



RENCONTRES en IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Jeudi 5 et Vendredi 6
octobre 2023

UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :



Comment je traite une maladie auto-immune complexe ? Maladie de Sjögren avec une cryoglobuline

Gaetane NOCTURNE

**Immuno-rhumatologie - Le Kremlin Bicêtre
Université Paris Saclay, UMR 1184**

Me R.

Once upon a time...

- 1991:
 - Elle a 40 ans
 - Apparition d'arthralgies inflammatoires et d'un syndrome sec
 - Diagnostic de maladie de Sjögren devant
 - Syndrome sec objectif
 - Positivité des anti-Ro60 / SSA
 - Traitement symptomatique
 - AINS
 - Substituts lacrymaux

Me R.

8 ans plus tard – 48 ans

- Apparition de paresthésies en chaussette
- Explorations
 - Réalisation d'un EMG: Polyneuropathie axonale sensitive pure
 - Bilan biologique permettant d'éliminer une autre cause de neuropathie
- Prise en charge?

Polyneuropathie axonale sensitive pure - Sjögren

- Prise en charge
 - Mycophenolate mofetil
 - Chlorhydrate d'amitriptyline
 - Rituximab
 - IgIV
 - Cyclophosphamide

Neuropathies périphériques et Sjögren

- 1^{er} cadre: Atteinte neurologique – vascularite cryoglobulinémique
- 2^e cadre: Atteinte sensitive pure:
 - Polyneuropathies sensibles pures
 - Névralgie du trijumeau isolée
 - Neuropathies des petites fibres
- 3^e cadre: Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) et les ganglionopathies

Neuropathies périphériques et Sjögren

- 1^{er} cadre: Atteinte neurologique – vascularite cryoglobulinémique
- 2^e cadre: Atteinte sensitive pure:
 - Polyneuropathies sensibles pures
 - Névralgie du trijumeau isolée
 - Neuropathies des petites fibres
- 3^e cadre: Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) et les ganglionopathies

PNDS 2022 – Atteinte sensitive pure

- 1. Traitement symptomatique
- 2. Place des immunosuppresseurs?
 - PAS SYSTEMATIQUE
 - N. du trijumeau invalidante: corticothérapie - 0,2 à 0,3 mg/kg/j
 - Et sinon: si et seulement si EVOLUTIVE
 - Discussion en RCP / CMR / FAI2R

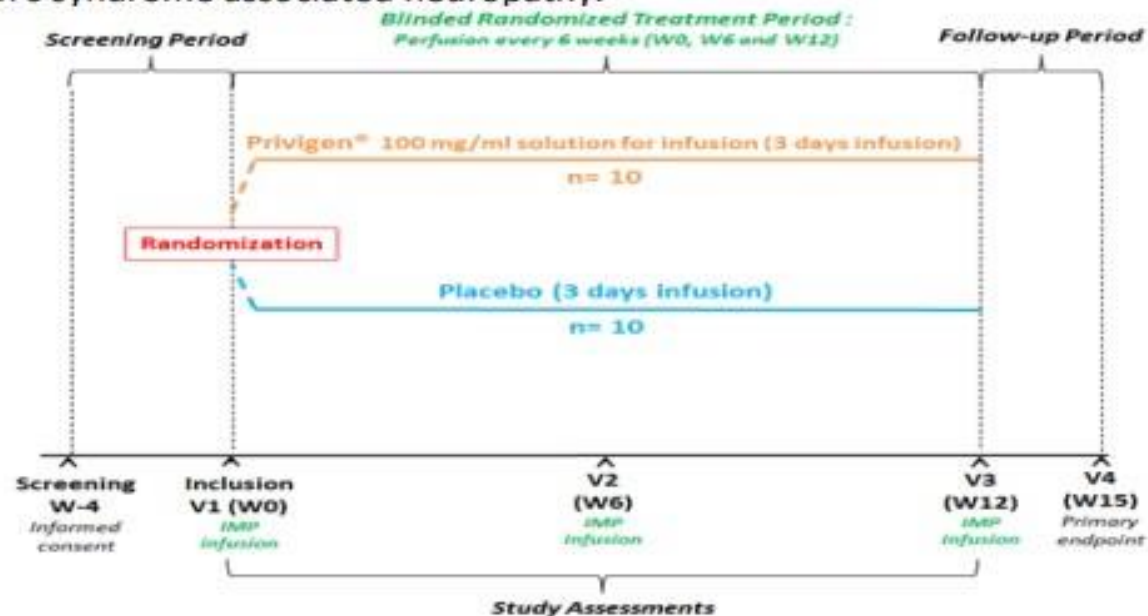
PNDS 2022 – Atteinte sensitive pure

TINISS

Prospective, randomised, placebo-controlled study of polyvalent intravenous immunoglobulins for the treatment of primary Sjögren's syndrome associated painful sensory neuropathies

Phrc Strasbourg (JEG)

This is a multicenter randomized, double-blind, placebo controlled, Phase III study to evaluate IV Ig (3 months, 3 perfusions), in patients with Sjögren's syndrome associated neuropathy.



