were eight neoplastic complications, including two cases of breast cancer 9 and 39 months after the qualifying flare, one case of gastrointestinal cancer at 75 months, one case of urothelial carcinoma of the bladder at 19 months, two cases of basal cell carcinoma at 12 and 135 months, and two cases of diffuse large B cell lymphoma at 4 and 60 months. Two patients had a doubling of serum creatinine at last follow-up. None of the patients developed end-stage renal disease. Four patients died, including two following sepsis, respectively 12 and 34 months after the qualifying flare, one from a hemorrhagic complication of chronic liver disease 41 months after the qualifying flare, and one from unspecified causes at 121 months.

## **4 Discussion**

### **4.1 Main results**

In this group of 63 patients treated with RTX and CS for ME or CTD-related CryoVas, (i) the relapse incidence was high (38% at 2 years and 46% at 3 years), (ii) the most frequent complications were infections, (iii) purpura during the qualifying flare and a prior history of CryoVas flares were associated with a higher risk of relapse, and (iv) maintenance therapy was associated with a lower risk of relapse in the first 24 months of follow-up but not thereafter.

### **4.2 Relapse incidence rate**

The overall incidence rate of relapse in this study was 62% over a median follow-up period of 58 months. The relapse rate was 16% at 1 year, 38% at 2 years, and 46% at 3 years. Previous studies have reported relapse rates for type II and III non-infectious CryoVas of

between 23 and 60% over follow-up periods ranging from 12 months to 13.2 years (4,8,10–13). In Terrier et al.'s study of risk factors for relapse (10), the incidence of relapse at 1 year was higher than in our study (28% vs 16%). Our study group differs from those of previous studies in terms of CryoVas manifestations and etiologies, and in terms of the treatments used. All the patients in our study had received RTX induction compared with only 17% of patients in Terrier et al.'s (10), and these RTX-treated patients were found to have a lower risk of relapse than those treated with CS only (10). To meaningfully evaluate the risk of relapse, it seemed important to only include patients who had received up-to-date treatment. However, this selection of patients treated with RTX may explain the high rate of severe disease in our cohort, with a lower rate of skin involvement than in previous studies (65% versus 83 and 91%), but a higher rate of renal involvement (47% versus 30 and 36%) (7,8,10). Regarding etiologies, CryoVas is often due to clonal B-cell proliferation, but this is not always overt (14). Whereas previous studies included 12 to 35% of patients with overt hematologic disease (7,10,15), we chose to exclude this etiology to ensure the study group was as uniform as possible in terms of disease severity and treatment strategies. Indeed, treatments, complications and relapse risks are probably different in patients with overt hematologic disease than in those with secondary or idiopathic CryoVas.

### **4.3 Risk factors for relapse**

The risk factors for relapse in this group of patients were purpura at the time of the qualifying flare, a history of previous CryoVas flares and lack of maintenance therapy during follow-up. To our knowledge, risk factors for CryoVas relapse have only previously been investigated by Terrier et al. (10). These authors also found that purpura was associated with a higher rate of relapse, but contrary to our study, they also found that cutaneous necrosis (rare in our cohort) and arthralgia were risk factors. The main differences between the study groups are (as mentioned above) (7): the fact that all our patients were in complete clinical remission

after RTX treatment (versus 17% in Terrier et al.), the fact that none of our patients had overt hematologic disease (vs 26% in Terrier et al.), and the longer follow-up period in our study. Renal involvement, which is associated with a lower risk of relapse in other autoimmune diseases (15) and proteinuria, which may modify the pharmacokinetics of RTX (16), were not associated with patient outcomes in our study. Immunological remission was associated with a non-significantly lower risk of relapse, in keeping with Terrier et al.'s finding that a lack of immune response was associated with a higher risk of relapse. Larger studies are required to confirm this association. Lymphocytopenia at 6 months and high dose CS treatment at 6 months were not protective against relapse.

#### **4.4 Efficacy and tolerance of maintenance therapy**

Few data are available on the efficacy and tolerance of remission maintenance therapy (17–19). In our patients, maintenance therapy was associated with a lower risk of relapse in the first 24 months of follow-up, but not thereafter. This suggests that maintenance therapy delays relapse. To our knowledge, our results are the first to support the benefits of this strategy in CryoVas management. In these patients, maintenance therapy was most often administered as described by Guillevin et al. for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis (20) (500 mg RTX every 6 months for a median of 11,5 months).

