UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018 *THESE N°: 36*

GRYOGLOBULINEMIES : AVANCEES DIAGNOSTIQUES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : ….. ……..

PAR

Mlle. Houda SOUILK

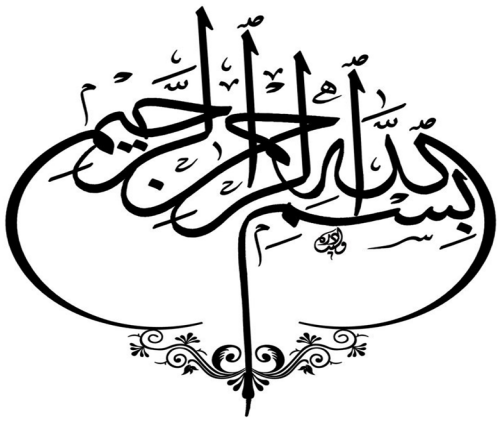
Née le 07 Octobre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Gryoglobuline – Vascularite – Hépatite C – Rituximab – Interféron α.

JURY

Mr. M. NAZIH Professeur d'Hématologie Biologique	**PRESIDENTE**
Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie Biologique	**RAPPORTEUR**
Mr. A. DAMI Professeur de Biochimie	**JUGES**
Mme. S. BENKIRANE Professeur d'Hématologie Biologique	



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة -الآية 32

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique ***V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC***

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques ***Doyen de la FMPA***
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie- ***Dir. Hop. Av. Marr.***
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation ***Inspecteur du SSM***
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie ***Directeur Hop. Chekikh Zaied***
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie ***Directeur. Hop.d'Enfants***
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique

Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie

Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
0.	
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie

Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH	Chirurgie Thoracique
BENCHAKROUN MOHAMMED	Traumatologie- Orthopédie
BOUCHIKH MOHAMMED	Chirurgie Thoracique
EL KABBAJ DRISS	Néphrologie
EL MACHTANI IDRISSI SAMIRA	Biochimie-Chimie
HARDIZI HOUYAM	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
HASSANI AMALE	Pédiatrie
HERRAK LAILA	Pneumologie
JANANE ABDELLA TIF	Urologie
JEAIDI ANASS	Hématologie Biologique
KOUACH JAOUAD	Génécologie-Obstétrique
LEMNOUER ABDELHAY	Microbiologie
MAKRAM SANAA	Pharmacologie
OULAHYANE RACHID	Chirurgie Pédiatrique
RHISSASSI MOHAMED JMFAR	CCV
SABRY MOHAMED	Cardiologie
SEKKACH YOUSSEF	Médecine Interne
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.	Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'	Pédiatrie
AIT BOUGHIMA FADILA	Médecine Légale
BEKKALI HICHAM	Anesthésie-Réanimation
BENAZZOU SALMA	Chirurgie Maxillo-Faciale
BOUABDELLAH MOUNYA	Biochimie-Chimie
BOUCHRIK MOURAD	Parasitologie
DERRAJI SOUFIANE	Pharmacie Clinique
DOBLALI TAOUFIK	Microbiologie
EL AYOUBI EL IDRISSI ALI	Anatomie
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM	Anesthésie-Réanimation
EL MARJANY MOHAMMED	Radiothérapie
FE]JAL NAWFAL	Chirurgie Réparatrice et Plastique
JAHIDI MOHAMED	O.R.L
LAKHAL ZOUHAIR	Cardiologie
OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Rami Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
SABIR MARIA	Psychiatrie
SBAI IDRISSI KARIM	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Enseignants *Militaires

AOUT 2015

Meziane meryem	Dermatologie
Tahri latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

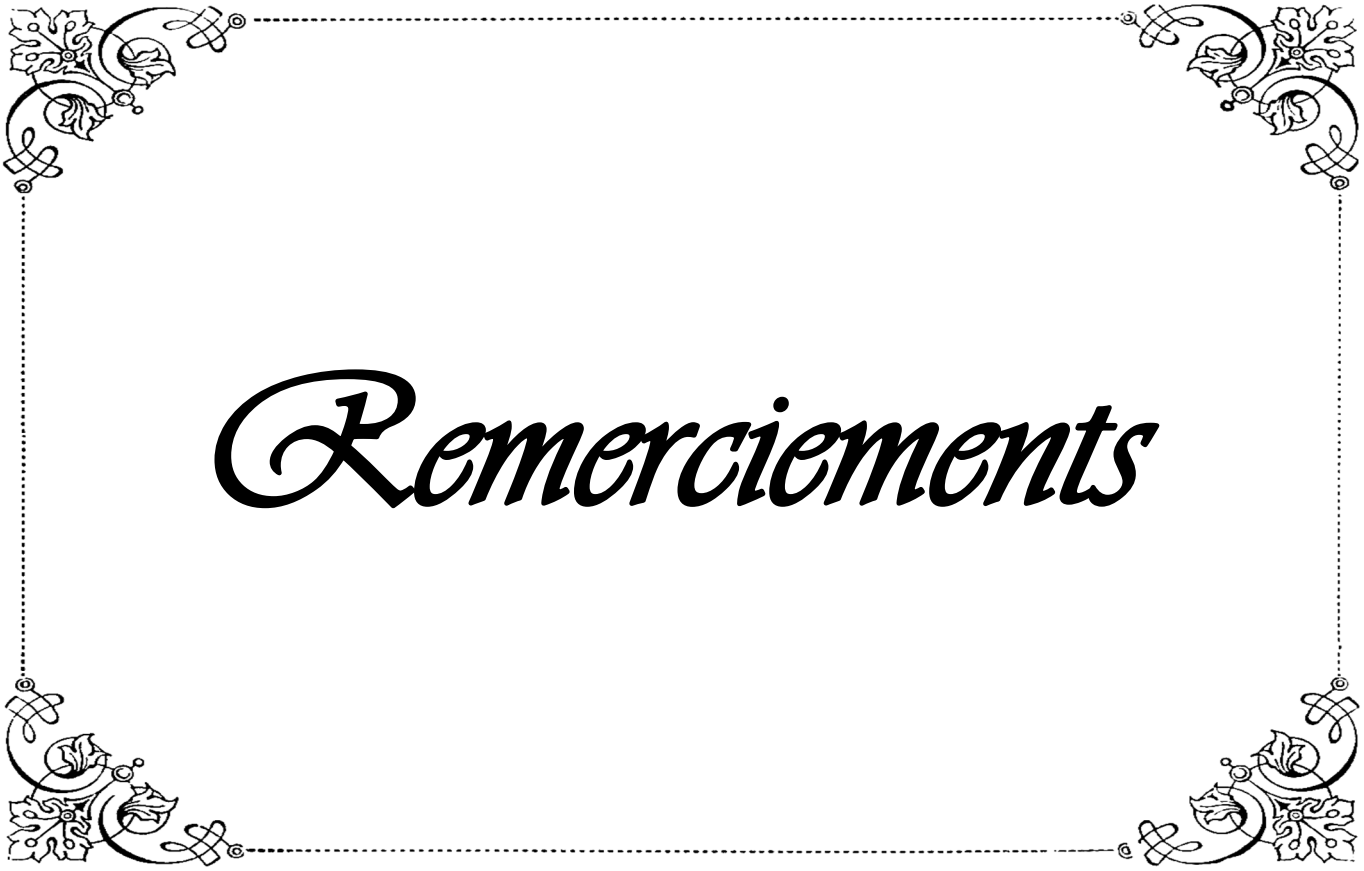
BENKABBOU AMINE	Chirurgie Générale
EL ASRI FOUAD	Ophtalmologie
ERRAMI NOUREDDINE	O.R.L
NITASSI SOPHIA	O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



Remerciements

A mon maitre et président de thèse,

Madame NAZIH Mouna,

Professeur d'Hématologie à la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider cette thèse. Merci surtout pour votre accueil chaleureux et votre modestie.

Vos qualités professionnelles ainsi qu'humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Veuillez trouver ici, cher professeur l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A mon maitre et rapporteur de thèse ;

Monsieur le professeur MASRAR Azlarab

Professeur d'Hématologie Biologique à la faculté de médecine et de Pharmacie de RABAT

Ce fut un grand honneur de travailler sous votre encadrement.

Vous avez manifesté beaucoup de patience de modestie et d'investissement. Merci pour votre temps et votre disponibilité.

J'ai eu l'honneur d'être votre étudiante en troisième année, d'apprécier l'art avec lequel vous transmettez votre savoir et témoigner de vos compétences et votre enthousiasme dont je garde le bon souvenir.

Nous sommes forts impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence et que nous serons heureux de prendre comme exemple.

Veuillez recevoir, cher professeur l'expression de ma sincère gratitude et ma profonde estime.

A mon maitre et juge de thèse

Madame BENKIRANE Souad

Professeur d'Hématologie Biologique à la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT

Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.
A l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour votre modestie, votre gentille et vos qualités aussi bien humaines que professionnelles.
Veuillez trouver ici, cher maître la manifestation de notre respect et notre admiration les plus sincères

A mon maitre et juge de thèse,

Monsieur DAMI Abdellah

Professeur de biochimie à la faculté de médecine et de pharmacie

de RABAT

C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.

Nous vous témoignons tout notre respect et notre profonde admiration devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre générosité tant loués.

Soyez assuré, cher professeur de ma profonde reconnaissance et ma haute estime.

Dédicaces

A Dieu (ALLAH)

L'Unique, le Tout-Puissant, le Clément et le Miséricordieux « Qu'il nous couvre de sa bénédiction ». AMEN !

A mes parents

Vous avez toujours été le plus cadeau que Dieu m'aie fait. Je vous dédie ce travail comme expression de ma plus profonde sincère et éternelle gratitude pour tous vos sacrifices consentis pour mon éducation.

Chère papa,

Autant de phrases aussi expressives et éloquentes soient elles ne sauraient exprimer l'amour, l'estime et le dévouement que j'ai pour toi. Tu as toujours été ce père affectueux qui m'épaule et me sert de modèle et de guide qui m'inspirait force dans les moments les plus difficiles.

Merci d'être cette lumière qui illumine ma vie, ce vent doux qui appaise mes peurs, cette main de fer dans un gant de velours et ce papa valeureux qui combat le monde pour mon bien être….

Chère maman,

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer l'amour la gratitude et la reconnaissance que j'ai pour toi.

Je ne saurai guère te récompenser pour tes efforts et tes sacrifices. Tu as consacrée ta vie à mon éducation, m'as inculqué les bonnes valeurs, la persévérance et la passion et m'as appris la patience. Tes prières et ta bénédiction m'ont toujours été d'un grand secours et grâce à toi que j'ai pu arriver au meilleur de moi-même…

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que dieu le tout puissant vous protège et vous comble de ses grâces.

Je vous aime

A mes frère et sœur ;

Mouad mon petit frère adoré au cœur si grand qui sème la joie dans ma vie et **Nouhaila** ma peite fée douce qui veille sur moi malgré son jeune âge,

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A travers ce modeste travail je vous trasnmets mes sentimentds d'amour et de fraternité et vous rends hommage en guise de reconnaissance et remerciements.

A ma tante

Souad la plus aimable des tantes, tu as été pour moi une maman, une amie et un soutien infini. Je ne saurai te remercier pour tes sacrifices et ton amour,

Que dieu le tout puissant te garde et te protège.

A mes cousines,

Hanae et Mounia

Pour tous vos encouragements et pour l'ambiance dont vous m'avez entourée, merci infiniment. Je vous aime

A mes très chères amies,

Ihsane *ma complice et ma jumelle de cœur, tu as toujours été là pour moi à me soutenir me secouer sans pour autant me juger, à doubler mes joies et réduire mes peines. Notre aventure n'est qu'à son début et puisse Dieu te garder.*

Zineb *l'aimable au grand cœur, j'ai toujours trouvé en toi refuge de mes chagrins et source d'encouragements.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Une spéciale dédicace à cette personne qui compte beaucoup à mes yeux, et qui m'a beaucoup aidé. .

Reda *merci pour ton soutien, ton aide et ta présence.*

A tous mes collègues et mes amis, en tête de liste Mohamed, Meryem…

En souvenir de tous ces moments qu'on a partagé, je vous dédie ce travail avec mes souhaits de réussite et de bonheur.

A tous ceux qui, de près et de loin, ont contribué

à la réalisation de ce travail.

« Mes vifs remerciements.

Sommaire

I. **Liste des figures**
II. **Liste des tableaux**
III. **Liste des abréviations**
IV. **INTRODUCTION**……1
V. **HISTORIQUE**……4
VI. **DEFINITION**……6
VII. **CLASSIFICATION**……9
A. Cryoglobulinémie monoclonale : Type I……9
B. Cryoglobulinémies mixtes (de type II et III)……10

VIII. **ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES**……12
A. Selon le caractère symptomatique……12
B. Fréquence selon le type de cryoglobuline……13
C. Organes atteints……15
D. Maladies associées aux cryoglobulines……16
1. Hémopathies lymphoïdes……16
2. Maladies virales……17
3. Maladies bactériennes et parasitaires……18
4. Maladies auto-immunes……18
E. Cryoglobulinémies essentielles ou idiopathiques……19
F. Pronostic……19

IX. **PHYSIOPATHOLOGIE…**……21
A. Rôle de l'immunité dans la cryoprécipitation……22
1. Rôle de la prolifération clonale B……23
2. Rôle des cellules T……26
3. Activation du complément et recrutement des cellules inflammatoires……28
B. Facteurs influençant la cryoprécipitation……29

C. Mécanismes lésionnels……30
1. Cryoglobulinémie du type I……30
2. Cryoglobulinémie du type II et III……31

X. ASPECTS CLINIQUES……35
A. Signes généraux……37
B. Manifestations cutanées……38
1. Purpura vasculaire……38
2. Syndrome de Raynaud……40
3. Ulcères cutanés……41
4. Autres manifestations cutanées……41
5. Histologie des lésions……42
C. Manifestations articulaires……43
D. Anomalies hémodynamiques et volémiques……44
E. Manifestations rénales……45
1. Néphropathie et cryoglobulinémie du type I……47
2. Néphropathies et cryoglobulinémies mixtes……50
F. Manifestations neurologiques……58
1. Atteinte du système nerveux périphérique……59
2. Atteinte du système nerveux central……64
G. Manifestations pulmonaires……65
H. Manifestations gastro-intestinales……66
I. Autres manifestations……66
XI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE……68
A. Obtention des échantillons……68
B. Obtention du cryoprécipité……69
C. Traitement des cryoprécipités……71
D. Résultats……72
1. Lecture du sérum……72
2. Analyse du cryoprécipité……74
3. Quantification de la cryoglobuline……76
4. Caractérisation immunochimique des cryoglobulines……82
E. Manifestations biologiques des cryoglobulinémies……87
XII. CRITERES DIAGNOTIQUES ……90

XIII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....96
A. Etiologies des cryoglobulinémies du type I.....96
B. Etiologies des cryoglobulinémies mixtes.....97
1. Syndromes lymphoprolifératifs.....98
2. Les infections.....98
3. Maladies auto-immunes.....100
4. Atteintes hépatiques chroniques.....100
5. Atteintes rénales.....100

XIV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DEVANT UNE CM.....104
A. Polyarthrite rhumatoïde.....104
B. Syndrome de Sjögren.....105
C. L'hépatite autoimmune.....105
D. Les vascularites systémiques.....106
E. Autres.....107
F. Diagnostic différentiel devant une néphropathie cryoglobulinémique.....107

XV. COMPLICATIONS ET PRONOSTIC.....111
A. Les principales complications.....110
B. Pronostic de l'atteinte rénale.....111
C. Pronostic et complications de l'atteinte digestive.....112
D. Evolution de l'atteinte pulmonaire.....113
E. Pronostic de l'atteinte nerveuse.....113
F. Autres situations critiques.....114
G. Le syndrome catastrophique.....114
H. La survie.....115
I. Les causes de décès.....115

XVI. Approche thérapeutique.....118
A. Cryoglobulinémies mixtes non liées au VHC.....120
B. Cryoglobulinémies mixtes liées au VHC.....125
1. Traitements antiviraux.....126
2. Les traitements immunosuppresseurs.....132
3. Conduite thérapeutique devant une néphropathie cryoglobulinémique....137

XVII. CONCLUSION……..141
XVIII. RESUMES……141
XIX. REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES……..144

Liste des figures :

Figure1 : *Classification des cryoglobulinémies. Ig.....9-11*

Figure2 : *Taux de survie (Kaplan-Meier) en cas de vasculite cryoglobulinémique en fonction du type de cryoglobulines et du statut HCV.1.....20*

Figure3 : *régulation immunologique innée de la production du facteur rhumatoïde.....24*

Figure4: *Mécanisme étiopathogénique de la cryoglobulinémie mixte.....26*

Figure 5: *Mécanisme d'expansion clonale B dans la cryoglobulinémie due au VHC.....27*

Figure 6: *Physiopathologie de la cryoprécipitation.....29*

Figure 7 : *Modèle proposé de la cryoprécipitation de complexes immuns (CI) dans le carde de cryoglobulinémie liée au VHC.....33*

Figure 8 : *Spectre des manifestations cliniques au cours des cryoglobulinémies monoclonales.....37*

Figure 9 : *Purpura infiltré et nécrotique par cryoglobulinémie.....39*

Figure10 : *Dermite ocre associée à ne cryoglobulinémie mixte.....40*

Figure 11: *Ulcérations cutanées liée à la cryoglobulinémie 42*

Figure 12*: Nécrose digitale.....42*

Figure 13 : *Biopsie cutanée : infiltrats de cellules mononuclées autour des parois vasculaires.....43*

Figure 14 : *Dépôts glomérulaires organisés microtubulaires de cryoglobuline de type immunoglobuline (Ig) G lambda sans cryoglobulinémie détectable.....50*

Figure 15 : *Glomérulonéphrite membranoprolifération cryoglobulinémique.....55*

Figure16: *Dépôts glomérulaires organisés de cryoglobuline de type II avec immunoglobuline Ig M monoclonale anti-IgG polyclonales.....57*

Figure17 : *Dépôts glomérulaires osmiophiles granulaires avec organisation focale en empreintes digitales (fingerprints) chez un patient atteint d'une hépatopathie chronique liée au virus de l'hépatite B avec cryoglobulinémie de type III.....58*

Figure 18: *Atteinte du nerf sural au cours d'une CM.....61*

Figure19 : *fiche type pour le suivi des lectures des cryoglobulines.....70*

Figure 20: *Étapes de la recherche de cryoglobulines.....72*

Figure 21: *Lecture et interprétation des cryoglobulinémies 73*

Figure 22 : *Quantification d'une cryoglobuline par cryocrite.....78*

Figure 23 : *Identité de réaction de l'albumine et des IgG, technique biuret inverse 79*

Figure 24: *Différence de réactivité de l'albumine et des IgG,technique au rouge de pyrogallol.....80*

Figure 25 : *Typage immunochimique de cryoglobulines par immunoblot.....84*

Figure 26: *Protocole pour la réalisation et l'interprétation des cryoglobulines 89*

Figure27: *Approche thérapeutique à la cryoglobulinémie mixte.....119*

Figure28 : *Arbre décisionnel. Traitement des cryoglobulinémies secondaires à une infection chronique par le virus de l'hépatite C.....140*

Liste des tableaux :

Tableau 1 : *chronologie des progrès les plus importants dans l'étude de la cryoglobulinémie 4*

Tableau 2: *Classification des cryoglobulines proposée par Brouet et al.....11*

Tableau 3: *Nouvelle classification des cryoglobulinémies proposée par Le Carrer.....12*

Tableau4: *caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire de la cryoglobulinémie mixte dans une cohorte de 170 patients.....15*

Tableau 5: *spectre clinique de la cryoglobulinémie mixte.....67*

Tableau 6: *Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologiques associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique.....67*

Tableau7: *Reprise du cryoprécipité en fonction de son abondance.....71*

Tableau8 : *Libellés pour l'axe quantitatif en vue de l'interprétation des cryoglobulines.....77*

Tableau9 : *Concentrations en cryoglobulines.....81*

Tableau 10 : *Libellés pour l'axe concernant le type de cryoglobuline.....85*

Tableau 11 : *Libellés pour l'axe monoclonal concernant les cryoglobulines de type I 86*

Tableau 12: *Libellés pour l'axe oligoclonal concernant les cryoglobulines de type II b.....86*

Tableau 13: *Libellés pour l'axe polyclonal concernant les cryoglobulines de type II a et II b.....86*

Tableau 14 : *Libellés pour l'axe polyclonal concernant les cryoglobulines de type III.....86*

Tableau 15: *Libellé pour les commentaires autres et l'évolution du taux de cryoglobuline.....86*

Tableau 16 : *Critères préliminaires de classification des cryoglobulinémies.....95*

Tableau 17 *: Critères diagnostiques des cryoglobulinémies mixtes.....95*

Tableau18: *Investigations à effectuer en cas de suspicion d'une cryoglobulinémie mixte.....97*

Tableau 19: *Principaux cadres étiologiques associés aux cryoglobulinémies.....100*

Tableau20: *Diagnostic étiologique d'une cryoglobulinémie.....102*

Tableau21: *diagnostic différentiel devant une GNMP avec VHC.....109*

Tableau 22 : *causes de décès selon les données du GISC.....117*

Tableau23: *Surveillance des complications majeures de la CM 117*

Liste des abréviations :

ANCA : *Anticorps anti neutrophile cytoplasmique*

ARN *: Acide Ribonucléique*

CM *: cryoglobulinémie mixte*

DSM *: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*

EBV *: virus d'Epstein Barr*

FR *: facteur rhumatoïde*

GMSI *: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée*

GNMP *: glomérulonéphrite membranoprolifération*

IFN α*: interféron alpha*

IRC *: Idiotype à réaction croisée*

MALT *: Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses*

NSFL *: Neuropathie sensorielle à fibres larges*

NSPF *: Polyneuropathie sensorielle à petites fibres*

PAN : *périartérite noueuse*

PCR *: Amplification en chaine par polymérase*

PIRR *: interféron pégylé α – Ribavirine – Rituximab*

RC *: Rémission complète*

***RP** : Rémission partielle*

***SNC** : système nerveux central*

***SNP** : système nerveux périphérique*

***VHB** : virus d'hépatite B*

***VHC** : virus d'hépatite C*

***VIH**: Virus de l'Immunodéficience Humaine*

***VS** : vitesse de sédimentation.*

Introduction

Le phénomène de cryoprécipitation fut décrit pour la première fois en 1929 par Heidelberger et Kendall lors de la formation de complexes immuns en réponse à une immunisation contre les polysaccharides du pneumocoque.

Une description clinique et physicochimique ensuite fut rapportée en 1933 par Wintrobe et Buell dans le plasma d'un patient souffrant d'un myélome multiple **[1]**.

Mais ce n'est qu'à la fin des années 1940 que des techniques sensibles ont finalement permis d'isoler et de caractériser les cryoglobulines quand Lerner et Watson ont montré des protéines précipitables au froid qui sont des gammaglobulines et les ont nommées "**cryoglobulines**". Ils ont également inventé le terme « **cryoglobulinémie** » pour indiquer l'état clinique correspondant.

Cependant il a fallut attendre 1953 pour une meilleure connaissance des cryoglobulines et 1960 pour que le profil clinique de la maladie à complexes immuns soit établi grâce à Meltzer et Al qui ont décrit la triade caractéristique associant purpura arthralgies et asthénie

Les avancées majeures physiopathologiques et thérapeutiques feront suite à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989, rapidement reconnu comme la cause majeure des cryoglobulinémies dans les pays développés **[2]**.

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang de cryoglobulines qui constituent des complexes multimoléculaires composés d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, associées parfois a d'autres protéines qui ont la propriété de précipiter à température inférieure à 37°C et de se redissoudre par réchauffement du sérum de façon réversible.

Les cryoglobulines peuvent apparaître dans de nombreuses pathologies :

- Les pathologies lymphoprolifératives.

- Les maladies inflammatoires chroniques auto-immunes.

- Les maladies infectieuses ou virales.

Les symptômes qu'elles provoquent sont inconstants et variés, provoqués par des dépôts de complexes immuns avec activation du complément entrainant généralement une diminution de la fraction C4. Ceci aboutit à une vascularite **[3]**.Il s'agit le plus fréquemment d'atteintes cutanées (purpura vasculaire), des troubles vasomoteurs (syndrome de Raynaud) et des lésions neurologiques, rénales ou d'autres viscères plus rarement.

Il existe des liens forts entre le type de la cryoglobuline identifiée et la symptomatologie clinique ou la maladie causale. La mise en évidence du type de cryoglobuline présente en conséquence un intérêt indéniable **[4]**.et doit être réalise dans les conditions les plus conformes à l'état des connaissances actuelles et avec des moyens d'analyse biochimique appropriés.

Depuis 1974, la classification de J.-C. Brouet **[1]** est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies permettant de définir trois types.

- les cryoglobulinémies de type I sont composées d'une Ig monoclonale unique. Il s'agit souvent d'une IgM ou d'une IgG dans le cadre d'un myélome ou maladie de Waldenström.
- les cryoglobulinémies de type II sont composées d'Ig polyclonales associées à un ou plusieurs constituants monoclonaux.
- les cryoglobulinémies de type III sont composées uniquement d'Ig polyclonales.

La cryoglobulinémie de type I est plus volontiers associée aux manifestations d'hyperviscosité, alors que les cryoglobulinémies de types II et III dites mixtes sont

davantage associés aux vascularites cryoglobulinémiques et peuvent être en rapport avec des maladies essentiellement infectieuses, inflammatoires ou auto-immunes **[5].**

Le spectre des manifestations cliniques de la cryoglobulinémie a une variabilité interindividuelle importante. Le caractère asymptomatique de nombreux patients, la variabilité de la sensibilité des méthodes de dosages entre laboratoires, et la difficulté à s'accorder sur des critères diagnostiques de vascularite cryoglobulinémique, expliquent en partie que la prévalence de la cryoglobulinémie et de la vascularite cryoglobulinémique soit mal connue **[5,6].**

Le pronostic de la maladie est variable. Il dépend de l'atteinte microvasculaire des organes cibles, ainsi que des comorbidités des pathologies associées. La concentration en cryoglobulinémie ne semble pas être directement corrélée à la gravité des symptômes **[5].**

L'objectif de ce travail serait donc de :

- Déterminer les différents intervenants dans le mécanisme physiopathologique de cryoglobulinémie.
- Décrire les différents aspects cliniques et biologiques de cryoglobulinémie.
- Décrire la conduite diagnostique et l'approche thérapeutique devant une cryoglobulinémie.

Historique

Année	Observations
1933	Découverte de protéines précipitant au froid dans le sérum d'un patient atteint de myélome multiple
1947	Les termes « cryoglobulines » et « cryoglobulinémie » sont proposés et le phénomène est observé dans diverses pathologies
1962	-La séparation chromatographique a prouvé la nature mixte des cryoglobulines (7+19S) et a rattaché leur activité FR à la fraction 19S
1966	Le tableau clinique ainsi que l'hétérogénéité structurale de la cryoglobulinémie essentielle ont été définies
1968-1970	Caractérisation immunochimique des différents cryoglobulines et leur implication dans l'induction des lésions tissulaires
1973	Un certain nombre d'IgM kappa à activité FR des patients atteints de CM affichent un idiotype majeur à réaction croisée (IRC) appelé WA. La prévalence de l'IRC a ensuite fait l'objet d'un examen approfondi afin de déterminer la relation entre la CM et les troubles rhumatoïdes et lymphoprolifératifs.
1974	Classification des cryoglobulines en trois types
1977	L'implication du VHB dans la CM essentielle a été revendiqué quoique non prouvé dans les études ultérieurs
1987	Efficacité du traitement par l'interféron alpha recombinant dans la CM essentielle
1990-1994	La plupart des patients cryoglobulinémiques ont été en effet infectés par le VHC
1994…	L'évolution potentielle de la CM vers un lymphome non Hodgkinien a été

	rapportée par plusieurs groupes avec des variations géographiques.
2003	L'efficacité du rituximab sur les CM réfractaires ou récurrentes mais avec augmentation des taux sériques d'ARN du VHC.
2004	L'expansion clonale B impliquant les cellules sécrétrices du FR a été démontrée et fut la caractéristique du biologique de la CM
2005	Par analogie avec l'infection au VHC non cryoglobulinémique, l'association interféron alpha pégylé et ribavirine furent proposés comme traitement de choix de la CM liée au VHC
2002-2005	Dans plus de 75% des LNH de bas grade associés à la CM liée au VHC traités par l'association Ifnα+ ribavirine ,une rémission complète a été obtenue
2010	Chez les patients asymptomatiques infectés par le VHC, les lymphocytes B portant le cross-idiotype WA constituent des marqueurs pour le développement d'une vascularite cryoglobulinémique ou hémopathies malignes B, et devraient constituer une cible thérapeutique spécifique.
2010	La combinaison ribavirine, IFN α pégylé et rituximab (trithérapie PIRR.)semble donner des réponses à long terme
2011…	L'administration des antiprotéases et de nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20 (Ofatumumab) est susceptible de donner de meilleurs résultats que la thérapie PIRR.

Tableau 1 : *chronologie des progrès les plus importants dans l'étude de la cryoglobulinémie (franco Dammacco2012)*

Définition :

Les cryoglobulines appartiennent à la classe des thermoprotéines plasmatiques ayant un comportement anormal à une température inférieure à 37°C dites : « **cryoprotéines** ».

Les cryoglobulines constituent des complexes multimoléculaires composés d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, associées parfois à d'autres protéines qui ont la propriété de précipiter à basse température et de se redissoudre par réchauffement du sérum a +37 °C **[7, 8,9].** Elles peuvent accompagner de nombreuses maladies : hémopathies lymphoplasmocytaires, maladies immunoprolifératives et maladies inflammatoires chroniques auto-immunes, infectieuses ou virales

Les cryoglobulines sont des globulines sériques dont la caractéristique est de précipiter, gélifier ou cristalliser à une température inférieure à 37 °C, et de se ressolubiliser après réchauffement.

Les cryoglobulines doivent être différenciées des autres cryoprotéines précipitant elles aussi à basse température, c'est le cas du cryofibrinogène qui précipite dans le plasma et de certaines agglutinines froides, complexe protéine C réactive. C'est d'ailleurs pour cette raison que certains auteurs préfèrent utiliser le terme de cryo-immunoglobulines (cryoIgs) pour désigner les cryoprécipités ou les cryogels uniquement constitués d'Ig ou de complexes d'Ig **[10].**

La précipitation intravasculaire des cryoglobulines et le dépôt de complexes immuns circulants sont à l'origine des manifestations observées.

La cryoglobulinémie est un syndrome clinique résultant d'une inflammation systémique secondaire à la présence d'immunoglobulines à comportement thermique anormal.

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang d'immunoglobulines anormales, de caractère monoclonal ou polyclonal, précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement **[11, 12].**

Les cryoglobulines, véritables complexes immuns précipitant au froid, sont à l'origine de vascularites cryoglobulinémiques qui font partie des vascularites systémiques, touchant les vaisseaux de petit calibre (artériole, capillaire, veinule), plus rarement les vaisseaux de moyen calibre. Les manifestations viscérales sont polymorphes, avec une atteinte préférentielle de la peau, des articulations, du système nerveux périphérique et du rein. Il faut garder en mémoire qu'une cryoglobulinémie est une anomalie biologique qui, dans la majorité des cas, reste asymptomatique.

On distingue :

- La cryoglobulinémie monoclonale due à une immunoglobuline monoclonale
- La cryoglobulinémie mixte qui est une vascularite touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre due à l'accumulation de complexes antigéniques, cryoglobulines et fractions de complément dans la lumière vasculaire.

Deux mécanismes sont principalement impliqués dans la pathogénicité des cryoglobulinémies : l'hyperviscosité sanguine et la formation de complexes immuns circulants.

- L'hyperviscosité sanguine peut-être responsable d'une obstruction vasculaire mécanique principalement au niveau des extrémités **[13].** Elle se manifeste classiquement par un acrosyndrome de gravité variable allant de l'acrocyanose à la nécrose digitale, en passant par le syndrome de Raynaud et d'érythermalgie. Ces symptômes sont le plus souvent déclenchés par le froid.

- La formation de complexes immuns, suivi de leur dépôt sur la paroi des petits vaisseaux, aboutit à une vasculite **[3].** Les symptômes qui en résultent sont ceux généralement observés dans les vascularites des petits vaisseaux **[5].** L'atteinte est donc non spécifique et ubiquitaire. Les symptômes sont cutanés (purpura, livedo, urticaire), néphrologiques (glomérulonéphrite), articulaires (arthrite, arthralgie), musculaires (myalgie), neurologiques (neuropathie périphérique) et digestifs (douleur abdominale). L'association de ces différentes atteintes en lien avec une cryoglobulinémie est appelée vascularite cryoglobulinémique.

Classification :

L'étude immunochimique des cryoglobulines purifiées permet de les classer en trois types (I, II et III), proposés par Brouet en 1974.

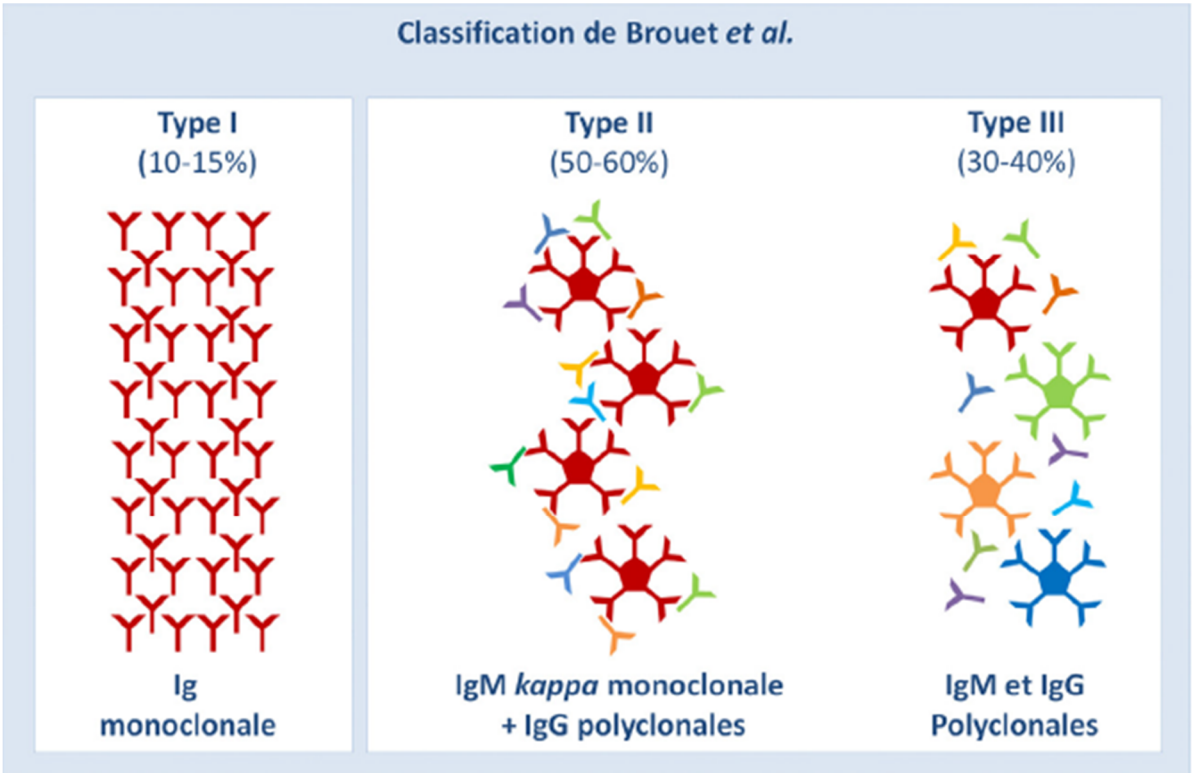


Figure1.a : *Classification des cryoglobulinémies. Ig* [12]

A. **<u>Cryoglobulinémie monoclonale : Type I</u>** :

Les cryoglobulines monoclonales représentent 6-25 % des cryoglobulinémies **[12].** Elles sont composées d'Ig monoclonales, IgM ou IgG le plus souvent, IgA rarement. Le taux sérique de

ces cryoglobulines monoclonales est habituellement élevé (> 5 g/l). Elles sont asymptomatiques dans 50 % des cas, sinon elles accompagnent ou parfois précèdent une hémopathie lymphocytaire.

La présence de ce type de cryoglobulines est toujours liée à une hémopathie lymphoïde B maligne sécrétrice d'une immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante (myélome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes et lymphome B non Hodgkinien)

B. Cryoglobulinémies mixtes (de type II et III)

Les cryoglobulinémies mixtes (CM) se définissent par la présence de plusieurs immunoglobulines. Elles sont réparties en type II et type III.

- **Les CM de type II** représentent 25 % à 62 % des cas **[7]** et sont composées de deux types d'immunoglobulines, l'une monoclonale (le plus souvent une IgM) et les autres polyclonales.
- **Les cryoglobulinémies mixtes de type III** sont retrouvées dans 32 % à 50 % des cas **[7,14].** Elles sont caractérisées par des complexes d'IgM polyclonales à anti IgG (facteur rhumatoïde), et sont associées aux complexes immuns circulants plus. Leur taux est souvent faible (entre 0,1 et 1 g/l) et leur cryoprécipitation est plus lente. Elles sont souvent retrouvées dans l'hépatite C

Type de la cryoglobuline	**Type 1 monoclonale**	**Type 2 monoclonale et polyclonale**	**Type 3 mixte polyclonale**
Caractères des Ig la composant	Une Ig monoclonale	Une Ig monoclonale+une ou plusieurs Ig polyclonales	Une ou plusieurs Ig polyclonales
Classes des Ig entrant dans sa composition	-IgM monoclonale (le plus souvent) -IgG monoclonale -IgA monoclonale -Chaines légères libres d'Ig : protéine de Bence Jones (très rare)	-IgM monoclonale+IgG polyclonales (le plus souvent) -IgG monoclonale+IgG polyclonales	-IgG OU IgA ou IgM polyclonales -IgG+IgM polyclonales -IgG+IgA polyclonales -IgM+IgG+IgA polyclonales

		-IgA monoclonale+IgG polyclonales -IgM monoclonale+IgG et IgA polyclonales	
Concentration	Elevée > 5 g/l Cryocrite >1%	Modérée : 1-5 g/l 1% <cryocrite<5%	<1g/l Cryocrite <1%
Aspects biologiques	-Précipité d'apparition rapide moins de 48h sous forme de : floculat gélatineux ou cristallin -FR : négatif -Hypocomplémentémie inconstante	-Activité de facteur rhumatoïde de l'IgM en réagissant avec le Fc des IgG - Hypocomplémentémie par consommation	Activité FR de l'IgM polyclonal.

Tableau 2: *Classification des cryoglobulines proposée par Brouet et al.* ***[4, 12, 15, 16]***

Depuis et grâce à Carrer **[17].**un quatrième groupe de cryoglobulines a été ajouté, incluant dans leur composition des Ig oligoclonales, leur identification étant aujourd'hui possible grâce à la sensibilité de l'immunofixation. Ainsi on distingue 2 sous types de cryoglobulinémies type2.