Neuropathies périphériques et Sjögren

- 3^e cadre:
 - Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)
 - Données sur efficacité IgIV dans PIDC hors Sjo
 - Hughes et al. Lancet Neuro 2008
 - Léger et al. J Peripher Nerv Syst. 2013
 - Ganglionopathies
 - ???
 - Discussion RCP

Me R. ... 2018

- Eté 2018:
 - Purpura
 - Aggravation neuropathie → Atteinte sensitivo-motrice
 - Parotidomégalie
- Mise en évidence cryoglobuline de type 2
 - Consommation C3 et C4
 - FR positif
 - Pic IgM kappa
- Prise en charge?

Me R. ... 2018

- Eliminer lymphome
 - PET- TDM
 - BGSA
 - Biopsie ADP hypermétabolique

- Traitement de la vascularite cryoglobulinémique

Patterns associated with lymphoma dg:

- SUV max $\geq 4,7$ parotid
- SUV max $\geq 5,7$ whatever the site
- Hyper metabolic nodules in the Lung

Vascularite cryoglobulinémique - Sjögren

- Prise en charge
 - Rituximab 1000 mg J1-J15
 - Colchicine
 - Rituximab 375 mg/m² hebdo x 4 sem
 - Belimumab
 - Cyclophosphamide

Me R. ... 2018

- Traitement de la vascularite cryoglobulinémique
 - RITUXIMAB
 - Quel schéma?
 - 1g, J1 – J15
 - 375 g/m² x 4 sem si
 - Atteinte rénale
 - Hémopathie B sous-jacente
 - Taux élevé de cryoglobuline

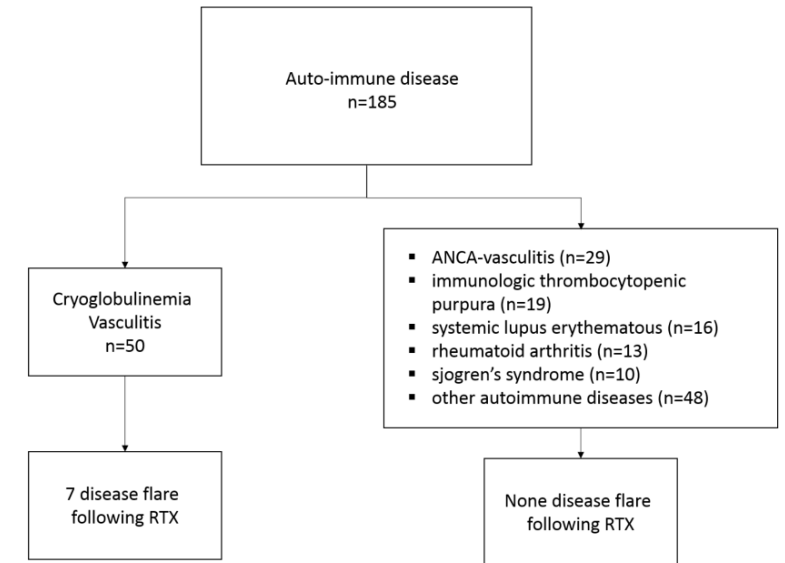


Table 2. Treatments associated with RTX.

Patient	RTX Dose, mg	First Cure of RTX	CT, mg/day	Plasmapheresis, n	Chemotherapy
1	375 mg/m ² ×4	No	10	—	—
2	375 mg/m ² ×4	Yes	—	—	—
3	375 mg/m ² ×4	No	—	Yes (2)	Bendamustine
4	375 mg/m ² ×4	Yes	—	—	—
5	375 mg/m ² ×4	Yes	Pulse/1000	—	—
6	1 g ×2	Yes	—	—	—
7	375 mg/m ² ×4	Yes	70	—	—