The main complication during follow-up in this group of patients was severe infection. Rituximab is known to increase the risk of severe infection in CryoVas patients (8,9,19) and our results suggest that its use for remission maintenance increases the risk of infection. Age, renal involvement, high dose (> 7.5 mg/day) CS treatment at 6 months were not associated with the risk of infection in this cohort, despite age greater than 70 years, glomerular filtration rate less than 60 mL/min and high dose CS having been identified as risk factors for infection in CryoVas patients receiving RTX as induction therapy(19). In patients for whom maintenance therapy is indicated because of a high risk of relapse, alternative treatment

strategies are required to limit adverse effects. Several B-cell targeting therapies could be considered, such as the newly developed monoclonal antibody ianalumab, which recently been evaluated for the treatment of primary Sjögren syndrome (21). Remission induction with low-dose RTX may be as effective and better tolerated than conventional treatment (22–24) and lower-dose RTX maintenance therapy could also be evaluated. Supplementing RTX with belimumab after RTX induction in patients with refractory CryoVas has already been proposed (25,26) and this strategy (with 6 months' belimumab) for remission induction is currently being evaluated in patients with non-infectious CryoVas (NCT04629144).

In this group of patients, who were in complete remission after RTX-CS treatment, other CryoVas complications were rare. Renal outcomes were good, as has previously been reported (12,13), and there were only two cases of diffuse large B cell lymphoma. In patients with a low risk of relapse, a treatment strategy of monitoring and treatment of flares on a case-by-case basis seems reasonable.

#### **4.5 Strengths and limitations**

The main limitations of this study are its retrospective nature and small size, which may explain the inconclusive nature of the multivariate analysis of risk factors. This study is nevertheless, to our knowledge, the largest to date of patients in RTX-induced remission of CryoVas. The study group is homogeneous in terms of etiology, treatment and diseases severity. This study is also the first to investigate long-term patient outcomes after remission and after maintenance therapy.

## **5 Conclusions**

Our results suggest that ME and CTD-related CryoVas is often complicated by relapses after RTX-CS-induced remission. In this group of patients, the risk factors for relapse were

purpura at the time of the qualifying flare and a prior history of CryoVas flare. Absence of immunological remission was also associated with a higher risk of relapse, but non-significantly. Rituximab maintenance therapy may postpone relapse but may also increase the risk of severe infection. Maintenance therapy based on B-cell targeting agents would be worth investigating in patients with CryoVas and a high risk of relapse.

### **Acknowledgements**

The authors thank the clinical research unit of Valenciennes Hospital for help with study design and data analysis. The authors thank Paul Guerry (Green Grow Scientific) for translating and editing the article. The authors also thank the *Groupe Français d'Étude des Vasculaites* (GFEV), the *Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares* (FAI2R) and the *Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation* (SFNDT) for supporting the study.

## **Tables**

Table 1. Patient characteristics

	Patients (n=63)
<b>Epidemiological characteristics</b>	
Age at diagnosis	61 (48–66) years
Female sex	49 (78%)
Diabetes	4 (6%)
Hypertension	25 (40%)
Dyslipidemia	10 (16%)
Current or former smoker	20 (32%)
COPD	2 (3%)
<b>Cryoglobulinemia characteristics</b>	
Histologically confirmed	40 (64%)
Type II cryoglobulinemia	49 (86%)
Monoclonal gammopathy	23 (54%)
Connective tissue disease	43 (68%)
Sjögren syndrome	39 (91%)
Systemic lupus erythematosus	6 (14%)
Newly diagnosed	43 (68%)
Previous immunosuppressive therapy	11 (52%)
Cyclophosphamide	5 (45%)
Other	8 (73%)

Results are expressed as number (percentage) or median (interquartile range).  
COPD, chronic obstructive pulmonary disease