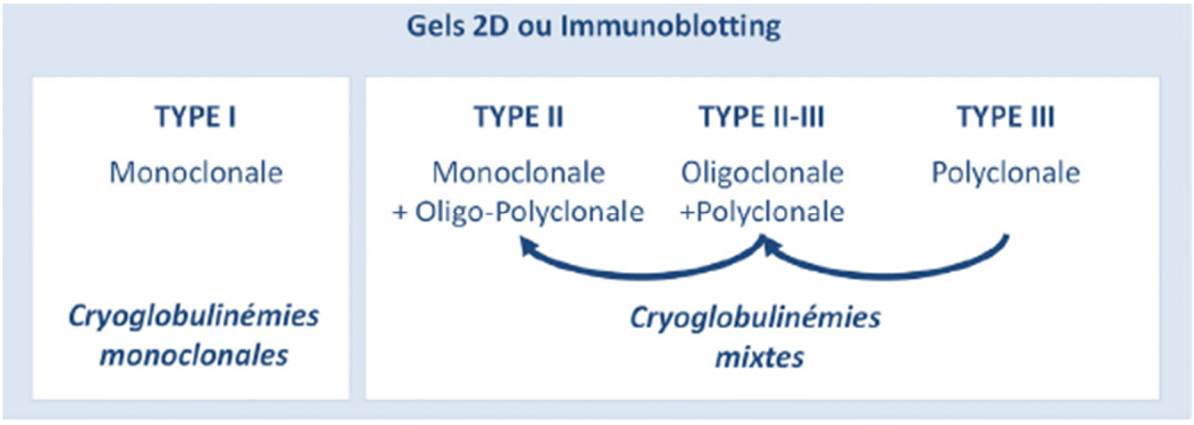


Figure 1.b : *Classification des cryoglobulinémies. Ig* [12]

• **Type IIa** : cryoglobulines mixtes avec un constituant monoclonal et des Ig polyclonales. Elles sont composées d'Ig appartenant à deux classes différentes, l'une d'elles étant monoclonale. Les cryoglobulines IgM monoclonales et IgG polyclonales sont les plus fréquentes. L'IgM possède alors une activité de facteur rhumatoïde en réagissant avec le Fc

des IgG. Ces cryoglobulines mixtes avec constituant monoclonal ont habituellement un taux sérique modéré (> 1 g/l) et sont souvent symptomatiques (atteintes rénales et neurologiques).

• **Type IIb** : cryoglobulines mixtes constituées d'Ig oligoclonales et d'Ig polyclonales. Ce profil est observé surtout chez des patients atteints d'hépatite C, mais aussi après transplantation rénale, dans le lymphome non hodgkinien et dans le sida. Il pourrait s'agir d'un état intermédiaire, pouvant évoluer vers un type III ou un type IIa.

Type de la cryoglobuline	Caractère des Ig la composant	Classes des Ig rentrant dans sa composition
Type I monoclonale	Une Ig monoclonale	IgM monoclonale(le plus souvent) IgG monoclonale IgA monoclonale Chaines légères libres d'Ig(rare)
Type IIa mixte monoclonale et polyclonale	Une Ig monoclonale+ une ou plusieurs classes d'Ig polyclonales	IgM monoclonale+ IgG polyclonales IgG monoclonale+ IgG polyclonales IgA monoclonale+IgG polyclonales IgM monoclonale+IgG et IgA polyclonales
Type IIb mixte oligoclonale et polyclonale	Une ou plusieurs classes d'Ig oligoclonales+une ou plusieurs classes d'Ig polyclonales	IgG et/ou IgM oligoclonales+IgG et/ou IgM polyclonales
Type III mixte polyclonale	Une ou plusieurs classes d'Ig polyclonales	IgM ou IgG ou IgA polyclonales IgG+IgM polyclonales IgG+IgA polyclonales IgM+IgG+IgA polyclonales

Tableau 3: *Nouvelle classification des cryoglobulinémies proposée par Le Carrer. (*17)

Aspects épidémiologiques:

La prévalence et l'incidence des cryoglobulinémies ont été peu étudiées. Des séries ont estimé l'incidence des cryoglobulinémies à 1/100 000 personnes **[18,19].** Il existe un gradient sud-nord **[15,21].**

La cryoglobulinémie peut survenir à tout âge, mais préférentiellement entre 40 et 65 ans, avec une prédisposition féminine **[12, 20, 22,23].** De fait, le sex-ratio est à 3/1 chez ces patients **[12, 20,24].**

La prévalence de la CM se caractérise par une grande hétérogénéité sue le plan géographique ; elle est plus fréquente en Europe sud qu'au nord ou en Amérique du nord.
La cryoglobulinémie mixte présente une symptomatologie polymorphe et le plus souvent un seule symptôme est présent ou prédomine. Le diagnostic est donc souvent retardé voire même négligé. De ce fait, la prévalence actuelle peut être sous-estimée.

A. Selon le caractère symptomatique :

1-Cryoglobulinémie asymptomatique : fréquence ??

La majorité associée à infection aiguë
Fréquence en association avec :

- Infection virale chronique :

-HCV50%
-VIH20%
-HBV3%

- Maladie auto-immune
- Arthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren : 16%
- Lupus érythémateux disséminé : 25%
- Hépatite auto-immune : 32%

2-Cryoglobulinémie symptomatique : $1/10^5$

B. Fréquence selon le type de cryoglobuline:

La fréquence de chacune des catégories immunochimiques de cryoglobulines dépend de l'orientation médicale du laboratoire qui effectue les examens **[26].** Dans plusieurs séries orientées vers l'hématologie ou l'immunologie, la répartition des cryoglobulines est assez proche :

– **Les cryoglobulines de type I** représentent 25 % des cryoglobulines, les plus fréquentes étant les IgM, rarement les IgA et exceptionnellement les chaînes légères seules **[14,25]** ;

– **Les cryoglobulines de type II** représentent 25 % des cryoglobulines. Les cryoglobulines IgM-IgG sont les plus fréquentes, le composant monoclonal étant en général une IgM kappa **[14,26].** Plus rarement le composant monoclonal peut être IgG ou IgA **[25]** ;

– **Les cryoglobulines de type III** constituent 50 % des cryoglobulines et sont de type IgM-IgG **[12, 14, 25,26].**

Age moyen de la présentation	51 (29-73)
Sexe ratio	2.8
Purpura	91%
Asthénie	89%
Arthralgies	83%
Arthrite	10%
Phénomène de Raynaud	34%
Syndrome sec	36%
Neuropathie périphérique	36%
Atteinte rénale (GNMP)	31%
Atteinte hépatique	70%
Lymphome B non Hodgkinien	7.5%
Carcinome hépatocellulaire	2.4%

Cryoglobulines mixtes type I/II	2/1
Fraction C3 du complément (600-1300mg/l)	770
Fraction C4 du complément (250-550mg/l)	100
Anticorps anti-VHC	90%
ARN VHC	86%

Tableau 4: *caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire de la cryoglobulinémie mixte dans une cohorte de 170 patients.* (D'après Ferri et Col.)

C. Organes atteints:

Tous les organes peuvent être atteints :

- Purpura vasculaire 60-80%: prédominant aux membres inférieurs: pétéchies, papules purpuriques, parfois quelques éléments nécrotiques.
- souvent transitoire! souvent l'élément initial.
- Syndrome de Raynaud 50% +/- ulcérations digitales
- Neuropathie 8-27%: polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale, prédominant aux membres inférieurs
- Atteinte articulaire 5-22%; arthralgies symétriques et fixes (mains, poignets, pieds, genoux, plus rarement hanches et coudes), non déformantes et non migratrices. Intermittentes, parfois inaugurales

- Manifestations pleuropulmonaires: 3-43%: pneumopathie interstitielle (œdème pulmonaire fréquent!), dyspnée, toux, épanchements pleuraux, hémoptysie, asthme
- Manifestations gastro-intestinales 2-20%: douleurs abdominales, troubles du transit.
- Atteinte rénale: présente chez 20 à 56 % des patients ayant une vascularite cryoglobulinémique, le plus souvent liée à une cryoglobulinémie mixte de type II IgMk dans le cadre d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

Dans la série de Brouet et al, la prévalence des signes rénaux au cours des cryoglobulinémies de type I est de 25 %.

Paradoxalement, le nombre de publications documentées de cryoglobulinémies de type I avec atteinte rénale est inférieur à 20, la plupart ne décrivant qu'un ou deux cas.

Par ailleurs, les renseignements fournis dans les grandes séries publiées ne permettent pas de rattacher les atteintes rénales décrites à l'un des trois types de cryoglobulines.

Il est admis que les manifestations rénales sont moins fréquentes dans les cryoglobulinémies de type I, que dans les types II.
Dans les faits, il est rare qu'un malade atteint de cryoglobulinémie de type I soit hospitalisé en néphrologie.

D. MALADIES ASSOCIÉES AUX CRYOGLOBULINES:

Il existe une corrélation entre le type immunochimique de la cryoglobuline et les affections associées. Les cryoglobulines de type I et II (composant monoclonal) sont souvent associées aux hémopathies lymphoïdes. Les cryoglobulines de type II et III sont détectées au cours des maladies infectieuses et des affections auto-immunes. Les symptômes liés à la présence d'une cryoglobuline peuvent précéder parfois de plusieurs années l'apparition d'une hémopathie lymphoïde ou d'une maladie autoimmune. Au cours de l'évolution d'une cryoglobuline, il faut donc savoir répéter les explorations biologiques pour rechercher son étiologie.

1- Les hémopathies lymphoïdes:

Selon les séries, entre 5 à 10 % des immunoglobulines monoclonales des patients atteints de myélome et de maladie de Waldenström cryoprécipitent **[12, 28].** Au cours du myélome, la cryoglobuline est presque toujours de type I. Dans la maladie de Waldenström, la moitié des cryoglobulines sont de type I, l'autre moitié de type II (IgM monoclonale anti-IgG polyclonales). Dans la moitié des observations rapportées, la cryoglobuline est symptomatique. D'autres hémopathies lymphoïdes s'accompagnent avec une moins grande fréquence d'une cryoglobuline de type I ou II : leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien et lymphadénopathie angio-immunoblastique **[27].** Dans la maladie chronique des agglutinines froides, l'immunoglobuline monoclonale IgM Kappa à activité anti-érythrocytaire (anti-I) peut être cryoprécipitante **[29].**
De nombreuses études ont analysé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des hémopathies malignes, en particulier, les lymphomes non hodgkiniens de type B. Une méta-analyse récente **[34]** révèle une grande disparité dans les prévalences rapportées de marqueurs sériques du VHC chez les patients présentant un LNH: 9 à 50% des patients en Italie, 22% au Japon, 1,4 à 22% aux États- Unis mais 2 à 4% en France et 0% en Grande-Bretagne, en Écosse ou aux Pays-Bas.

2- Maladies virales:

La présence de cryoglobulines mixtes a été rapportée dans de nombreuses affections virales : mononucléose infectieuse, infections à cytomégalovirus, syndrome d'immunodéficience acquise, hépatite B et C. Mais c'est avec l'hépatite C que l'association est la plus forte. La prévalence d'une cryoglobulinémie au cours d'une infection par le VHC varie entre 40 et 80 % selon les séries publiées **[30, 31, 32, 33].** Il n'a pas été établi de corrélation entre la présence d'une cryoglobuline et un génotype particulier du VHC. Ces cryoglobulinémies sont symptomatiques chez environ 10 % des patients. Les cryoglobulines mixtes associées au VHC peuvent être traitées si nécessaire par traitement antiviral (Interféron a et Ribavirine). C'est pourquoi, la découverte d'une cryoglobulinémie mixte chez un patient implique la recherche d'une infection par le VHC.

- ***Cryoglobulinémie et VHC:***

Environ 170Million de la population mondiale est atteinte du VHC, le nombre de patients à risque de développer une cryoglobulinémie reste important.

La prévalence du VHC chez des patients atteints de cryoglobulinémie mixte va de 30% jusqu'à 100% avec une nette prédominance au bassin méditerranéen.

De même, entre 12% et 56% des patients atteints de VHC sont porteurs de cryoglobulinémies majoritairement chez les méditerranéens.

La distribution géographique n'est toujours pas expliquée cependant les études génétiques ont pu définir certains facteurs de risque.

Dans plusieurs études de différentes zones géographiques, 56 à 95 % des patients avec une cryoglobulinémie mixte présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum **[20,35].**

Plusieurs facteurs épidémiologiques ont été associés au risque de développer une cryoglobulinémie lors d'une infection chronique par le VHC **[35]** : sexe féminin, surconsommation alcoolique supérieure à 50g/j, génotype viral de type 2 ou 3, présence de lésions histologiques hépatiques sévères telles une fibrose extensive ou une stéatose, certains haplotypes HLA de classe 2 tels que le DR11.

Quant au risque de développer une cryoglobulinémie active sur le plan clinique, il semble corrélé à l'âge du patient, à l'ancienneté de l'infection virale, au taux sérique élevé de la cryoglobuline circulante.

- Prévalence de HCV dans les cryo mixtes « essentielles »:

Europe : 40-90%

Bassin Méditerranéen : 90 %

USA : 60 %

3- Maladies bactériennes et parasitaires:

La présence d'une cryoglobuline est fréquente au cours des infections bactériennes et parasitaires **[36].** Ces cryoglobulines sont habituellement transitoires. Elles sont de type II ou III. Leur concentration est faible (< 0,1 g/L). Ces cryoglobulines mixtes sont des complexes immuns circulants dans lesquels l'agent infectieux n'est pas mis en évidence avec certitude. De nombreuses maladies infectieuses bactériennes sont associées à la présence d'une cryoglobuline : endocardite subaiguë, fièvre Q, syphilis, lèpre, néphropathie poststreptococcique, maladie de Lyme. De même, la présence d'une cryoglobuline est associée à certaines maladies parasitaires : maladie de Kala-Azar, paludisme, toxoplasmose, échinococcose, schistosomiase.

4- Maladies auto-immunes

Les cryoglobulines mixtes sont fréquentes au cours des maladies auto-immunes et leur recherche représente une technique peu sensible, mais donc très significative, de recherche de complexes immuns circulants **[12].** Leur présence peut parfois précéder de nombreuses années l'apparition d'une maladie auto-immune clinique. Leur concentration est faible (< 0,5 g/L). Ces cryoglobulines sont souvent de type III. Au cours du lupus érythémateux disséminé, la présence d'une cryoglobulinémie varie selon les séries **[37, 38].** Cette cryoglobulinémie est habituellement associée

à une hypocomplémentémie et une atteinte rénale. On retrouve d'ailleurs, les immunoglobulines de la cryoglobuline et des fractions du complément dans les glomérules rénaux. La cryoglobuline peut précéder l'atteinte rénale. Sa présence doit en faire craindre la survenue et modifier le traitement. La recherche de cryoglobulines est donc un élément majeur du suivi de l'évolution du lupus. Au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, la cryoglobulinémie est souvent de type II associée à une néphropathie glomérulaire. La présence de cryoglobulines est fréquente au cours des polymyosites, et plus rare au cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la périartérite noueuse.

E. CRYOGLOBULINES ESSENTIELLES OU IDIOPATHIQUES :

La présence d'une cryoglobuline mixte asymptomatique à une concentration < 0,01 g/L est de 2 à 3 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans.

Les cryoglobulines sont dites « essentielles » lorsque les examens cliniques et biologiques n'ont pas mis en évidence d'affections associées. La fréquence de ces cryoglobulines idiopathiques a fortement diminué depuis la découverte du VHC. En effet, chez 70 % des patients ayant une cryoglobulinémie essentielle, on a mis en évidence la présence du virus de l'hépatite C **[33].**

Les cryoglobulines mixtes symptomatiques surviennent le plus souvent chez les femmes d'environ 50 ans. Elles s'accompagnent en règle d'un purpura vasculaire. L'évolution de la maladie est bénigne mais le pronostic dépend de l'existence de lésions rénales.

F. PRONOSTIC

Classiquement, on distingue les formes modérées représentées par les atteintes cutanéo- articulaires, et par les formes de neuropathie périphérique sensitive chronique **[39].**

Les formes sévères sont définies par la présence d'une glomérulonéphrite (notamment en cas de protéinurie d'ordre néphrotique, d'insuffisance rénale ou de syndrome néphritique aigu), d'une mononeuropathie multiple ou de lésions cutanées sévères (purpura nécrotique, ulcères étendus) **[39].**

Les formes très sévères, engageant le pronostic vital sont rares et correspondent aux formes de vascularites rénales nécrosantes avec insuffisance rénale rapidement progressive, aux atteintes du système nerveux central, et aux tableaux de vascularites multiviscérales **[39].**

Des facteurs pronostiques d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale ont été identifiés par différentes équipes :

- la créatininémie supérieure à 300µmol/l au diagnostic ;
- le syndrome néphrotique ;
- l'hypertension artérielle sévère ;
- le sexe masculin **[40].**

Actuellement, les données disponibles sur la mortalité au cours des cryoglobulinémies mixtes sont basées sur des études antérieures à l'avènement du Rituximab. Ainsi dans une série italienne publiée en 2007, la survie à 10 ans était de l'ordre de 80% **[41].**

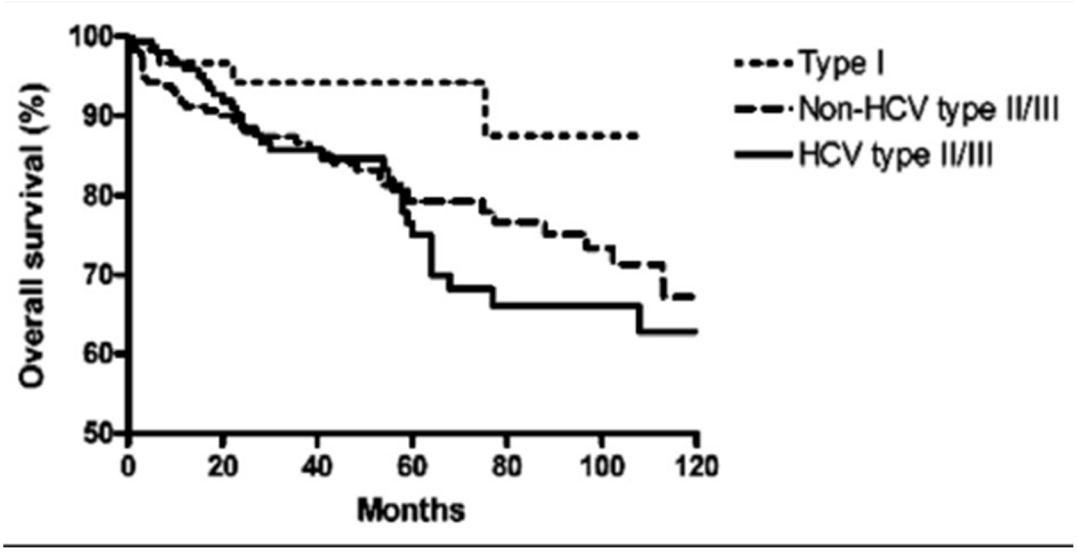


Figure2 : *Taux de survie (Kaplan-Meier) en cas de vasculite cryoglobulinémique en fonction du type de cryoglobulines et du statut VHC* (Terrier, Cacoub 2013)

Les facteurs pronostiques de mortalité associée à une cryoglobulinémie mixte sont :

- l'existence :

-d'une néphropathie (notamment d'une créatininémie supérieure à 133µmol/l au diagnostic ;

-d'une atteinte pulmonaire ;

-d'une atteinte hépatique **[42,43].**

Physiopathologie :

La vascularite cryoglobulinémique représente un exemple de vascularite à complexes immuns.

Plusieurs particularités anatomopathologiques en font sa spécificité comme la nature des vaisseaux (vaisseaux de petit calibre : artérioles, capillaires, veinules) et de l'infiltrat inflammatoire (prédominance lymphocytaire et monocytaire, peu de polynucléaires) ou le siège de l'infiltrat inflammatoire (présent majoritairement autour des vaisseaux, engainant ceux-ci en manchon, et infiltrant peu ou pas leur paroi)

Malgré de nombreux travaux expérimentaux, la physiopathologie des cryoglobulinémies non associées au virus de l'hépatite C demeure imprécise.

Il existe, de façon certaine, une predisposition génétique et une influence environnementale dans la survenue d'une cryoglobulinémie **[44, 45].**

L'apparition d'une cryoglobuline est la conséquence de la production par l'organisme d'une immunoglobuline « anormale » caractérisée par une anomalie des propriétés physicochimiques de cette immunoglobuline. Ceci est le reflet d'une dysrégulation du compartiment lymphocytaire B **[39].**

La « précipitation » intravasculaire des cryoglobulines est favorisée par le froid, et atteint préférentiellement la peau (à l'origine du purpura), le nerf périphérique et le rein (entraînant une GNMP).

Les antigènes à l'origine des vascularites cryoglobulinémiques sont longtemps restés inconnus. De nombreuses infections sont associées à la production de cryoglobuline ; elles ont toutes en commun d'être des infections chroniques, permettant une stimulation importante et prolongée du système immunitaire, notamment des lymphocytes B.

La stimulation antigénique chronique, rencontrée au cours des infections chroniques ou des connectivites, est associée à la prolifération oligoclonale ou monoclonale de lymphocytes B avec

notamment la production d'immunoglobulines polyclonales ou monoclonales à activité facteur rhumatoïde qui vont parvenir via leur fragment Fab à se fixer sur le fragment Fc d'autres immunoglobulines et ainsi former un complexe immun qui va constituer le cryoprécipité des cryoglobulinémies mixtes **[46].** Ce mécanisme physiopathologique est bien décrit au cours des infections par le VHC **[47].**

Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer une cryoglobulinémie de type III évoluer vers une cryoglobulinémie de type II au cours de stimulations antigéniques persistantes **[48].** Ceci s'explique par la pression de sélection exercée sur les lymphocytes B avec l'émergence d'un clone B synthétisant une immunoglobuline monoclonale. Au cours du VHC, il a été décrit que l'ancienneté de l'hépatite est supérieure chez les patients porteurs d'une cryoglobuline de type II **[48].**

Ensuite, les complexes immuns sont constitués d'un mélange en proportion variable d'antigènes et d'anticorps. Ces complexes peuvent se révéler pathogène (et induire des lésions vasculaires ou tissulaires) ou non **[49].** La pathogénicité des complexes immuns est difficilement prévisible et dépend de nombreux facteurs comme la taille du complexe (un complexe de petite taille est potentiellement plus pathogène), la quantité de molécules d'antigène et d'anticorps ainsi que leur rapport, la richesse en facteur rhumatoïde et en complément **[50].**

A. Rôle de l'immunité dans la cryoprécipitation :

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des cryoglobulinémies ont essentiellement été explorés dans le cadre de l'infection par le VHC, qui est désormais l'étiologie la plus fréquemment retrouvée dans les cryoglobulinémies mixtes.

Au cours de l'infection chronique par le VHC, le virus (via les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) infecte les hépatocytes et les lymphocytes, possiblement via le récepteur CD81 **[51].**Cette infection chronique entraîne une stimulation prolongée des cellules B intrahépatiques et circulantes. Plusieurs études antérieures ont mis en évidence, chez les patients avec une hépatite C compliquée d'une cryoglobuline, une expansion des lymphocytes de la zone marginale (IgM+, IgD+ CD21 low). Il s'agissait chez ces patients d'une expansion oligoclonale, voire monoclonale du pool lymphocytaire B caractérisée par un répertoire particulier, avec la prédominance de certains clones, notamment le clone

B VH1- 69, produisant une Ig ayant une activité facteur rhumatoïde et ainsi former la cryoglobuline **[52, 53].** Du fait de la stimulation antigénique chronique, on observe donc progressivement une émergence de clones B qui produisent successivement dans le temps tout d'abord des IgM polyclonales (cryoglobulinémies de type III), puis des IgM oligoclonales (cryoglobulinémies de types II/III) et, enfin, une IgM monoclonale (cryoglobulinémies de type II) **[54].**

Le rôle majeur du VHC dans la pathogénie des lésions de vascularite cryoglobulinémique est démontré par la présence de protéines virales dans la peau (protéines E2 et core) et le rein (protéine core), et d'ARN génomique du VHC dans le nerf **[55].** Cependant, une réplication virale locale du VHC n'a jamais pu être mise en évidence dans ces différentes lésions suggérant un processus immunologique viro-induit plutôt qu'une action directe du virus.

Tous les acteurs du système immunitaire semblent impliqués dans la physiopathologie complexe des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC: immunité humorale et immunité cellulaire B et T.

L'immunité humorale est à l'origine de la production d'anticorps anti-VHC et d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM-FR), associés au sein du complexe immun que forme la cryoglobuline à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des virions encapsidés à haut titre.

1. <u>Rôle de la prolifération clonale B</u>

L'immunité cellulaire lymphocytaire B est impliquée dans la production des anticorps (anti-VHC, IgM-FR), la coopération lymphocyte B–lymphocyte T, et joue probablement un rôle direct dans les lésions de glomérulonéphrite. La CM de type II est caractérisée par une prolifération oligoclonale ou monoclonale de lymphocytes B dans le foie et la moelle osseuse, le plus souvent secrétant une IgM-FR. Cette prolifération lymphocytaire B serait liée à une pression de sélection favorisée par la stimulation antigénique chronique, et notamment la glycoprotéine d'enveloppe E2 ou la protéine NS3 du VHC

Le VHC exerce une stimulation chronique sur le système immunitaire à l'origine de la sélection de clones lymphocytaires B anormaux, selon un scénario proche de celui décrit dans les lymphoprolifération de bas grade associées à l'infection par Helicobater pylori (MALT) **[56–34].** La population clonale B, productrice de la cryoglobuline, a été caractérisée comme étant VH1-69.

Le séquençage des régions variables d'immunoglobulines a démontré qu'il s'agissait de produits de mutations somatiques, caractéristiques d'une maturation après stimulation antigénique. Plusieurs antigènes viraux du VHC ont été testés comme autant de candidats potentiels à l'origine de cette stimulation antigénique, notamment la glycoprotéine d'enveloppe E2 et la protéine non structurale NS3 **[57–58].**

Les études longitudinales ont montré que le processus commence par la stimulation par certaines protéines du VHC des cellules lymphocytaires B, conduisant à une dérégulation avec expansion polyclonale puis monoclonale, pouvant conduire à une lymphoprolifération B de bas grade bénigne (vascularite cryoglobulinémique), voire de plus haut grade (lymphome malin non hodgkinien) **[39, 34,59].**

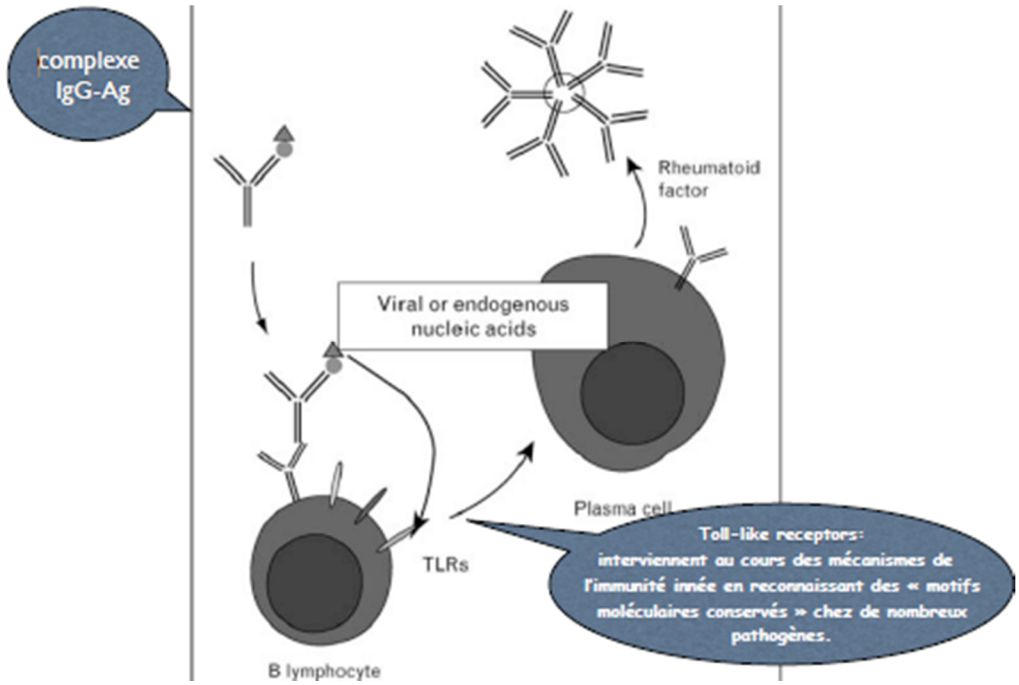


Figure3 : *régulation immunologique innée de la production du facteur rhumatoïde.*

La fixation de la protéine E2 sur le CD81 induit des hypermutations et des coupures sur l'ADN, spécifiquement sur les gènes VH des cellules B **[60].** La protéine NS3 peut promouvoir une transformation oncogène et interagir avec P53 et donc l'apoptose. La protéine core du VHC peut promouvoir l'immortalisation dans plusieurs lignées cellulaires et bloquer l'apoptose induite par c myc.

Plusieurs protéines du VHC ont montré un effet direct d'activation de la cascade pro-inflammatoire sur les monocytes et les cellules T. Cette stimulation pourrait permettre de diminuer le seuil d'activation et donc augmenter la réponse cellulaire aux auto-antigènes. Cela permettrait de fournir un environnement pro-inflammatoire aux cellules B et une grande quantité de signaux de costimulation permettant une expansion clonale.

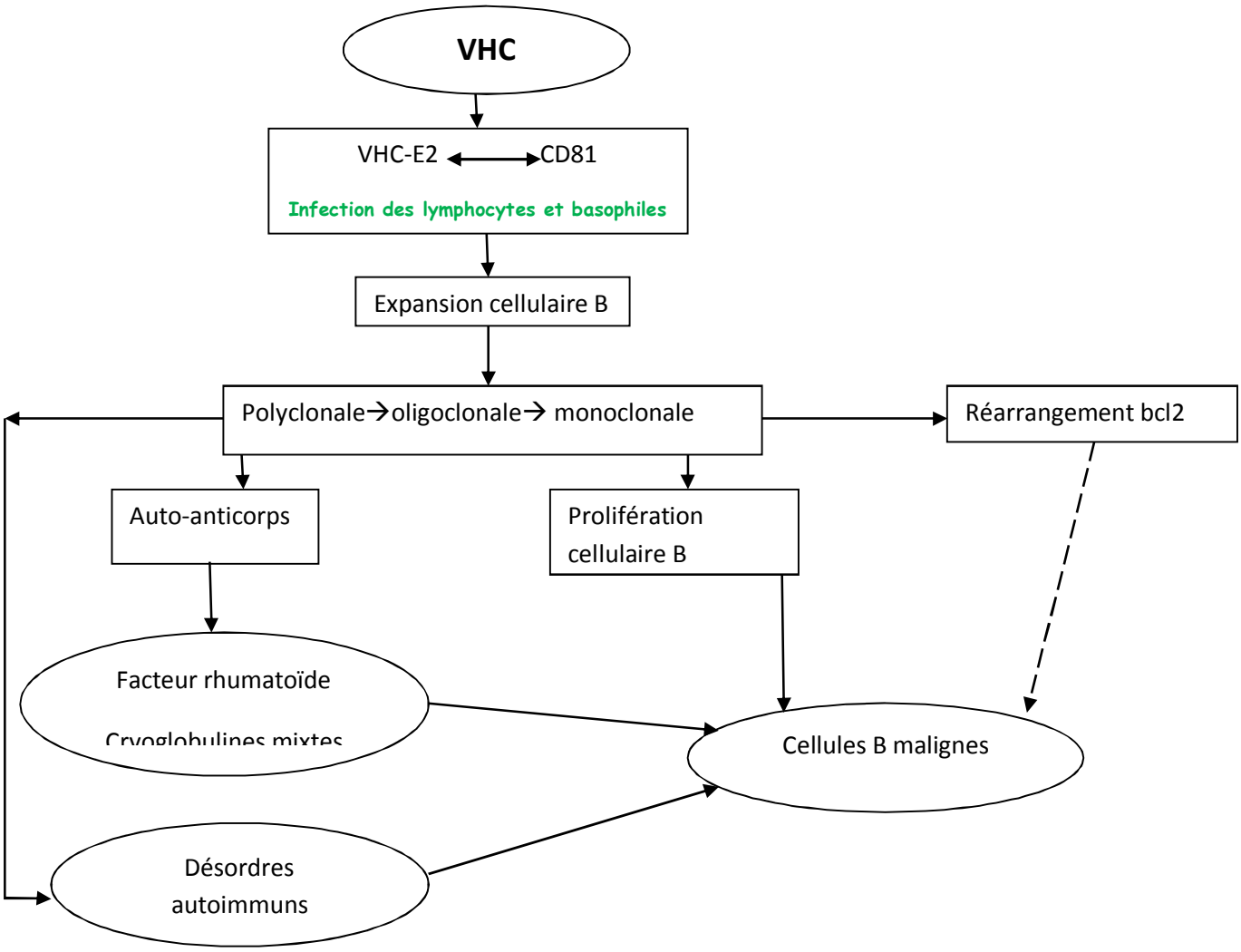


Figure4 : *Mécanisme étiopathogénique de la cryoglobulinémie mixte* (A.Tedeschi ; C.Barate ; E.Minola ; E. Morra 2007)

2. Rôle des cellules T :

L'immunité cellulaire lymphocytaire T semble jouer un rôle particulièrement important dans les lésions tissulaires (nerveuses, cutanées) induites par la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC: infiltrat lymphocytaire T dans les lésions **[24–61]** ; déficit quantitatif en lymphocytes T régulateurs (CD4+, CD25+) **[62]** ; augmentation de certaines molécules pro-inflammatoires (TNF-α) dans le sang et dans les lésions tissulaires nerveuses ; augmentation de la production par les hépatocytes des cytokines TH1 (TNF-α, interféron-α, Interleukine-2) et diminution de la production des cytokines TH2 (IL-4, IL-10) **[63–64]** ; hyper-expression génique et protéique intra-

tissulaire de métalloprotéases (MMP-1, MMP-7, MMP-9), de cytokines pro-inflammatoires (interleukin-1), et de protéines du stress oxydatif (MT1H, endothelial cell nitric oxide synthase 3, Hsp70, Hsp90) **[65].**

Une fois la cryoglobuline produite, l'interaction entre le C1q (contenu dans le cryoprécipité) et son récepteur le C1q-R (exposé à la membrane des cellules endothéliales des vaisseaux de petit calibre) permet une fixation du complexe immun (la cryoglobuline composée d'immunoglobulines et de particules du VHC) à la surface des cellules endothéliales, puis une activation non spécifique du complément et la mise en action du complexe d'attaque membranaire, suivi d'un afflux de cellules inflammatoires qui vont pénétrer la paroi du vaisseau aboutissant aux lésions de vascularite **[66].**

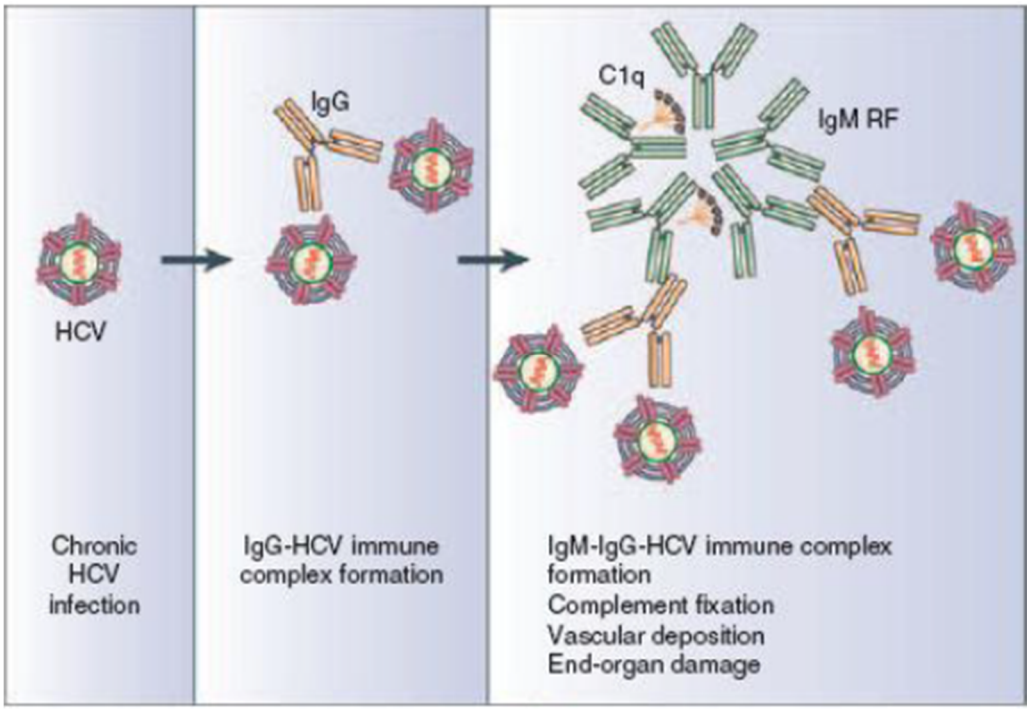


Figure 5: *Mécanisme d'expansion clonale B dans la cryoglobulinémie due au VHC* (Charles. Kidney Int 2009)

Les infiltrats inflammatoires dans les tissus cibles sont faits essentiellement de lymphocytes T et de monocytes, présents autour des vaisseaux de petit calibre (artérioles, veinules, capillaires) **[67,24,68].** Les monocytes et les lymphocytes T mémoires/activés représentent l'essentiel des cellules retrouvées dans les lésions de leucocytoclasie. Les lymphocytes T sont de type CD4 et CD8 dans les lésions nerveuses.

La précipitation de la cryoglobuline peut entraîner l'obstruction de la microcirculation par des thrombi d'Ig et le dépôt tissulaire de complexes immuns conduisant a` l'inflammation de la paroi vasculaire, parfois associée à une nécrose fibrinoïde **[69].**

Ces deux processus lésionnels peuvent coexister mais leur part relative varie selon le type de cryoglobuline et l'organe atteint.

3. Activation du complément et recrutement des cellules inflammatoires :

Le rôle potentiel du complément repose sur de nombreuses observations faites chez des patients souffrant de vascularite cryoglobulinémique, incluant :

- Une hypocomplémentémie fréquente avec une baisse du C4, considérée comme un critère diagnostique de vascularite cryoglobulinémique **[70,71] ;**
- La présence quasi constante de dépôts de C3 glomérulaires au cours des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques ;
- Et l'absence de cryoglobulinémie monoclonale de type IgG4 dont une des caractéristiques est son incapacité à activer la voie classique du complément.