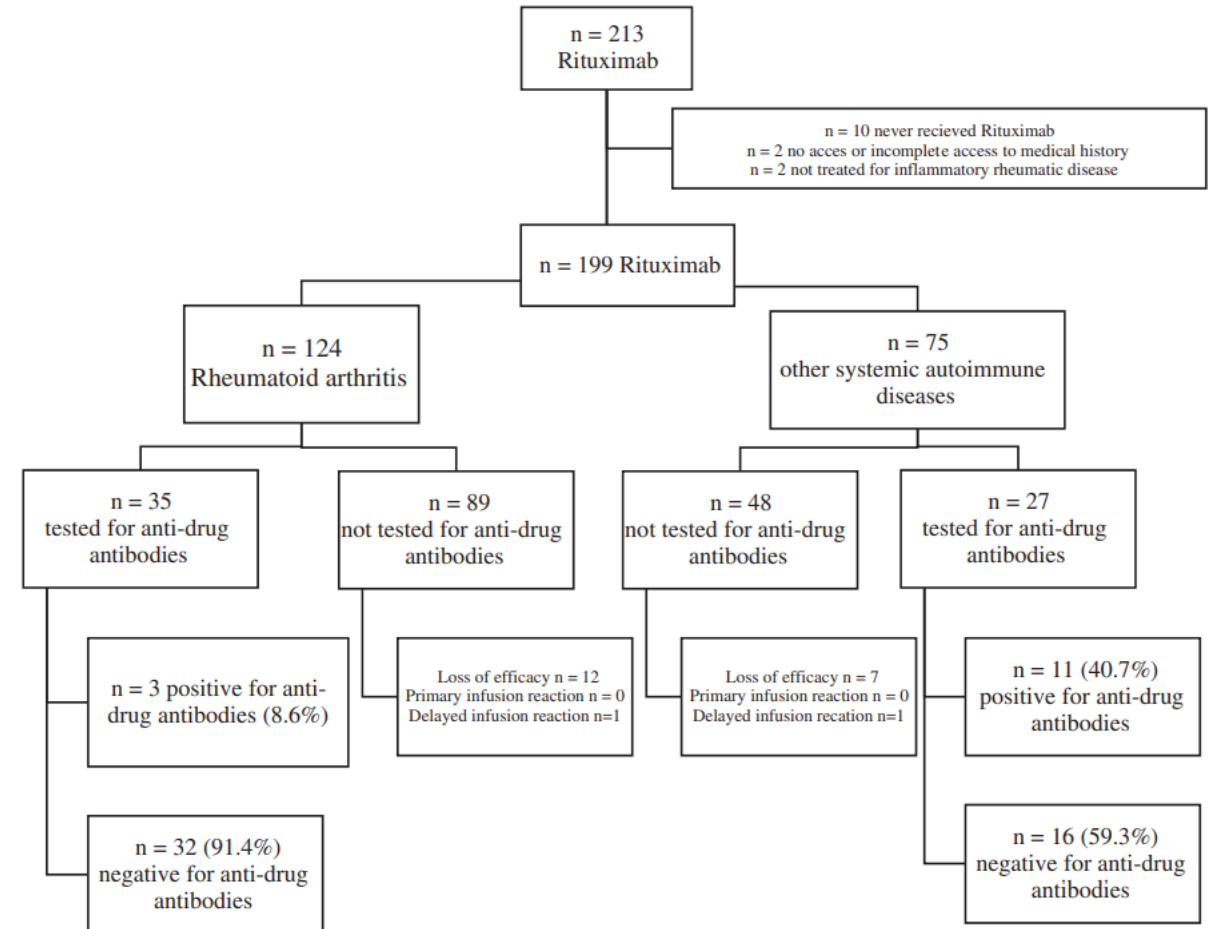
Evolution...

- Réponse clinique initiale
- Mais rechute 4 mois plus tard avec
 - Réapparition purpura
 - Déficit moteur loge antéro-externe gauche 3/5
 - Protéinurie glomérulaire 2g/g
- Prise en charge?

Echec RTX et maladies auto-immunes

Rechercher une immunisation anti-RTX

- Y penser si
 - Echec/ Rechute précoce/ Réaction perfusion
 - Repopulation B précoce
- Comment l'objectiver
 - Anticorps anti-rituximab
 - Rituximab indosable
- Incidence



Vascularite cryoglobulinémique réfractaire

- Prise en charge
 - Association rituximab / cyclophosphamide
 - Association rituximab / belimumab
 - Echanges plasmatiques
 - Obinituzumab

Vascularite cryoglobulinémique

Formes réfractaires ou rapidement récidivantes

- Plusieurs options – PNDS SJO / PNDS CRYO
 - Association rituximab / cyclophosphamide
 - Association rituximab / belimumab
 - Rituximab d'entretien

Me R.

RTX-CYC et...