Table 2. CryoVas characteristics at the time of the qualifying flare

	Patients(n=63)
Age	62 (52–68) years
CryoVas manifestations	
General	22 (35%)
Joint	29 (46%)
Skin	41 (65%)
Purpura	37 (90%)
Ulcers	4 (10%)
Other	6 (15%)
Renal	30 (48%)
Creatinine	123 (105–205) $\mu\text{mol/L}$
Hematuria	27 (90%)
Proteinuria	2.2 (1.4–4.5) g/day
Histological confirmation	27 (90%)
Neurological	34 (54%)
Motor deficit	20 (59%)
EMG confirmation	27 (79%)
Cardiac	8 (13%)
Gastrointestinal	3 (5%)
Pulmonary	2 (3%)
Laboratory data	
Cryoglobulins	0.6 (0.1–1.0) g/L
Complement C3	0.8 (0.6–1.1) g/L
Complement C4	0.0 (0.0–0.1) g/L
C-reactive protein	5.0 (2.0–56) mg/L
Treatment	
Rituximab (1 g, D1–D15)	10 (16%)
Rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks)	53 (84%)
Methylprednisolone pulses	19 (30%)
Total dose	3 (3.0–3.0) g
Corticosteroid dose	60 (15–60) mg/day
Plasma exchanges	6 (10%)
Number of exchanges	9 (5–13)
Treatment response	
Time to clinical remission	123 (92–181) days
Immunological remission	41 (65%)
Time to immunological remission	488 (272–974) days
Maintenance therapy	25 (40%)
Time to lymphocyte recovery	426 (335–911) days

Results are expressed as number (percentage) or median (interquartile range).

EMG, electromyography

Table 3. Relapse characteristics

	Patients (n = 63)
Follow-up duration	58 (33 –88) months
Relapse-free survival	42 (23 –65) months
Relapse	39 (62%)
CryoVas manifestations at relapse	Patients (n = 39)
Joint	11 (28%)
Skin	25 (64%)
Renal	14 (36%)
Neurological	11 (28%)
Cardiac	0
Digestive	2 (5%)
Pulmonary	0
Cryoglobulins	0.2 (0.0 –0.8) g/L
Immunosuppression :	
B-cell depletion	6 (20)
Ongoing immunosuppressive therapy	6 (16%)
Corticosteroid dose	4 (0–6) mg/day

Results are expressed as number (percentage) or median (interquartile range).

## Figures

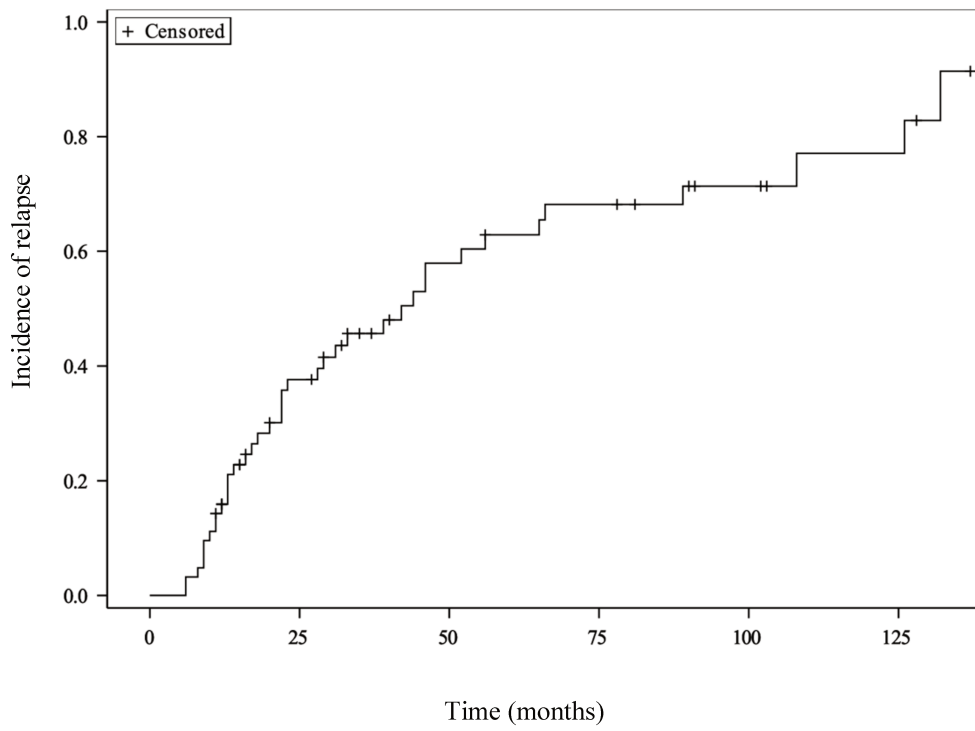


Figure 1. Cumulative incidence of relapse as a function of time since the qualifying CryoVas flare.