La fixation du C1q au niveau du domaine Fc des Ig est l'élément initiateur de l'activation de la voie classique du complément. La concentration locale du C1q est d'autant plus importante que les complexes immuns déposés sont volumineux. C'est particulièrement le cas au cours des cryoglobulinémies mixtes, qui sont le plus souvent composées d'une IgM kappa monoclonale et d'IgG polyclonales. La formation de volumineux complexes immuns est plus rare au cours des cryoglobulinémies monoclonales, ce qui explique la fréquence moindre des manifestations cliniques, notamment à type de vascularite. Une fois fixé au domaine Fc des Ig, le C1q se lie à son récepteur à la surface des cellules endothéliales, favorisant la précipitation locale de la cryoglobuline et la formation du complexe C1 composé de cinq molécules (C1q, 2xC1r, 2xC1s) **[72].**

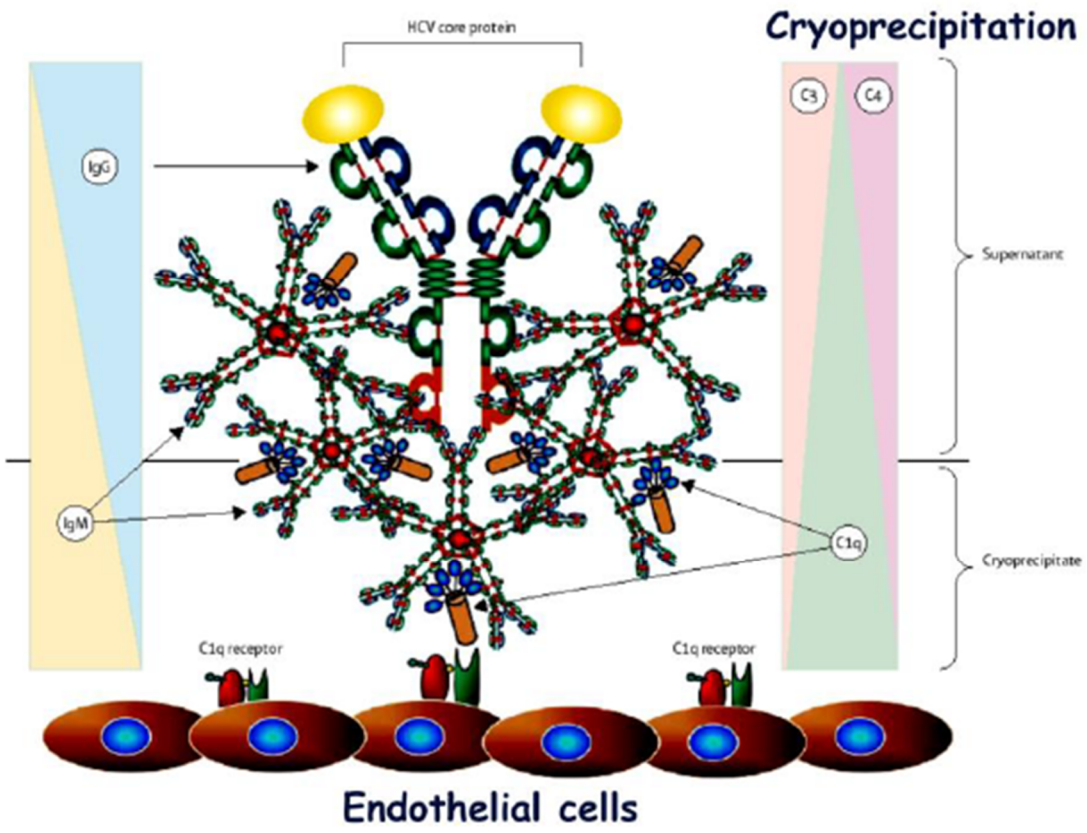


Figure 6: *Physiopathologie de la cryoprécipitation (Terrier, Cacoub 2013)*

Celui-ci entraîne l'activation des différents constituants de la voie classique du complément, en particulier du C4 puis du C2, conduisant dans un premier temps à la formation de la C3 convertase de la voie classique (C4b2a), puis d'une C5 convertase (C4b2a3b) et enfin du complexe d'attaque membranaire (C5b9). Cette activation en cascade entraîne la formation parallèle de nombreux fragments aux propriétés diverses (opsonines et anaphylatoxines) qui participent à l'agression du lit capillaire et au relargage de cytokines, de protéases et de « signaux de danger » (les danger-associated molecular patterns) à l'origine du recrutement local de cellules inflammatoires **[73,74].** L'afflux de monocytes/macrophages et de polynucléaires majore l'obstruction de la microcirculation et entraîne une inflammation vasculaire locale pouvant conduire à des lésions de vascularite par infiltration et nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire.

B. Facteurs influençant la cryoprécipitation :

Les cryoglobulinémies de type I, notamment à IgM, sont habituellement responsables de lésions thrombotiques, se traduisant par des phénomènes nécrotiques notamment cutanés. A l'inverse, les

lésions de vascularite sont plus fréquentes au cours des cryoglobulinémies de type II **[12,75].** La dichotomie entre maladie à dépôts de complexes immuns et vascularite dépend de la propriété de l'Ig de précipiter à froid et de son activité facteur rhumatoïde, cette dernière étant surtout importante pour les cryoglobulinémies mixtes **[76–77].**

Izui et al. ont ainsi montré dans des modèles expérimentaux murins que l'atteinte rénale dépendait principalement de l'activité cryoprécipitante, alors que l'atteinte cutanée nécessitait les deux types d'activité **[78].**

In vivo, plusieurs facteurs influencent la cryoprécipitation :

1. La température : La précipitation réversible des cryoglobulines selon la température est une des propriétés biochimiques qui permet de les distinguer des autres cryoprécipités (cryofibrinogène, complexe protéine C réactive–albumine et agglutinines froides) **[79].** Bien que caractéristique, ce phénomène est loin d'être complètement élucidé.
2. La salinité : La solubilité des protéines La diminution de solubilité de la cryoglobuline est parallèle à la diminution de la force ionique du milieu est influencée par la température locale, le pH et de la force ionique du milieu **[16-80].**Donc une hyponatrémie vraie pourrait constituer un facteur à la cryoprécipitation.
3. La composition minérale du milieu
4. La présence d'autres protéines plasmatiques dans le cryoprécipité : La fibronectine jouerait un rôle dans la précipitation **[85, 86].**
5. La concentration en cryoglobuline : La précipitation d'une cryoglobuline au sein des vaisseaux de petit calibre est en grande partie liée à l'augmentation de sa concentration dans les capillaires sanguins et à l'encombrement allostérique généré par la formation de complexes immuns circulants. L'organisation des IgM monoclonales en pentamères facilite la formation de volumineux complexes immuns, expliquant ainsi la fréquence élevée des IgM monoclonales au sein des cryoglobulinémies mixtes et monoclonales **[82-83].**
6. La structure primaire et tertiaire de l'Ig est également déterminante, en particulier pour la néphrotoxicité des cryoglobulinémies de type I.

   Pour les IgG, les quatre sous-classes d'IgG ne sont pas égales dans leur capacité à former des cryoglobulinémies de type I. Bien qu'il n'existe que peu d'études des sous-classes d'IgG dans les vascularites cryoglobulinémiques chez l'homme, il semble que les

cryoglobulinémies monoclonales soient majoritairement composées d'IgG3 ou d'IgG1, alors que les IgG2 et surtout les IgG4 ne sont que peu ou pas représentés **[83–84].**

C. Mécanismes lésionnels :

1. Cryoglobulinémie du type I :

Les cryoglobulines de type I sont très majoritairement retrouvées à des taux très élevés conduisant à une hyperviscosité et une expression clinique rapide. Cette hyperviscosité sanguine peut être secondaire soit au caractère cryoprécipitant de l'immunoglobuline monoclonale, soit à la concentration élevée de l'immunoglobuline monoclonale sans que le caractère cryopréciptant ne soit en cause.

Cependant, la physiopathologie de cette cryoglobuline de type I n'est pas encore totalement expliquée mais des précisions ont été apportées depuis le début des années 2000.

Deux facteurs sont importants dans ces accidents cliniques : la concentration de l'immunoglobuline monoclonale et sa température de précipitation. Une concentration élevée et une température de précipitation voisine de + 37 °C peuvent entraîner des lésions importantes au niveau des vaisseaux superficiels après exposition du froid. Cependant, il n'y a pas toujours de parallélisme entre la température de précipitation de la cryoglobuline et l'importance des signes cliniques **[27].**

Les immunoglobulines impliquées dans la cryoglobulinémie monoclonale précipitent du fait de forces d'interactions moléculaires. Des hypothèses d'anomalie de structures des immunoglobulines ont été avancées pouvant expliquer leur précipitation **[87] :**

- Modification sélective de certains acides aminés (tyrosine, tryptophane, lysine, histidine)
- Oxydation du groupement thiols, responsable de la polymérisation à froid des immunoglobulines et de leur précipitation

- Immunoglobulines pauvres en acide sialique, synthétisées en quantité accrue par le système immunitaire lors d'une activation des lymphocytes B due à des structures répétées par des antigènes. **[87].**

2. Type II et type III :

La cryoprécipitation de ces immunoglobulines est liée à la formation d'un double complexe immun. Dans le type II, la présence d'IgM monoclonale à activité facteur rhumatoïde est responsable de la formation de complexe d'immunoglobulines par interaction entre les fragments Fc et Fab (le premier anticorps étant dirigé contre des antigènes viraux, bactériens ou auto-antigènes) **[87].**

Dans le type III, la cryoglobuline est formée par des facteurs rhumatoïdes polyclonaux réagissant avec des IgG, elles-mêmes complexées à l'antigène masqué.

Une activité anticorps de la cryoglobuline est variable et inconstamment identifiée. Une activité facteur rhumatoïde peut être portée par **[87]**:

Une IgM monoclonale qui réagit avec le fragment Fc des IgG polyclonales

- Une IgG monoclonale et plus rarement une IgA monoclonale

- Des IgM polyclonales ou des IgG polyclonales

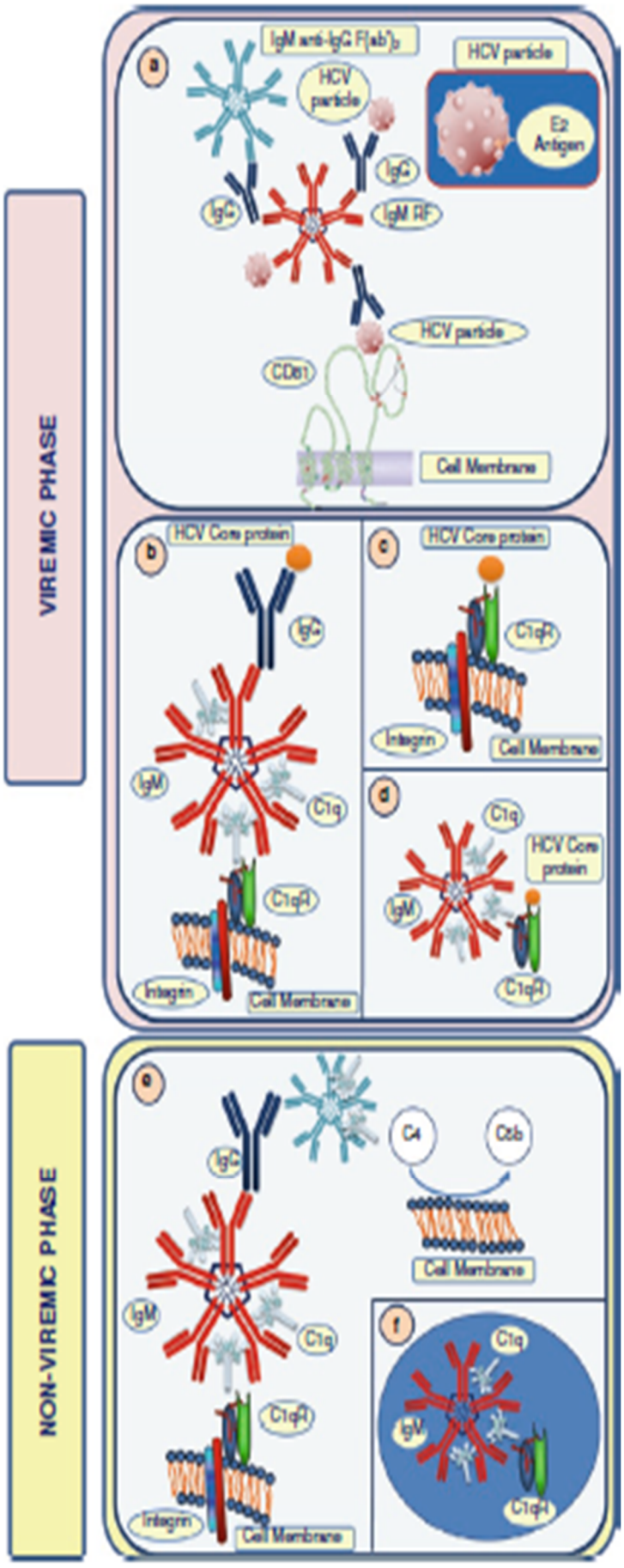


Figure 7 : *Modèle proposé de la cryoprécipitation de complexes immuns (CI) dans le carde de cryoglobulinémie liée au VHC.*
(Franco Dammacco 2012)

<u>Phase de virémie</u> : *les CI contenant des particules du VHC et les protéines core comme antigènes constitutionnels.*

(a)*les CI contenant les IgM dirigés conte les déterminants Fc et le Fab de l'IgG et les anti-E2 se lient à la surface endothéliale grâce à l'interaction VHC E2-CD81 et la tétraspanine membranaire*

(b) *la protéine core libre non encapsulée du VHC se lie aux cellules endothéliales via le récepteur C1q. La protéine core est liée à l'IgG entrainant une réaction anti-core spécifique. L'IgG est ensuite lié à l'IgM ayant une activité FR. Ces CI multimoléculaire constituent des récepteurs pour la protéine C1q et vont se fixer aux cellules endothéliales via le domaine collagène-like du récepteur C1qR*

(c)*La protéine core se lie directement au C1qR par un domaine globulaire. L'interaction C1qR-core semble jouer un rôle crucial dans l'activation cellulaire par signalisation intracellulaire via les integrines.*

(d)*Le C1qR clivé par protéolyse se libère de la surface cellulaire et circule lié à la protéine core, l'IgM à FR et les protéines C1q. Dans tous les cas, l'activation de la cascade classique du complément dépend de l'IgM ou l'IgG présents dans le CI. La liaison à la protéine C1q entraîne un changement dans le complexe C1 et aboutit à l'activation des protéases C1r et C1s.*

La phase non virémique : *dans cette phase clinique, où souvent un traitement antiviral est suivi, on ne retrouve pas de particules VHC ou protéines codants pour le VHC dans les CI supposant ainsi que la composante virale n'est pas essentielle à la formation des CI.*

Ces CI gardent des propriétés biologiques et une pathogénie fortement similaire à celle décrite dans la phase virémique.

In situ, Ci fixés (e) ou circulants (f) sont capables d'activer la cascade du complément et entraîner des lésions tissulaires

ASPECTS CLINIQUES :

La cryoglobulinémie est une anomalie biologique qui reste isolée et asymptomatique dans la majorité des cas. Selon une étude récente, elle s'associe à la survenue de manifestations cliniques plus ou moins sévères dans moins de 15 % des cas **[88].**Trois séries françaises de cryoglobulinémies de type I ont été récemment publiées **[75, 89,90].** Les manifestations cliniques des cryoglobulinémies de type I surviennent plus volontiers chez les patients âgés de plus de 60 ans, avec une discrète prédominance féminine. La fréquence des manifestations imputables à la cryoglobulinémie de type I (Fig. 8) apparaît plus faible qu'au cours des formes mixtes bien qu'il existe une légère discordance entre ces séries sur la prévalence exacte des différents signes cliniques **[75, 89,90].**

Même si les manifestations cliniques associées à la présence de cryoglobulinémies ne sont présentes que dans 5 à 10% des cas, mais lorsque l'anatomopathologie retrouve des lésions de vascularite, le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique est posé. La présence de cryoglobulines sans manifestations cliniques définit les cryoglobulinémies « essentielles ».

Les symptômes résultent de deux mécanismes principaux : précipitation intravasculaire de la cryoglobuline (pour les cryoglobulines de type I) ou altération endothéliale par les complexes immuns (pour les types II ou III) qui activent le complément. Des études in vivo ont montré que les fonctions du système monocyte-macrophage des patients cryoglobulinémiques étaient altérées **[7].** Des monocytes en culture, s'ils sont capables de phagocyter les cryoglobulines, sont incapables de les dégrader **[7].**

Les manifestations cliniques des cryoglobulinémies peuvent être graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital de certains organes. Parmi les cryoglobulinémies mixtes, il semble que les types II soient plus symptomatiques que les types III **[32].**

Les signes cliniques des cryoglobulinémies doivent être distingués de ceux induits par l'affection causale.

Certains sont rapportés à une hyperviscosité plasmatique, d'autres à la déposition de la cryoglobuline dans les parois vasculaires.

Le syndrome d'hyperviscosité est d'observation rare. Il survient au cours des cryoglobulinémies de type I et exceptionnellement des cryoglobulinémies de type II.

La déposition de complexes immuns explique la plupart des manifestations des cryoglobulinémies de type II et III.

Les cryoglobulinémies peuvent rester totalement asymptomatiques, ce qui est fréquent dans les types III.

À l'opposé, les cryoglobulinémies de types I et II sont parfois responsables d'une grande maladie multiviscérale rapidement mortelle, mais cette éventualité est rare.

Elles surviennent à tout âge chez l'adulte, mais préférentiellement entre 40 et 65 ans ; elles sont deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

Tous les organes peuvent être atteints au cours d'une cryoglobulinémie, mais la fréquence des différents symptômes (dépendant du mode de recrutement des malades) est difficile à évaluer, les grandes séries de la littérature associant diversement les différents types de cryoglobulines : triade de Meltzer 14-30 %, purpura 60-80 %, neuropathie 8-27 %, atteinte articulaire 5-22 %, phénomène de Raynaud 4,5-37 %, néphropathie 4,5-37 % des cas.

Ces chiffres surestiment vraisemblablement la réalité, les formes asymptomatiques pouvant passer inaperçues ou ne pas être incluses dans certaines études.

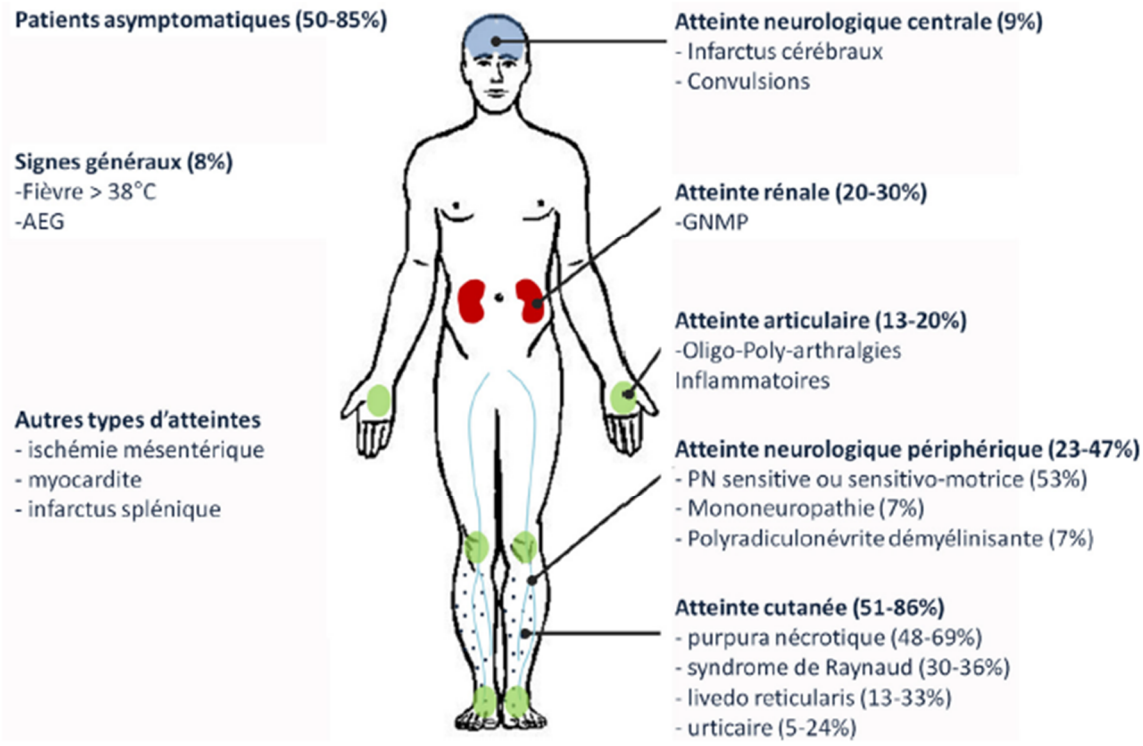


Figure 8: *Spectre des manifestations cliniques au cours des cryoglobulinémies monoclonales*
(M.zaidan et al/Néphrologie2016)

A. Signes généraux :

Les cryoglobulinémies peuvent n'entraîner aucune altération de l'état général, mais celle-ci est presque constante chez les malades souffrant de néphropathie symptomatique.

L'asthénie est un des éléments de la triade de Meltzer et Franklin, présente dans près de 80% des cas.

Curieusement, elle est rarement mentionnée, alors qu'elle est fréquente et intense.

Elle est souvent mise sur le compte d'un syndrome dépressif.

L'anorexie est habituelle ; l'amaigrissement passe inaperçu lorsqu'il est masqué par les œdèmes dus à la néphropathie.

La température est normale en l'absence de complications infectieuses. Cependant On peut retrouver une fièvre avec frissons.

Hépatomégalie, splénomégalie, angiomes stellaires (fibrose hépatique)

Douleurs abdominales, hémorragies digestives (vascularite mésentérique).

B. Manifestations cutanés :

Les manifestations cutanées sont la conséquence directe d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre (vascularite leucocytoclasique).

Les lésions cutanées, manifestations cliniques les plus fréquentes, sont souvent **révélatrices [17, 91, 92, 7,93, 94, 95].**

Elles sont peu fréquentes dans les cryoglobulinémies de type II.

Les signes cutanés s'associent diversement.

Elles peuvent évoluer pendant des années, voire plusieurs décennies, sans qu'apparaissent de manifestations viscérales graves ni d'altération de l'état général.

Les manifestations cutanées sont fréquentes et révélatrices dans deux tiers des cas. On distingue deux types de manifestations : celles liées aux cryoglobulines mixtes et celles liées aux cryoglobulines monoclonales. Dans le cas des cryoglobulines mixtes, il s'agit de:

1. Purpura vasculaire :

Le symptôme principal est le purpura vasculaire présent chez 30 % à 100 % des patients qui ont une cryoglobulinémie symptomatique. Souvent révélateur et intermittent.

Il débute aux membres inférieurs et peut s'étendre progressivement à l'abdomen, voire, mais rarement, aux membres supérieurs. Il épargne habituellement la partie supérieure du corps.

Il est majoré par le froid, l'orthostatisme et les efforts prolongés voire un traumatisme **[7,95].**
Il est déclive, non prurigineux, infiltré, rarement bulleux ou nécrotique, fait de pétéchies et parfois de papules purpuriques, constituant alors la triade symptomatique de Gougerot **[95].**

Figure 9 : *Purpura infiltré et nécrotique par cryoglobulinémie.* ***(E. Delaporte ; F. Piette 2004)***

Les nécroses cutanées prédominent dans les régions sus-malléolaires et peuvent intéresser également les orteils, les doigts, le nez et les oreilles.

À la longue, elles laissent une dermite ocre bilatérale (Fig. 10), non expliquée par une éventuelle insuffisance veineuse sous-jacente, et masquant les lésions purpuriques

Figure10 : *Dermite ocre associée à ne cryoglobulinémie mixte* *(M.SDoutre ;S.barete ;C.Francès 2003)*

Ces éléments peuvent être confluents, tout particulièrement au tiers inférieur de jambe et à la cheville.

Il survient volontiers au cours des périodes hivernales, évolue par poussées parallèlement aux autres signes cliniques, volontiers précédées par une sensation de brûlure, persistent trois à dix jours et laissent une hyperpigmentation séquellaire sous forme de taches ocres, de livedo, et parfois d'ulcères

Il peut s'accompagner d'un érythème et de nodules dermiques

Il est particulièrement évocateur de cryoglobuline quand il est disposé en réseau réticulé conjointement à une livedo **[91].** Son incidence varie de 15 à 33 % chez les patients présentant une cryoglobuline de type I, de 60 à 93 % pour le type II et de 70 à 83 % pour le type III **[7].**

2. Syndrome de Raynaud :

Classiquement bilatéral, pouvant concerner les quatre membres et nettement influencé par la température, il est significativement plus fréquent dans les cryoglobulinémies de type I **[7],** mais plus sévère lors de cryoglobulinémies de type II **[17, 95].** Il est retrouvé chez 19 à 50 % des patients cryoglobulinémiques et se complique dans 25 % des cas de nécrose douloureuse des extrémités lors de l'exposition au froid **[7].**

Une capillaroscopie péri-unguéale peut ici être proposée afin de différencier le syndrome de Raynaud de la maladie de Raynaud. C'est une visualisation directe des capillaires sanguins à l'aide d'u microscope optique par transillumination de l'épiderme cutané.
Dans le cas d'un syndrome de Raynaud associé à une vascularite, on recherche :
- Un nombre d'anses capillaires inférieur à 9 s'accompagnant de plages désertes.
- Une présence de mégacapillaires (anses dilatées et dystrophiques de plus de 50 microns de diamètre et de longueur diminuée).
- Un œdème péricapillaire avec un exsudat.
- La présence de capillaires rétrécis.

Une capillaroscopie normale ou proche de la normale évoque la maladie de Raynaud.

3. Ulcères cutanés :

Récidivants, ils sont le plus souvent supramalléolaires, s'accompagnent parfois de purpura, peuvent être déclenchés par le froid et sont à l'origine de cicatrices brunâtres **[7].** Ces ulcères pourraient être plus fréquents chez les porteurs d'un génotype 2 du VHC **[7].**

4. Autres manifestations cutanées :

Une urticaire systémique constamment induite par le froid d'allure purpurique est évocatrice de cryoglobulinémies **[17, 95].** Une acrocyanose du nez et des oreilles peut survenir mais elle est moins fréquente que dans la maladie des agglutinines froides **[17, 95].**

La livedo réticulaire, actif, majoré également par le froid, est observée chez 8 à 19 % des patients. Les cryoglobulines précipitent préférentiellement au niveau des mailles où, selon certaines études, un retentissement hémodynamique est mesurable en vélocimétrie doppler **[96].**

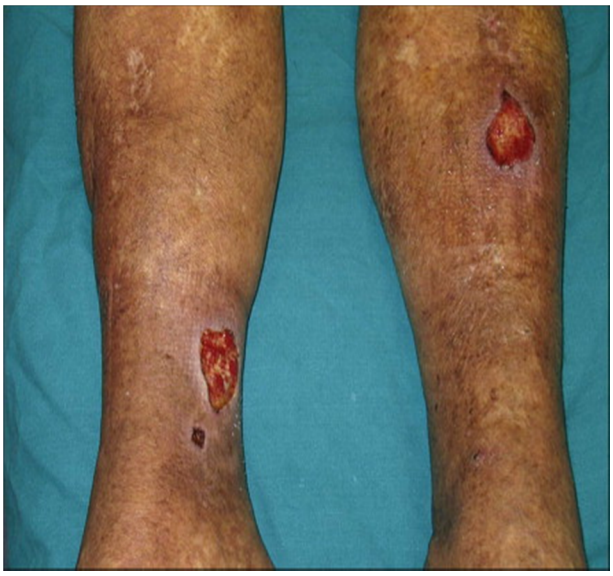


Figure 21: *Ulcérations cutanées liée à la cryoglobulinémie*

Figure 12*: Nécrose digitale*

5. Histologie des lésions :

Non spécifique, il s'agit d'une vascularite leucocytoclasique **[95]** atteignant les vaisseaux de petit calibre avec un infiltrat inflammatoire mixte composé de cellules mononuclées autour des parois vasculaires. Ce sont des lésions non spécifiques.

Parfois on retrouve des thrombi intra-vasculaires.Si le prélèvement est précoce, l'immunofluorescence révèle des dépôts de C3 et d'immunoglobulines au sein de la paroi vasculaire **[12, 35, 97, 95].** Les immunoglobulines retrouvées sont identiques à celles du cryoprécipité **[95]**

L'immunofluorescence qui doit être précoce retrouve un dépôt de C3 et d'immunoglobuline.

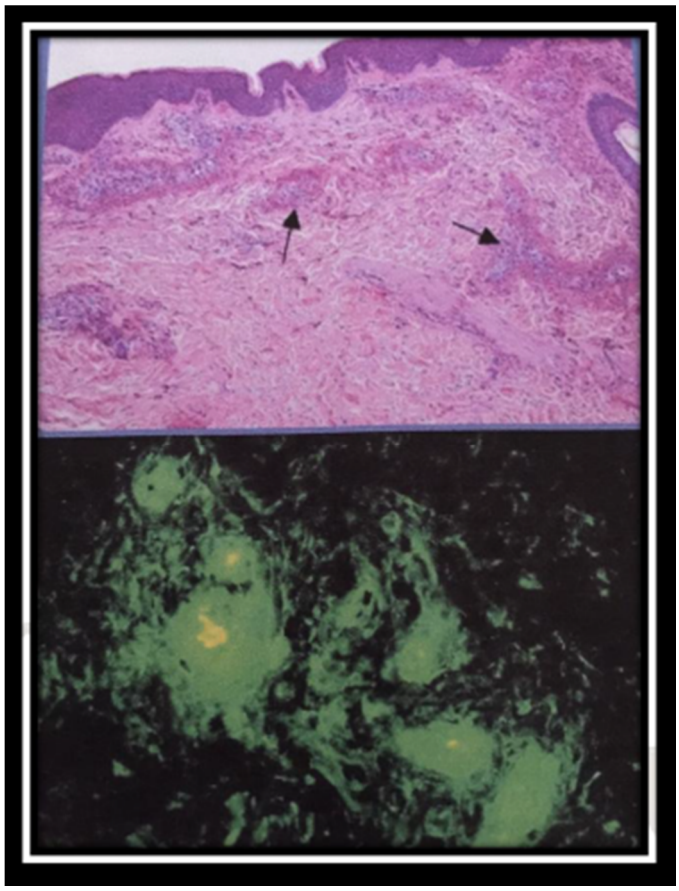


Figure 13 : *Biopsie cutanée : infiltrats de cellules mononuclées autour des parois vasculaires.*

À la longue, elles laissent une dermite ocre bilatérale non expliquée par une éventuelle insuffisance veineuse sous-jacente, et masquant les lésions purpuriques.

C. Manifestations articulaires :

Des arthralgies affectent environ la moitié des malades.

Elles intéressent principalement les mains, les pieds et les genoux, moins souvent les hanches et les coudes. Les articulations sont habituellement froides ou peu inflammatoires.

Des arthrites sont moins souvent observées

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, bilatérales et symétriques, non déformantes fixes et non migratrices. Intermittentes et souvent inaugurales, elles sont retrouvées chez 50 % à 83 % des patients **[54–98].** Une arthrite vraie ou une atteinte du rachis sont beaucoup plus rares. À la phase initiale d'une polyarthrite rhumatoïde, des difficultés diagnostiques peuvent se poser d'autant qu'il existe un facteur rhumatoïde. Le dosage des anticorps antipeptide citrulliné permet de faire la distinction, car ils sont présents chez 75 % à 85 % des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde et chez moins de 5 % des patients infectés par le VHC **[99].**
Des myalgies sont rapportées chez 15 % des patients, pouvant s'intégrer par ailleurs dans un tableau de type syndrome de fatigue chronique, voire de fibromyalgie **[100].**
La cryoglobuline peut entraîner une cristallisation du liquide synovial et provoquer des destructions articulaires après plusieurs années **[100].**
Les cryoglobulines de type III en sont le plus souvent responsables **[7].**

D. Anomalies hémodynamiques et volémiques :

Les troubles hémodynamiques répondent à divers mécanismes souvent intriqués sans qu'il soit possible de préciser la responsabilité précise de chacun d'entre eux **[101]**

La pression artérielle est souvent très élevée et difficile à maîtriser.
Évoluant sur des années, elle favorise la survenue d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée comportant des troubles importants de la compliance ventriculaire gauche et d'une athérosclérose pouvant toucher tous les territoires, en particulier les artères coronaires. L'hypertension artérielle est due en partie à une inflation hydrosodée liée aux lésions glomérulaires. Cette explication est insuffisante car les seuls diurétiques ne permettent pas habituellement de la maîtriser.

L'inflation hydrosodée peut être majeure lorsque survient un syndrome néphritique, un syndrome néphrotique, ou l'association des deux. La prise de poids peut alors dépasser 10 kg. L'inflation hydrosodée est parfois sous-estimée lorsque les signes généraux de vascularite ont entraîné un amaigrissement.

Elle se manifeste par des œdèmes généralisés touchant volontiers les quatre membres et le visage, comme au cours d'une glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse, des épanchements dans les séreuses, principalement pleurales, et une majoration de l'hypertension artérielle habituellement mal tolérée, avec œdème aigu ou subaigu du poumon. Une hépatopathie chronique favorise la constitution d'une ascite. Ici encore, l'hypervolémie n'est pas la seule explication des œdèmes et des épanchements. Ils peuvent résister à une déplétion hydrosodée poussée jusqu'à la survenue de signes d'hypovolémie (hypotension artérielle orthostatique, majoration fonctionnelle de l'insuffisance rénale). Ils ne sont pas non plus expliqués par l'hypoalbuminémie. L'effet habituellement spectaculaire sur les œdèmes et les épanchements résistant à la déplétion hydrosodée des corticoïdes, en bolus intraveineux ou per os, suggère l'existence d'un trouble important de la perméabilité capillaire, lié à l'activation des cellules endothéliales et des macrophages par la cryoglobuline et à une production augmentée de cytokines.

Les signes rénaux et les troubles hémodynamiques peuvent être les seules manifestations d'une cryoglobulinémie de type II mais, dans la majorité des cas, ceux-ci surviennent au même moment que des manifestations extrarénales ou après celles-ci.

E. Manifestations rénales :

Plusieurs séries de la littérature mêlent les cryoglobulinémies de type II avec les cryoglobulinémies de type III.
D'autres sont purement néphrologiques, ou à large prédominance néphrologique.
Les critères d'atteinte rénale varient d'une série à l'autre.
Le dépistage systématique des anomalies urinaires n'est sans doute pas toujours effectué.
Toutefois, dans une étude multicentrique et multidisciplinaire italienne regroupant 913 malades, la prévalence des signes rénaux est de 35 % dans les cryoglobulinémies de type II et de 15 % dans les cryoglobulinémies de type III, chiffres proches de ceux observés dans la série de Brouet et al.
À notre connaissance, aucun travail n'a été consacré spécifiquement aux éventuelles lésions rénales des cryoglobulinémies de type III.
En pratique, l'observation chez un même malade d'une cryoglobulinémie de type III et d'une glomérulonéphrite est banale mais l'affection responsable de la cryoglobulinémie peut expliquer à elle seule, dans la majorité des cas si ce n'est toujours, les lésions rénales.

En tout état de cause, si tant est qu'elles existent, les lésions rénales dues à la seule présence dans le sérum d'une cryoglobuline de type III sont exceptionnelles.
En définitive, seules les manifestations rénales des cryoglobulinémies de type II ont fait l'objet de nombreuses publications.

Les signes présents dans la moitié des cas lors de l'évaluation initiale de la cryoglobulinémie sont :

• Atteinte rénale révélée par une hypertensionn artérielle +++, une hématurie microscopique et une protéinurie sans syndrome néphrotique +/- insuffisance rénale (40-55%)
• Syndrome néphrotique impur dans 20% des cas
• Syndrome néphritique plus souvent subaigu qu'aigu (14 à 25%)
• Insuffisance rénale (10%)
• Glomérulonéphrite rapidement progressive
• Les GNMP sont rapportées chez 2 à 50% des patients et associées dans plus de 80% des cas à une cryoglobuline de type 2 IgM kappa à activité facteur rhumatoïde

L'atteinte rénale prédomine dans les cryoglobulinémies de type II **[7, 95],** surtout si le composant monoclonal est une IgM kappa.

Deux tableaux peuvent être observés :

- souvent l'atteinte rénale est latente, exprimée par une protéinurie et une hématurie microscopie chronique. La protéinurie peut être abondante allant jusqu'à définir un syndrome néphrotique **[17, 95].** L'insuffisance rénale est absente ou modérée ;
- parfois l'atteinte rénale est plus importante soit d'emblée soit au cours de l'évolution. Elle associe hématurie macroscopique, protéinurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale allant jusqu'à l'oligoanurie **[91, 95].**

Aspects biologiques

La présence d'une cryoglobulinémie est un élément important du diagnostic, mais non indispensable. L'expérience montre que dans près de 25 % des cas, la mise en évidence d'une

cryoglobulinémie circulante peut être négative en dépit de recherches répétées et de la présence de lésions histologiques caractéristiques. Ces « faux négatifs » seraient liés à une diminution de la concentration de la cryoglobulinémie en-dessous du seuil de détection des techniques disponibles en routine clinique, ou à des problèmes techniques liés à la difficulté de maintenir le prélèvement à 37°C. Par conséquent, l'absence de cryoglobuline détectable dans le sérum ne doit pas faire exclure le diagnostic. Celui-ci reposera alors sur l'examen approfondi de la biopsie rénale .La présence d'un pic monoclonal est quasi constante car les techniques de détection actuellement disponibles sont plus fiables et sensibles que celles utilisées pour l'identification d'une cryoglobulinémie. L'absence de pic monoclonal, éventuellement associée à une hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protides sériques, peut également témoigner de la présence d'une cryoglobuline circulante. La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques à « chaud » (37 °C) peut être utile pour démasquer le pic. Les cryoglobulinémies de type I sont constituées d'IgG dans 55 % des cas et d'une IgM dans près de 45 % des cas. Une IgA monoclonale peut être exceptionnellement en cause. De façon tout à fait intéressante la chaîne légère kappa est également prédominante, retrouvée dans près de 80 % des cas. Une hypocomplémentémie avec baisse du CH50, du C4 et à un degré moindre du C3 est rapportée dans environ un cas sur deux **[89].** La présence d'une cryoglobulinémie peut également perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou du taux de gammaglobulines, vitesse de sédimentation faussement normale, pseudoleucocytose, pseudothrombocytose ou pseudomacrocytose globulaire **[67].** Ces anomalies non spécifiques ont essentiellement été rapportées au cours des cryoglobulinémies mixtes et sont liées à l'activité facteur rhumatoïde et à la présence de complexes immuns circulants, précipitant à froid.