- Réponse clinique avec
 - Négativation de la protéinurie
 - Récupération déficit moteur
 - Régression du purpura
- Réponse biologique
 - Cryo négativée – Baisse du titre de FR
 - C3 normalisé mais C4 restant bas
 - Persistance du pic IgM K

Combinaison RTX / BELIMUMAB

- Rationnel physiopathologique
 - Augmentation de BAFF post déplétion B par RTX
 - BAFF élevé associé à échec RTX (TEARS)
 - Post belimumab: circulation B mémoires → plus susceptibles à déplétion par RTX
- Combinaison testée
 - Lupus +/- LN
 - Sjogren

Lavie et al. ARD 2007

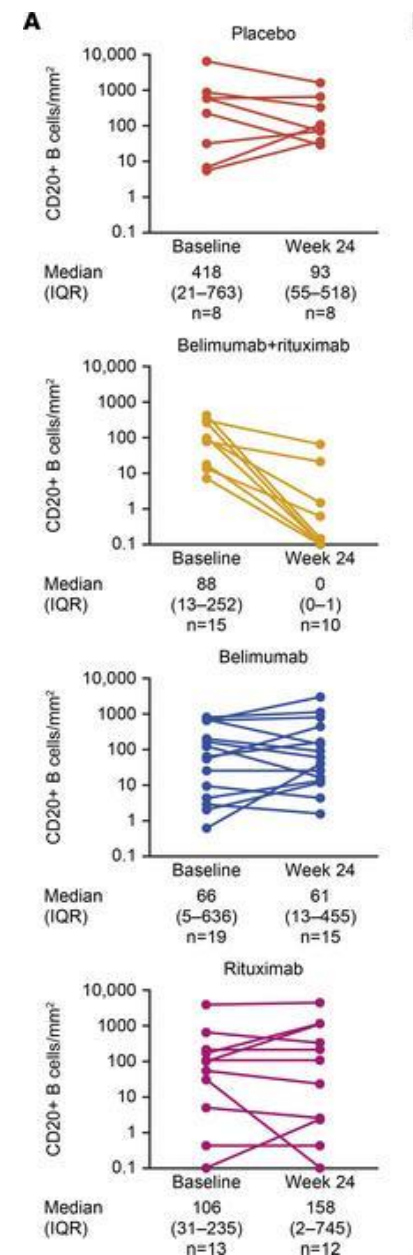
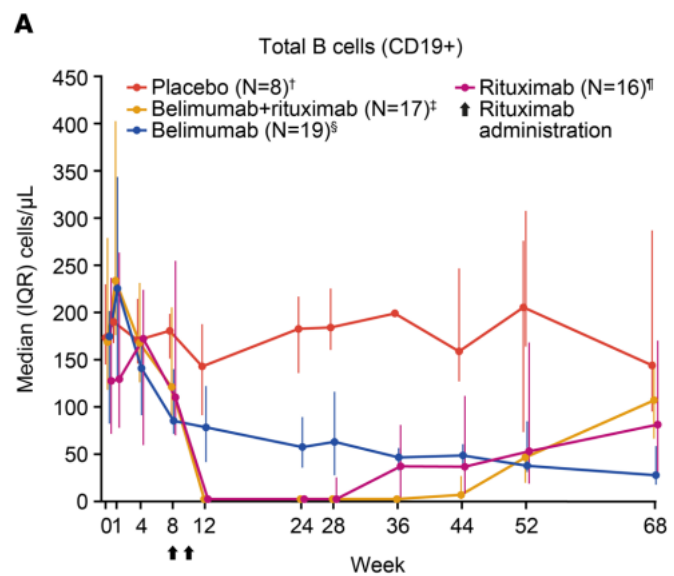
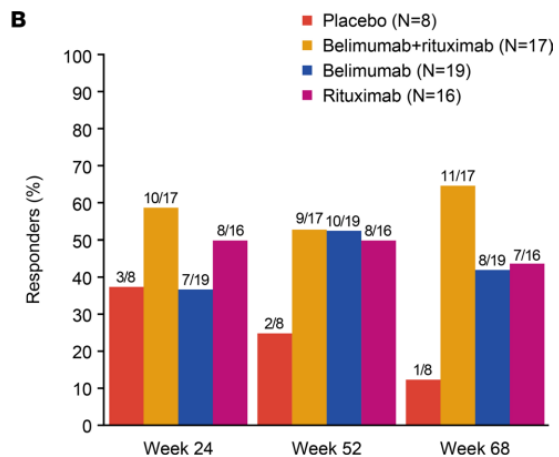
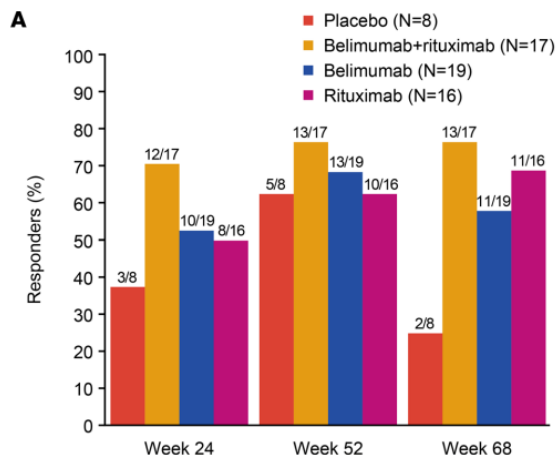
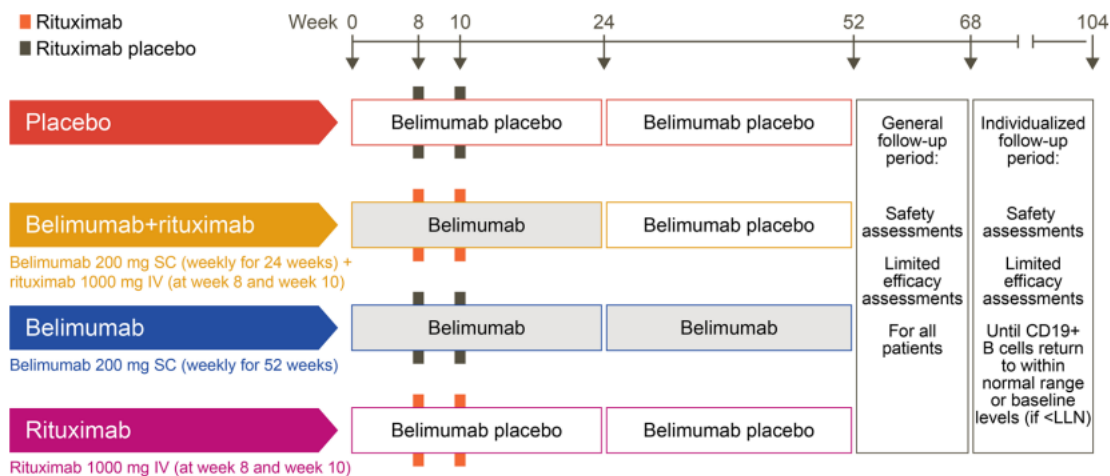
Cornec e al. J Autoimmun 2016