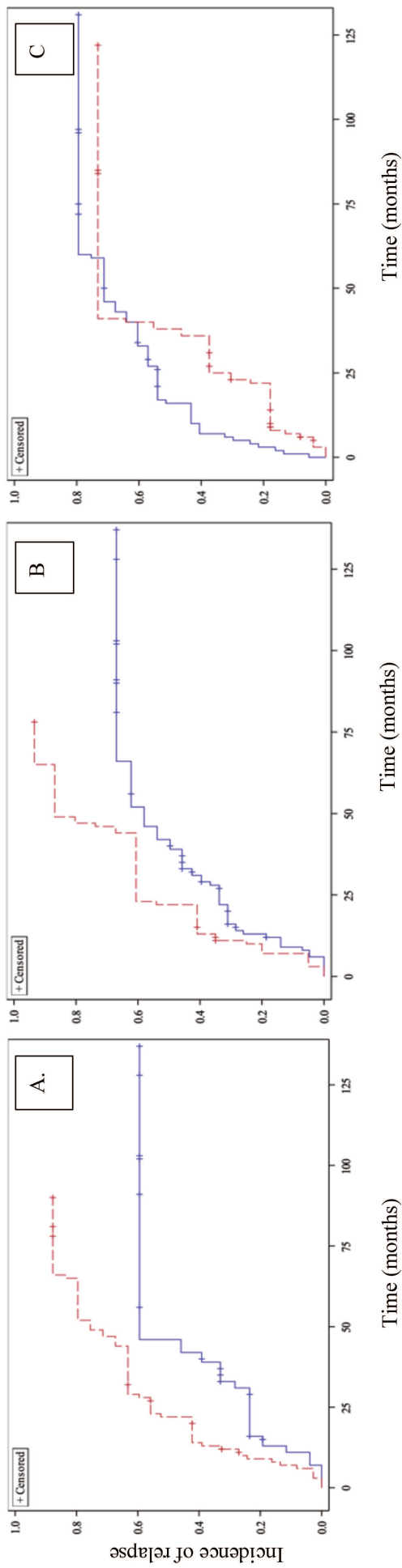


Figure 2. Cumulative incidence of relapse as a function of follow-up time for patients (a) with (red dashed line) and without (blue solid line) purpura at the time of the qualifying flare, (b) with (red dashed line) and without (blue solid line) a prior history of CryoVas relapse, and (c) who received (blue solid line) and did not receive (red dashed line) maintenance therapy.