1. Néphropathies et cryoglobulinémies de type I :

Dans la série de Brouet et al **[12],** la prévalence des signes rénaux au cours des cryoglobulinémies de type I est de 25 %. Paradoxalement, le nombre de publications documentées de cryoglobulinémies de type I avec atteinte rénale est inférieur à 20%, la plupart ne décrivant qu'un ou deux cas. Par ailleurs, les renseignements fournis dans les grandes séries publiées ne permettent pas de rattacher les atteintes rénales décrites à l'un des trois types de cryoglobulines. Il est admis que les manifestations rénales sont moins fréquentes dans les cryoglobulinémies de type I, que dans les types II. Dans les faits, il est rare qu'un malade atteint de cryoglobulinémie de type I soit hospitalisé en néphrologie **[102, 103, 104].**

La symptomatologie est souvent calquée sur celle observée au cours des cryoglobulinémies de type II : protéinurie abondante, syndrome néphrotique, hypertension artérielle, inflation hydrosodée, insuffisance rénale habituellement modérée. Une anurie est possible, éventuellement provoquée par une hypothermie au cours d'une intervention chirurgicale **[105, 106].** Un syndrome d'hyperviscosité peut être observé, qui pourrait expliquer certaines insuffisances rénales qu'il serait hasardeux de documenter par une biopsie dans cette situation **[6].** L'hypocomplémentémie est inconstante. L'évolution rénale est souvent favorable après traitement de l'hémopathie causale dont la nature fixe le pronostic. L'association corticoïdes plasmaphérèse- chimiothérapie est parfois d'une efficacité immédiate remarquable sur les signes rénaux, dans les formes les plus graves et les syndromes d'hyperviscosité. Toutefois, le décès peut survenir précocement dans un tableau d'atteinte multiviscérale réfractaire au traitement ou de complications infectieuses **[107, 102, 105 ,104].**

- ***Atteinte rénale associée aux cryoglobulinémies monoclonales***

Bien que l'atteinte rénale soit décrite chez 20 a` 30 % des patients avec une cryoglobulinémie monoclonale, sa caractérisation reste limitée à quelques observations et petites séries **[12, 108, 109, 89,110].** Nous avons récemment réuni une quarantaine d'observations dans un travail multicentrique. Sur la base de ces données et des éléments de la littérature, il apparaît clair que la présentation clinique des cryoglobulinémies monoclonales diffère peu de celle des cryoglobulinémies mixtes **[111].**

L'atteinte rénale est le plus souvent révélatrice de la vascularite et de l'hémopathie sous-jacente. Elle peut être isolée et son diagnostic repose alors sur :

- l'étude approfondie de la biopsie rénale en microscopie optique, à fluorescence et électronique ;
- la recherche, répétée si nécessaire, d'une cryoglobulinémie circulante de type I ;
- et l'identification d'une prolifération B lymphocytaire (lymphomes B ou leucémie lymphoïde chronique), lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström), ou plasmocytaire (myélome multiple voire plasmocytome), souvent latente et difficile à objectiver.

L'âge moyen au diagnostic des patients ayant une glomérulonéphrite cryoglobulinémique monoclonale avoisine les 60 ans. Plus de 80 % des patients ont une hypertension artérielle, parfois sévère.

Les manifestations rénales initiales sont caractérisées par une protéinurie quasi constante et abondante (6 ± 5 g/j), associée à un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique dans près de 70 % et 20 % des cas, respectivement. Les œdèmes des membres inférieurs sont présents dans plus de 70 % des cas. L'hématurie, parfois macroscopique, est objectivée dans près de 80 % des cas. L'insuffisance rénale aiguë, parfois rapidement progressive, est la règle, présente dans environ 90 % des cas. Elle est généralement modérée avec une créatininémie moyenne au diagnostic de 250 ± 200 mole/L, soit un débit de filtration glomérulaire estimé à 34 ± 22 mln/min/1,73 m2. Elle s'intègre plus rarement dans le cadre d'une insuffisance rénale rapidement progressive et s'associe alors à une oligoanurie nécessitant le recours à une épuration extrarénale dans 15 % des cas.

a. ***HISTOLOGIE RÉNALE :***

Les lésions histologiques varient d'une observation à l'autre. La lésion la plus communément décrite est une glomérulonéphrite membranoprolifératives qui peut être segmentaire. La prolifération cellulaire est faite de cellules mésangiales et de polynucléaires **[106, 103].**

Mais ces lésions ont été décrites à une époque où les cellules de la lignée monocytes-macrophages infiltrant le floculus n'étaient pas reconnues. Une observation récente signale la présence de cellules spumeuses dans le floculus **[104],** et d'autres une prolifération extracapillaire segmentaire et focale **[112, 104].**

L'oblitération diffuse de toutes les anses capillaires glomérulaires par des thrombi, sans prolifération cellulaire, semblable à celle décrite dans la macroglobulinémie de Waldenström, peut être rencontrée **[114, 113, 105].** L'association d'une glomérulonéphrite membranoprolifératives et de thrombi, ainsi que des lésions d'angéite artériolaire ont été publiées **[115].** L'étude en immunofluorescence avec les sérums antichaines lourdes, antichaines légères et anti-C3 montre des dépôts de complément et de l'immunoglobuline monoclonale dans les régions sous-endothéliales, dans les thrombi, et parfois dans les artérioles.

L'examen au microscope électronique montre des dépôts sous endothéliaux, denses aux électrons, moins souvent mésangiaux et extramembraneux, ainsi que des thrombi. Le matériel déposé peut

apparaître sous forme de fibrilles de 80 Å de diamètre, courbes ou rectilignes, réunies en faisceaux de 700 à 2000 Å d'épaisseur dans les lumières des anses capillaires glomérulaires et dans le cytoplasme des macrophages infiltrant le floculus **[107, 115, 103, 104].** Des cristaux rhomboïdes sont occasionnellement observés dans le mésangium, les cellules endothéliales et les podocytes **[104].** Dans un cas, les dépôts avaient l'aspect d'empreintes digitales **[112].**

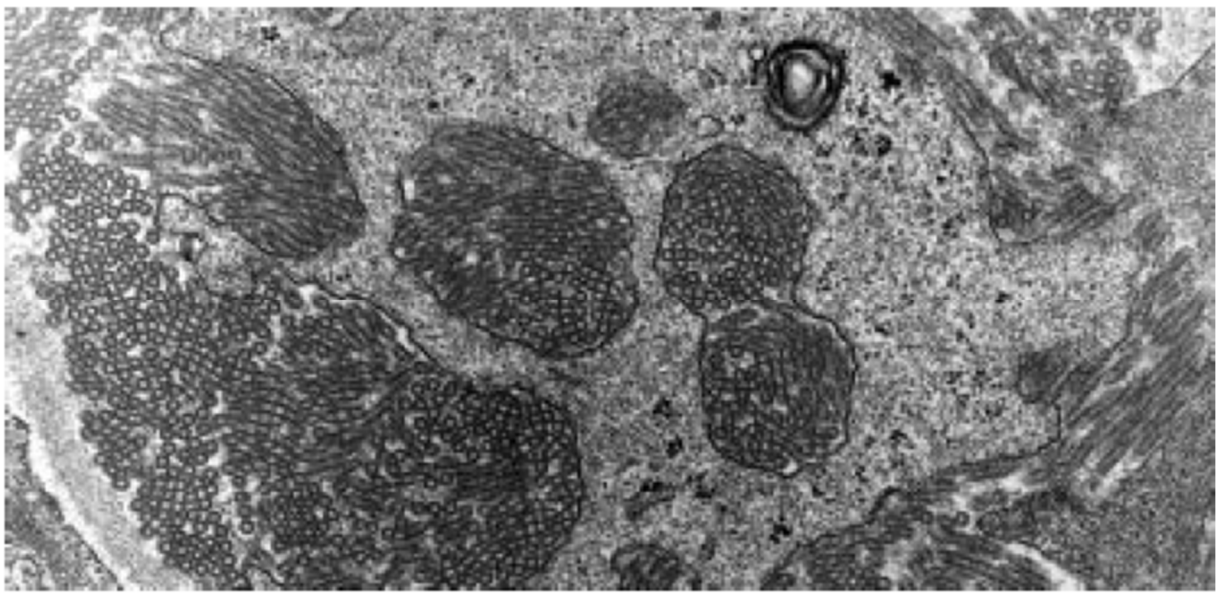


Figure 14 : *Dépôts glomérulaires organisés microtubulaires de cryoglobuline de type I immunoglobuline (Ig) G lambda sans cryoglobulinémie détectable (Microscopie électronique. Grossissement original × 16 000). Les microtubules sont situés dans la lumière du capillaire glomérulaire, dans l'espace sous-endothélial et dans les vacuoles intracytoplasmiques. Ils mesurent 33 nm de diamètre externe, 20 nm de diamètre interne, avec une paroi de 6 nm d'épaisseur. Une IgG lambda est présente dans le sang et les urines. Les dépôts glomérulaires et les thrombi sont IgG k positifs. (Touchard G, Bridoux F et Goujon JM. Encycl Méd Chir 2003)*

2. Néphropathies et Cryoglobulinémies mixtes :

Les néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (GNMP) sont rapportées chez 2 à 50% des patients **[20, 35, 116,117]** et associées dans plus de 80% des cas à une CM de type II IgM kappa à activité facteur rhumatoïde.

Les CM de type III sont associées à d'autres types de néphropathies **[116,117].** La relation avec les taux sériques de cryoglobuline est inconstante ; la fraction C4 du complément et le C1q sont habituellement effondrés.

Les principales présentations cliniques des GNMP ont été bien rapportées dans les études de Tarantino et al. **[118]** (105 patients dont 90 infectés par le VHC) et de Roccatello et al. **[41]** (146 patients dont 114 patients infectés par le VHC). La présentation la plus fréquente (40–55%) est une protéinurie non néphrotique, associée à une hématurie microscopique et un degré variable d'insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique aigu avec ou sans insuffisance rénale (20 %) ou un syndrome néphritique aigu (14 à 25%) avec ou sans insuffisance rénale, voire une insuffisance rénale chronique sans anomalies significatives du sédiment urinaire (10 %) peuvent révéler l'atteinte rénale.

Une hypertension artérielle est présente dans 50 à 80% des cas.

Une hématurie macroscopique (8 %) ou une oligurie (6 %) sont plus rarement rapportées. Suivant la classification internationale de l'insuffisance rénale, la grande majorité des patients (80%) est classée aux stades 2 ou 3 d'insuffisance rénale. Une insuffisance rénale chronique sévère est retrouvée chez 10% des patients.

Les facteurs de risque de passage à l'insuffisance rénale terminale ou à la dialyse sont une créatininémie au diagnostic supérieure à 130 mol/l, une protéinurie néphrotique, un âge supérieur à 50 ans et la présence d'une hypertension artérielle au moment du diagnostic **[118,41].** La présence d'une atteinte rénale est un facteur de risque majeur de mortalité, représentant, dans certaines séries, jusqu'à 30 % des causes de décès **[15].**

Une cryoglobuline mixte de type II est retrouvée dans 70 % à 80 % des cas avec une IgMκ ou IgGκ monoclonale, et une cryoglobuline mixte de type III dans 20 % à 30 % des cas. Un effondrement de la fraction C4 du complément est présent dans plus de 90 % des cas de GNMP diffuses. L'effondrement du C3 est plus rare (20-50 %), pouvant être en partie lié à l'insuffisance hépatocellulaire **[118,41].**

b. Cryoglobulinémies de type II et néphropathies :

Les premières manifestations des cryoglobulinémies de type II surviennent en général entre 50 et 60 ans, avec des extrêmes de 14 à 85 ans.

Les femmes sont deux à trois fois plus souvent atteintes que les hommes, mais la différence est moins marquée si on ne prend en compte que les atteintes rénales. Les plus grandes séries ont été rapportées en Italie, en France, en Espagne, en Israël et à New York **[8, 12, 20, 22, 119, 120, 121].**

Dans plus de la moitié des cas, l'atteinte rénale est révélée par une hypertension artérielle, une hématurie microscopique et une protéinurie sans syndrome néphrotique. En l'absence d'examen biologique des urines, l'hypertension artérielle passe longtemps pour essentielle, et les anomalies urinaires sont méconnues. Dans 20 % des cas, l'atteinte rénale se manifeste par un syndrome néphrotique impur, et dans les autres cas par un syndrome néphritique plus souvent subaigu qu'aigu avec protéinurie, hypoalbuminémie, hématurie microscopique abondante ou macroscopique (urines « bouillon sale » ou rouges), hypertension artérielle souvent mal tolérée avec œdème pulmonaire et insuffisance rénale. L'insuffisance rénale peut être grave. Une anurie est possible. Dans ces cas, le tableau clinique associe syndrome néphritique et syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Quel que soit le mode de présentation, l'hypertension artérielle touche plus de 80 % des malades.

Les signes rénaux sont présents, lors de l'évaluation initiale des cryoglobulinémies, dans la moitié des cas. Dans les autres cas, un délai de quelques mois à plus de 10 ans les sépare des manifestations extrarénales. Enfin, il n'est pas exceptionnel qu'une cryoglobulinémie de type II soit révélée par une néphropathie isolée et que le diagnostic ne puisse être évoqué qu'après l'examen immunomorphologique de la biopsie rénale.

L'évolution de la néphropathie est imprévisible.

Dans environ un quart des cas, elle est émaillée par la survenue d'une ou plusieurs poussées s'échelonnant sur plus de 15 ans et se manifestant par un syndrome néphritique. Elles sont habituellement contemporaines d'une accentuation des symptômes extrarénaux **[122].**

La mort peut survenir au cours d'une de ces poussées dans un tableau de défaillance multiviscérale résistant à tous les traitements.

Cette évolution défavorable concerne environ 5 % des cas. Dans un tiers des cas, une rémission partielle ou complète survient spontanément ou après traitement. Celle-ci est possible même après une poussée rénale grave. Elle est cependant plus fréquente (50 % des cas) lorsque la symptomatologie se limite à une protéinurie et/ou une hématurie.

Dans les autres cas, l'atteinte rénale n'évolue pas ou peu pendant de nombreuses années. L'hypertension artérielle en est la manifestation la plus préoccupante.

La néphropathie conduit 10 à 15 % des malades qui en sont atteints à l'insuffisance rénale chronique, puis à l'hémodialyse après plusieurs années d'évolution. Dans la série de 116 malades du groupe de Milan publiée en 1985, la survie actuarielle est de 70 % à 10 ans après le début de la maladie, et de 64 % après le diagnostic de cryoglobulinémie, la survie rénale de 68 et 48 % respectivement, alors que tous les malades étaient porteurs de lésions glomérulaires graves prouvées par l'examen anatomopathologique rénal. Le décès est survenu 170 +/-120 mois après les premiers signes de la maladie, et 29 +/-34 mois après le diagnostic. L'insuffisance rénale avait une signification pronostique péjorative **[22].** Le pronostic est moins bon dans une série de 105 patients publiée 10 ans plus tard par le même groupe. La survie globale est de 49 % 10 ans après la biopsie rénale.

Au terme d'un suivi de 131 mois après les premiers signes de cryoglobulinémie et de 72 mois après la biopsie rénale, 42 des malades sont décédés d'une affection cardiovasculaire, hépatique ou infectieuse, 15 dépendent d'une forme d'épuration extrarénale, deux sont en rémission complète et 15 en rémission seulement rénale. Les facteurs de risque de décès ou de dialyse sont l'âge supérieur à 50 ans, un purpura, une splénomégalie, un cryocrite supérieur à 10 %, un taux de C3 inférieur à 54 mg/dL et une créatinine sérique supérieure à 136 mol/L **[118].** L'insuffisance rénale ne doit plus influencer en tant que tel le pronostic vital dans les pays nantis, en raison des possibilités d'épuration extrarénale. De fait, l'insuffisance rénale est rarement la cause principale du décès. Celui-ci est principalement dû aux troubles hémodynamiques, à une vascularite multiviscérale, à une affection maligne, à une hépatopathie et aux infections **[122, 123, 124].** Le pronostic vital et rénal est beaucoup plus grave chez les malades co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec une survie médiocre de 6,1 mois **[125].**

c. ***HISTOLOGIE RÉNALE***

La biopsie rénale met en évidence un ensemble de lésions très caractéristique, et parfois spécifique **[119, 127, 128, 129].**

- ***Examen en microscopie optique***

La lésion glomérulaire la plus fréquente est une prolifération endocapillaire focale ou diffuse. Celle-ci est constituée principalement de monocytes activés en très grand nombre, parfois des polynucléaires neutrophiles **[103],** et par des lymphocytes T en particulier CD8 **[122].** Dans les formes les plus exsudatives, des dépôts amorphes éosinophiles et PAS positifs (coloration acide périodique de Schiff) sont mis en évidence le long du versant interne de la membrane basale des capillaires glomérulaires. Ces dépôts peuvent occuper toute la lumière d'une anse capillaire et

réaliser ainsi un « thrombus intraluminal ». L'association d'une infiltration monocytaire massive et de thrombi est très évocatrice de cryoglobulinémie de type II.

Les membranes basales glomérulaires sont épaissies, avec un aspect en double contour souligné par l'imprégnation argentique. Cet aspect est dû à une interposition de matrice mésangiale, de cytoplasme des monocytes, et des dépôts entre la membrane basale en dehors, et une néomembrane basale en dedans, en contact étroit avec ces dépôts. L'ensemble, prolifération endocapillaire et doubles contours, réalise une glomérulonéphrite membranoproliférative particulière **[119, 127, 128, 103].**

Chez quelques malades, l'infiltration monocytaire est beaucoup moins marquée et les thrombi manquent. Ailleurs, elle est totalement absente et les lésions glomérulaires se résument à une prolifération mésangiale modérée, habituellement segmentaire. On peut également observer un aspect de glomérulonéphrite lobulaire avec une prolifération mésangiale prédominante et une hypertrophie marquée des matrices mésangiales, avec peu ou pas de dépôts visibles.

Très curieusement, les lésions glomérulaires n'évoluent habituellement pas ou peu vers la glomérulosclérose, et la transformation des glomérules en « pains à cacheter », même après des années d'évolution, n'est pas fréquente. Une nécrose d'anses capillaires glomérulaires et une prolifération extracapillaire sont d'observation rare. Cette dernière est presque toujours segmentaire et ne touche qu'un petit nombre de glomérules. Les thrombi peuvent disparaître totalement **.**Des lésions glomérulaires de microangiopathie thrombotique ont été décrites chez deux malades **[130].**

Une vascularite des artères interlobulaires et des artérioles afférentes est présente dans un tiers des cas. Elle est caractérisée par une nécrose fibrinoïde de la paroi, et une infiltration périvasculaire par des monocytes macrophages, qui peut constituer un granulome. La lumière artérielle est parfois obstruée. Ces lésions évoluent vers la sclérose de la paroi **[131].**

À la phase aiguë de la maladie rénale, l'interstitium est infiltré par des monocytes macrophages et des lymphocytes T, principalement CD8, et B parfois disposés en amas **[119, 127].** Sur les biopsies effectuées tardivement, la fibrose est habituellement discrète.

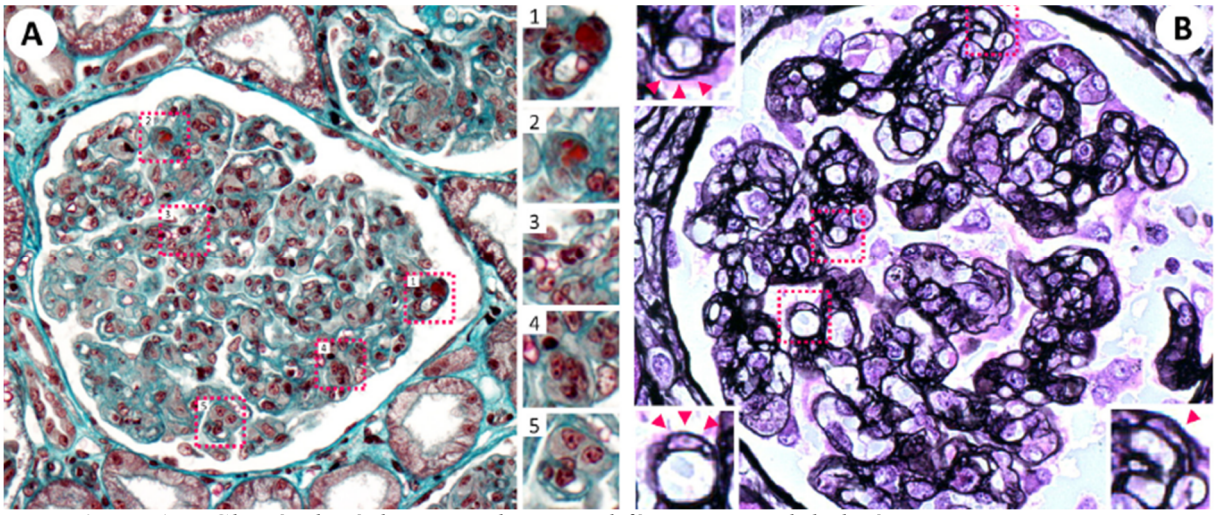


Figure 15 : *Glomérulonéphrite membranoprolifératives cryoglobulinémique* ***(M.Zaidan et al. 2016)***

*A-Aspect typique en MO (coloration au trichome de Masson,*400) caractérisé par : 1-dépôts hyalins sous-endothéliaux réduisant le diamètre des lumières capillaires ;2-un thrombus hyalin intracapillaire(bouchon de cryoglobulinémie) ;3,4 –prolifération mésangiale avec infiltration des lumières capillaires par des PNN(3) et des macrophages/monocytes(4) ;5- aspect en double contours de la membrane basale glomérulaire.*
B -La présence de doubles contours est mieux appréciée en coloration argentique qui surligne la matrice extracellulaire et les membranes basales.

- ***Examen en immunofluorescence :***

Les dépôts fixent les anticorps dirigés contre les constituants de la cryoglobuline, les sérums anti-IgM, anti-IgG, antichaines légères beaucoup plus souvent qu'anti-C3, et parfois les sérums anti-C1q, anti-C4 et antifibrinogène. Toutefois, un ou plusieurs composants de la cryoglobuline peuvent ne pas être révélés **[132].** Les dépôts peuvent prendre trois aspects :
– dépôts volumineux remplissant la lumière des capillaires glomérulaires (thrombi);
– dépôts granuleux peu abondants et segmentaires dans la paroi des capillaires, en position sous-endothéliale ;
– dépôts granuleux abondants et diffus de même topographie.
Un même glomérule contient souvent des thrombi et des dépôts granuleux. Ces mêmes dépôts sont rencontrés dans les parois et les lumières artérielles dans un tiers des cas.

- ***Examen en microscopie électronique :***

Les dépôts sont électroniquement denses et apparaissent soit amorphes, soit organisés. Les dépôts organisés forment des microtubules de 100 à 1 000 nm de long, et 30 nm de diamètre en moyenne. En coupe transversale, ils apparaissent comme des anneaux à centre clair et dont la périphérie est soulignée par une couverture inconstante de matériel protéique peu osmiophile, qui peut se

disposer en pointes. Les microtubules peuvent être dispersés de façon aléatoire, ou regroupés en amas.

L'ultrastructure des dépôts est identique à celle du cryoprécipité chez un même malade. Ces dépôts sont trouvés dans la lumière des anses capillaires et dans les régions sous-endothéliales, rarement dans les aires mésangiales, dans les régions sous-épithéliales et dans les monocytes macrophages **[115, 126, 127, 133].** De telles structures peuvent être rencontrées en dehors des cryoglobulinémies. Le cytoplasme des cellules endothéliales, mésangiales, rarement des podocytes, contient occasionnellement des cristaux de formes variées qui pourraient être composés de cryoglobulines dénaturées. La microscopie électronique confirme que la prolifération endocapillaire est essentiellement le fait d'un afflux de monocytes macrophages, alors que la prolifération des cellules mésangiales est habituellement discrète ou absente. Les monocytes-macrophages sont remplis de grandes vacuoles protéiques dépourvues de structure cristalline. Les cellules, lorsqu'elles sont en grand nombre, participent à l'occlusion des capillaires glomérulaires. Leur cytoplasme s'interpose aussi, avec du matériel mésangial et des dépôts, entre la membrane basale native et les cellules endothéliales, dont elles sont séparées par une néomembrane basale, et participe à l'aspect en double contour des anses capillaires glomérulaires. Mais ce phénomène n'est pas aussi marqué que dans les glomérulonéphrites membranoprolifératives dites primitives.

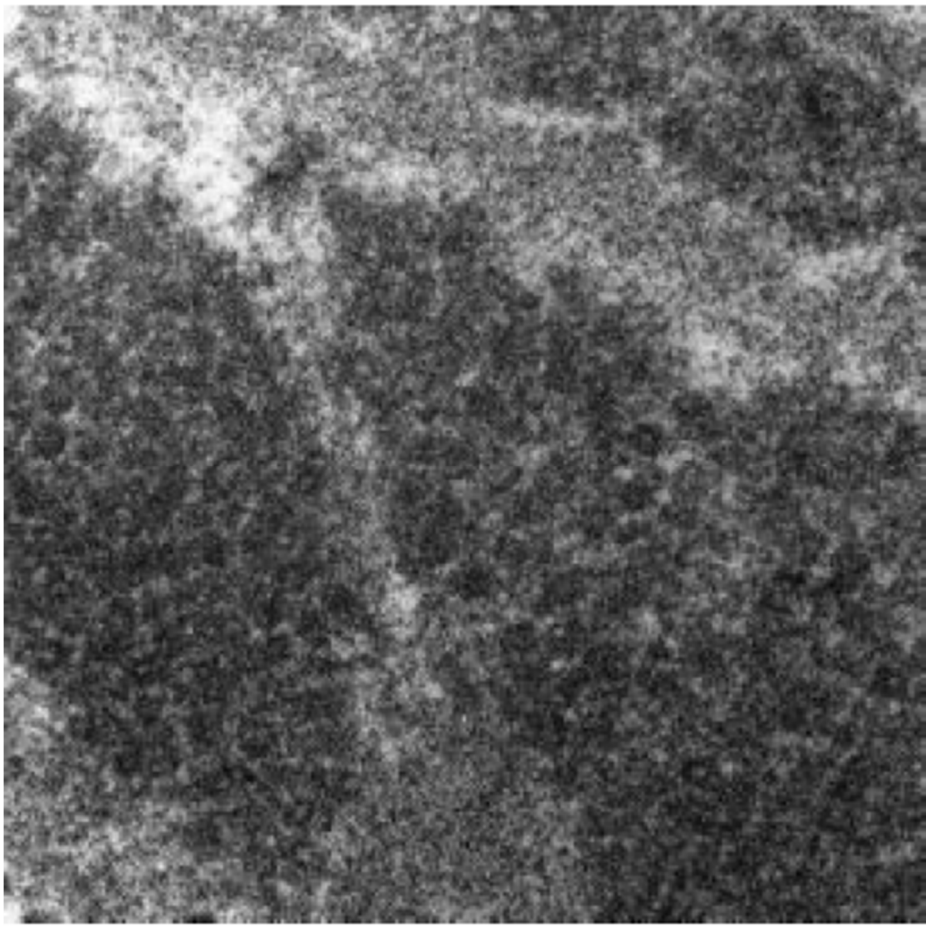


Figure16: *Dépôts glomérulaires organisés de cryoglobuline de type II avec immunoglobuline Ig M monoclonale anti-IgG polyclonales.* *Microscopie électronique. Grossissement original × 33 000. Image caractéristique, mais parfois mal définie, en cocardes et cylindres curvilignes.* (Touchard G, Bridoux F et Goujon JM. Encycl Méd Chir 2003)

d. <u>NATURE ET SIÈGE DES DÉPÔTS DANS LE TYPE III :</u>

Les dépôts glomérulaires sont le plus souvent non organisés, et constitués d'Ig polyclonales et de composants du complément. Au cours du lupus érythémateux aigu disséminé, ces dépôts peuvent présenter focalement une organisation cristalline réalisant des aspects d'empreintes digitales (fingerprints) constituées par des structures lamellaires, curvilignes, avec une striation périodique de 22 nm (fig.17). Ces dépôts sont constitués des trois classes principales d'Ig polyclonales, d'acide désoxyribonucléique et de composants du complément. Une cryoglobulinémie de type III est détectée de façon quasi constante **[133].**

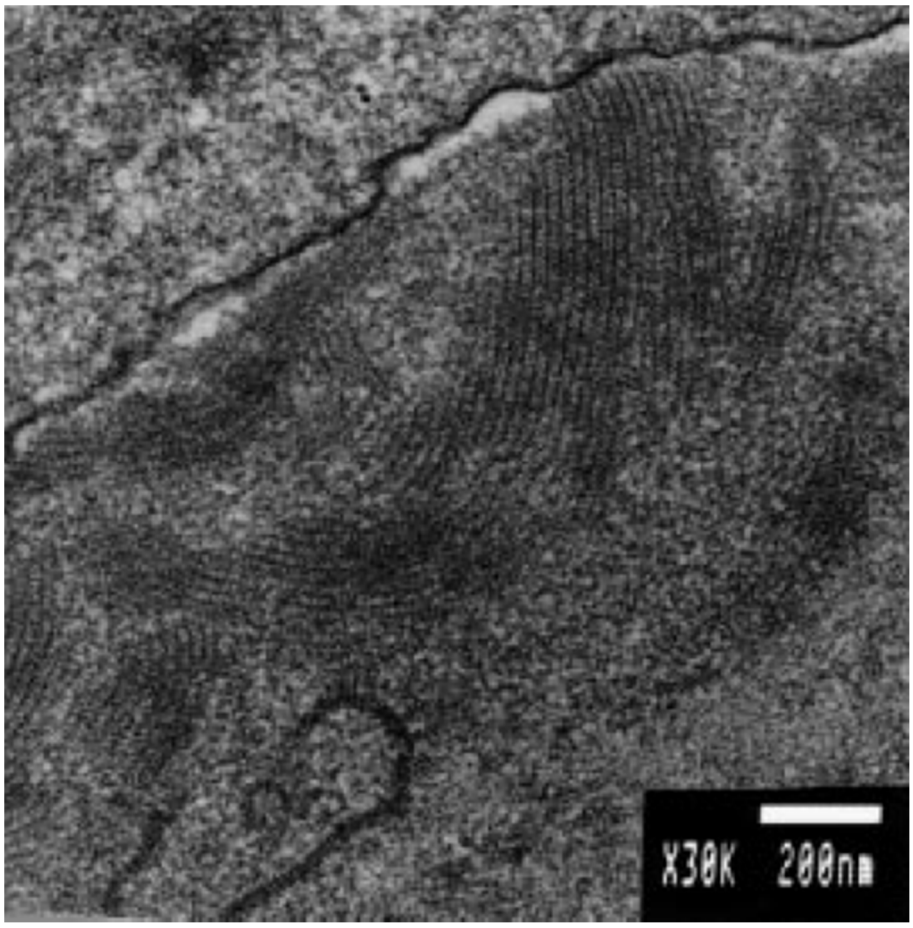


Figure17: *Dépôts glomérulaires osmiophiles granulaires avec organisation focale en empreintes digitales (fingerprints) chez un patient atteint d'une hépatopathie chronique liée au virus de l'hépatite B avec cryoglobulinémie de type III. Les dépôts glomérulaires sont mésangiaux et sous-endothéliaux, immunoglobulines G, A, M, j et k positifs en immunofluorescence.* (Touchard G, Bridoux F et Goujon JM. Encycl Méd Chir 2003)

F. Manifestations neurologiques :

Les atteintes neurologiques sont peu fréquentes (5 à 30 % des cas), mais revêtent une gravité particulière car elles sont susceptibles de laisser de lourdes séquelles.

Elles se manifestent principalement par une neuropathie périphérique, plus souvent sensitive que motrice, symétrique ou non, avec des paresthésies ou une anesthésie dans les territoires touchés et une altération des vitesses de conduction nerveuse.

Des atteintes du système nerveux central ont été exceptionnellement rapportées.

Dans notre expérience, elles s'inscrivent dans un contexte d'atteintes multiviscérales gravissimes mortelles.

1. L'atteinte du Système nerveux périphérique :

La prévalence de l'atteinte du système nerveux périphérique dans la cryoglobulinémie est très variable, dépendant du type des cryoglobulines précipitants, la présence d'une infection chronique au VHC, des comorbidités associées et des facteurs iatrogènes.

Depuis les années 90 et la découverte de l'infection par VHC comme principale cause de cryoglobulinémies essentielles, l'approche des manifestations neurologiques périphériques a été complètement modifiée.

Dans la cryoglobulinémie type1, l'atteinte neuronale périphérique est retrouvée dans 6% des cas **[108].**

La pathogénie n'est pas bien élucidée. L'étude de quelques cas plaide en faveur d'une atteinte ischémique non inflammatoire due à la déposition de cryoglobulines dans l'interstitium neuronal **[134, 135].**

Cependant, 3 cas d'atteinte axonale rapportent la présence d'infiltrat périvasculaire, purpura endoneuronal et microangiopathie. **[136]**

L'ultrastructure d'un nerf sur des biopsies de patients présentant une atteinte axonale révèle la présence de cryoprécipité autour ou au sein des capillaires endoneuraux .On peut noter aussi des microangiopathies thrombotiques intéressant les petits capillaires épineuraux. **[135].**

La présence d'une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique en association avec une cryoglobulinémie type I a été rapportée, tout comme l'association d'atteinte sensorielle et de cryoglobulinémie mixte à IgMκ dans le cadre d'un syndrome de POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, atteinte cutanée) **[137].**

Dans la cryoglobulinémie mixte, la clinique associe : purpura palpable, arthralgies, neuropathie périphérique et néphropathie.La prévalence de neuropathie périphérique dépend surtout de critères cliniques et éléctrophysiologiques.

Dans certaines études, on note la présence d'une neuropathie périphérique chez 26% des patients **[108].**Cependant, dans plusieurs séries de cryoglobulinémie mixte, cette prévalence atteint les 86% au cours de l'évolution de la vascularite.Dans 50et 80% des cryoglobulinémies mixtes on note la présence d'une co-infection au VHC.Parmi ces patients, seuls 1à 10% manifestent une vascularite **[138– 139].**

Dans la cryoglobulinémie mixte, la neuropathie périphérique peut prendre plusieurs aspects.

Selon certains auteurs, La polyneuropathie axonale sensitivomotrice est la plus fréquente des complications et est la forme de début la plus commune.

Les caractéristiques saillantes sont celles d'une neuropathie distale asymétrique caractérisée par un déficit sensitif et une impotence motrice. Comme toute vascularite de petits vaisseaux, l'atteinte distale des membres est plus fréquente que l'atteinte proximale, topographie témoignant d'un processus longueur-dépendant. Le déficit commence souvent au niveau des membres inférieurs et s'étend progressivement vers les sites proximaux .Cette présentation décrit la forme agressive de cryoglobulinémie mixte avec syndrome actif, purpura récurent et cryoprécipité>5% et traduit une atteinte diffuse du système nerveux périphérique **[108].**

Le tableau classique est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale atteignant principalement les membres inférieurs dans 80% des cas. Les symptômes sont dans un premier temps asymétriques **[95]** et se bilatéralisent ensuite. Ce sont les paresthésies et les douleurs qui sont d'abord présentes. L'évolution se fait traditionnellement par poussées avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes, parfois déclenchés par une exposition au froid avec une atteinte motrice qui sera tardive, intéressant la loge antéro-externe des membres inférieurs. Cette manifestation évolue pendant des mois voire des années avant qu'apparaissent des déficits moteurs.

Dans 20 % des cas, il s'agit d'un tableau neurologique de mononeuropathie unique ou multiple, mimant alors une vascularite nécrosante de type périartérite noueuse **[24].**

Les atteintes sont très souvent multiviscérales. L'atteinte neurologique est souvent très sévère pouvant toucher 3 ou 4 membres.

Dans d'autres cas, le profil clinique est celui d'une polyneuropathie en gants et en chaussettes secondaire aux déficits progressifs responsables d'un chevauchement de mononeuropathies multiples.

Les altérations anatomo-pathologiques comprennent une dégénérescence wallérienne avec baisse du nombre de fibres et vasculite (fig.18)

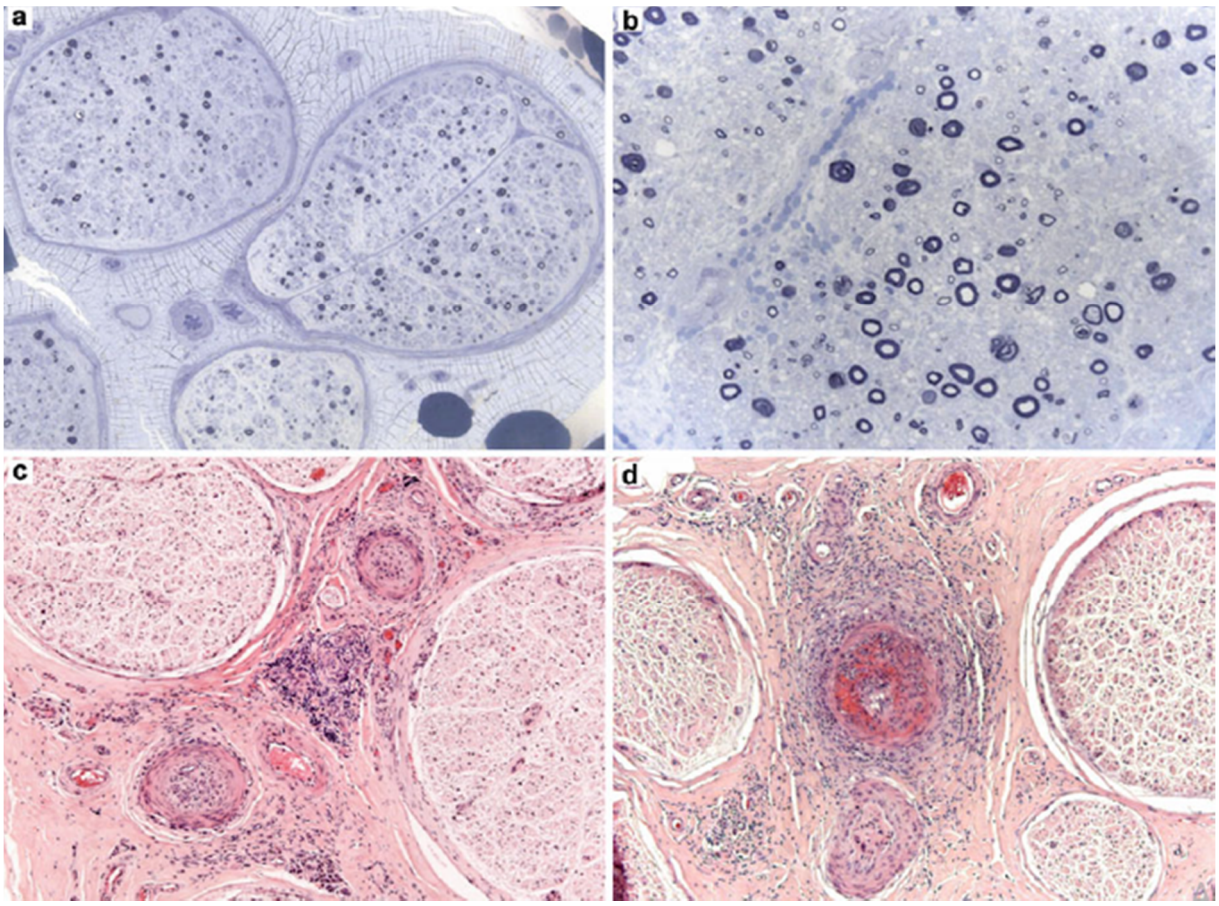


***Figure** 18: Atteinte du nerf sural au cours d'une CM* (S. Monaco et al. 2005)

a-Fascicule nerveux : déplétion des fibres myélinisées avec une dégénérescence wallérienne.
b-purpura endoneural avec extravasation des hématies
c-atteinte inflammatoire diffuse des vaisseaux de petit calibre.
d-artérite nécrosante avec infiltration mononucléaire transmurale et nécrose fibrinoïde.