Gandolfo et al. Clin Exp Rheumatol. 2019

Atisha-Fregoso et al. A&R 2021

Mariette et al. JCI insights

Combinaison RTX / BELIMUMAB



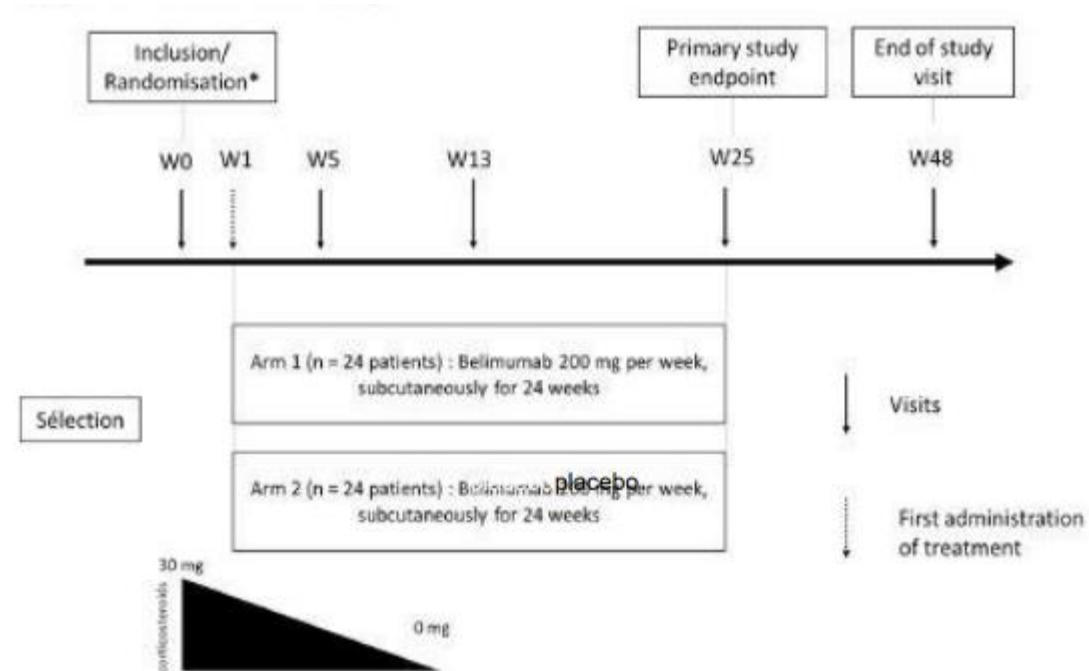
TRIBECA STUDY (Treatment after Rituximab with Belimumab in Cryoglobulinemia Associated vasculitis)

Multicenter randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of belimumab in the treatment of non-infectious active cryoglobulinemia vasculitis compared to placebo

To evaluate efficacy of belimumab compared to placebo in patients with non-infectious active cryoglobulinemia vasculitis : Complete clinical response rate of vasculitis symptoms at week (W) 25 with corticosteroid withdrawal (prednisone at 0 mg/day) at week (W) 12.