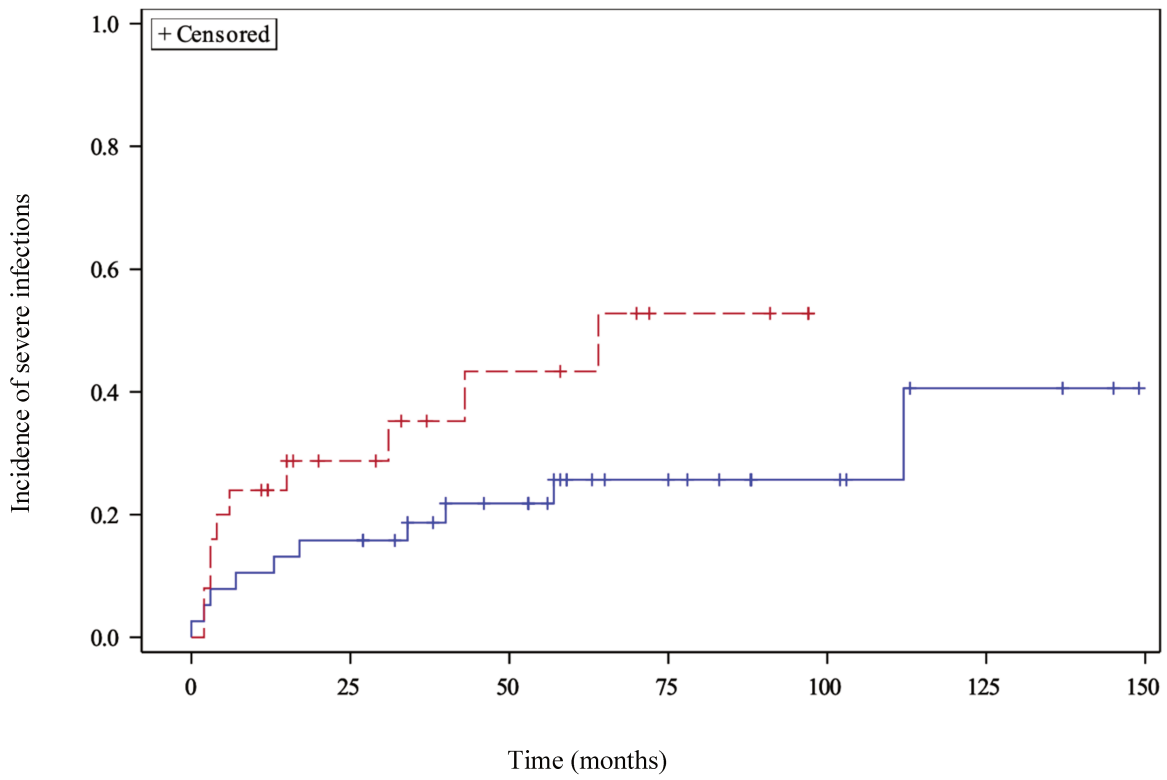


Figure 3. Cumulative incidence of severe infections as a function of time after 6 months' follow-up in patients who received (red dashed line) and did not receive (blue solid line) maintenance therapy.

## **References :**

1. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2 août 2018;4(1):1-16.
2. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulinemic vasculitis: pathophysiological mechanisms and diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. janv 2021;33(1):1-7.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases. *The American Journal of Medicine*. 1 nov 1974;57(5):775-88.
4. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased Risks of Lymphoma and Death Among Patients With Non-Hepatitis C Virus-Related Mixed Cryoglobulinemia. *Archives of Internal Medicine*. 23 oct 2006;166(19):2101-8.
5. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *The American Journal of Medicine*. 1 sept 2015;128(9):950-5.
6. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: Results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. nov 2011;11(1):48-55.
7. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 21 juin 2012;119(25):5996-6004.
8. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mars 2013;72(3):374-80.
9. Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, Marangoni A, Del Frate G, Treppo E, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Clin Rheumatol*. 1 févr 2023;42(2):359-70.
10. Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmunity Reviews*. 1 juin 2014;13(6):630-4.
11. Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, Magy-Bertrand N, Jaussaud R, Etienne Y, et al. Clinical Spectrum, Treatment, and Outcome of Patients with Type II Mixed Cryoglobulinemia without Evidence of Hepatitis C Infection. *The Journal of Rheumatology*. 1 avr 2011;38(4):716-22.
12. Zaidan M, Terrier B, Pozdzik A, Frouget T, Rioux-Leclercq N, Combe C, et al. Spectrum and Prognosis of Noninfectious Renal Mixed Cryoglobulinemic GN. *J Am Soc Nephrol*. avr 2016;27(4):1213-24.
13. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and Morphologic Spectrum of Renal Involvement in Patients With Mixed Cryoglobulinemia Without Evidence of Hepatitis C Virus Infection. *Medicine*. nov 2009;88(6):341.