Les données éléctrophysiologiques confirment une axonopathie avec raréfaction des fibres myélinisées, des lésions inflammatoires très nettes avec un important infiltrat lymphocytaire autour des vaisseaux de petits calibres dans le périnèvre. Dans ce cas, l'atteinte est souvent mono-symptomatique avec lésions extrahépatiques absentes.

L'électromyogramme des quatre membres confirme la neuropathie axonale avec altération des potentiels sensitifs et/ou moteurs, voire de la conduction motrice sous la forme d'une polyneuropathie axonale sensitivomotrice ou d'une mononeuropathie multiple. Rarement, les CM associées au VHC peuvent se compliquer d'autres types de neuropathies périphériques, telles que des polyradiculonévrites.

La biopsie neuromusculaire montre des lésions axonales modérées à sévères, associées à des lésions de vascularite nécrosante dans les artères de petits et moyens calibres (artérioles, veinules, capillaires), comportant un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes, monocytes et polynucléaires neutrophiles qui détruisent la paroi vasculaire, et des thrombi hyalins endovasculaires, sans nécrose ni granulome.

Pour les mononeuropathies multiples se surajoutent des lésions de vascularite nécrosante de type périartérite noueuse avec une destruction de la paroi vasculaire et une nécrose fibrinoïde touchant des vaisseaux de moyen calibre **[24].**

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude concernant la fréquence de la participation isolée d'un seul nerf lors de mononeuropathie multiple associée à une cryoglobulinémie mixte. Cependant, dans plusieurs séries concernant les vascularites nécrosantes d'étiologies diverses c'est le nerf péronier qui est le plus fréquemment touché, suivi du nerf tibial postérieur, le nerf ulnaire puis le nerf médian **[20]** tandis que les nerfs radial et fémoral sont épargnés.

Indépendamment du nerf atteint, un profil stéréotypé à été noté chez les patients atteints de mononeuropathie, caractérisé cliniquement par une douleur profonde sourde et permanente des membres suivie dans quelques heures à quelques jours de sensation de brulures et d'asthénie importante **[140].**

Dans plusieurs séries sur la cryoglobulinémie mixte, des formes de neuropathies sensorielle symétriques ou pas ont été rapportées. L'atteinte asymétrique peut revêtir 2 formes : Neuropathie sensorielle à fibres larges (NSFL) ou polyneuropathie sensorielle à petites fibres(NSPF) **[141].**Chez certains patients, ces deux formes peuvent coexister.

La NSFL est caractérisée par un déficit sensitif prédominant avec paresthésies en l'absence de faiblesse musculaire. Cette forme est fréquemment associée à une infection au VHC **[142]** ou un syndrome de Sjörgen avec présence de marqueurs de prolifération B oligoclonale et facteur rhumatoïde.

La NSPF est une forme très douloureuse touchant les nerfs à fibres non myélinisés ou faiblement myélinisés. Selon Gemignani et al. **[141],** cette forme est la plus fréquente, touche essentiellement les femmes entre 60 et 70ans et constitue la manifestation la plus précoce chez 50% des patients. Les manifestations sont marquées par une sensation de brulures au niveau des pieds, des picotements et un syndrome des jambes sans repos. Le diagnostic de la NSPF est possible grâce à la biopsie cutanée et les tests sensoriels quantitatifs.

A noter de rares cas rapportés d'atteinte du système nerveux périphérique dans le cadre d'une cryoglobulinémie associée au VHC avec dysfonctionnement neurovégétatif, altération de la réponse cutanée sympathique **[143]** et polyneuropathies purement motrices **[144].**

Les investigations éléctroneurographiques y compris les potentiels évoqués somesthésiques constituent un pilier important dans l'évaluation de l'atteinte du système nerveux périphérique surtout dans les formes infracliniques.

L'évaluation des réponses motrices et sensitives dans des troncs nerveux symétriques permet d'identifier les caractéristiques évocatrices de vascularite neuropathique si l'asymétrie est mise en évidence. En suivant cette démarche, une différence d'amplitude de 50% au niveau des troncs nerveux symétriques est très significative.

La détection d'anomalies disproportionnées au niveaux de troncs nerveux voisins, à savoir une baisse des amplitudes sensorielles du nerf ulnaire contrastant avec des réponses normales des nerfs médian et radial est d'autant plus importante que l'ampleur de la disparité.

On présume que la genèse de la neuropathie cryoglobulinémique est due à l'ischémie secondaire à l'occlusion des artérioles et vaisseaux de petits calibres périneuraux sans négliger le rôle des microangiopathies par déposition d'immunoglobulines et activation de complément au sein des capillaires endoneuraux **[136].**De surcroit, des fragments d'ARN du VHC entourés d'infiltrats de monocytes et lymphocytes ont été détectés au niveau des cellules périvasculaire épineurales **[145].**

Authier et al. Ont démontré l'existence de brins d'ARN du VHC aussi bien dans les nerfs que dans les muscles avec vasculite lymphocytaire nécrotique et complexes immuns dans les vascularite à petits vaisseaux mais pas en périvasculaire **[68].**

En tenant en compte les 2 études, on note le rôle important du VHC comme médiateur d'atteinte nerveuse.

2. Atteinte du SNC :

a. Troubles de l'humeur et du comportement :

Plusieurs études rapportent une prévalence importante de manifestations neuropsychiques dans les cryoglobulinémies avec co-infection au VHC majorées par une asthénie, une dépression trouble de l'attention et de l'apprentissage.

En se basant sur les critères DSM V- IV, il a été prouvé que la survenue de dépression lors d'une infection VHC avec cryoglobulinémie est de l'ordre de 28%, celle-ci conditionne le choix d'arrêt ou de poursuite du traitement antiviral.

Cette dépression peut etre due à l'infection elle-même ou à l'altération de la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique **[146].**

L'asthénie souvent présente dans 50-67% des cas en rapport surtout avec des perturbations métaboliques.

b. Manifestations neurologiques :

L'atteinte cérébrovasculaire a été rarement rapportée lors d'une cryoglobulinémie associée ou pas à l'infection VHC.

Les manifestions les plus communes sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les encéphalopathies.

L'atteinte du système neurologique central est révélée par un tableau d'encéphalopathie, de convulsions, de vascularite cérébrale avec infarctus cérébral et atteinte des paires crâniennes **[147].**

L'atteinte du système nerveux central est rare, parfois inaugurale ; le plus souvent elle accompagne un tableau d'atteinte multiviscérale. Il peut s'agir d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques **[148].** Les formes ischémiques se présentent volontiers sous forme de multiples

accidents vasculaires cérébraux objectivés par l'imagerie par résonnance magnétique avec un tableau clinique d'encéphalopathie, de crises convulsives, ou de troubles de la vigilance **[148].**

Lors d'une cryoglobulinémie de type I, les manifestations centrales se manifestent par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques même si de très rares cas ont été décrits.

Les cryoglobulines de type II et III peuvent atteindre le système nerveux central en se présentant initialement par des convulsions ou une vascularite cérébrale, avec de véritables infarctus et atteinte des paires crâniennes.

Des signes bien plus insidieux peuvent apparaitre sous la forme de troubles cognitifs et de l'attention, associés ou non à un syndrome dépressif et à une fatigue chronique.

G. Manifestations pulmonaires :

Leur incidence est diversement appréciée : 3 à 43% selon les séries et les critères choisis.

L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique

Ainsi, le scanner et la radiographie montrent une pneumopathie interstitielle dans 78 % des cas, minime dans plus de la moitié.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires et l'analyse des gaz du sang révèlent des anomalies dans 35 % des cas en objectivant une atteinte des petites bronches distales, parfois associée à un trouble de la diffusion alvéolocapillaire **[67].**

Elles se manifestent par une dyspnée, une toux et des épanchements pleuraux, exceptionnellement par des hémoptysies et un asthme.

La survenue d'une détresse respiratoire nécessitant une ventilation assistée est rare.

Celle-ci peut conduire au décès, dans un tableau d'hémorragie pulmonaire incontrôlable (observations personnelles) **[67].**

Les mécanismes possibles des troubles respiratoires sont nombreux et difficiles à débrouiller du vivant du malade.

Le scanner peut être ici très utile.

Des épanchements pleuraux jouent souvent un rôle important ; leur abondance est sous-estimée par la clinique et la radiographie simple.

Un œdème pulmonaire est fréquent ; il peut être lié à la conjonction d'une hypervolémie, d'un trouble de la perméabilité capillaire et d'une dysfonction ventriculaire gauche chez les malades hypertendus de longue date.

Enfin, une hémoptysie fait discuter un œdème pulmonaire hémorragique ou une vascularite pulmonaire qui a pu être montrée à l'autopsie dans quelques observations.

H. Manifestations gastro-intestinales :

Des lésions de vascularite sont trouvées à l'autopsie.

L'atteinte digestive, retrouvée chez 7 % des patients avec vascularite cryoglobulinémique, se manifeste par des douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales, pouvant aller jusqu'à l'hémorragie digestive ou encore la perforation. Il s'agit en fait d'une vascularite mésentérique distale, intéressant les artérioles et capillaires **[149].**

Évoluant par poussées suivies de rémissions, comme les autres signes, elles conduisent exceptionnellement à une intervention chirurgicale.

Il n'est pas rare de constater une atteinte hépatique regroupant hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale et angiomes stellaires, d'autant que l'existence de lésions hépatiques importantes (fibrose) est associée au développement d'une vascularite cryoglobulinémique.

I. Autres manifestations :

L'atteinte cardiaque, qui touche moins de 5 % des patients, peut se manifester par une vascularite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive **[150]**.

Des lésions valvulaires mitrales ont été exceptionnellement rapportées. C'est l'une des causes de mortalité **[150].**

Une atteinte oculaire peut se voir avec une oblitération de la veine centrale de la rétine.

Enfin, lorsque la cryoglobuline est retrouvée en quantité importante, elle peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité avec troubles neurosensoriels et hémorragies au niveau des muqueuses **[95].**

Un syndrome sec oculobuccal peut se voir même s'il reste rare.

L'histologie retrouve une sialadénite lymphocytaire sans fibrose ni foci.

Peau	Purpura Nécrose cutanée Ulcères Livédo Urticaire au froid
Phénomène de Raynaud	
Asthénie	
Articulations	Arthrite, Arthralgie
Système nerveux	SNC : vasculite ? SNP : polyneuropathie sensitivomotrice
Lymphadénopathie	
Syndrome sec	
Rein	Néphrite, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, Hypertension GNMP (avec ou sans déposition de cryoglobulines) Glomérulonéphrite membraneuse.
Tube digestif	Purpura de la muqueuse, infarctus intestinal Symptômes mimant une cholécystite
Poumon	Maladie interstitielle ; fibrose pulmonaire
Lymphome non hodgkinien	

Tableau 5: *spectre clinique de la cryoglobulinémie mixte* (C. Chizzolini. Rev med suisse 2004)

Type immunochimique	**I**	**II**	**III**
PEAU :			
-Purpura	69%	77-90%	75%
-Raynaud	30%	30-40%	26%
-Ulcères/nécroses distales	28/27%	4-15%/ 1-5%	16%
-urticaire au froid	100%	10%	-
-livedo	13%	4-10%	4%
Arthralgie/arthrite	28 %	53–80 %	40 %
Neuropathie périphérique Atteinte centrale	44 % 0 %	74 % 6 %	52 % 0 %
Atteinte rénale	30 %	32 %	35 %
Syndrome néphrotique	–	20 %	–
Insuffisance rénale	–	40 %	–
Hypertension artérielle	–	40 %	–
Atteinte digestive	0 %	3–8 %	5 %
Atteinte cardiaque		3 %	2 %
Atteinte pulmonaire		3 %	2 %

Tableau 6: *Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologiques associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique* (I : monoclonale pure ; II : mixte avec un composant monoclonal ; III : mixte polyclonale) [42-89].

Diagnostic biologique :

A. Obtention des échantillons :

La température à laquelle une cryoglobuline est susceptible de précipiter est variable d'un patient à un autre et peut être aussi élevée que 36 °C. Cette caractéristique implique qu'une grande rigueur s'impose au niveau de la qualité du prélèvement, de son acheminement et de sa prise en charge au laboratoire.

Seuls les laboratoires connaissant bien les problèmes posés par la recherche et l'identification des cryoglobulines et respectant les précautions pré-analytiques listées ci-après sont susceptibles d'obtenir des résultats fiables **[151].** Dans le cas contraire des résultats faussement négatifs peuvent être rendus.

c. Concernant l'étape pré-analytique :

Le patient doit être à jeun depuis 12 h.

Il est essentiel que les tubes de prélèvement soient dépourvus de gel et de tout additif et soient préchauffés avec l'aiguille de prélèvement à 37 °C pendant au moins 15min

Le patient ne doit pas nécessairement être placé dans une pièce à 37 °C. Mais si les circonstances le permettent, le prélèvement peut être effectué dans une chambre à + 37 °C où toutes les manipulations sont réalisées.

La solution optimale consiste à utiliser :

3 tubes secs, sous vide de 5 ml ou 2 ou 3 tubes de 7 ml pour obtenir un volume de sérum d'environ 5 ml. Certaines équipes privilégient un volume de 10 ml dans un seul tube pour augmenter la sensibilité de la méthode.

En pratique courante, on préchauffe le tube de prélèvement à + 37 °C. On place le tube immédiatement dans un bain-marie ou une étuve à + 37 °C jusqu'à rétraction du caillot (2 heures au moins, 24 heures au plus). Si le prélèvement n'est pas effectué au laboratoire, le tube de sang sera transporté dans une boite isotherme ou un thermos contenant de l'eau tiède à + 37 °C.

• Après avoir réalisé le prélèvement, il faut homogénéiniser les tubes et les placer immédiatement dans les plots de la valisette et prendre soin de refermer le couvercle entre chaque tube prélevé.

• La quantité de sang : il faut remplir les tubes au maximum.

• L'acheminement au laboratoire doit être effectué au moyen d'un dispositif permettant de maintenir la température à 37 °C, par exemple une valisette thermostatée de 15 litres type Coleman chauffée a 37-39 °C.

B. Obtention du cryoprecipité

Dès leur arrivée au laboratoire, les tubes doivent être placés dans une étuve à 37 °C (type Jouan) ou dans un bloc chauffant.

On maintient le tube deux heures dans une étuve jusqu'à coagulation complète.

La coagulation s'effectue pendant au moins 2h, certaines équipes préconisent 5h au minimum sans toutefois dépasser 24h car il survient au-delà de cette durée un phénomène d'hémolyse.

Ensuite une centrifugation est réalisée à 3500 rpm pendant 15 minutes (ou pendant 10 min à 3 000 t/min pour certaines équipes) ou dans des conditions équivalentes, à 37 °C dans une centrifugeuse thermostatée (type Jouan SA modele GT 422). L'utilisation de plots de centrifugation préalablement chauffés à 37 °C est possible

Apres l'étape de centrifugation, 2 aliquotes de 2 ml, précisément mesurées avec une pipette automatique sont réparties dans 2 tubes stériles coniques en plastique transparent puis les tubes sont placés à 4 °C. Un portoir identifié destiné à l'observation des cryoprécipités permet le rangement chronologique des échantillons par doublet.

Le sérum est décanté immédiatement dans un tube en verre long et étroit (tube de Félix), pour bien visualiser la présence d'un précipité. Il est nécessaire d'ajouter un agent antiseptique pour conserver le sérum : 1 goutte d'azoture de sodium à 1‰. Le tube est bouché et placé dans un réfrigérateur à + 4 °C, pendant au moins 8 jours et même jusqu'à 1 mois. Ce délai permet parfois de mettre en évidence des cryoglobulines en très faible quantité.

Une troisième aliquote, correspondant au reliquat du prélèvement (0,5 a 1 ml) et maintenu à 37 °C, permet la réalisation éventuelle d'un bilan complémentaire. Dans ce cas, il convient de procéder immédiatement à une électrophorèse sérique et a un immunotypage (si nécessaire).

En situation cliniquement ciblée, il peut être utile de faire le dosage des immunoglobulines IgA, IgG, IgM, du complément C1q, C2, C3, C4, CH50, du facteur rhumatoïde ainsi que de rechercher des auto-anticorps antinucléaires.

Les deux aliquotes entreposées à 4 °C sont quotidiennement observées sachant que la cryoprécipitation peut survenir en quelques heures pour les cryoglobulines de type I et de type II ou en plusieurs jours, le plus souvent, pour celles de type III. Le suivi des lectures s'effectue par un report des résultats sur une fiche type dont un modèle, adaptable en fonction des variantes spécifiques à chaque laboratoire, est présent en Figure 19.

CRYOGLOBULINES
FICHE DE SUIVI DE LECTURE

N° de la feuille

Lire chaque jour les sérums présents sur le portoir dans le réfrigérateur à +4°C
Noter par (+) dès l'apparition d'un précipité ou la gélification du sérum
Noter par (-) s'il n'y a aucun changement de l'aspect du sérum
Noter le résultat du dosage dans la dernière colonne
Fiche à conserver 1 an dans le classeur de travail du poste électrophorèses

N° de travail	NOM/ Prénom	Date de prél	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	Dosage g/L

Figure19 : *fiche type pour le suivi des lectures des cryoglobulines* [4].

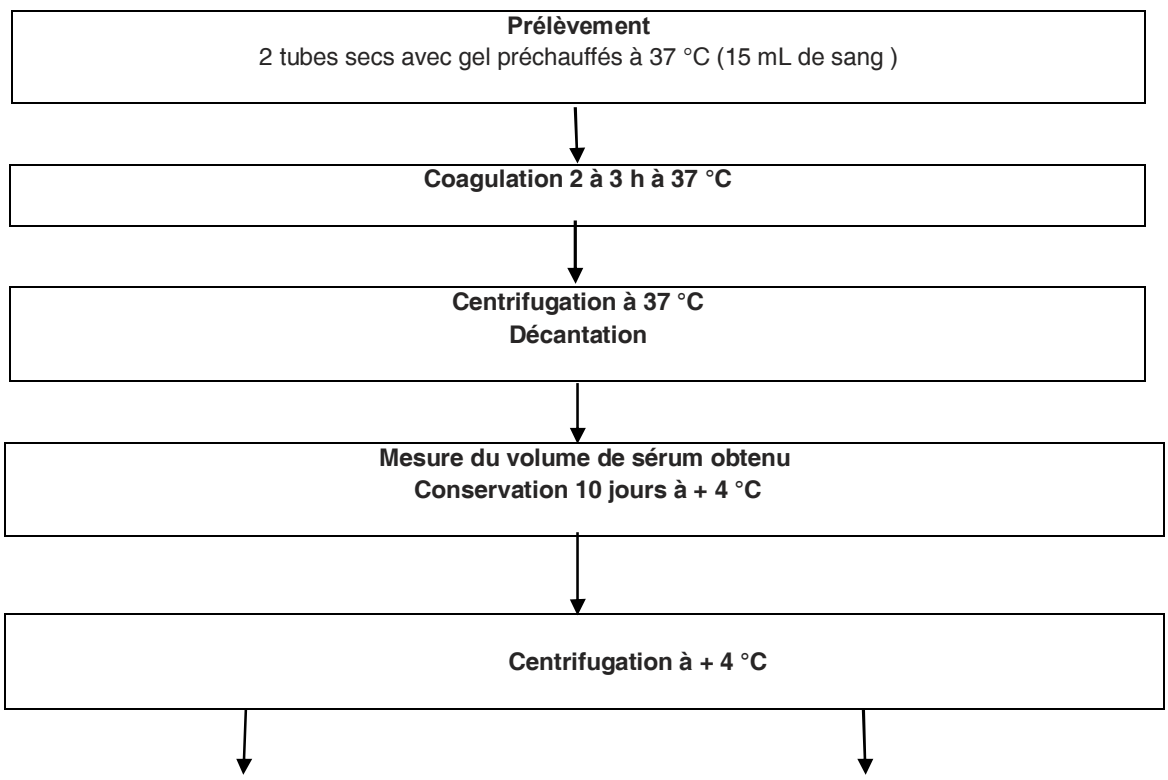
C. Traitement des cryoprécipités :

Toutes les étapes de lavage et centrifugation doivent être réalisées à + 4 °C. Les portoirs et les plots de centrifugeuses doivent être préalablement refroidis puis maintenus sur un lit de glace pilée.

Après 10 jours, le sérum est centrifugé 15 minutes à 3 500 tr/min à + 4 °C, le surnageant éliminé par retournement et le tube observé à la recherche d'un culot de centrifugation même minime. Le précipité est repris par un millilitre de chlorure de sodium à 9‰ à + 4 °C, vortexé puis centrifugé 15 minutes à 3 500 tr/min à + 4 °C. Cette opération de lavage est répétée entre trois et cinq fois selon l'abondance du cryoprecipité. À la suite du dernier lavage, la quantité de précipité présente dans le tube est appréciée visuellement et le culot de centrifugation repris par une quantité variable de NaCl 9‰à 4 °C (tab.7). La solution obtenue est appelée solution de travail. La figure 20 résume les étapes de la recherche d'une cryoglobuline.

Appréciation du cryoprécipité	Volume de NaCl 9‰ (µL)
Cryoprécipité minime	**100**
Cryoprécipité net	**300**
Cryoprécipité abondant	**500**
Cryoprécipité très abondant	**1000**

Tableau 7 : *Reprise du cryoprécipité en fonction de son abondance* [4].



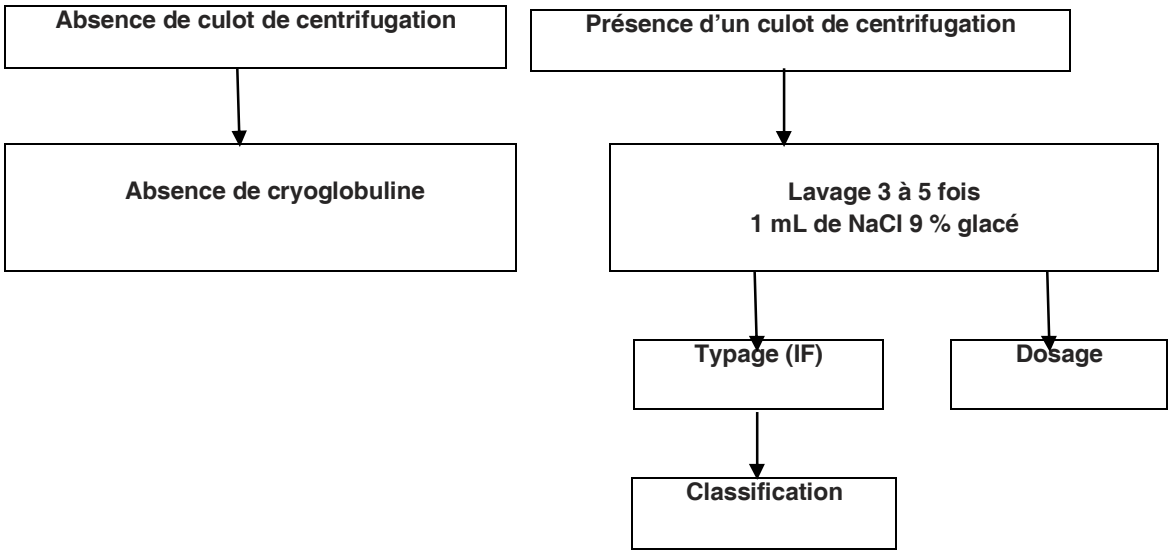


Figure 20: *Étapes de la recherche de cryoglobulines.*(Ann Biol Clin, vol. 63, n° 1)

D. Résultats :

1. lecture du sérum

Au bout de 10 jours, la recherche de cryoglobuline se révèle négative si le sérum est toujours clair et fluide dans les deux aliquotes entreposées à 4 °C, si aucun dépôt n'est visible au fond du tube conique et si aucune volute n'est visible par agitation manuelle douce du tube.

En cas de doute, une centrifugation est réalisée afin de déterminer si un culot est éventuellement présent.

Si c'est effectivement le cas, l'échantillon sera traité comme positif.

Dans le cas ou un floculat d'apparence gélatineuse ou cristalline apparait dans les deux tubes entreposés à 4 °C ou si un dépôt est visible au fond du tube, il convient alors de noter la positivité sur la fiche le jour même de la lecture. Le 10e jour au plus tôt les tubes considérés comme positifs sont présentés au biologiste qui confirmera la présence probable du cryoprecipité ainsi que son aspect. Dans tous les cas, il convient d'attendre 10 jours pour rendre la lecture définitive du résultat. En effet, certaines cryoglobulines de type III ne précipitent significativement qu'au bout de 5 a 6 jours **[153]** voire plus.

On notera que ce temps relativement plus long que ce qui est habituellement recommandé est également proposé par M. Olivier et al. **[154].**

Le sérum placé à + 4 °C et observé quotidiennement pendant 10 jours, à la recherche d'un précipité blanchâtre, d'aspect et d'abondance variable - floconneux, sous forme de cristaux - ou d'une gélification du sérum **[17, 155].**

La présence d'une cryoglobuline est caractérisée par l'apparition d'un précipité ou d'un gel facilement visible à l'œil nu. Différents aspects sont possibles : petits grains, flocons, mie de pain, cristaux, sédimentant plus ou moins rapidement. Par retournement du tube, le précipité se disperse en « volutes de fumée ». Parfois, le sérum est simplement trouble.

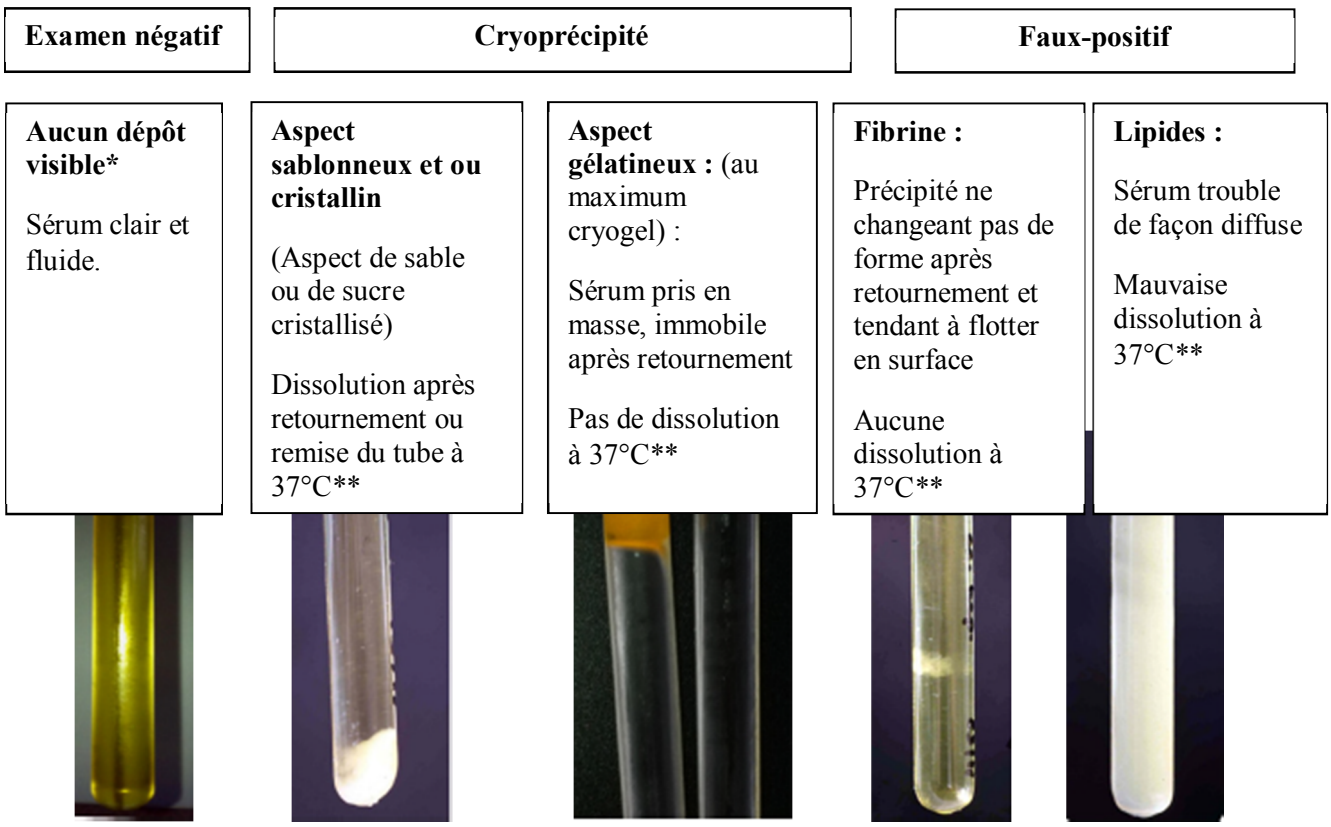


Figure 21: *Lecture et interprétation des cryoglobulinémies* (Dr M.-A. Alyanakian) * Suivi des lectures: report quotidien des résultats sur une fiche type (7 jours) ; ** en cas de doute : remettre le tube a` 37 8C une nuit. Si le précipité a disparu, le résultat est en faveur d'une cryoglobuline. Ce précipité réapparaîtra une fois le tube remis à +4 (M. Zaidan et al. / N»phrologie & Thérapeutique/2016)

Plus rarement, l'aspect est celui d'un gel au fond du tube ou d'un gel occupant tout le volume du sérum (cryogel) (photo 1).

Dans la majorité des cas, le précipité ou le gel disparaît après réchauffement du sérum à + 37 °C. Cependant, certaines cryoglobulines nécessitent une température supérieure à + 37 °C pour se resolubiliser (+ 40 °C ,+ 45 °C).

Les cryoglobulines en quantité importante, en particulier celles de type I, apparaissent rapidement, en 48 heures ou moins. Les cryoglobulines peu abondantes de type III peuvent apparaître après 3 semaines de conservation à + 4 °C.

La température de précipitation des cryoglobulines est très variable, de + 10 °C à + 36 °C. Il est rare de devoir la déterminer. Si nécessaire, on la détermine en solubilisant la cryoglobuline à + 37 °C dans un bain-marie et en abaissant la température de l'eau du bain-marie de -2 °C en - 2 °C, jusqu'à l'apparition d'un trouble, qui redisparaît à+ 37 °C.

2. Analyse du cryoprecipité:

Tous les tubes d'un même patient présentant un cryoprecipité sont traités de façon similaire jusqu'au dosage des protéines totales. On utilise, pour le dosage un des tubes de chaque doublet, celui présentant le précipité le plus abondant ; le second est gardé en réserve en cas d'incident de manipulation ou utilisé pour doubler la sensibilité de l'immunotypage en rassemblant les deux cryoprécipités lorsque cela est nécessaire. Cette organisation évite d'avoir à reprélever le patient.

Le précipité est isolé après centrifugation (3500 rpm x 15 min à 4 °C). Après élimination du surnageant, il est lavé 3 fois par une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, maintenue à 4 °C, d'un volume égal au volume initial de sérum

Le culot est remis en suspension par agitation au vortex 20 secondes. Puis le mélange est centrifugé (3500 rpm x 15 min à 4 °C) afin d'éliminer toutes traces de protéines non cryoprécipitantes.

Enfin, le cryoprecipité est redissous dans 100 µL d'une solution de chlorure de sodium isotonique additionnée de 100 µL de fluidilR (ref : 4587).

Le précipité est agité au vortex 20 secondes, puis placé une nuit à l'étuve à 37 °C. Il convient de vortexer 20 secondes tous les quarts d'heure pour favoriser la redissolution pendant la première heure de mise au bain-marie et la dernière heure qui précède le dosage. En fonction de l'importance du précipité, ce volume peut être modifié après concertation avec le biologiste. Le

volume de reprise doit être précisément mesuré. Le biologiste appréciera ainsi l'importance du cryoprecipité lors de l'élaboration du commentaire selon le barème présenté dans le Tableau 8
La concentration de la cryoglobuline peut alors être déterminée par la même méthode que celle mise en œuvre pour le dosage des protéines totales urinaires. Le résultat est recalculé pour exprimer le taux en g/L en tenant compte du facteur de concentration du précipité soit 10 (2 ml de sérum ramène à 200 µL de solution de redissolution). Le résultat brut du dosage est donc divisé par 10 pour ramener le taux de cryoglobuline par litre de sérum initial.
Eventuellement, une dilution au 1/10 dans une solution de chlorure de sodium isotonique est appliquée au cas où le précipité est très abondant ou en cas de dépassement de la limite de linéarité, une situation toutefois rarement rencontrée. Dans ce cas particulier, le résultat du dosage obtenu correspond à la concentration initiale du sérum d'origine.
Si le résultat du dosage est supérieur à 0,010 g/L, le libellé « cryoglobuline positive » et l'analyse identification sont déclenchés aussi par règle d'expertise par immunofixation (IFE).

La technique est en général adaptée sur un appareil semi-automatique. Le plus souvent, il faut omettre l'étape de dilution, afin d'obtenir la sensibilité maximale facilitant l'identification du type de la cryoglobuline isolée. Certaines équipes vont réaliser l'immunotypage dans tous les cas si le résultat du dosage de la cryoglobuline est supérieur à 3 mg/L ; la majorité a retenu le seuil de 10 mg/L.

De façon générale, les cliniciens n'accordent une signification à la découverte d'une cryoglobuline que pour des concentrations situées dans une fourchette de 0,020 à 0,040 g/L **[156].**

En cas de présence de cryoprécipité, deux étapes sont encore indispensables. Tout d'abord, on effectue un dosage quantitatif.

Longtemps le seuil de positivité a été de 50 mg/dl.

Ensuite, on effectue un typage immunochimique si le taux le permet. Le typage s'effectue soit par immunofixation, soit par immunoempreinte (westernblot). Ainsi le typage orientera vers différentes pistes étiologiques.

In vivo, plusieurs facteurs influencent la cryoprécipitation :

- La température : La baisse de la température est indispensable à la cryoprécipitation. Certaines cryoglobulines précipitent à température élevée, supérieure à 30 degrés, ce qui explique en partie l'apparition d'un purpura, étant donné que la température cutanée est aux environs de 28 degrés.
- La force ionique : la diminution de solubilité de la cryoglobuline est parallèle à la diminution de la force ionique du milieu. On peut se rendre compte in vitro qu'un abaissement modéré de la force ionique du milieu augmente la précipitation de certaines cryoglobulines. Une hyponatrémie vraie peut donc représenter un facteur de risque de précipitation.
- La présence de fibronectine dans le cryoprécipité jouerait un rôle dans la précipitation.
- La concentration en cryoglobuline : Plus la concentration en cryoglobuline est importante, plus la température de précipitation est élevée.

3. QUANTIFICATION DE LA CRYOGLOBULINE:

Il existe plusieurs méthodes de quantification des cryoglobulines.

a. Détermination du cryocrite

On solubilise la cryoglobuline en mettant le sérum à + 37 °C et on remplit un tube à macrohématocrite (westergreen) jusqu'au trait correspondant à 100 %. Le tube est bouché avec un parafilm. On laisse précipiter la cryoglobuline pendant 8 jours à + 4 °C. Le tube est ensuite centrifugé pendant 30 minutes à 3 000 t/min. On mesure le volume occupé par la cryoglobuline dans le sérum en lisant la hauteur du précipité. On exprime le résultat en pourcentage du sérum total (photo 3). Dans le cas particulier des cryoglobulines ne se resolubilisant pas à + 37 °C, le patient doit être reprélevé dans de bonnes conditions, et le sérum mis directement dans un tube à macrohématocrite.

Les concentrations peuvent varier de 1 % à 30 % et plus pour les cryoglobulines de type I, de 1 % à 5 % pour les cryoglobulines de type II, et entre 0,5 % et 1 % dans les cryoglobulines de type III.

N°	Libellé	Elément déclenchant.
1	Cryoglobuline positive mais peu significative.	<0.1
2	Cryoglobuline en faible concentration.	Compris entre 0.1 et 0.5
3	Cryoglobuline en concentration moyenne.	Compris entre 0.5 et 1
4	Cryoglobuline en concentration.	Compris entre 1 et 5
5	Cryoglobuline en concentration tres importante.	>5

Tableau 8 : *Libellés pour l'axe quantitatif en vue de l'interprétation des cryoglobulines* [4].

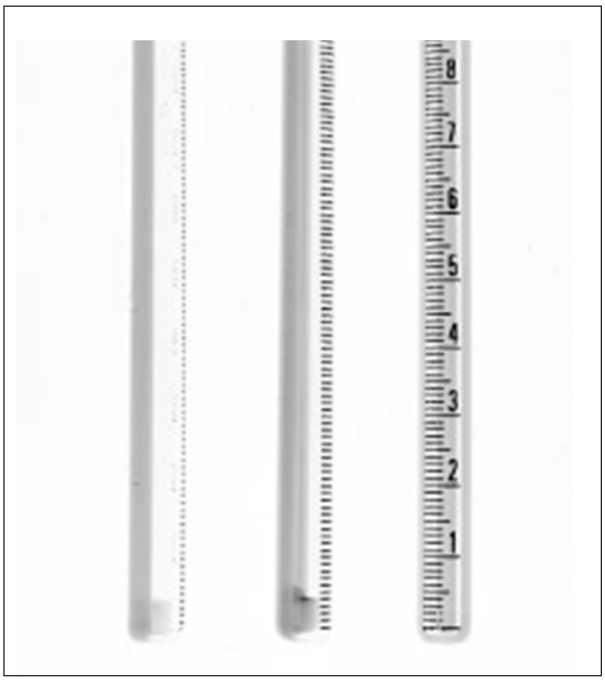


Figure 22 : *Quantification d'une cryoglobuline par cryocrite.*

b. Dosage des protéines du sérum :

On dose les protéines du sérum total avant et après soustraction de la cryoglobuline. Cette méthode est évidemment très imprécise pour les concentrations faibles et doit être écartée.

c. Dosage des protéines du cryoprécipité :

Après avoir isolé et purifié la cryoglobuline (cf. paragraphe : caractérisation immunochimique des cryoglobulines) à partir d'une quantité donnée de sérum, on dose directement les protéines du cryoprécipité. Le résultat est exprimé en g/L. Deux méthodes peuvent être utilisées : le dosage colorimétrique **[11],** et le dosage par mesure de l'absorbance à 280 nm des noyaux aromatiques **[12].**

- ✓ ***Dosage colorimétrique***

-Technique de biuret:

On dose les protéines du cryoprécipité par la technique colorimétrique du biuret. Les réactifs utilisés et le cryoprécipité doivent être chauffés à + 37 °C avant dosage. La gamme étalon utilisée est une solution d'albumine bovine.

Technique préconisée par Le Carrer **[85]** pour le dosage des cryoglobulines. Il s'agit d'une technique colorimétrique dérivée de la méthode du Biuret inverse de Matsushita et al. **[157].** Le principe du dosage est le suivant : une quantité connue et en excès d'ions cuivriques est mise en contact avec les protéines à doser. En milieu alcalin, il se forme des complexes protéine-cuivre. Les ions cuivriques résiduels sont ensuite réduits par l'acide ascorbique en ions cuivreux. Ces derniers peuvent alors former avec la bathocuproïne un complexe coloré dont l'absorbance est mesurée à 485 nm. Le signal obtenu est inversement proportionnel à la quantité de protéines présentes dans l'échantillon. L'identité de réaction entre l'albumine et les immunoglobulines G avec cette technique de dosage a été vérifiée (fig.23). Le coffret contient un étalon d'albumine bovine à 2 g/L, un flacon de réactif A (tartrate de cuivre en milieu alcalin), un flacon de réactif B (bathocuproïne, acide ascorbique). Une gamme d'étalonnage est préparée par dilution de l'étalon fourni dans le coffret dans du NaCl 9‰ ; 100 ml de réactif A sont mélangés avec 50 ml d'échantillon ou d'étalon. Après une incubation de 5 minutes, 1 000 ml de réactif B sont ajoutés.