Inclusion criteria :

- Active cryoglobulinemia vasculitis define by a clinically active vasculitis with skin, joint, renal, peripheral nerve, central neurological, digestive, pulmonary and/or cardiac involvement (no histological evidence needed if presence of purpura demonstrated), and history of positive cryoglobulinemia
- Having received Rituximab as induction therapy within 6 weeks



Me R.

Back to future

- Belimumab d'entretien Juillet 2019 – Septembre 2020
 - Mais rechute purpura dès que CTC < 10 mg/j
- RTX d'entretien
 - Mars 2020
 - Octobre 2020
 - (Pas en 2021 → cancer du sein)
 - Février 2022
- Aout 2022:
 - purpura + protéinurie
 - Réapparition cryo, ascension titre FR, consommation C3 et C4
- Proposition?

De nouvelles pistes pour les vascularites cryoglobuliémiques mixtes non infectieuses?

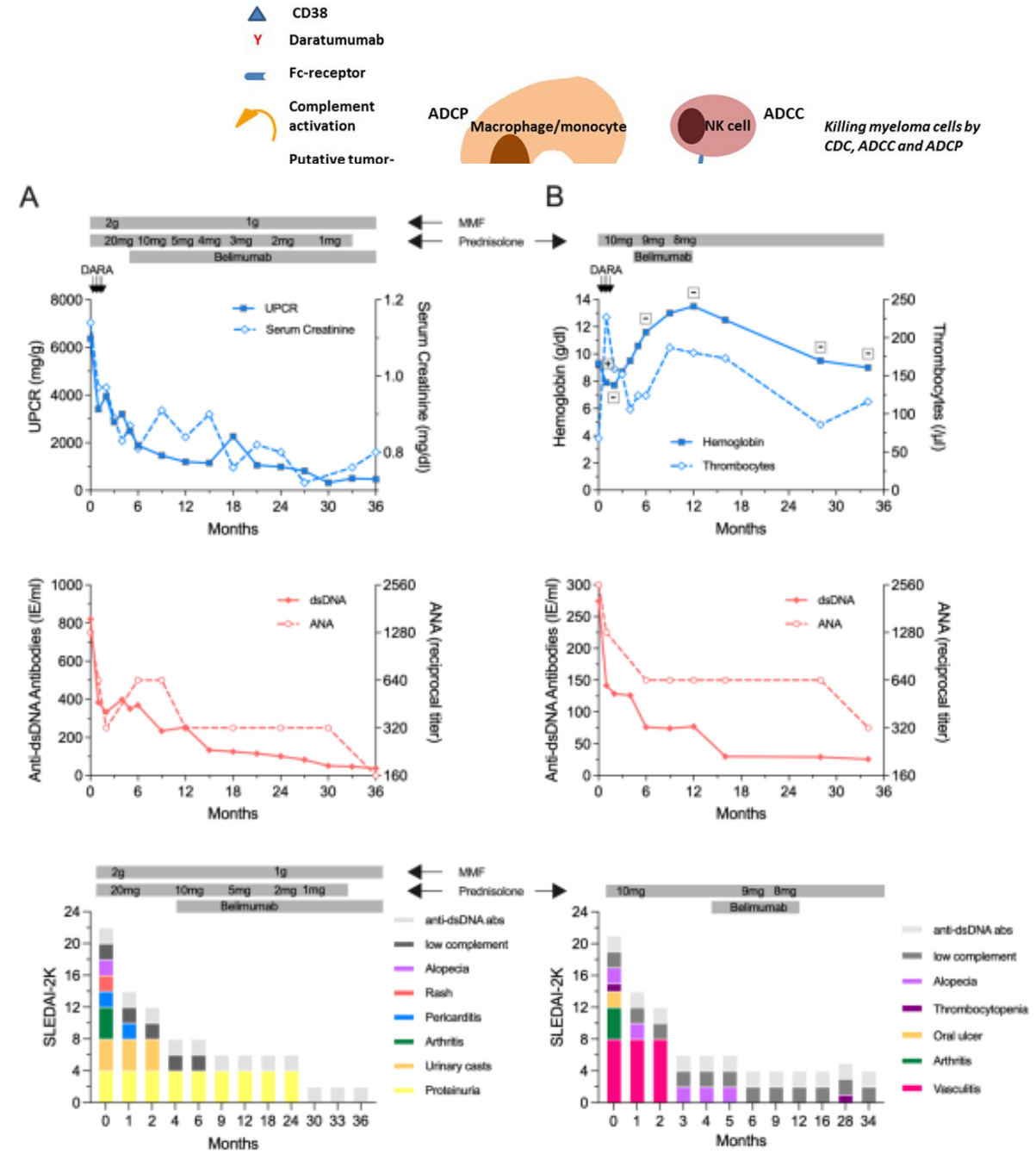
- Daratumumab
- CD19-Targeted CAR T cells
- Anticorps bispécifique anti-BCMA anti-CD3
- Inhibiteurs du FcRn
- Isatuximab