14. Javaugue V, Debiais-Delpech C, Nouvier M, Gand E, Chauvet S, Ecotiere L, et al. Clinicopathological spectrum of renal parenchymal involvement in B-cell lymphoproliferative disorders. *Kidney Int.* juill 2019;96(1):94-103.
15. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: Data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. [cité 13 août 2023]; Disponible sur: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20318>
16. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* févr 2012;64(2):542-8.
17. Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, Crepin T, Benzaken S, Zorzi K, et al. Rituximab Immunomonitoring Predicts Remission in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2021;12:738788.
18. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cité 30 août 2023]. Efficacy of rituximab in severe and mild abdominal vasculitis in the course of mixed cryoglobulinemia. Disponible sur: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=579>
19. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology.* 1 juill 2006;45(7):842-6.
20. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1771-80.
21. Visentini M, Granata M, Veneziano ML, Borghese F, Carlesimo M, Pimpinelli F, et al. Efficacy of low-dose rituximab for mixed cryoglobulinemia. *Clinical Immunology.* 1 oct 2007;125(1):30-3.
22. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev.* oct 2015;14(10):889-96.
23. Colantuono S, Mitrevski M, Yang B, Tola J, Carlesimo M, De Sanctis GM, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with low-dose rituximab for relapsing mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Rheumatol.* 1 mars 2017;36(3):617-23.
24. Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *Journal of Autoimmunity.* 1 janv 2021;116:102577.
25. Pouchelon C, Visentini M, Emmi G, le Guern V, Quartuccio L, Samson M, et al. Management of nonviral mixed cryoglobulinemia vasculitis refractory to rituximab: Data from a European collaborative study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* avr 2022;21(4):103034.
26. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *The Lancet.* 8 janv 2022;399(10320):161-71.



**AUTEURE : Nom : POGGI**

**Prénom : Claire**

**Date de soutenance : 13 Octobre 2023**

**Titre de la thèse : Pronostic des vascularites cryoglobulinémiques mixtes essentielles ou associées à une connectivite après un traitement d'induction de la rémission par Rituximab.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2023 »**

**Cadre de classement : Médecine Interne**

**DES + FST/option : Médecine Interne et Immunologie Clinique**

**Mots-clés : vascularite, cryoglobulinémie, maladies auto-immunes, Rituximab, rechute, maintien de la rémission.**

**Résumé :**

Introduction : Le traitement et le pronostic des vascularites cryoglobulinémiques (CryoVas) diffèrent selon l'étiologie. L'association rituximab (RTX) et corticoïdes (CS) est proposée comme traitement de première ligne des CryoVas mixtes essentielles ou secondaires à une connectivite (ME-CTD-CryoVas). Le pronostic et le suivi à long terme de ces CryoVas au décours du traitement d'induction ne sont à ce jour pas déterminés. Nous avons donc cherché à décrire le risque de rechute de ces patients ainsi que les morbidités associées à la vascularite et aux traitements.

Méthode : Nous avons inclus de manière rétrospective 63 cas de ME-CTD-CryoVas en rémission après RTX-CS, suivis pour une durée médiane de 58 mois (33 ; 88).

Résultats : La rechute survenait dans 62% des cas, dans un délai de 42 mois (23 ; 65) après la poussée. L'incidence des rechutes était de 37,6% à 2 ans, 45,7% à 3 ans. Les facteurs présents lors de la poussée et associés à la rechute étaient la présence de purpura (HR= 2,2 (1,1 ; 4,4), p = 0,002), et l'existence de poussées antérieures de CryoVas (HR 1,93 (1,01 ; 3,67), p = 0,039). Le traitement d'entretien était associé à une diminution des rechutes sur la période de 6 à 24 mois après la poussée (HR : 0,27 (0,09 ; 0,78), p = 0,015) et ne l'était plus par la suite (HR : 1,97 (0,68 ; 5,67), p = 0,21). Le traitement d'entretien reposait le plus souvent sur le rituximab à 500mg par 6 mois. Les infections constituaient la principale complication.

Conclusion : Les ME-CTD-CryoVas se compliquent fréquemment de rechutes après obtention de la rémission par RTX-CS. La présence de purpura au diagnostic et le fait d'avoir présenté des poussées antérieures sont des facteurs de risques de rechute. Le RTX en entretien permettrait de repousser les rechutes mais s'accompagnerait d'une augmentation du risque d'infection sévère.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Eric HACHULLA**

**Assesseurs : Pr Benjamin TERRIER, Dr Emmanuel LEDOULT**

**Directeur de thèse : Dr Thomas QUEMENEUR**