L'absorbance du mélange est mesurée à 485 nm après exactement 30 secondes d'incubation. La droite d'étalonnage est tracée sur papier millimétré, permettant de déduire les concentrations en protéines des échantillons à partir de leur absorbance

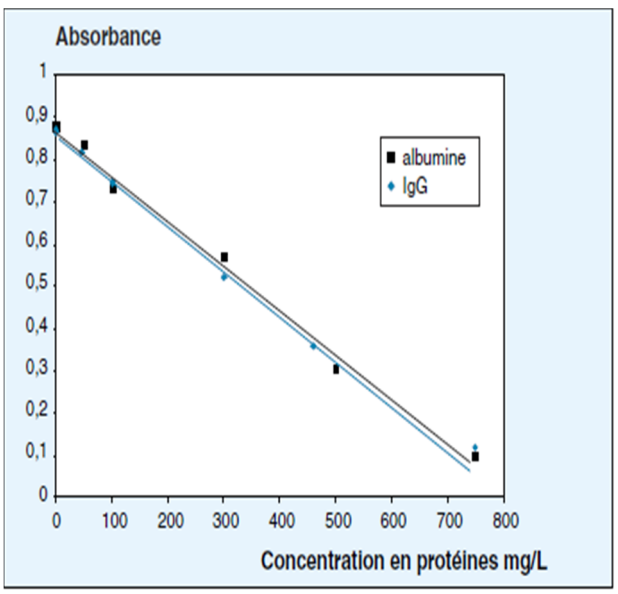
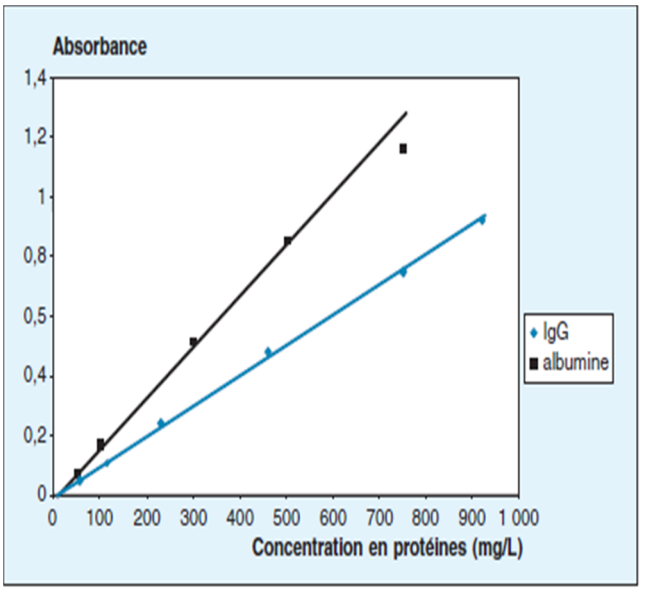


Figure 23 : *Identité de réaction de l'albumine et des IgG, technique technique au rouge de pyrogallol* (Ann Biol Clin, vol.



63, n° 1, 2005)

Figure24 : *Différence de réactivité de l'albumine et des IgG biuret inverse* (Ann Biol Clin, vol. 63, n° 1 2005)

-Technique au rouge de pyrogallol

Cette réaction, décrite en 1983 par Fujita, a été adaptée au dosage des protéines urinaires par Watanabe **[158]** en 1986.

Le rouge de pyrogallol se combine avec le molybdate pour former un complexe coloré qui absorbe à 460 nm. Quand ce complexe est associé à des protéines en milieu acide, le pic d'absorption se déplace à 598 nm. (fig.24).

-La technique de Lowry [26, 159]

C'est une technique colorimétrique dans laquelle l'albumine et les immunoglobulines ne donnent pas la même intensité de coloration, l'étalonnage doit donc faire appel, comme dans la technique au rouge de pyrogallol, à une solution d'immunoglobulines G humaines **[160].**

- ✓ ***Dosage par mesure de l'absorbance à 280 nm des noyaux aromatiques***

Le cryoprécipité purifié est dilué à + 37 °C dans un volume minimum de sérum physiologique. On lit l'absorbance à 280 nm dans des cuves en quartz. La gamme étalon utilisée est une solution de gammaglobulines humaines.

Concentration en cryoglobulines :

Pour ces deux techniques, la concentration de la cryoglobuline C en g/L est : C= c × v/V

c = concentration de la cryoglobuline dans le précipité purifié en g/L.

v = volume de dilution du cryoprécipité en ml.

V = volume du sérum total utilisé en ml.

Les premières études sur les cryoglobulines **[12, 161, 162]** rapportaient des concentrations importantes en cryoglobulines, comprise entre 1 et 30 g/L pour le type I, supérieures à 1 g/L pour le type II et variant entre 0,1 et 1g/L pour le type III. Dans les études ultérieures, surtout axées sur les cryoglobulines présentes chez les patients atteints d'hépatite C chronique, les concentrations retrouvées sont moins importantes (tab.9). Les études évaluant la quantité de cryoglobulines par le cryocrite n'ont pas été prises en compte en raison de l'absence de corrélation entre cryocrite et concentration

Etudes	**Concentration en cryoglobulines (mg/l)**
Cacoub *et al.* 1993 [48]	380 (type II)/140 (type III)
Cacoub *et al.* 1994 [163]	350 ± 70 (hépatite C) 120 ± 40 (autres pathologies)
Cicardi *et al.* 2001 [164]	208 ± 256 (hépatite C)
Santagostino *et al.* 1998 [165]	166 (66-480) (hépatite C)

Tableau 9 : *Concentrations en cryoglobulines [4].*

- ✓ **Advantages et inconvénients:**

Il n'existe pas de méthode idéale de quantification des cryoglobulines. La détermination du cryocrite bien qu'imprécise est une technique rapide, fiable et facilement réalisable en pratique courante. Cependant, le comportement des cryoglobulines au cours de la centrifugation varie d'un cas à l'autre. De plus, cette technique de dosage est peu précise pour les cryoglobulines de faible

concentration et ne permet pas leur suivi. Par contre, en cas de cryoglobulinémie importante, cette méthode permet d'apprécier des variations évi- dentes si le malade est sous traitement.

Le dosage des protéines totales du cryoprécipité, après isolement et purification de la cryoglobuline est long et imparfait également. Il y a nécessairement perte de protéines au cours de la purification. Par ailleurs, le choix de la protéine étalon (albumine bovine ou gammaglobulines humaines purifiées) ne reflète pas toujours la composition protéique de la cryoglobuline étudiée.

4. CARACTÉRISATION IMMUNOCHIMIQUE DES CRYOGLOBULINES:

Trois méthodes peuvent être utilisées pour la caractérisation immunochimique des cryoglobulines. Quelle que soit la méthode choisie, il faut au préalable isoler et purifier la cryoglobuline.

- **Isolement et purification :**

Les conditions de prélèvement sont celles décrites précédemment pour la recherche de cryoglobulines. La quantité de sang prélevé est fonction de la quantité de cryoprécipité observée (à titre indicatif, 2 à 4 tubes secs de 7 ml).

Le sérum est décanté dans des tubes coniques, ce qui facilite l'isolement et les lavages. On ajoute de l'azoture de sodium (0,1 % final). Les tubes sont conservés bouchés à + 4 °C pendant 8 jours, puis centrifugés à + 4 °C pendant 30 min à 3 000 tr/min. Le surnageant est éliminé. Le précipité est lavé 3 fois à + 4 °C dans 0,1 à 0,2 ml de sérum physiologique, pour éliminer les autres protéines sériques. Les centrifugations sont effectuées dans une centrifugeuse réfrigérée à + 4 °C. Un cryoprécipité bien purifié contient moins de 5 % d'albumine. Une électrophorèse du cryoprécipité effectuée à + 37 °C permet ce contrôle.

- **Caractérisation immunochimique :**

Le cryoprécipité est redissout à + 37 °C dans un minimum de volume de sérum physio- logique. Les différents composants de la cryoglobuline sont identifiés soit par immuno- électrophorèse, immunofixation ou immunoempreinte.

Les cuves de migration doivent être mises dans une étuve à + 37 °C. Pour caractériser une cryoglobuline, il faut nécessairement utiliser les antisérums suivants : antisérum humain normal, anti-chaînes lourdes (□, α, μ) et anti-chaînes légères (κ et λ). S'il existe une précipitation de la cryoglobuline au point de dépôt, un prétraitement de la cryoglobuline par le b mercaptoéthanol, qui dépolymérise les IgM globulines, est nécessaire.

L'immunoélectrophorèse est une technique longue et son interprétation difficile. L'immunoempreinte est une technique très sensible mais son utilisation dans un laboratoire non spécialisé n'est pas conseillée. L'immunofixation est la technique la plus utilisée. Sa facilité d'interprétation justifie son emploi en pratique courante.

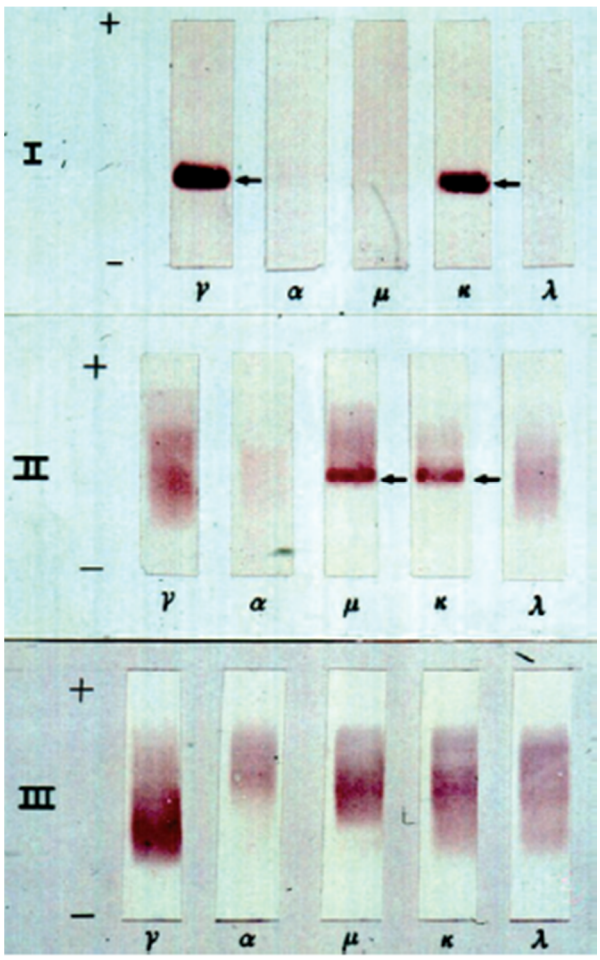


Figure 25 : *Typage immunochimique de cryoglobulines par immunoblot* (types I, II, ou III). Immunoblots de cryoglobulines révélés par des sérums antichaînes lourdes (α,γ,μ) et antichaînes légères (λ,κ) d'immunoglobulines humaines. Les flèches indiquent les immunoglobulines (Ig) monoclonales. I. Cryoglobuline de type I monoclonale pure (IgG_). II. Cryoglobuline mixte de type II (IgM_ monoclonale associée à des IgG, IgA et IgM polyclonales). III. Cryoglobuline mixte de type III (IgG, IgA et IgM polyclonales). [265]

- **RESULTATS :**

La caractérisation immunochimique des cryoglobulines permet de distinguer trois types de cryoglobulines selon la classification de Brouet et coll.

Cette classification a été déterminée après analyse des cryoglobulines par immunoélectrophorèse en 1974. Elle est toujours largement utilisée à ce jour. Cependant, l'utilisation de l'immunoempreinte, technique plus sensible, a permis de proposer une autre classification. Cette dernière tient compte de cryoglobulines mixtes composées d'immunoglobulines oligoclonales. Ce type de cryoglobulines (cryoglobulines « oligoclonales »), qui ne rentre pas dans la classification précédente de Brouet, pourrait représenter un quatrième type de cryoglobulines **[166].** L'intérêt clinique de ce quatrième type de cryoglobulines reste à déterminer.

On considère que la recherche de cryoglobulines est négative en l'absence de précipité ou de gel dans le tube conservé à + 4 °C pendant 8 jours, voire 1 mois.

a. Interprétation de l'immunofixation

Dans le cas d'échantillons itératifs, l'IFE est réalisée sur l'isolat présentant la concentration la plus importante. Dans environ 2 à 5 % des cas de recherche positive avec une concentration de cryoglobulines comprise entre 0,01 et 0,03 g/L, l'identification des composants du cryoprecipité se révèle impossible.

En effet, une évolution du type de cryoglobuline du type II vers le type III, et inversement, est possible.

Le commentaire du biologiste porte sur plusieurs points. En premier lieu l'aspect macroscopique de la cryoglobuline est précisé. En effet, les cryoglobulines se présentent dans 95 % des cas sous forme d'un cryoprecipité. Plus rarement cependant elles se manifestent par un gel notamment dans le cas des IgM monoclonales. Dans quelques très rares cas leur précipitation se produit sous forme de cristaux pour certaines IgG monoclonales.

L'aspect quantitatif est également signalé (tab.8). Les cryoglobulines dites faibles (concentration inférieure à 0,1g/L) sont souvent de type mixte rencontrées dans 30 à 40 % des hépatites C ou dans les pathologies infectieuses

Les cryoglobulines très importantes sont souvent de type I monoclonal dans le cadre d'hémopathies lymphoïdes (Waldenstrom, myélome). Les cryoglobulines massives sont aussi de type I (IgM associées à la maladie de Waldenstrom).

Le second point du commentaire porte sur l'isotypie de la cryoglobuline. La grande majorité des biologistes s'appuie sur les classifications évoquées plus haut **[12, 97].** La standardisation des commentaires est possible grâce à des textes prêts à l'emploi qui peuvent être prévus dans un thesaurus des textes codes que chaque équipe de biologistes peut créer dans le SGL équipant son laboratoire. Pour cela, une série de tableaux (voir tableaux 10 à 15), regroupés par axe permettent d'homogénéiser les commentaires si nécessaire.

N	*Libellé*	*Elément déclenchant*
1	*De type I monoclonal*	*1seul isotype monoclonal (cf tableau 11)*
2	*De type IIa mixte*	*1 isotype monoclonal associé à 1 ou plusieurs isotypes polyclonaux (cf tableaux 11+13)*
3	*De type IIb mixte*	*1 ou plusieurs isotypes oligoclonaux associés à 1ou plusieurs isotypes polyclonaux (cf tableaux 11+13)*
4	*De type III mixte*	*Association de plusieurs isotypes polyclonaux (cf tableau 14)*

Tableau 10: *Libellés pour l'axe concernant le type de cryoglobuline. [4].*

N	Libellé	Elément déclenchant
1	D'isotypie IgM, kappa monoclonale	Bande mince IgM,K
2	D'isotypie IgM, lambda monoclonale	Bande mince IgM,L
3	D'isotypie IgG, kappa monoclonale	Bande mince IgG,K
4	D'isotypie IgG, lambda monoclonale	Bande mince IgG,L
5	D'isotypie IgA, kappa monoclonale	Bande mince IgA,K
6	D'isotypie IgA, lambda monoclonale	Bande mince IgA,L
7	D'isotypie kappa monoclonale	Bande mince,K (très rare)
8	D'isotypie lambda monoclonale	Bande mince ,L(très rare)

Tableau 11 : *Libellés pour l'axe monoclonal concernant les cryoglobulines de type I [4].*

N	Libellé	Elément déclenchant
1	D'isotypie IgM, kappa oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgM,K
2	D'isotypie IgM, lambda oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgM,L
3	D'isotypie IgG, kappa oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgG,K
4	D'isotypie IgG, lambda oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgG,L
5	D'isotypie IgA, kappa oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgA,K
6	D'isotypie IgA, lambda oligoclonale	Plusieurs bandes minces IgA,L
7	Libellé libre à décrire en cas d'isotypes différents responsables de l'oligoclonalité	Plusieurs bandes minces d'isotype IgA et ou IgG,e t ou IgM,K et ou L

Tableau 12: *Libellés pour l'axe oligoclonal concernant les cryoglobulines de type II b. [4].*

N		
1	Associée à des IgG polyclonales	Zone diffuse d'IgG
2	Associée à des IgA polyclonales	Zone diffuse d'IgA
3	Associée à des IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgM
4	Associée à des IgG et IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgG et d'IgM
5	Associée à des IgG et des IgA polyclonales	Zone diffuse d'IgG et d'IgA
6	Associée à des IgA et IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgA et d'IgM

Tableau 13: *Libellés pour l'axe polyclonal concernant les cryoglobulines de type II a et II b. [4].*

N	Libellé	Elément déclenchant
1	D'isotypie IgG polyclonales	Zone diffuse d'IgG
2	D'isotypie IgA polyclonales	Zone diffuse d'IgA
3	D'isotypie IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgM
4	D'isotypie associant IgG et IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgG et d'IgM
5	D'isotypie associant IgG et IgA polyclonales	Zone diffuse d'IgG et d'IgA
6	D'isotypie associant IgA et IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgA et d'IgM
7	D'isotypie associant IgA, IgG et IgM polyclonales	Zone diffuse d'IgA, IgG et d'IgM

Tableau 14 : *Libellés pour l'axe polyclonal concernant les cryoglobulines de type III. [4].*

N	Libellé	Elément déclenchant
1	La concentration très élevée de cryoglobuline et l'isotype IgM doivent faire rechercher des signes d'hyperviscosité (néphropathie, neuropathie⋯).	IgM>5 g/L ou signes d'hyperviscosité du sang, néphropathie, neuropathie.
2	La présence d' une cryoglobuline précipitant rapidement a été observée. Ce phénomène peut induire de nombreuses perturbations des dosages biologiques. SVP, pour ce patient, faire parvenir les échantillons de sang a 37°C en signalant ce problème pour une prise en charge optimale.	Perturbation sur la numération, les protéines totales, le phosphore, les dosages des protéines spécifiques du complément et immunoglobulines, les facteurs rhumatoïdes, la sérologie et des techniques d' immunodosages en général.
3	Le taux de cryoglobuline reste stable depuis le précédent examen du j'/mm/asa.	Variation < 10 %
4	Le taux de cryoglobuline est en augmentation depuis le précédent examen du j'/mm/asa.	Variation >+20 %
5	Le taux de cryoglobuline est en diminution depuis le précédent examen du j'/mm/asa.	Variation >-20%

Tableau 15: *Libellé pour les commentaires autres et l'évolution du taux de cryoglobuline. [4].*

b. Causes d'erreurs

La présence de lipides donne un aspect trouble au sérum. Il faut vérifier que le patient était en jeûne lipidique lors du prélèvement (photo 2).

Une contamination bactérienne peut se produire pendant la conservation du sérum à + 4 °C, en l'absence d'ajout d'antiseptique. L'aspect est alors celui d'un fin précipité qui ne disparaît pas à + 37 °C.

La présence de fibrinogène est une autre cause d'erreur, le fibrinogène pouvant être pris à tort pour de la cryoglobuline. Le « précipité » ne solubilise pas à + 37 °C. Pour éviter cela, il faut s'assurer que le prélèvement a bien été réalisé dans un tube sans anticoagulant. Par ailleurs, il faut s'assurer que le patient n'est pas sous traitement anticoagulant, la présence d'héparine in vivo empêchant une bonne coagulation in vitro.

c. Difficultés d'interprétation

Certains précipités ne se re-solubilisent pas à + 37 °C mais à une température supérieure (+ 40 °C - + 45 °C), sans que l'on en connaisse la raison.

En cas de résultat négatif et si le contexte clinique est fortement évocateur de présence d'une cryoglobuline, il faut répéter cette recherche à plusieurs jours d'intervalle. En effet, le phénomène de cryoprécipitation peut être intermittent. En l'absence de précipité après huit jours, il faut conserver le sérum à froid, pendant au moins une autre semaine.

E. Manifestations biologiques des cryoglobulinémies :

Plusieurs anomalies biologiques peuvent accompagner la présence d'une cryoglobuline dans le sérum. Elles sont non obligatoires et surtout non spécifiques. Elles permettent néanmoins d'orienter le clinicien vers le diagnostic de cryoglobulinémie.

Elles peuvent aider à évoquer la présence d'une cryoglobuline parfois difficile à mettre en évidence (facteur rhumatoïde, Ig monoclonale, fluctuations de la vitesse de sédimentation, etc.) ou aider à juger de l'activité de la cryoglobuline (comme les anomalies du complément).

Au niveau de l'hémogramme, lorsqu'il est analysé à 20° par un automate, on note la présence d'une pseudo-leucocytose, une pseudo-thrombocytose, une pseudo-macrocytose.

On peut également noter une variation de la vitesse de sédimentation en fonction de la température. La vitesse de sédimentation augmente au froid et peut être faussement normale à 20°.

En ce qui concerne l'immunobiochimie, Des anomalies du complément relativement spécifiques sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration habituellement normale du C3, et augmentation des composants tardifs (C5 et C9) et C1 inhibiteur. Une activité facteur rhumatoïde est souvent retrouvée, liée dans certaines cryoglobulinémies à la présence d'une IgM avec activité anti-IgG.

On note une hypocomplémentémie C4 de consommation avec un C4 le plus souvent effondré. La fraction C1q est également abaissée.

S'accompagne ou non une baisse du complément hémolytique CH50 **[7].** La fraction C3 est le plus souvent normale.

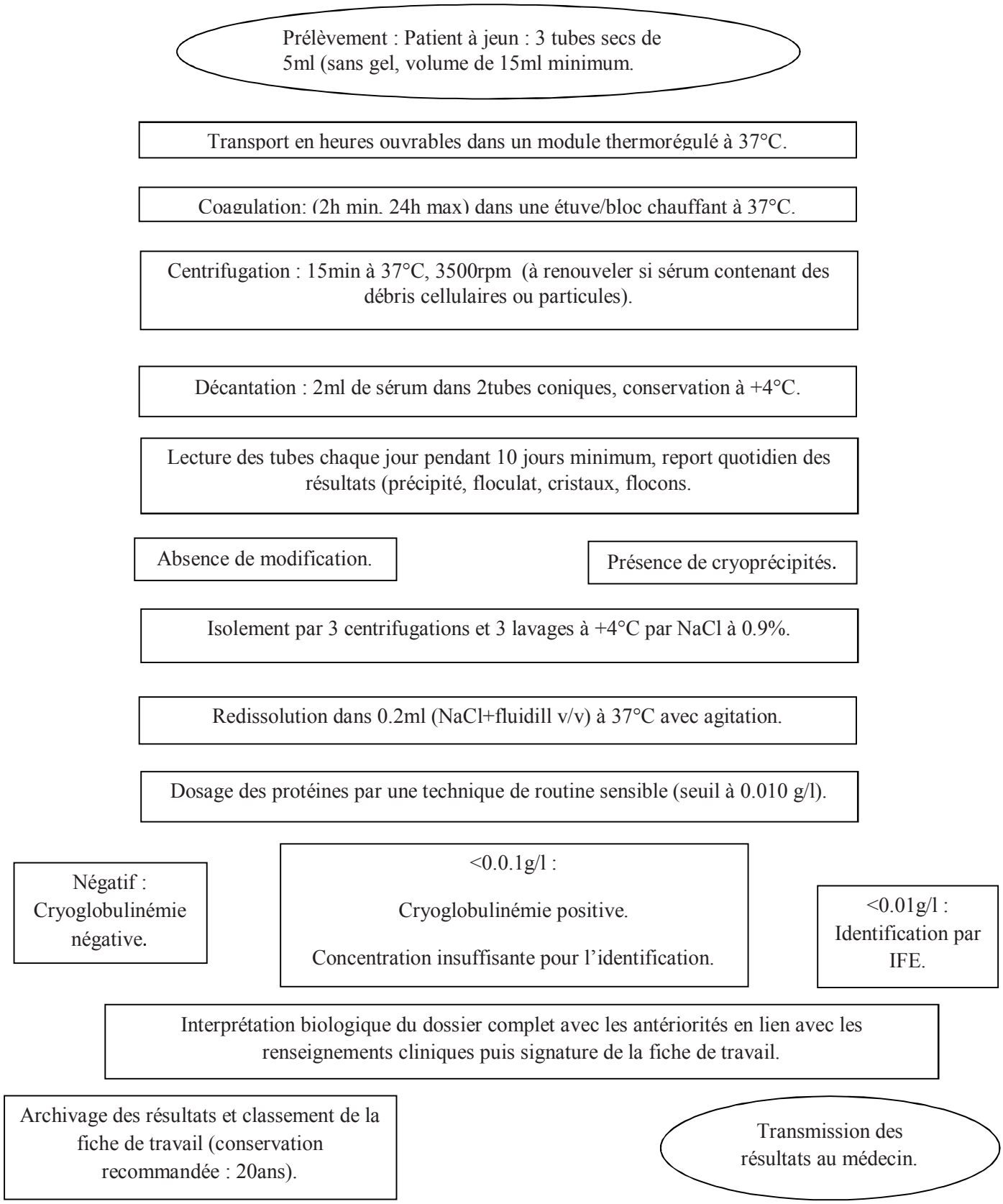
L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal

Le bilan d'auto-immunité est souvent perturbé par la présence d'une cryoglobulinémie. La présence de facteurs rhumatoïdes accompagne souvent mais pas constamment la présence de cryoglobulines de type II et III.

Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Ces anomalies hépatiques ont longuement fait discuter du mécanisme en cause : cause ou conséquence de la cryoglobulinémie ? À la suite de plusieurs travaux prospectifs, il est apparu clairement que l'atteinte hépatique au cours des cryoglobulinémies est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique virale C, beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou du taux des gammaglobulines (hypogammaglobulinémie artefactuell liée à la précipitation de la cryoglobuline), VS faussement normale ou basse (fluctuante d'un jour à l'autre en fonction de la température du prélèvement)

Figure 26 : *Protocole pour la réalisation et l'interprétation des cryoglobulines* [4].



Critères diagnostiques de cryoglobulinémie

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de critères diagnostiques établis définissant les vascularites cryoglobulinémiques. En 2011, De Vita a proposé des critères de classification des vascularites associées à une cryoglobulinémie mixte. Ainsi, le diagnostic reposait sur la présence d'une cryoglobuline sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, et de 2 items parmi les 3 suivants : (Tab.16)

*Mise en évidence d'antécédents de purpura vasculaire des extrémités ou des membres inférieurs, ou d'hépatite virale (au moins 2 de ces manifestations) ;

*Mise en évidence de signes fonctionnels ou cliniques :

Au moins 3 manifestations parmi les 4 items suivants) : signes généraux, manifestations articulaires (arthralgies/arthrites), manifestations cutanéo-vasculaires (purpura vasculaire, ulcères cutanés, nécrose digitale, phénomène de Raynaud), manifestations neurologiques (neuropathie périphérique, vascularite cérébrale) ;

*mise en évidence d'anomalies biologiques : facteurs rhumatoïdes, fraction C4 abaissée, présence d'une IgM sérique (au moins 2 de ces items) **[70].**

Ces critères sont associés à une sensibilité de 88% et une spécificité de 93 % **[70].**

En effet, il n'existe pas de critères standardisés ou validés pour le diagnostic ou la classification des vascularites cryoglobulinémiques **[167].** Le diagnostic repose sur des données cliniques, de

laboratoire et histopathologiques. Pour la plupart des patients, la maladie cryoglobulinémique est diagnostiquée par la présence d'une atteinte d'organe typique (principalement la peau, les reins ou le nerf périphérique) et de cryoglobulines circulantes.

Panneau 1: Signes d'appel cliniques, biologiques et histopathologiques imposant la recherche de cryoglobulinémie [274]

La cryoglobulinémie est très probable si au moins deux critères de chaque groupe ci dessous sont retrouvés :

a-Symptômes cliniques

· Purpura chez l'adulte
· Ulcères cutanées nécrotiques
· Glomérulonéphrite
· Neuropathie périphérique
· Arthrites non érosive
· Ischémie des extrémités
· Acrocyanose
· Syndrome de Raynaud

b-Anomalies biologiques

· Gammapathie monoclonale, particulièrement à IgM ou avec hyperviscosité
· Taux bas de complément inexpliqué (surtoutC4)
· Titres élevés du facteur rhumatoïde inexpliqué
· Pseudothrombocytose
· Formation de globules rouges rouleaux

c-Eléments histopathologiques

· Vascularite leucocytoclasique chez l'adulte
· Glomérulonéphrite membranoprolifération
· Thrombi hyalins endocapillaires dans un contexte de glomérulonéphrite ou vasculite à petits vaisseaux
· Vasculite endoneurale
· Vascularite systémique nécrosante non classée intéressant les vaisseaux de petit ou moyen calibre.

Le diagnostic de cryoglobulinémie nécessite la démonstration de la présence de cryoglobulines dans le sérum (panneau 1). La collecte et la manipulation appropriées des échantillons sont cruciales **[168].** Le sang doit être recueilli dans des seringues et des tubes préchauffés, transporté, coagulé et centrifugé à 37-40 ° C, en s'assurant que la température ne tombe jamais en dessous de 37 ° C. Le sérum doit ensuite être conservé à 4 ° C jusqu'à 7 jours. La précipitation des cryoglobulines de type I se produit généralement en quelques heures. En revanche, les cryoglobulines mixtes, en particulier le type III, peuvent avoir besoin de jours pour se précipiter

[169].L'interprétation d'un laboratoire expert qui considère le patient dans le contexte clinique approprié est essentielle.

Certains individus en bonne santé ont de faibles concentrations de cryoglobulines (<0,06 g / L**) [170, 171]**, et des cryoglobulines polyclonales mixtes surviennent souvent de façon transitoire pendant l'infection **[16].** D'autre part, un test négatif pour les cryoglobulines n'exclut pas la cryoglobulinémie en raison de la possibilité de résultats faussement négatifs dus à une mauvaise collecte des échantillons ou à des techniques de laboratoire incompatibles **[16].** De plus, les concentrations de cryoglobuline peuvent fluctuer en fonction de leur précipitation in vivo dans les vaisseaux cibles. La cryoglobuline doit être dosée en série lorsqu'il y a un haut degré de suspicion de maladie **[16,169].**

La concentration de la cryoglobuline peut être déterminée indirectement par la mesure de la concentration protéique totale dans le cryoprécipité et par l'estimation du cryocrite **[16, 172].** La concentration de cryoglobuline est habituellement supérieure à 5 g / L dans la cryoglobulinémie de type I, mais généralement inférieure dans les types II et III **[16].**La quantification du cryocrite est importante car la quantité de cryoprotéine sérique peut être corrélée avec la sévérité des symptômes et est utile dans le suivi de la réponse au traitement, en particulier chez les patients présentant des syndromes d'hyperviscosité. Immunofixation du cryoprécipité redissous, si possible, permet l'identification du type de cryoglobuline. Si le cryoprécipité est trop petit, le type de cryoglobuline peut être estimé indirectement par immunofixation sérique. Le composant monoclonal détecté correspond généralement à la cryoglobuline monoclonale existante.

Les examens de laboratoire :

Les tests de laboratoire sont un instrument clé pour évaluer les résultats fonctionnels de l'atteinte viscérale et des facteurs de causalité. Des tests biochimiques pour l'atteinte rénale et hépatique sont obligatoires. Des taux faibles de complément (en particulier de C4) et des titres élevés de facteur rhumatoïde sérique sont habituellement observés dans les cryoglobulinémies mixtes **[3,16, 169]** et peuvent être corrélés avec certains symptômes cliniques **[88].** La détection de la cryoglobuline exige une évaluation approfondie pour identifier les maladies sous-jacentes potentielles. Le test du VHC est obligatoire (détection d'anticorps et de sérum-ARN-VHC) chez les patients atteints de cryoglobulinémie mixte. Il est recommandé de rechercher d'autres virus (virus de l'hépatite B, VIH) et des maladies auto-immunes (anticorps antinucléaires, anti-ADN, anti-Ro / La, anticitrullés), même chez les patients infectés par le VHC **[16].**

Critères histopathologiques :

Les investigations histopathologiques sont souvent appropriées pour confirmer l'atteinte d'un organe donné.

Les cryoglobulines précipitantes sont visualisées in vivo sous forme de dépôts hyalins obturant les vaisseaux de petit calibre, y compris le peloton capillaire glomérulaire rénal et les vaisseaux endoneuraux.

La présence de thrombi hyalins est particulièrement probable lorsque le composant monoclonal des cryoglobulines I ou II est abondant **[41, 173].**

La vascularite qui est la lésion typique des cryoglobulinémies mixtes associe une infiltration inflammatoire des petits capillaires et les vaisseaux de moyen calibre en moindre degré. La nécrose fibrinoïde peut survenir.

Les organes les plus communément touchées sont : la peau, les reins et les nerfs périphériques **[51]**

Les biopsies cutanées des lésions purpuriques révèlent une vascularite leucocytoclasique des veinules capillaires et post capillaires.

Dans la glomérulonéphrite cryoglobulinémique, une infiltration glomérulaire proliférative est souvent retrouvée. Une réaction PAS (periodic acid schiff) positive ou du matériel sous endothéliale cryopréciptant peuvent etre détectés.

Les biopsies rénales révèlent des glomérulonéphrites memebrano-prolifératives type I dans plus de 70% des cas **[15, 174, 41,116].**

Autres constats histopathologiques plus spécifiques sont les dépôts hyalins intraluminaux contenant des IgM, IgG et fraction C3 du complément ainsi que l'infiltration monocytaire des glomérules.

Mois fréquemment on retrouve une glomérulonéphrite à croissants (10-20%), vascularite rénale nécrosante (5-30%) ou une inflammation interstitielle.

La biopsie rénale peut rarement révéler d'autres formes histopathologiques (glomérulonéphrite focale, mésangio-proliférative ou membranoglomérulaire **[41,108].**

La neuropathie cryoglobulinémique est caractérisée par une vascularite périneurale ou endoneurale associée à des degrés différents de dégénération et démyélinisation axonale. Les capillaires endoneuraux sont épaissis et inflammés. On peut également noter une extravasation d'érythrocytes et de macrophages.

L'immunofluorescence indirecte identifie des dépôts d'immunoglobulines et de complément au niveau de la peau, des reins et des biopsies nerveuses **[3, 41, 173, 175, 176,177].**

Tableau 16 : *Critères préliminaires de classification des cryoglobulinémies* **:** [70]

Diagnostic retenu si au moins 2 des 3 items (questionnaire, symptomatologie, clinique, critères biologiques) doivent être positifs chez un patient dont la recherche de cryoglobulinémie a été positive dans le sérum sur 2 mesures à 12 semaines d'intervalle.

I. Questionnaire : **Au moins 2 des critères suivants :**

*Vous vous rappelez avoir un ou plusieurs épisodes de petites taches rouges sur la peau , particulièrement les membres.

*Avez-vous déjà remarqué des taches rougeâtres sur les extrémités ayant disparu en laissant une cicatrice brunâtre.

*Avez-vous eu comme antécédent une hépatite.

II. Clinique : **Au moins 3 des 4 critères suivants (actuellement ou dans le passé).**

***Symptomatologie constitutionnelle**	Asthénie Température 37 -37.9 °C plus de 10 jours sans étiologie Température>38°C sans cause évidente
***Atteinte articulaire**	Arthralgies Arthrites Fibromyalgie
***Atteinte vasculaire**	Phénomène de Raynaud Purpura Vascularite nécrosante Syndrome d'hyperviscosité
***Atteinte neurologique**	Neuropathie périphérique Atteinte des paires crâniennes Atteinte du système nerveux central Vascularite

III. Biologie : **Au moins 2 des 3 critères suivants :**

- Baisse de la fraction C4 dans le sérum
- Facteur rhumatoïde présent
- Présence du composant M dans le sérum

Tableau 17 : Critères diagnostiques des cryoglobulinémies mixtes(46)

Critères	Sérologiques	Cliniques	Histopathologiques
Majeurs	Cryoglobulines mixtes C4 bas	Purpura	Vasculite leucocytoclasique
Mineurs	Facteur rhumatoïde+ HCV + HBV+	-Hépatite chronique -GNMP -Neuropathie périphérique -Ulcérations cutanées	Infiltrations par des cellules B clonales

Le diagnostic de cryoglobulinémie mixte est retenue si :

a) Cryoglobulines mixtes (± C4 bas) + purpura + Vasculite leucocytoclasique

b) Cryoglobulines mixtes (± C4 bas) 2crtières cliniques mineurs + 2 critères mineurs sérologiques ou histopathologiques

Cryoglobulinémie mixte essentielle ou secondaire: absence ou presence de pathologies connues (infectieuses, néoplasiques ou immunologiques)

Diagnostic étiologique

De nombreuses pathologies peuvent s'associer à la présence d'une cryoglobulinémie symptomatique ou non. Une liste non exhaustive est représentée dans le Tableau 19 **[5–69].**

Les cryoglobulinémies s'observent dans le contexte d'une prolifération clonale lymphocytaire B, ou d'une activation polyclonale des cellules B secondaire à une stimulation antigénique chronique, en particulier au cours des infections latentes ou des maladies auto-immunes **[12,81,108].**

L'enquête étiologique est guidée par le type de la cryoglobulinémie. L'orientation étiologique d'une cryoglobulinémie est en grande partie déterminée par son type immunochimique.

A. Cryoglobulinémies type I

Pour les cryoglobulinémies de type I, le raisonnement est facile, car elles sont observées exclusivement au cours des hémopathies lymphoïdes B sécrétrices d'une Ig monoclonale. L'enquête étiologique repose sur des explorations ciblées (biopsie ostéomédullaire, myélogramme, biopsie d'une adénopathie, phénotypage lymphocytaire sanguin, recherche de clonalité sanguine et/ou tissulaire). Une hémopathie maligne est objectivée dans près de 60 % des cas : lymphomes non hodgkiniens (19,7 %), myélome multiple (16,4 %), maladie de Waldenstrom (16,4 %) et plus rarement leucémie lymphoïde chronique (1,6 %) **[42,43].** Dans les cas restants, le diagnostic retenu est celui d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (mono-monoclonal gammapathy of undetermined significance) associée à une cryoglobulinémie en cas de pic détectable ou de cryoglobulinémie « essentielle » en l'absence de pic décelable, situation assez rare depuis l'avènement de techniques très sensibles.

a. Etiologies des cryoglobulinémies mixtes :

Les cryoglobulinémies mixtes peuvent être associées à diverses pathologies comprenant également les hémopathies lymphoïdes B (en particulier pour les cryoglobulinémies de type II), mais aussi de nombreuses causes infectieuses (virales, bactériennes, parasitaires et fongiques), des maladies auto-immunes, des connectivites, ou des néoplasies (Tableau19) **[5, 69].**

Pour les cryoglobulinémies mixtes, les causes principales à rechercher prioritairement sont une infection par le virus de l'hépatite C (VHC), une hémopathie lymphoïde B – surtout pour les types II – et une connectivite (notamment syndrome de Gougerot- Sjögren et lupus).