DARATUMUMAB

- Anti-CD38

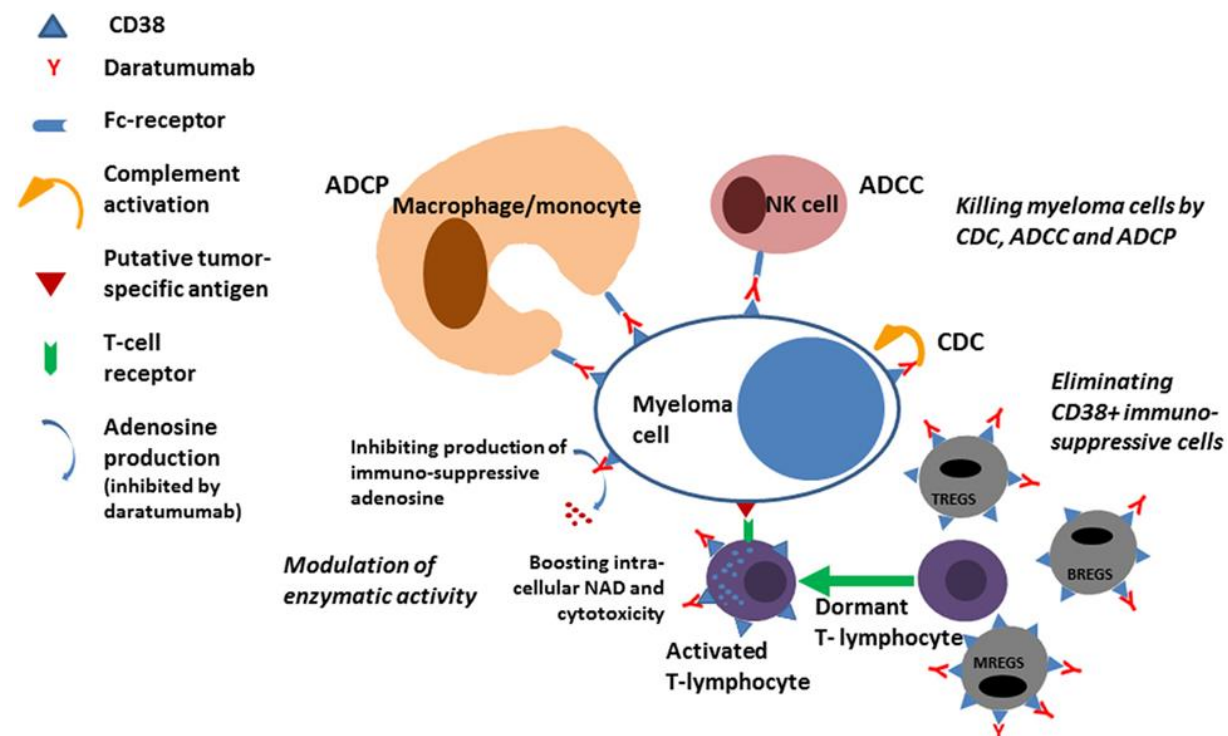
- Immunothérapie myélome
- Cible le plasmocyte
- Et possible immuno-modulation
- Et dans les MAI?
 - Lupus
 - Myosite anti SRP
 - Cytopénies auto-immunes
 - Vascularite ANCA

Ostendorf et al NEJM 2020
 Ostendorf et al RMD 2023
 Crickx et al. Hematologica 2021
 Plesner et al. Frontiers in Immunology 2018
 Alexander et al. ARD 2023



DARATUMUMAB

- Anti-CD38
 - Immunothérapie myélome
 - Cible le plasmocyte
 - Et possible immuno-modulation
 - Et dans les MAI?
 - Lupus
 - Myosite anti SRP
 - Cytopénies auto-immunes
 - Vascularite ANCA
- Chez la patiente:
 - Daratumumab SC 1800 mg / sem x 4 sem



Ostendorf et al NEJM 2020

Ostendorf et al RMD 2023

Crickx et al. Hematologica 2021

Plesner et al. Frontiers in Immunology 2018

DARATUMUMAB

- Anti-CD38
 - Immunothérapie myélome
 - Cible le plasmocyte
 - Et dans les MAI?
 - Lupus
 - Myosite anti SRP
 - Cytopénies auto-immunes
 - Vascularite ANCA
- Chez la patiente:
 - Daratumumab SC 1800 mg / sem x 4 sem

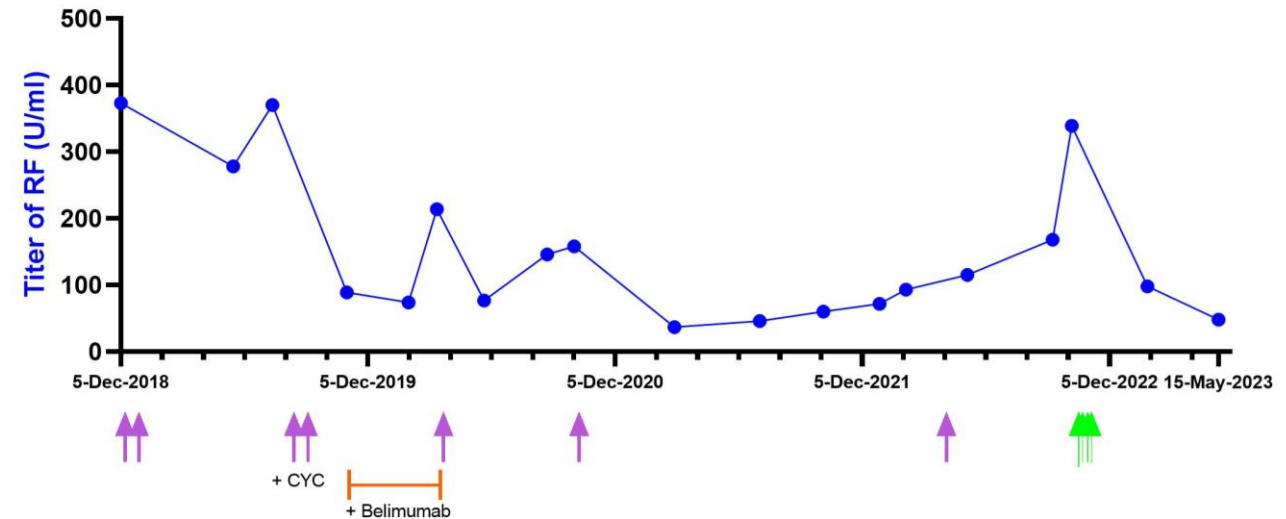
RMD Open

Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

LETTER

Efficacy of daratumumab in refractory primary Sjögren disease

Gaetane Nocturne ^{1,2}, Oriane Marmontel, ^{3,4} Mathilde di Filippo, ^{3,4} Pascale Chretien, ⁵ Roman Krzysiek, ⁵ Francois Lifermann, ⁶ Nawal Rahal, ¹ Rakiba Belkhir, ¹ Philippe Moulin, ^{3,4} Xavier Mariette ^{1,2}



Réponse clinique et biologique

- Rein et Purpura
- Négativation cryo
- Normalisation C3
- Baisse CTC (2 mg/j)

Take home messages en suivant Me R.

- Maladie de Sjögren et SNP
 - 3 grands cadres
 - Pas d'IS systématique si sensitif
 - IgIV et TINISS
- Maladie de Sjögren et vascularite cryoglobuline
 - Sjögren = 1ere cause de vascularite cryo mixte
 - RTX = Traitement de référence
 - Si echec
 - Penser à rechercher une immunisation anti-RTX
 - Les alternatives: combinaison
 - TRIBECA
 - Et nouvelles cibles ...
- RCP/ CMR

Remerciements

- INSERM U1184, Paris-Saclay university. Autoimmunity Group
 - Xavier Mariette
 - Raphaèle Seror
 - Rami Bechara
 - Samuel Bitoun
 - Bineta Ly
 - Juliette Pascaud
 - Loic Meudec
- Team CMR – Bicetre
 - Xavier Mariette
 - Raphaèle Seror
 - Rakiba Belkhir
 - Julien Henry
 - Samuel Bitoun
 - Thierry Lazure
- Invesitgators
 - ASSESS cohort
 - EULAR taks Force
 - ACR/EULAR criteria group
- Patients from Bicêtre and from the ASSESS cohort (and all investigators)

- Supports:
 - ANR
 - Société Française de Rhumatologie
 - Arthritis foundation
 - Fondation pour la Recherche Médicale
 - FOREUM
 - ITAC
 - FAI2R