Malgré une exploration large, dans quelques cas, l'enquête étiologique reste négative, et l'on parle alors de cryoglobulinémies mixtes essentielles (10-30 % de l'ensemble des cas) **[108, 178].**

Les étiologies des cryoglobulinémies mixtes sont très nombreuses. Tous les agents infectieux impliqués ont la particularité de persister longtemps dans l'organisme hôte conduisant donc à une stimulation antigénique prolongée et notamment les lymphocytes B. Les cryoglobulines mixtes disparaissent en même temps que l'agent causal **[12, 85].**

Il faut distinguer les cryoglobulines secondaires des cryoglobulinémies dites essentielles pour lesquelles les examens cliniques et biologiques ne mettent pas en évidence de pathologie associée. Le cadre des cryoglobulinémies mixtes essentielles s'est considérablement restreint depuis l'implication récente du virus de l'hépatite C **[35, 85, 179].**

Définir s'il ya atteinte d'organe	Définir s'il y a anomalie immunologique	Définir l'étiologie
Rein Foie Système hématopoïétique SNP Autre	-Dosage des immunoglobulines et immunoélectrophorèse. -Dosage des cryoglobulines et leur caractérisation -Activité hémolytique complémentaire (CH50) et dosage des fractions C3 et C4. -Recherche de facteur rhumatoïde.	-Recherches virales (anticorps et/ou ADN/ARN) : VHC, VHB, Parvovirus B19, etc. -Recherche du facteur antinucléaire et des antinucléoprotéines -Recherche d'une maladie lymphoprolifération

Tableau18 : *investigations à effectuer en cas de suspicion d'une cryoglobulinémie mixte* (C. Chizzolini –Rev Med Suisse 2004)

1. Les syndromes lymphoprolifératifs :

Des cryoglobulines de type I ou II peuvent être retrouvées dans 7 à 20 % des cas de maladie de Waldenström, dans 5 à 10 % des myélomes multiples, dans les plasmocytomes, les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Hodgkin, et dans une plus faible proportion, au cours des leucémies lymphoïdes chroniques **[17].**

Cette cryoglobuline est généralement abondante **[155].** Elle peut précéder de plusieurs années le diagnostic de la maladie causale **[95,155].** L'immunoglobuline monoclonale la plus fréquemment retrouvée est de type M.

2. Les infections

Certaines infections s'accompagnent de production de cryoglobulines. Les agents infectieux impliqués ont la particularité de persister longtemps dans l'organisme hôte, induisant une stimulation antigénique prolongée du système immunitaire notamment lymphocytaire B **[155].** Ces cryoglobulines, de type II ou III, sont souvent transitoires et disparaissent avec l'agent causal **[17, 155].** Il y a généralement production d'immunoglobulines à activité facteur rhumatoïde qui peuvent être polyclonales, la cryoglobuline est alors de type III ou monoclonale conduisant à une cryoglobuline de type II **[14, 26].**

- ***Infections bactériennes :***

Des cryoglobulines de type II ou, le plus souvent de type III, peuvent être retrouvées au cours des endocardites infectieuses **[7],** des infections à staphylocoques, de la syphilis secondaire **[7, 17, 155, 95]**, de la lèpre **[7, 17],** des bactériémies des courts-circuits intestinaux, de la brucellose **[95],** de la tuberculose pulmonaire **[155],** de la fièvre Q **[7].**

- ***Infections virales :***

Est principalement en cause le virus de l'hépatite C **[17, 95, 155, 7].** Les cryoglobulinémies associées au VHC sont retrouvées chez plus de 40 à 90 % des sujets ayant une hépatite virale C **[7,91].** Les cryoglobulines sont formées de complexes antigènes du VHC-anticorps anti-VHC. Des IgM

monoclonales ou polyclonales à activité facteur rhumatoïde sont généralement retrouvées **[7,35, 86**, **91, 93,97, 180]** ainsi que des séquences d'ARN viral, en concentration 20 à 1 000 fois supérieures à celles du sérum **[35, 86, 91, 181].**

Différentes études **[86, 93],** montrent que la cryoglobuline apparaissant lors d'une infection par le VHC est initialement de type III, peu abondante et produite par une activation polyclonale des lymphocytes B.

L'évolution de la maladie ou l'association à d'autres infections virales (EBV, VHB) conduisent à l'émergence d'un clone prépondérant synthétisant une IgM monoclonale et à l'apparition d'une cryoglobuline de type IIa.

Les cryoglobulines de type IIb ou de type II-III (oligoclonales), pourraient représenter une situation intermédiaire entre les cryoglobulines de type III et les cryoglobulines de type IIa **[86, 93].**

La présence fréquente d'une IgM kappa monoclonale dans les cryoglobulines liées au VHC peut suggérer que les cryoglobulinémies mixtes seraient une manifestation précoce de lymphome malin non hodgkinien de bas grade touchant les cellules B **[182, 183].** Actuellement cryoglobuline et LNH B peuvent être considérés comme différentes étapes du même processus pathologique **[184].**

La translocation t(14;18), classiquement retrouvée dans les lymphomes folliculaires de bas grade de malignité est présente dans les lymphocytes de 86 % des hépatites C chroniques cryoglobulinémiques alors qu'elle n'est retrouvée que chez 16 % des VHC positifs non cryoglobulinémiques **[182].**

Cette translocation met en contact le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (chromosome 14) avec le proto-oncogène bcl-2 (chromosome 18). Elle est responsable de la dérégulation de l'expression du gène bcl-2 et de la surexpression de la protéine qui en résulte. Cela est à l'origine de l'immortalisation des cellules B. Au cours de leur survie prolongée, ces cellules B peuvent subir d'autres réarrangements géniques pouvant induire une transformation en LNH **[182, 183].** La recombinaison bcl2 peut survenir lors des réarrangements VDJ dans les gènes des immunoglobulines, nécessaires à la synthèse des immunoglobulines.

Elle peut être la conséquence des stimulations antigéniques importantes liées à l'infection par le VHC et de l'infection des lymphocytes par le virus **[183].**

Dans une méta-analyse incluant 5 542 patients, Gisbert et al. **[34]** ont retrouvé une prévalence d'infection par le virus C de 15 % dans les lymphomes B non hodgkiniens, nettement plus importante que celle retrouvée dans la population générale (1,5 %). Les différences de prévalence retrouvées en fonction de la localisation géographique évoquent l'implication de facteurs génétiques ou environne patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Les virus d'Epstein Barr, le cytomégalovirus, les adénovirus, le virus de l'immunodéficience humaine, les virus des hépatites virales A et B peuvent également être responsables de l'apparition d'une cryoglobuline **[7, 17, 95, 155].**

- ***Infections parasitaires et fongiques :***

Des cryoglobulines peuvent être mises en évidence au cours de la toxoplasmose, de la leishmaniose, du paludisme et du paludisme viscéral évolutif, de la splénomégalie hyperréactive tropicale, de la trypanosomiase africaine, de la bilharziose **[7, 17,95],** de la coccidioïdomycose **[7, 17,35, 86, 155].**

3. Maladies auto-immunes et systémiques :

Les cryoglobulines retrouvées dans les pathologies autoimmunes et systémiques sont de type II ou III. Le lupus érythémateux disséminé, en particulier en poussée, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse, le syndrome de Kawazaki, les polymyosites, la sclérodermie, la cirrhose biliaire primitive, les pathologies inflammatoires du tube digestif, les thyroïdites, la sarcoïdose, les POEMS syndromes, la maladie chronique des agglutinines froides (IgM cryoprécipitante anti I) peuvent être accompagnés d'une cryoglobuline **[7, 17,95].**

4. Atteintes hépatiques chroniques :

Des cryoglobulines de type II ou III sont retrouvées au cours des hépatopathies chroniques, des cirrhoses hépatiques **[7, 17, 155].** Il semble maintenant que les cryoglobulines retrouvées dans les hépatopathies soient majoritairement dues à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

5. Atteintes rénales

Des cryoglobulinémies mixtes peuvent être retrouvées dans les glomérulonéphrites aiguës post streptococciques ou les glomérulonéphrites primitives membranoprolifératives **[7, 17, 155].**

Tableau 19: *Principaux cadres étiologiques associés aux cryoglobulinémies* *****Associés à une exacerbation de la cryoglobulinémie). [Terrier2012, Zaidan2016]

Causes			Type
Hématologiques-néoplasiques	Lymphome B non hodgkinien Gammapathie monoclonale de signification indéterminée Myélome multiple Maladie de Waldenstrom	Leucémie lymphoïde chronique Leucémie myéloïde chronique Leucémie à tricholeucocytes Myélodysplasie Carcinomes (hépatocellulaire, papillaire de la thyroïde, pulmonaire, rénal, nasopharyngé) Plasmocytome	**Type I ou II**
Maladies systémiques ou Auto-immunes	Syndrome de Gougerot-Sjörgen primitif Lupus érythémateux disséminé Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie systémique syndrome des antiphospholipides Myopathies inflammatoires Hépatites auto-immunes Maladie de Still Périartérite noueuse Maladie de Horton Maladie de Takayasu Vascularite à ANCA Maladie de Behcet Sarcoïdose Pemphigus Vulgaire Fibrose endomyocardique Fibrose pulmonaire idiopathique Dermatopolymyosite Thyroïdites auto-immunes Cirrhose biliaire primitive Granulomatose de Wegener	**Type II et III**
Maladies infectieuses	VHC VHB VIH	***Virales :*** VHA Virus d'Epstein-Barr Cytomégalovirus Adénovirus ***Bactériennes*** : Endocardite subaiguë Surinfection de shunt atrioventriculaire Syphilis Maladie de Lyme Brucellose Fièvre boutonneuse méditerranéenne Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique Lèpre lépromateuse ***Parasitaires et fongiques*** : Paludisme	**Type II et III**

	Splénomégalie tropicale Toxoplasmose Leishmaniose viscérale Schistosomiase Echinococcose Coccidioïdomycose	
Médicamenteuses, toxiques *	Cotrimoxazole ; interféron alpha ; cocaïne ; produits de contraste intraveineux ; vaccination (antigrippale, anti-VHB, BCG-thérapie)	**Type II et III**

Tableau20 : *Diagnostic étiologique d'une cryoglobulinémie* (P.Coppo -Médecine thérapeutique 2000)

Evoquer la présence de cryoglobulinémie devant :	
Aspects cliniques	**Aspects biologiques**
- Purpura vasculaire - Ulcères artériels - Urticaire au froid - Livedo réticulaire - Nécrose des extrémités - Syndrome de Raynaud - Neuropathie périphérique sensitive - Néphropathie glomérulaire (GNMP, prolifération extra-capillaire)	- Pseudo-hyperleucocytose - Pseudomacrocytose - Pseudothrombocytose - Hypogammaglobulinémie - Hypocomplémentémie - Présence d'un facteur rhumatoïde - Vitesse de sédimentation normale à + 37 °C, basse à froid

Rechercher une cryoglobulinémie
Typage - immunofixation

Cryoglobuline de type I	**Cryoglobuline de type II**	**Cryoglobuline de type III**
<u>Rechercher une hémopathie lymphoïde :</u> - organomégalie superficielle et /ou profonde (imagerie) - myélogramme et/ou biopsie médullaire - analyse cytologique et/ou histologique d'un organe lymphoïde hypertrophié ou de toute lésion infiltrée accessible	<u>Rechercher :</u> - Une infection par VHC (sérologie et/ou PCR) - Une hémopathie lymphoïde - Une maladie systémique ou autoimmune (manifestations cutanéo-muqueuses, articulaires, syndrome sec, anticorps antinucléaires).	<u>Rechercher :</u> - Une maladie systémique et/ou auto-immune - Une infection (VHC, VHB ou autre selon le contexte) -Une hépatopathie chronique.

- Hémogramme, créatininémie, calcémie, LDH*, protéinurie (électrophorèse et immunofixation) - Radiographies du squelette au besoin.		

La cryoglobulinémie est dite essentielle en l'absence d'étiologie. * ***LDH*** *:* Lacticodéshydrogénases

Diagnostic différentiel devant une cryoglobulinémie mixte.

Le terme cryoglobulinémie mixte « essentielle » a été initialement référé aux maladies autoimmunes quand les anomalies systémiques, néoplasiques ou infectieuses connues sont écartées après une analyse clinico-sérologique **[8].**Cependant chez certains patients le diagnostic peut s'avérer difficile vu l'énorme polymorphisme clinique de la pathologie. De surcroit, l'association cryoglobulinémie mixte à l'infection au VHC peut compliquer davantage le diagnostic différentiel avec les autres anomalies immunologiques associées au VHC vu la redondance clinico-pathologique parmi ces différents anomalies qui y sont associées.

Le syndrome cryoglobulinémique peut représenter un carrefour entre certaines maladies autoimmunes(hépatite autoimmune ; syndrome de Sjögren, polyarthrite , thyroïdite, diabète type 2…) et les pathologiques néoplasiques(lymphome B, carcinome hépatocellulaire) **[46,185, 186, 187,188,189, 190].**Il est possible d'observer chez le même patient une progression lente d'une hépatite au VHC modérée vers des manifestations extrahépatiques (arthralgies , syndrome de sicca, phénomène de Raynaud…) et enfin vers une cryoglobulinémie mixte déclarée avec des manifestations clinico-sérologiques typiques.

Une minorité des patients atteints de cryoglobulinémie mixte développent un cancer, généralement après une longue période d'évolution **[15, 46,185, 186, 187].** Par conséquent, une évaluation approfondie et soigneuse s'impose pour un diagnostic correct de la maladie cryoglobulinémique, particulièrement quant aux maladies systémiques articulaires avec un facteur rhumatoïde positif.

A. Polyarthrite rhumatoïde :

Même si les arthralgies constituent un des symptômes les plus fréquents de la cryoglobulinémie, les signes de synovite y sont beaucoup plus rares. Généralement, les patients développent des oligoarhtrites modérées non érosives souvent sensibles à de faibles doses de corticostéroïdes avec ou

sans association aux hydroxychloroquine. Par contre, la polyarthrite rhumatoïde est plus fréquente chez les patients atteints d'hépatite au VHC sans cryoglobulinémie **[188].** Chez les patients atteints de VHC en association à la cryoglobulinémie et qui présentent des polyarthrites érosives la coexistence Cryoglobulinémie/polyarthrite rhumatoïde peut être suspecte. Dans ces cas, la recherche d'anticorps anti-CCP (anti peptides cycliques citrullinés) dans le sérum, marqueurs classique de la polyarthrite rhumatoïde peut être utile au diagnostic **[191,192].**

B. Syndrome de Sjögren :

Pratiquement la moitié des patients atteints de cryoglobulinémie mixte présentent un syndrome sec, pourtant une minorité répondent aux critères actuels de classification du syndrome de Sjögren primaire.La cryoglobulinémie mixte et le pSS partagent plusieurs symptômes : la xérostomie et/ou la xérophtalmie, les arthralgies, le purpura, cryoglobulines sériques et la possibilité d'évolution vers un lymphome B **[46,185, 186,187, 189, 193, 190].** Cependant une bonne analyse clinique peut suffire pour un diagnostic correct. En effet, les anomalies histopathologiques des biopsies des glandes salivaires et la recherche d'autoanticorps spécifiques (anti-RoSSA/LaSSB) sont rarement positives dans la cryoglobulinémie mixte ; en revanche, l'infection au VHC, la vascularite leucocytoclasique et l'atteinte viscérale sont rarement retrouvé dans le syndrome de Sjögren primaire. Actuellement et pour les raisons sus citées l'infection au VHC est devenue un critère d'exclusion dans le diagnostic d'un syndrome de Sjögren **[194,195].**

Dans les rares cas où le diagnostic différentiel est difficile, particulièrement chez les patients séronégatifs au VHC , il est plus correct de conclure à un overlap syndrome (coexistence d'un pSS et d'une cryoglobulinémie mixte).Cependant, chez ces patients, le pronostic semble sévère car ils présentent souvent des taux bas d'anti-RoSSA/LaSSB avec une forte prévalence de cryoglobulinémie mixte, d'hypocomplémentémie de manifestations autoimmunes et de lymphomes**[190, 196, 197].** En pratique, cette situation est plutôt considérée comme une vascularite impliquant un suivi et traitement pertinents **[15, 185, 187].**

C. L'hépatite autoimmune :

Enfin, l'hépatite autoimmune (anciennement appelée hépatite lipoïde) peut s'associer au VHC spécialement dans les régions à forte prévalence de VHC cryoglobulinémique **[198].** D'ailleurs, elle

partage plusieurs manifestations extrahépatiques de la cryoglobulinémie y compris la présence de cryoglobulines mixtes sériques **[199]** ce qui pose un problème pour le diagnostic différentiel.
Certaines caractéristiques typiques de la cryoglobulinémie mixte, (la vascularite leucocytoclasique, l'hypocomplémentémie, la glomérulonéphrite) ainsi que les autoanticorps sériques communément retrouvés dans l'hépatite autoimmune peuvent être pris en compte.

D. Vascularites systémiques:

L'infection au VHC peut s'associer à différentes vascularites systémiques. La périartérite noueuse (PAN) est fréquemment associée au VHB, rarement VHC. Sachant que la prévalence de cette infection parmi les patients atteints de la PAN est très faible (5%-10%) cette association reste peu probable. En plus chez certains patients atteints de la PAN on peut détecter des cryoglobulines ce qui rend le diagnostic différentiel plus compliqué.

Les patients avec une PAN présentent le lus souvent des vascularites systémiques encore plus menaçantes que dans la maladie cryoglobulinémique : hypertension maligne, angéite cérébrale ou douleurs abdominaux ischémiques. En plus, les microanévrysmes des vaisseaux de moyen calibre du rein ou du foie sont caractéristiques de la PAN alors que la cryoglobulinémie implique les vaisseaux de petit calibre.

Enfin, l'atteinte du système nerveux périphérique se manifeste sous forme d'une neuropathie sensitivomotrice multifocale dans la PAN tandis que dans la cryoglobulinémie la neuropathie est surtout sensitive distal **[200].**

La vascularite leucocytoclasique se voit en cas d'infection VHC. Le fait qu'elle soit une entité à part entière ou constituer une forme incomplète de cryoglobulinémie n'est toujours pas élucidé. Toutefois, la présence d'une infection au VHC doit systématiquement faire rechercher une cryoglobulinémie **[201].**

E. Autres :

- ✓ Syndrome des antiphospholipides
- ✓ Lupus érythémateux disséminé
- ✓ Syndrome de Churg-Strauss
- ✓ Cirrhose
- ✓ Glomérulonéphrite
- ✓ Syndrome pneumorénal de goodpasture
- ✓ Syndrome hémolytique et urémique
- ✓ Lymphome
- ✓ Sarcoïdose
- ✓ Maladie de Waldenström

F. Diagnostic différentiel devant une néphropathie cryoglobulinémique associée au VHC :

Les diagnostics différentiels dépendent de la présentation clinique de l'atteinte rénale (syndrome néphrotique ou néphrétique)

L'association cryoglobulinémie et infection au VHC aboutit rarement à l'un de ces deux syndromes, le diagnostic est souvent retenu lors des investigations à la recherche d'étiologie secondaire (ex : preuve d'infection HCV avec recherche positive de cryoglobulinémie).

Chez les adultes, les deux étiologies les plus fréquentes du syndrome néphrotique sont la néphropathie membranaire et la glomérulonéphrite focale segmentaire, toutes les deux associent une hématurie microscopique et une hypertension et étaient décrite chez les patients atteint du VHC sans cryoglobulinémie ou avec facteur rhumatoïde positif **[202, 203].**

Devant un syndrome néphrétique, plusieurs diagnostics différentiels peuvent etre évoqués incluant les causes primaires (ex : néphropathie à IgA ou secondaires (lupus érythémateux disséminé).

Pour les patients présentant des symptômes d'atteinte systémique ou purpura, le diagnostic différentiel se pose avec les autres vascularites systémiques à petits vaisseaux. Le purpura d'Hénoch est caractérisé par des dépôts d'IgA sur les parois des vaisseaux.

La présence d'ANCA (anticorps anti neutrophile cytoplasmique) et de dépôts minimes d'immunoglobulines est suggestive de l'une des vascularites à ANCA : Polyangéite microscopique de Wegener ou le syndrome le Churg Strauss.

Une dysfonction rénale avec un taux effondré de complément caractérisent plusieurs situations, y compris les maladies athéro-emboliques rénales (éosinophilie et fraction c3 effondrée), les microangiopathies thrombotiques, le lupus érythémateux disséminé (chute de C3 et C4), glomérulonéphrite post streptococcique, shunt néphrétique et endocardites (C3 bas, cryoglobulinémie type III).

Des taux bas de complément par défaut de synthèse peuvent être rencontrés dans la dysfonction hépatique dans el cadre d'un syndrome hépatorénal.

Plusieurs pathologies avec une composante rénale doivent être évoquées devant une glomérulonéphrite membranoprolifération (Tab.21).

Infections (souvent glomérulonéphrite membranoprolifération (GNMP) I) : VHC (sans cryoglobulinémie GNMP I ou II), VHB (GNMP I chez un adulte HBsAg+), schistosomiase, infection bactérienne chronique (shunt néphrétique atrioventriculaire, ostéomyélite, cardiopathie cyanogène,..), lèpre, parasitose (paludisme quarte, éléphantiasis)
Pathologie autoimmune : Lupus érythémateux disséminé (GNMP type I ou IV), connectivites mixtes
Pathologie du complément : Déficit héréditaire en complément (C1q, C2, C3, C4 : GNMP I), déficit acquis (facteur néphrétique c3 ou c4 : GNMP II), déficit acquis ou congénital en facteur H.
Pathologie à dépôt d'immunoglobuline monoclonale : Pathologie à chaînes légères (GNMP II), maladie à chaînes lourdes
Microangiopathies thrombotiques chroniques : Syndrome hémolytique et urémique

Pathologie hépatique chronique non virale :
Déficit en α1 antitrypsine, schistosomiase
Hémopathies malignes (sans cryoglobulinémie) :
Leucémie lymphoïde chronique, lymphome, carcinome rénal

Tableau21: *diagnostic différentiel devant une GNMP avec VHC (* C.P. Argyropoulos et al.)

Complications et pronostic :

La cryoglobulinémie peut être parfois une urgence. En dehors de la triade classique de Meltzer et Franklin (purpura, asthénie, arthralgies) ; l'atteinte rénale typiquement représentée par la GNMP, l'ulcération cutanée, la neuropathie périphérique et l'hépatopathie constituent les principales manifestations du syndrome cryoglobulinémique.

Selon plusieurs séries, l'évolution clinique de la cryoglobulinémie est typiquement très lente **[20].** Cependant, l'aggravation rapide a été fréquemment rapporté ces dernières années **[19]** .Dans certains cas, l'urgence ne peut être contrôlée et l'évolution peut être fatale spécialement quand le rein, le poumon le SNC et les intestins sont impliqués.

La survie à 10ans chez un patient présentant une vascularite cryoglobulinémique est plus courte en comparaison à un sujet de la population du même sexe et du même âge **[15].**

L'histoire naturelle de la maladie peut être subdivisée en trois formes cliniques **[15].**

1- forme légère lentement progressive avec relativement un bon pronostic et estimation de survie (environ 50% des cas).
2- Forme modérée à sévère influencée par la sévérité de l'atteinte rénale et ou hépatique.
3- La cryoglobulinémie mixte avec vascularite compliquée de néoplasie maligne.
4- Les facteurs pronostiques prédictifs pour une cryoglobulinémie mixte associée à l'infection au VHC sont : l'atteinte nerveuse périphérique, syndrome de Raynaud, ulcères cutanées, traitement immunosuppresseur et la fonction rénale **[204].**

A. <u>Les principales complications :</u>

- Accident vasculaire cérébral, convulsion ou coma
- Cécité
- Infarctus du myocarde aigu
- Péricardite

- Insuffisance cardiaque congestive
- Détresse respiratoire
- Hémorragie gastro-intestinale
- Insuffisance rénale aigue
- Nécrose cutanée sévère ou gangrène
- Infections de plaies ou d'ulcères
- L'insuffisance hépatique
- Peau de mort
- Mort

B. Pronostic de l'atteinte rénale :

L'évolution clinique est variable, caractérisée par des poussées rémissions. Les exacerbations sont retrouvées dans 53% des cas et sont souvent multiples (environ 1-4 poussées dans 10ans).

Les rémissions peuvent être spontanées ou secondaires au traitement dans 15% des cas **[173].** Dans une étude italienne, l'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT) est notée dans 15% des cas sur une période de 10asn. Dans une étude plus récente, l'incidence de défaillance rénale chronique stade 5 (avec un débit de filtration glomérulaire <10ml/min) est de 11% **[41].**Dans une étude cohorte plus ancienne, la survie à 10 ans en cas d'IRT est de 49% [118]. Il semble que la survie s'est améliorée ces dernières années (90% de survie à 5ans et 80% à 10ans).

En l'absence de traitement spécifique, la néphropathie évolue souvent par poussées itératives, associant signes extrarénaux et aggravation de la fonction rénale, pouvant aboutir à l'insuffisance rénale terminale, même si ce risque d'évolution vers la dialyse est aujourd'hui inférieur à 20 % **[15, 118].**

Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale terminale sont : une créatinine supérieure à 300 µmol/l au diagnostic, l'existence d'un syndrome néphrotique, le sexe masculin, l'importance de l'hypertension artérielle.

De nos jours, les traitements antiviraux dirigés contre le VHC mais aussi l'utilisation du rituximab dans cette indication ont significativement amélioré le pronostic rénal de ces patients, permettant

parfois une récupération complète de la fonction rénale et la négativation de la protéinurie lorsque le diagnostic est fait précocement, avant le développement d'une fibrose interstitielle rénale.
Le pronostic vital des patients est fortement influencé par l'existence d'une néphropathie liée à la cryoglobuline. Une insuffisance rénale au diagnostic (créatinine > 133 µmol/l) constitue un marqueur de mauvais pronostic vital **[127].** Les avancées thérapeutiques de ces dernières années ont également apporté une réelle amélioration sur la survie de ces patients. Alors que Tarentino rapportait, en 1995, une survie de 49 % à dix ans **[118],** ce chiffre est désormais de 80 % sur les séries les plus récentes, comme celle de Roccatello, en 2007 **[41].**

La maladie cardiovasculaire restait la première cause de mortalité dans ce contexte (60 %), probablement en grande partie à cause de la sévérité de l'hypertension artérielle, suivie des causes infectieuses (liées au traitement immunosuppresseur) et néoplasiques (lymphome et carcinome hépatocellulaire, induits par le virus de l'hépatite C).
Il faut garder en tête le fait que les données citées concernent des patients pris en charge majoritairement avant l'avènement des traitements actuellement utilisés dans cette pathologie. Nous n'avons pas de grande série publiée à ce jour portant sur des cohortes de patients traités par bi- ou trithérapie antivirale, combinée ou non au rituximab dans les vascularites liées au VHC.
On peut néanmoins espérer que le dépistage précoce de l'infection virale et la mise en route d'un traitement spécifique, antiviral et immunomodulateur, permettront dans les prochaines années une amélioration de la prise en charge de la vascularite VHC et de ses conséquences rénales.

C. Pronostic et complications de l'atteinte digestive.

La vascularite digestive impliquant l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le colon ou tout autre organe intra abdominal peut faire part du syndrome cryoglobulinémique. Son évolution est variable et il peut être compliquée par une hémorragie gastro-intestinale, une ischémie intestinale, une pancréatite aigue ou une cholécystite aigue. La vascularite systémique est rarement retenue comme diagnostic vu sa faible prévalence.

Les manifestations gastro-intestinales de la vascularite sont rares et ne sont souvent pas spécifiques. Néanmoins, s'il ya une implication importante des vaisseaux de gros calibres du système gastro-intestinal, on peut avoir des complications engageant le pronostic vital y compris les perforations et les ischémies intestinales ceci impose une prise en chargé précoce pour améliorer la morbi-mortalité à long terme. Ceci se voit souvent dans le cadre d'une défaillance multiviscérale (syndrome catastrophique) dont la mortalité est très élevée **[205].**

Le GISC avait collecté les données sur les causes de décès chez les patients atteints de cryoglobulinémie durant les 20 dernières années. Trois cas de décès par vascularite gastro-intestinale ont été rapportés (Tab.22).
Autres situations menaçantes ont été récemment rapportées telles que l'ischémie jéjunale **[206]** et l'hématome spontané du grand droit **[207].**

D. Evolution de l'atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire peut comporter une hémorragie entrainant une défaillance respiratoire. Même si les manifestations cliniques (asthme, pleurésie, hémoptysie, fibrose pulmonaire) sont inhabituelles, l'atteinte pulmonaire est très fréquente comme définie rétrospectivement à partir des critères diagnostiques et données d'autopsies **[5, 208].** Dans leur analyse rétrospective, le groupe GISC rapporte trois cas de décès par vascularite pulmonaire (Tab.22).

E. Pronostic de l'atteinte nerveuse

L'ischémie cérébrale(en l'absence d'hypercoagulabilité ou de cardiopathie vasculaire) ainsi que l'atteinte nerveuse spinale ou crânienne peut survenir chez les patients atteints de cryoglobulinémie **[209, 210].** L'atteinte nerveuse peut être aigue ou subaigue, caractérisée par des lésions focales ou diffuses. Le principal mécanisme étant l'ischémie (rarement l'hémorragie) secondaire à une vascularite segmentaire des vaisseaux de petit calibre. La vasculopathie occasionnelle occlusive sans vascularite a été histologiquement documentée.

Chez ces patients, l'ischémie peut survenir ou s'aggraver à la suite d'un engorgement de la microvascularisation par des amas d'hématies et des agrégats de cryoglobulines. Chez ces mêmes patients, la vascularite et les anomalies hématologiques peuvent aggraver la composante nerveuse de la cryoglobulinémie mixte **[209].**

F. Autres situations critiques :

L'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire peuvent survenir au cours du syndrome cryoglobulinémique. Autres situations menaçantes peuvent se voir comme l'insuffisance cardiaque, le lymphome non Hodgkinien par déficience immunitaire. En plus, chez ces patients, l'insuffisance rénale, les crises hypertensives et les coronaropathies peuvent accélérer la survenue d'une insuffisance cardiaque.

G. Le syndrome catastrophique :

Ce terme est emprunté au syndrome des antiphospholipides et survient quand au moins trois organes sont sièges de thromboses en moins d'une semaine. Cependant, la défaillance multiviscérale est aussi conséquente de la vascularite systémique associée à d'autres pathologies en dehors de la cryoglobulinémie.

El syndrome catastrophique est souvent mortel.

Les données autoptiques révèlent une vascularite des vaisseaux pancréatiques, gastrointestinaux et coronariens **[19, 211, 212].**

Le fait que la vascularite sévère ne se voit que chez peu de patients demeure toujours ambigu. Ferri et Al. **[5]** ont retrouvé chez seulement 35% de leurs patients une vascularite modérée à sévère et dont le pronostic est fortement influencé non seulement par le type de cryoglobuline mais aussi par les différentes pathologies associées notamment l'insuffisance hépatique liée au VHC.

Dans l'étude de Ramos Casals et Al. **[19]** 14% des patients présentaient une cryoglobulinémie mortelle.

H. La survie :

Le taux de mortalité chez les patients atteints de cryoglobulinémie est élevé par rapport à la population générale. Plusieurs facteurs pronostiques sont associés invariablement à la mortalité, en particulier l'atteinte rénale, la vascularite diffuse et le type de cryoglobuline. Néanmoins, le pronostic de la cryoglobulinémie mixte s'est amélioré au fil des années et actuellement les causes de décès diffèrent largement de celles du passé.

Le taux de survie après 10ans du diagnostic est estimé à 56-8% **[15, 211],** mais selon les données récentes il en est de 82% **[213].** Ce taux semble similaire quelque soit el statut vis-à-vis de l'infection au VHC cependant l'âge de survenue de la cryoglobulinémie mixte associée à l'infection au VHC est difficile à déterminer. En même temps, il est difficile d'apprécier la durée d'évolution de la maladie du fait des difficultés diagnostiques ou la classification incorrecte des patients.

En 1986, une étude multicentrique avait déterminé l'âge moyen de décès autour de 54 ans **[214]** mais depuis 2007, il est fixé à 67.2 ans **[211].** Cette différence peut être due à l'amélioration de la survie, au changement des facteurs de risques (comme les coïnfections par le VIH ou le VHB ou l'éthylisme chronique) ou au progrès de la prise en charge de la maladie.

Le début clinique de la cryoglobulinémie mixte peut etre rétrospectivement corrélée à son développement. L'absence de défaillance rénale ou hépatique au moment du diagnostic correspond à une survie plus longue qu'en cas de cirrhose hépatique ou de néphropathie comme chez les patients avec plusieurs comorbidités **[215].**

I. Les causes de décès :

Plusieurs facteurs peuvent influencer le devenir des patients atteints de cryoglobulinémie mixte. Plusieurs observations suggèrent l'atteinte rénale, les infections et la vascularite diffuse comme principales causes de décès. Une étude faite en 1986 rapporte une association entre le type de cryoglobulines et l'augmentation de la mortalité **[211].**

Durant les 20 dernières années, une étude menée au sein des hôpitaux appartenant au GISC (Gruppo Italiano per lo studio delle Crioglobulnemie) avait collecté des données sur les causes de décès. Ainsi, la série portait sur 1055 patients atteints de cryoglobulinémie avec des données fiables et dont 184 décédés.

La comparaison des principales pathologies présentes chez ces patients au moment du diagnostic avec les causes de leur décès avait démontré que dans la cryoglobulinémie mixte, environ 20% ne présentent au début que peu symptômes et souvent le purpura constitue le symptôme principal. Les 80% qui restent présentaient une évidente défaillance d'organes. La séropositivité VHC a été déterminée chez 158 patients et 14% avaient une hépatopathie active liée au VHC (cirrhose dans les deux tiers des cas). Chez 24% des patients, une atteinte rénale est prouvée tandis que les manifestations neurologiques, hématologiques et autoimmunes furent mois fréquentes.

La survie moyenne était de 8ans, moins courte en cas d'hépatopathie (6.78 ans), néphropathie (5.82ans) ou d'association des deux (4.06 ans) mais beaucoup plus longue en l'absence d'atteinte hépatique ou rénale (10.26ans)

Parmi les causes de décès, 38% des patients meurent suite à une hépatopathie ,13% par cirrhose et 7% développent un carcinome hépatocellulaire.
Le décès était secondaire à un sepsis dans 23% des cas et aux troubles cardiovasculaires dans 17% des cas ; moins fréquemment par atteinte neurologique, hématologique, vasculaire ou néoplasique.les lymphomes surviennent dans uniquement 7% des cas.

Organe atteint	%
Hépatopathie (cirrhose, syndrome hépatorénal, insuffisance hépatique	31
Hépatocarcinome	4
Septicémie	25

Néphropathie	3
Insuffisance cardiaque	8
Syndrome lymphoprolifératifs	6
Néoplasie	2
Vascularite du SNC	8
Vascularite gastro-intestinale	2
Vascularite pulmonaire	2
Syndrome d'hyperviscosité	7
Défaillance multiviscérale	2

Tableau 22: *causes de décès selon les données du GISC (199patients)*

Type de complication	**surveillance**
Hépatite chronique, cirrhose, carcinome hépatocellulaire	ASAT, ALAT (tous les 6-12 mois) ; biopsie hépatique, échographie voire TDM
Glomérulonéphrite	Urée, créatinine, Echorgaphie rénale, biopsie
Neuropathie périphérique	Examen clinique, EMG
Ulcérations cutanées	Exclusion de comorbidités vasculaires (doppler)
Atteinte thyroïdienne	Hormones, autoanticorps, échographie cervicale, ponction à l'aiguille fine
Lymphome B	Clinique, biopsies d'ADP, TDM

Tableau23 : *Surveillance des complications majeurs de la CM (Clodoveo Ferri-Orphanet journal of rare diseases 2008)*

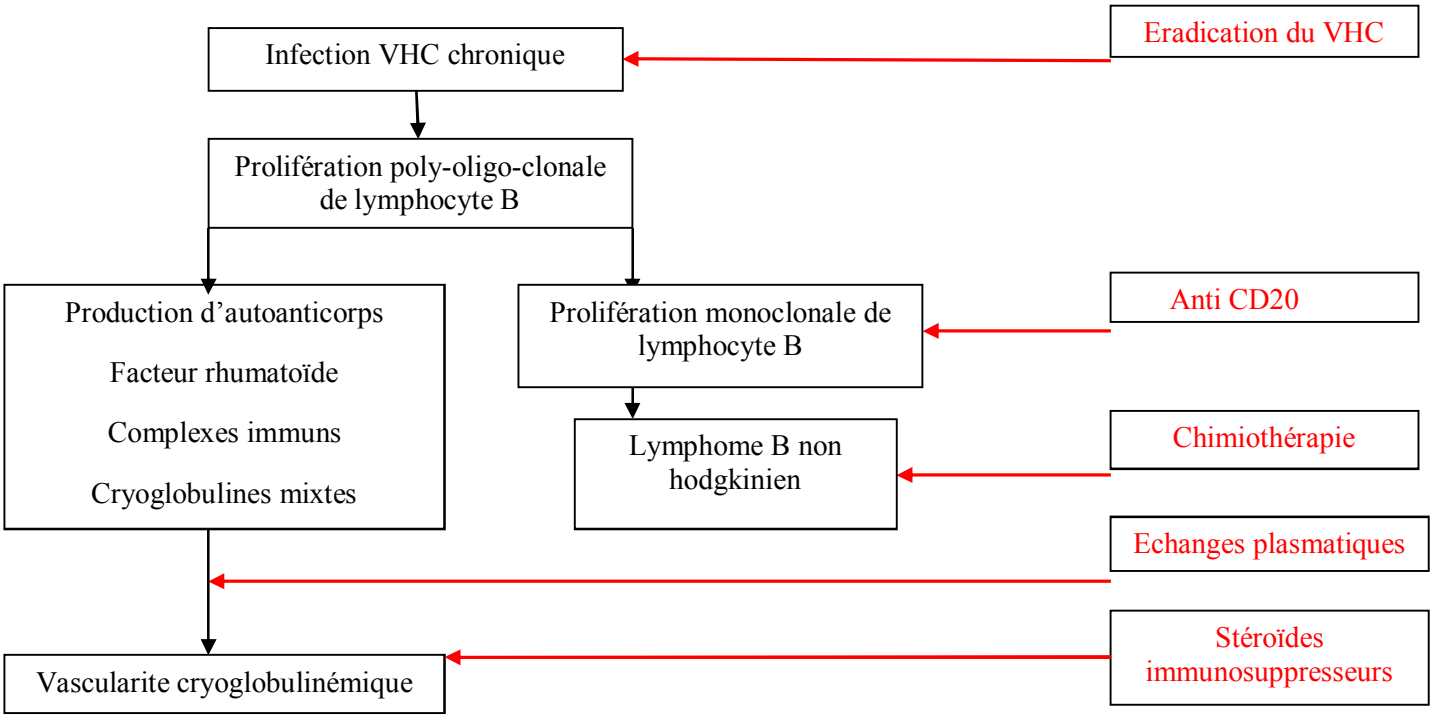
APPROCHE THERAPEUTIQUE :

Le traitement des cryoglobulinémies dépend de leur type, de leur cause et de leur stade (fig.27). Celles de type I sont directement dépendantes de la maladie lymphoproliférative sous-jacente et celle-ci détermine l'attitude thérapeutique. Les symptômes dus à l'hyperviscosité peuvent être contrôlés par des plasmaphérèses.

En ce qui concerne les cryoglobulines mixtes, l'attitude doit tenir compte de plusieurs facteurs et peut être particulièrement difficile. Vu son étiopathogénie complexe, le traitement de la cryoglobuline mixte doit tenir compte de trois éléments : l'infection à VHC, les manifestations vasculitiques et les complications néoplasiques. Ces trois éléments s'imbriquent différemment durant l'évolution de la cryoglobulinémie mixte. A tous les stades mais particulièrement dans la phase initiale, une tentative devrait être effectuée d'éradication du VHC. Il est bien documenté que le taux de cryoglobulines et les manifestations dues à la vascularite cryoglobulinémique diminuent chez les patients qui présentent une réponse virologique au traitement d'interféron alpha (IFN-a) **[216].** De plus, des cas certes anecdotiques de régression de GMSI suite au traitement par IFN-a ont été rapportés **[217].** L'utilisation de l'IFN-a pégylé en association avec la ribavirine est le traitement de choix pour l'éradication du VHC **[218]** et des études contrôlées devraient de ce fait être menées pour en établir également l'efficacité et la tolérance chez les patients avec cryoglobulinémie mixte. Il faut cependant reconnaître que l'utilisation de l'IFN-a est difficile chez les patients souffrant de cryoglobulinémie mixte sur VHC, car, outre ses propriétés antivirales, l'IFN-a est aussi un immunomodulateur pouvant exacerber certaines manifestations de la vascularite cryoglobulinémique, tout particulièrement la neuropathie périphérique et les manifestations ischémiques **[219].** Le contrôle des manifestations vasculitiques en revanche, qu'elles soient dues à la cryoglobulinémie mixte sur VHC ou à une maladie auto-immune, se base sur des traitements immunosuppresseurs dans lesquels la prednisone peut être associée à des échanges plasmatiques et du cyclophosphamide. Ce dernier médicament s'administre surtout à la suite des échanges plasmatiques afin d'éviter l'effet rebond auquel on peut assister après des séances aphérétiques. Certains auteurs préconisent aussi l'utilisation de régimes temporaires à bas contenu de viandes et produits laitiers pour diminuer la formation de complexes immuns. Plus récemment, une petite étude a montré l'efficacité du rituximab (Mabthera®, anticorps anti-CD20 qui

cible les lymphocytes B) couramment employé pour traiter les lymphomes B de bas grade, sur les manifestations vasculitiques de cryoglobulinémie mixte sur VHC **[220].**A cela s'ajoute son utilisation théoriquement «logique» pour le traitement éventuel des GMSI et d'autres manifestations lymphoprolifératives.

Figure27: *Approche thérapeutique à la cryoglobulinémie mixte* (adaptée de Ferri et Coll)



A. Cryoglobulinémies mixtes non liées au virus de l'hépatite C

Parmi les causes majeures de cryoglobulinémies mixtes symptomatiques on retrouve les connectivites, notamment le syndrome de Sjögren et le lupus érythémateux systémique, et les lymphomes B non hodgkiniens. Après exclusion des causes connues, les cryoglobulinémies mixtes essentielles représentent environ 10 % à 30 % des cas **[108, 178, 221].**

Le traitement optimal des patients ayant une vascularite cryoglobulinémique non liée au VHC reste à définir, car aucune étude contrôlée n'est disponible.

En effet, il n'existe aucun consensus ni étude comparative. En l'absence de recommandation, le traitement des vascularites cryoglobulinémiques non VHC repose sur les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les immunosuppresseurs

Le traitement de la pathologie associée est indispensable et repose selon les cas sur une corticothérapie, le Rituximab, voire la plasmaphérèse. Cette combinaison semble être la stratégie à adopter en première ligne dans les formes sévères ou très sévères de vascularite **[39].** Le recours aux autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) peut se discuter en première ligne mais permet aussi d'apporter une alternative thérapeutique dans les formes réfractaires ou récidivantes. Les données actuelles suggèrent une efficacité supérieure de l'association corticoïdes et rituximab en comparaison aux corticoïdes seuls ou bien à l'association corticoïdes et cyclophosphamide mais avec un risque accru de survenue de complications infectieuses **[9].** Toutefois, le recours au cyclophosphamide permet d'obtenir une épargne cortisonique et est ainsi associé à un risque infectieux moindre **[9,42].**

L'atteinte cutanée isolée non sévère peut faire l'objet d'un traitement local uniquement par dermocorticoïdes. En cas d'atteinte étendue ou récidivante, un traitement par voie générale est préconisé avec recours aux corticoïdes en traitement d'attaque, et traitement de fond par de la colchicine, ou de la disulone.

L'atteinte articulaire ne présentant ni de caractère déformant, ni destructeur, doit être traitée de préférence par anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou hydroxychloroquine et en seconde intention la

corticothérapie faible dose. L'administration de méthotrexate peut être discutée en cas de synovites et notamment à visée d'épargne cortisonique. Récemment, le groupe d'étude italien des cryoglobulinémies préconisait l'utilisation de la colchicine en première ligne **[222].**

Les atteintes neurologiques périphériques, notamment les atteintes sévères, caractérisées par une atteintes motrices avec présence d'une vascularite nécrosante à l'examen anatomopathologique peuvent conduire à un traitement d'attaque par corticothérapie associée, au rituximab, voire aux échanges plasmatiques **[223].** Le recours aux immunosuppresseurs est classique dans cette indication **[223].**

Les glomérulonéphrites, notamment lorsqu'elles s'accompagnent d'une protéinurie d'ordre néphrotique, d'une insuffisance rénale, d'un syndrome néphritique aigu devraient bénéficier d'un traitement par corticoïdes associés en première ligne au rituximab et aux échanges plasmatiques **[224].**

En cas de forme mineure ou modérée, les traitements font appel à l'éviction du froid, au repos en cas de purpura, aux ainti-inflammatoires non stéroïdiens, à la colchicine ou la dapsone-oxalate de fer (DisuloneW).

Les thérapeutiques vasodilatatrices, en particulier les analogues de la prostacycline (iloprost), en association aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants, sont utilisés en cas de lésions ischémiques distales.

Dans les formes sévères, notamment avec neuropathie périphérique sévère, nécrose-gangrène distale des membres, glomérulonéphrite, etc., des combinaisons associant corticoïdes, immunosuppresseurs {cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil (ChloraminophèneW)} et plasmaphérèses ont été proposées avec une efficacité variable **[118].** Il existe un risque de rechute ou de rebond à l'arrêt des plasmaphérèses. Dans les formes particulièrement sévères, peuvent se discuter les échanges plasmatiques en association aux immunosuppresseurs. L'intérêt des échanges plasmatiques reste controversé. Le choix de la meilleure stratégie thérapeutique n'est pas clairement établi. Dans l'étude française portant sur 242 patients avec une vascularite cryoglobulinémique non infectieuse, la combinaison de corticoïdes et de rituximab (en comparaison avec l'association de corticoïdes et d'agents alkyles) semblait être la stratégie la plus efficace en termes de réponse clinique, cependant, elle était clairement associée à un surrisque de complications infectieuses **[42].**

Les données d'efficacité et de tolérance du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC sont rares, essentiellement sous forme de cas clinique. La plus grosse expérience vient d'une étude collaborative française portant sur 23 patients et objectivant une réponse clinique et immunologique chez plus de 80 % **[175].**

Les bénéfices rapportés avec le rituximab au cours des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC ont été également notés dans les vascularites cryoglobulinémiques non associées au VHC **[225].** Le registre « Auto-immunité et rituximab » a récemment permis de recenser l'expérience française du rituximab au cours des vascularites cryoglobulinémiques non virales chez 23 patients **[9].** Ces données montraient une très bonne efficacité du rituximab ainsi qu'un effet d'épargne cortisonique, mais un risque élevé d'infections graves chez les patients âgés de plus 70 ans ayant une insuffisance rénale et recevant de fortes doses de corticoïdes. On peut donc proposer, pour les vascularites cryoglobulinémiques non liées au VHC, un traitement par rituximab avec ou sans corticothérapie en première ligne, les perfusions de rituximab pouvant être répétées si nécessaire à un intervalle non complètement défini, de 6 à 9 mois. L'usage des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide peut également être efficace et doit être discuté au cas par cas.

La publication de l'étude rétrospective CryoVas **[226]** suggère néanmoins que l'association rituximab et corticoïdes est également le traitement le plus efficace, en comparaison avec les corticoïdes seuls ou l'association corticoïde et agents alkylants.

Toutefois, des effets secondaires étaient notés chez la moitié des patients, notamment des infections sévères (26 %) avec un taux de 14,1/100 patient-années. Ces infections survenaient chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec une CM « essentielle », une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min) et ayant reçu préalablement une forte corticothérapie. Il faut souligner que le suivi à long terme des vascularites cryoglobulinémiques non virales avant l'ère du rituximab avait aussi révélé un risque de décès surtout par infection chez le même type de patients, âgés de plus de 60 ans et avec atteinte rénale **[178].** Ces données soulignent la gravité intrinsèque de la maladie et ne permettent pas de conclusion définitive sur la toxicité attribuable au rituximab.

Cryoglobulinémies de type I :

Les cryoglobulinémies de type I sont caractérisées par la présence d'une seule immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante et sont toujours liées à des hémopathies lymphoïdes B malignes : myélomes, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes ou lymphome B non hodgkinien.

Les vascularites associées aux cryoglobulines de type I ont une présentation clinique plus sévère, en partie du fait de taux sériques élevés de la cryoglobuline. Les manifestations rénales et cutanées sont au premier plan **[20, 108].** Près d'une vingtaine de cas détaillés de néphropathie liée à une cryoglobulinémie de type I sont publiés **[227, 228].** La présentation classique est celle d'un syndrome néphrotique ou néphritique avec hématurie et une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë de degré variable, mais souvent sévère.

La base de la prise en charge demeure le traitement de l'hémopathie causale. Un traitement immunosuppresseur et une corticothérapie prolongée sont souvent requis.

À la phase initiale, des échanges plasmatiques sont souvent nécessaires en raison de taux sériques importants et de manifestations viscérales sévères, cutanées ou rénales comme les ulcères nécrotiques extensifs de jambes qui nécessitent un traitement par échanges plasmatiques répétés sur plusieurs semaines. Les nécroses digitales ou d'orteil nécessitent l'adjonction d'un traitement par analogue de la prostacycline (Ilomédine®).

Il faut toujours associer aux échanges plasmatiques la chimiothérapie de l'hémopathie afin d'éviter un effet rebond à leur arrêt et des rechutes sévères **[229].**

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques pourraient être utiles, en particulier le rituximab et l'alemtuzumab (anti-CD52) **[225, 230].**

La prise en charge des patients ayant une cryoglobulinémie monoclonale doit être adaptée à la sévérité des manifestations cliniques et aux caractéristiques du clone B produisant l'Ig monoclonale néphrotoxique.

Dans la situation d'une cryoglobulinémie monoclonale peu symptomatique associée à une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire de bas grade, une surveillance attentive est requise, associée à des mesures symptomatiques. En revanche, chez les patients avec une atteinte viscérale

symptomatique ou d'aggravation progressive, notamment rénale, il est nécessaire de recourir à une chimiothérapie ciblant spécifiquement le clone sous-jacent.

Si pour les cryoglobulinémies satellites d'une hémopathie maligne B symptomatique, l'indication d'une chimiothérapie adaptée est en général rapidement posée, la prise en charge des cryoglobulinémies monoclonales chez les patients porteurs d'une gammapathie isolée sans critère de malignité hématologique est restée longtemps mal définie. En 2009, ce « vide » nosologique et thérapeutique a été à l'origine de la mise en place d'un groupe d'experts internationaux, l'International Kidney Monoclonal Gammapathy Research Group (IKMG) et à l'introduction, en 2012, de la notion de gammapathie monoclonale de signification rénale (MGRS) **[231,232].** Cette désignation unique a permis d'individualiser ces formes, des gammapathies monoclonales de signification indéterminée et de souligner l'impact majeur sur le pronostic rénal et parfois vital d'une chimiothérapie spécifique visant à éradiquer le clone B et la production de l'Ig monoclonale **[231,233].** Les recommandations actuelles de l'IKMG sont les suivantes **[233]** :

Si le clone associé est de nature plasmocytaire, associé à la présence d'une IgG ou d'une IgA monoclonale, un traitement de type myélome est à choisir en priorité, en tenant compte de l'élimination rénale des agents utilisés, chez les patients avec une altération de la fonction rénale.

Les schémas basés sur le bortézomib (inhibiteur du protéasome) à la dose de 1,3 mg/ m2 en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone sont particulièrement adaptés, compte tenu de leur efficacité rapide et de leur bonne tolérance. Le rituximab est habituellement inefficace dans cette situation. Un traitement intensif suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à considérer chez des sujets sélectionnés ;

Lorsque le clone est de nature lymphoplasmocytaire, associé à la présence d'une IgM monoclonale, le traitement se rapproche de celui de la macroglobulinémie de Waldenström, basé sur des schémas comportant du rituximab. Si l'hémopathie sous-jacente est une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome B, le traitement doit être adapté. Dans tous les cas, un bilan exhaustif des différentes atteintes d'organes (recherche d'une atteinte myocardique ou pulmonaire) doit être effectué et des mesures symptomatiques appropriées sont à considérer, portant notamment sur le contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie. Dans les formes les plus sévères, des séances d'échanges plasmatiques doivent être mises en place en parallèle à la chimiothérapie.

L'évolution naturelle de la néphropathie associée aux cryoglobulinémies de type I est difficile à apprécier en raison du faible nombre de cas rapportés dans la littérature. Si les critères de rémission hématologique semblent faire consensus, les critères de rémission rénale sont plus variables selon les séries. La rémission hématologique est centrée sur la diminution voire la disparition de la production de l'Ig monoclonale et du clone sous-jacent. Cela implique une régression du syndrome tumoral si celui-ci était initialement présent et la régression du composant monoclonal évaluée par la mesure du pic par l'électrophorèse des protéines plasmatiques et/ou des chaînes légères libres circulantes selon les cas. La disparition de la cryoglobulinémie est également un marqueur de réponse au traitement mais son évaluation est plus difficile en raison des biais techniques. La rémission hématologique est nécessaire mais parfois insuffisante à l'obtention d'une réponse rénale complète si la chimiothérapie adaptée est introduite tardivement. En revanche, la rechute rénale traduit quasi systématiquement une rechute de la maladie hématologique sous-jacente. D'autres facteurs pronostiques entrent en jeu et méritent d'être identifiés au travers de travaux portant sur un nombre suffisant de patients. Il est probable que la sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic influence le pronostic rénal. De même, les lésions histologiques vasculaires et tubulo-interstitielles de fibrose impactent vraisemblablement le pronostic fonctionnel. Les séries récentes montrent que le pronostic fonctionnel et global est satisfaisant, lorsque la stratégie thérapeutique est adaptée et le traitement introduit suffisamment tôt **[89].** Dans notre expérience, au terme d'un suivi moyen de plus de 3 ans, la rémission hématologique avait été obtenue dans la plupart des cas ayant une hémopathie maligne au diagnostic et é+tait plus difficile à apprécier pour les cas restants. Près de 40 % des patients étaient en rémission rénale complète définie par une protéinurie inférieure à 0,5 g/j et une fonction rénale normale (score MDRD > 60 ml/min/1,73 m2). Un tiers des patients avaient atteint le stade d'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant alors le recours à l'épuration extrarénale. Les infections représentaient la complication significative la plus importante au cours du suivi et concernent près de 30 % des patients. Le taux de mortalité est relativement faible, estimé à moins de 5 % des patients.

B. <u>Cryoglobulinémies mixtes liées au virus de l'hépatite C</u>

Le traitement des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC se décide en fonction de la sévérité de la symptomatologie.

Avant la découverte du VHC et l'identification de son rôle fondamental dans la physiopathologie de la vascularite cryoglobulinémique, le traitement reposait sur de fortes doses de corticoïdes, du cyclophosphamide ou des échanges plasmatiques ; traitement de toutes les vascularites. Les résultats étaient plutôt médiocres, comme en attestent de petites études rétrospectives. Le pronostic était médiocre et la mortalité élevée.
Depuis la mise en lumière de la physiopathologie du VHC dans la genèse des cryoglobulines, les stratégies thérapeutiques ont beaucoup évoluées et sont devenues mieux adaptées aux données physiopathologiques récentes, permettant d'être plus efficace et moins toxique.
Les principales voies de recherche thérapeutique passent par une amélioration de la réponse immune (augmentation des lymphocytes T-régulateurs par des injections d'Interleukine2, anticorps anti-BLyS pour bloquer la prolifération B clonale...) et/ou une amélioration de la réponse virologique (nouveaux traitements antiviraux de type anti-protéase).

La principale piste de réflexion était basée sur le fait qu'un traitement anti-VHC actif sur le « starter » antigénique viral pourrait bloquer la réaction immune à l'origine de la formation de cryoglobuline, puis de la cascade inflammatoire aboutissant à la vascularite.

Le second élément reflétait le caractère potentiellement toxique de l'utilisation des traitements conventionnels des vascularites systémiques (corticoïdes, immunosuppresseurs), en particulier au cours d'une infection virale chronique et qui est pourvoyeuse d'une réplication virale élevée.

Les cryoglobulinémies mixtes associées au VHC ne justifient de traitement que si elles sont symptomatiques **[234].**

En effet, devant une cryoglobulinémie mixte symptomatique chez un patient infecté par le VHC, un traitement anti-VHC efficace et soutenu (virémie indétectable à distance de l'arrêt des traitements) permet d'obtenir une réponse prolongée sur l'atteinte hépatique et sur les manifestations extrahépatiques liées à la cryoglobulinémie **[229].**

1. Les traitements antiviraux :

- ***Interféron alpha :***

La démonstration au début des années 1990 d'une relation de cause à effet entre le VHC et les cryoglobulines de type II a conduit à traiter celles-ci par de l'interféron alpha. Dès 1987, avant la découverte du VHC, un travail de Bonono et al avait suggéré que l'interféron alpha, à la dose de 3 millions d'unités (MU) par jour, pouvait améliorer la symptomatologie clinique et diminuer durablement le cryocrite **[235].**

De nombreuses observations isolées et un essai prospectif randomisé avec cross-over suggèrent que le traitement par l'interféron alpha est susceptible d'entraîner :

– une régression des signes généraux et rénaux qui peut aller jusqu'à la rémission complète ;

– la disparition ou la diminution marquée du taux de la cryoglobuline ; probabilité de rechute est forte à l'arrêt du traitement **[30, 235, 236, 237, 238].**

Un essai prospectif randomisé comparant un traitement par interféron à la dose de 3 MU trois fois par semaine pendant

24 semaines, à l'absence de traitement dans un groupe de 53 malades dont la plupart n'avaient qu'une atteinte rénale modeste montre :

– que l'ARNm viral disparaît du sérum de 15 patients sur 25 traités, et persiste chez les patients contrôlés ;

– qu'une réponse clinique ne survient que si l'ARNm viral a disparu du sérum ;

– que le taux de la créatinine sérique diminue significativement chez les sujets répondeurs et augmente ou reste inchangé chez les sujets contrôles ;

– qu'une rechute survient constamment à l'arrêt du traitement **[216].**

Une étude prospective utilisant le même schéma thérapeutique sur un groupe de 34 malades atteints de néphropathies plus graves aboutit à des conclusions peu différentes **[43]** : réduction significative de la protéinurie et non significative de la créatinine sérique, rechute à l'arrêt du traitement, absence d'amélioration si l'ARN viral reste détectable.

Un travail rétrospectif conduit à partir de 1985 a étudié les effets d'un traitement par 3 MU d'interféron alpha administrés quotidiennement pendant 3 mois, puis tous les 2 jours pendant les 9 mois suivants, chez 31 malades consécutifs. Une rémission clinique et biologique complète (cryocrite <10 % de la valeur initiale) a été observée chez 62 % des malades avec un recul moyen de 33 mois (3 à 100 mois). Une élévation secondaire des enzymes hépatiques, témoin d'une activité de la maladie, survient chez tous les malades ayant reçu une dose cumulative inférieure à 621 MU, et seulement chez 8 % de ceux qui en ont reçu une dose supérieure. Les deux facteurs prédictifs d'une réponse durable sont une dose cumulative d'interféron élevée et la présence dans le sérum du seul anticorps anti-C22

[239]. Des cas isolés de cryoglobulinémies restant gravement symptomatiques malgré le traitement conventionnel et mises en rémission après augmentation des doses jusqu'à 10 MU/j ont été rapportés **[241, 242].** Dans l'ensemble, un consensus semble se dégager en faveur d'une dose de 4,5 à 6 MU trois fois par semaine pendant 6 mois puis, pour les répondeurs, de 3 MU pendant 6 autres mois, avec un arrêt très progressif sur les 6 mois suivants **[123, 216, 240].**

Les traitements anti-VHC, en l'absence de vascularite cryoglobulinémique, ont été marqués par des progrès considérables dans leur efficacité durant ces 15 dernières années, aboutissant actuellement, grâce à une combinaison de Peg-interféron (IFN) alpha et ribavirine, à une réponse virologique soutenue chez 50 % des patients, tous génotypes confondus (ARN VHC indétectable de façon prolongée).

Dans le cadre des vascularites VHC, la combinaison Peg-interféron alpha + ribavirine permet d'obtenir des réponses très satisfaisantes dans la majorité des cas, tant sur le plan clinique (68 %), virologique (63 %) qu'immunologique (58 %), quel que soit le génotype ou la charge virale **[243, 244].** L'efficacité est plus importante sur les atteintes cutanées (88 %), articulaires (82 %) et neurologiques périphériques (74 %), que sur l'atteinte rénale (50 %). En analyse multivariée, la réponse virologique précoce (définie par une charge virale négative ou diminuant de plus de 2 Log au troisième mois de traitement) est indépendamment associée à une réponse clinique complète de la vascularite (Odds ratio [OR] 3,53). À l'inverse, la présence d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine < 70 ml/min) est associée négativement à une réponse complète (OR 0,18) **[244].** Bien que 60 à 70 % des patients aient une réponse virologique soutenue avec l'association Peg-IFN-(plus ribavirine pendant 14 mois, 30 à 40 % des patients restent réfractaires à cette stratégie antivirale. Des molécules anti-VHC spécifiques (« Direct acting antivirals », DAA), bocéprevir et télaprévir (inhibiteurs de protéase), utilisées en association à Peg-IFN-(plus ribavirine), ont montré des résultats virologiques très supérieurs à la combinaison classique en cas d'infection par un génotype 1 **[245].** Ces nouvelles combinaisons devraient permettre dans un proche avenir d'augmenter les taux de réponse virologique, immunologique et clinique des vascularites cryoglobulinémiques.

- ***Traitement antiviral par interféron alpha pégylé et ribavirine***

L'identification du virus de l'hépatite C comme principale cause des cryoglobulinémies mixtes a modifié la stratégie thérapeutique dans ce domaine. L'arrivée de l'interféron alpha (IFN-α), au début des années 1990, premier traitement anti-VHC, a permis de démontrer que la négativation de l'ARN

viral permettait l'amélioration de la vascularite cryoglobulinémique, lorsque celle-ci est secondaire à ce virus.

Misiani et al. **[216]** ont été les premiers à démontrer l'intérêt de l'interféron alpha dans une étude contrôlée chez 53 patients infectés par le VHC, présentant une cryoglobulinémie mixte symptomatique. Parmi les patients traités par interféron alpha (3 millions d'unités internationales [MUI] trois fois par semaine), l'ARN du VHC disparaissait dans 60 % des cas, les manifestations cliniques et immunologiques liées à la cryoglobulinémie ne disparaissant que chez les répondeurs virologiques (virémie négative). L'intensification du traitement anti-VHC a pu amener des bénéfices substantiels, avec des taux d'efficacité d'environ 60 % en augmentant les doses d'interféron alpha à 3 MUI trois fois par jour, voire des taux à plus de 70 % en associant la ribavirine à l'interféron pégylé, car donnant des meilleurs résultats dans le traitement de l'hépatite C (réponse virologique dans 60 % des cas environ) **[246].** Il est intéressant de noter que les patients ayant une rechute clinique et immunologique avaient, pour la très grande majorité, une rechute virologique expliquant ainsi la rechute de la vascularite. Chez les patients rechutant malgré la guérison de l'hépatite C, il convient de rechercher activement un lymphome B sous-jacent expliquant une telle rechute malgré l'absence d'hépatite C.
Dans un essai prospectif publié en 1994 **[220],** un traitement par trois injections hebdomadaires d'IFN-α (3 millions d'unités) pendant 24 semaines conduisait à une réponse antivirale chez 60 % des patients, avec une réponse immunologique et rénale parallèle, mais une rechute quasi constante à l'arrêt du traitement antiviral.
Enfin, d'autres études ont confirmé l'importance de contrôler l'hépatite C pour contrôler la vascularite, en retrouvant une diminution significative des décès chez les patients traités par interféron alpha et ribavirine.
En effet, l'avènement de la bithérapie anti-VHC par la combinaison IFN (standard puis pégylé) et ribavirine **[225, 247]** a permis non seulement d'obtenir une négativation rapide et fréquente de la virémie, mais surtout une guérison complète de la maladie hépatique en cas de réponse virologique soutenue (virémie indétectable 24 semaines après l'arrêt de tout traitement). Cette combinaison thérapeutique a par ailleurs démontré une réelle efficacité sur la vascularite cryoglobulinémique avec amélioration des signes cutanés et neurologiques, mais aussi rénaux.

La base de ce traitement est une association antivirale anti-VHC optimale, comportant de l'interféron alpha pégylé et de la ribavirine. En cas d'efficacité virologique durable (virémie indétectable 6 mois

après l'arrêt des traitements antiviraux), une rémission complète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des manifestations associées est généralement obtenue. L'efficacité des traitements anti-VHC sur les vascularites cryoglobulinémiques a suivi les avancées du traitement sur l'infection par le VHC **[244, 248, 249, 250].**

L'association d'interféron alpha standard et de ribavirine permettait une amélioration dans 60 % à 100 % des cas pour les manifestations cutanées, 35 % à 75 % des cas pour l'atteinte rénale, et 25 % à 80 % des cas pour les atteintes nerveuses périphériques.

Ces études ont aussi confirmé la très étroite corrélation entre la rémission de la vascularite cryoglobulinémique et la réponse virologique.

Comme dans l'infection par le VHC en général, la combinaison plus moderne de l'interféron alpha pégylé et de la ribavirine est encore plus efficace, permettant d'obtenir une réponse virologique et une rémission clinique complète des symptômes de la vascularite cryoglobulinémique chez 70 % à 80 % des patients, avec une réduction de la durée du traitement antiviral (14 mois en moyenne versus 23 mois avec interféron standard plus ribavirine) **[244, 250].**

Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de nouveaux traitements nettement plus efficaces, comme le télaprévir et le bocéprévir, actuellement commercialisés en association avec la ribavirine et l'interféron. Comme attendu, ils permettent un meilleur contrôle des manifestations cliniques des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC comme en témoignent les données de la cohorte des auteurs, où 57 % des patients avaient, à 24 semaines, une rémission complète et 44 % une réponse partielle, tandis que 70 % d'entre eux avaient une négativation de leur charge virale à 24 semaines. Cependant, ces traitements sont grevés d'effets indésirables fréquents (fatigue, cytopénies, dépression, prurit, etc.). Depuis, de nouveaux traitements, les antiviraux à action directe : les antiprotéases, comme le sofosbuvir (Sovaldi®), le siméprévir (Olysio®), le ledipasvir ou le dasabuvir, ont été développés. Ils sont nettement plus efficaces, permettant une guérison dans 95 % des cas environ chez les patients non cirrhotiques, antérieurement traités ou non, et ce avec un profil de tolérance nettement meilleur (effets indésirables à type de cytopénies ou de prurit nettement plus rares).

En effet, ils permettent des traitements beaucoup plus courts (12 semaines) sans utilisation d'interféron, souvent mal toléré. Chez les patients cirrhotiques, les taux de guérison seraient également importants (70 % environ avec certains protocoles) **[251–252].**

Une étude menée en 2017 au Canada **[272]** a montré que les ADD donnent de bons résultats surtout en cas de réponse virologique soutenue et offrent une sécurité thérapeutique avec une bonne tolérance.

Cependant, la plupart des patients ne présentaient pas une réponse clinique ou immunologique complète supposant ainsi un retard de réponse surtout en cas de vascularite sévère **[272].**

Il n'y a aucune démonstration de l'intérêt d'associer systématiquement une corticothérapie prolongée, ou des plasmaphérèses, d'autant qu'une étude récente a montré que l'utilisation d'immunosuppresseurs (hors rituximab et plasmaphérèses) était associée à un mauvais pronostic chez les patients avec une vascularite cryoglobulinémique liée à une hépatite C. Les plasmaphérèses et corticoïdes sont réservés aux formes graves avec atteintes multiviscérales sévères (rénale, digestive, système nerveux central) pour passer un cap et laisser le temps au traitement anti-VHC d'être efficace. Les immunosuppresseurs sont réservés aux formes sévères résistantes aux schémas thérapeutiques classiques (plasmaphérèses, corticothérapie, rituximab). Des études ouvertes italiennes préliminaires ont montré l'intérêt du rituximab (anti-CD20) chez des patients réfractaires au traitement antiviral, permettant d'obtenir une réponse clinique (sur la vascularite) et immunologique (disparition de la cryoglobulinémie et du clone lymphocytaire B circulant) chez 80 % des patients **[220].**

Les recommandations pour les régimes thérapeutiques associant l'interféron et la ribavirine[273]

- **Régimes thérapeutiques :**

Interféron alfa-2a pégylé : 180 µg par semaine en sous-cutanée

+

Ribavirine :

1000 mg po par jour (si poids <75 kg)

1200 mg po par jour (si poids>75 kg)

Ou

Interféron alfa-2b pégylé : 1–5 µg/kg par semaine en sous cutanée

+

Ribavirine :

800 mg po par jour (si poids ≤65 kg)

1000 mg po par jour (si poids 65–85 kg)

1200 mg po par jour (si poids 85–105 kg)

1400 mg po par jour (si poids >105 kg)

- **Durées recommandées pour le traitement antiviral**

-Génotypes 1 et 4: 48 semaines

-Génotypes 2 et 3: 24 semaines

2. Les traitements immunosuppresseurs :

Le traitement de la cryoglobulinémie a longtemps reposé sur divers médicament immunosuppresseurs, en analogie avec les autres vascularites inflammatoires. Les corticoïdes et les agents été utilisés dans cette indication **[36],** souvent associés à des échanges plasmatiques lorsqu'il y avait des signes de gravité. Leur utilisation s'accompagne souvent d'une amélioration partielle et transitoire des vascularites et des signes rénaux, mais l'efficacité de ces schémas thérapeutiques n'a jamais été prouvée par un essai clinique.

L'association classique de corticoïdes et d'immunosuppresseur [cyclophosphamide (EndoxanW) ou azathioprine] a été utilisée pour les formes sévères de vascularite cryoglobulinémique.

Dans des études rétrospectives récentes avec atteinte rénale, jusqu'à 80 % des patients recevaient ce type de combinaison associée chez 67 % d'entre eux à des plasmaphérèses. Malgré cette approche « agressive », la mise en rémission n'était obtenue que chez 14 % des patients, avec une survie à dix ans de 49 % **[118].** Une méta-analyse récente des essais cliniques contrôlés comparant l'efficacité et la sécurité du traitement antiviral versus les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes seuls ou associés aux cyclophosphamide) chez les patients ayant une glomérulonéphrite liée au VHC a objectivé une baisse plus importante de la protéinurie avec le traitement antiviral (OR=3,86), mais aucune des stratégies n'améliorait la fonction rénale. Tous les patients qui avaient une réduction de la protéinurie avaient une clairance du VHC à la fin du traitement antiviral **[21].** Il faut également souligner que dans les séries récentes, la mortalité à cinq ans reste importante (25– 30 %), liée aux complications hépatiques de l'infection chronique par le VHC et aux complications infectieuses favorisées par les traitements immunosuppresseurs **[253,254].**

- ***Place du rituximab dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques associées au virus de l'hépatite C :***

Depuis quelques années, plusieurs groupes et de nombreuses études ouvertes ont rapporté l'efficacité du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) (375 mg/m2 par semaine 4 semaines de suite) pour le traitement des vascularites cryoglobulinémiques **[220, 247].**

En effet, et parallèlement à l'avènement de traitements antiviraux efficaces, la prise en charge thérapeutique de la cryoglobulinémie a été transformée depuis quelques années grâce à l'utilisation du rituximab(MabtheraW).

Cet anticorps monoclonal reconnaissant la molécule de surface CD20, présente sur les lymphocytes B, est utilisé depuis plus de dix ans dans les lymphomes B. Son action déplétante sur les populations lymphocytaires B périphériques a conduit à l'utiliser dans diverses pathologies auto-immunes telles que le purpura thrombopénique idiopathique ou le lupus réfractaire. Deux études italiennes non contrôlées ont été publiées en 2003 **[216, 255],** suggérant une efficacité de ce médicament dans les cryoglobulinémies mixtes liées à l'hépatite C, permettant une réponse complète dans près de 70 % des cas. Depuis cette date, ces données ont été confirmées par d'autres équipes, notamment par celle de P.Cacoub **[256],** mais avec certaines interrogations initiales quant à l'innocuité de cet immunosuppresseur sur la réplication virale. Par ailleurs, la persistance du stimulus antigénique que représente le virus de l'hépatite C est à l'origine d'un fort taux de récidive de la vascularite cryoglobulinémique à distance de l'administration du rituximab.

Selon une revue des cas publiés **[225],** avec un recul moyen de 9,7 mois, le rituximab, en l'absence de traitement antiviral, a permis d'obtenir une réponse clinique et immunologique (disparition de la cryoglobulinémie et du clone lymphocytaire B circulant) chez 80 % des patients. Toutefois, une rechute de la vascularite cryoglobulinémique s'est produite chez 42 % des patients, en moyenne 6,7 mois (1-19) après la dernière perfusion de rituximab. Cette rechute prévisible s'explique par l'absence d'éradication virale, et donc la persistance du facteur déclenchant antigénique viral à l'origine de la vascularite.

La meilleure combinaison pourrait être au moins, dans les vascularites cryoglobulinémiques graves, d'associer le rituximab à une combinaison antivirale optimale pour faire disparaître l'agent causal. Cette stratégie (quatre perfusions de 375 mg/m2 de rituximab suivies d'une bithérapie antivirale) nous a permis, dans une série de 16 patients atteints de vascularite cryoglobulinémique réfractaire, d'obtenir une réponse complète immunologique et virologique dans dix cas, après une durée moyenne de traitement de 12 mois **[257].**

Deux études ont comparé l'efficacité et la tolérance d'une combinaison associant bithérapie antivirale et rituximab à la bithérapie antivirale seule **[246, 258].** Ces deux études ont montré une supériorité de la combinaison, principalement sur la rapidité de rémission clinique et sur les taux de réponses rénales et immunologiques complètes avec une bonne tolérance.

Le rituximab est généralement bien toléré **[226],** mais des complications infectieuses graves sont rapportées, en particulier après greffe de rein, et des cas de leucoencéphalite multifocale progressive ont également été signalés **[259, 260].** Ces données justifient que les indications du rituximab soient réservées aux vascularites cryoglobulinémiques sévères.

Des études ultérieures ont confirmé l'intérêt du rituximab dans cette indication. Son utilisation paraît logique dans la mesure où le rituximab permet d'éteindre la population monoclonale B qui est à l'origine de la production de l'Ig monoclonale constituant la cryoglobuline. Une étude prospective italienne portant sur 37 patients a rapporté des taux de rémission clinique de la vascularite significativement plus importants chez les patients traités par traitement antiviral et rituximab en comparaison à ceux traités par traitement antiviral seul (54,5 versus 33,3 % ; $p < 0,05$), de même que des taux de rechutes plus faibles chez ceux traités par rituximab (rémission maintenue chez 83 % des patients versus 40 %) **[258].** Ces données ont été en partie confirmées par les données françaises. L'utilisation de rituximab permettait des réponses plus rapides et était associée à une meilleure efficacité sur les atteintes rénales **[246].** C'est pourquoi, en pratique clinique, l'utilisation du rituximab est réservée dans les atteintes sévères, notamment rénales. Cependant, des exacerbations de la vascularite ont été rapportées sous rituximab, sans que l'on ne connaisse exactement à l'heure actuelle les facteurs associés à une aggravation de la vascularite sous rituximab.

Une amélioration est rapportée sur les lésions cutanées (73 %), les arthralgies (53 %), la neuropathie périphérique (36 %) et l'atteinte rénale (70 %) **[225].** La plupart des patients répondeurs ont une diminution significative du taux sérique de la cryoglobulinémie et une augmentation de la fraction C4 du complément. Toutefois, dans ces observations, le rituximab était utilisé en monothérapie, c'est-à-dire sans traitement antiviral, et faisait craindre une aggravation des lésions hépatiques viro-induites, ainsi que des rechutes de la vascularite cryoglobulinémique en l'absence de clearance prolongée du starter viral. Dans les différentes études réalisées, ces patients relançaient la réplication virale du fait de l'immunosuppression induite **[225].**

Ceci a conduit à proposer, dans un essai préliminaire, une trithérapie associant dans un premier temps le rituximab (375 mg/m2/semaine pendant quatre semaines consécutives) pour agir sur la partie immunologique de la maladie, suivi d'une bithérapie par Peg-Interféron alpha + ribavirine afin d'obtenir une clearance virale prolongée **[257,261].** Cette stratégie a permis d'obtenir une rémission clinique avec une réponse virologique soutenue chez 65 % des 17 patients non répondeurs à une première stratégie antivirale.

Dans une étude très récente prospective contrôlée, la combinaison rituximab plus Peg-IFN alpha2b-ribavirine a montré une supériorité sur Peg-IFN alpha2b-ribavirine dans les formes sévères de vascularites VHC, notamment avec une réponse plus rapide et un taux plus élevé de réponse rénale, avec un profil de sécurité satisfaisant **[246].**

Ainsi des recommandations thérapeutiques sont admises : elles se décident en fonction de la sévérité du tableau clinicobiologique quel que soit le génotype et le niveau de virémie du VHC.

En cas de forme modérée (purpura, arthralgie, neuropathie sensitive pure, un traitement associant Peg/Interféron Alpha et ribavirine pendant 12 à 24 mois est proposé.

Probablement dans un proche avenir, de nouvelles combinaisons antivirales permettront d'améliorer encore le taux de réponse virologique soutenue et donc la rémission de la vascularite ;

Dans les formes plus sévères (atteintes rénales progressives, neuropathie multiple, ulcérations cutanées), on débute par Rituximab 375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines consécutives, relayé par un traitement antiviral optimisé type Peg/Interféron Alpha et ribavirine pendant 12 à 24

Dans les atteintes très sévères de type catastrophique souvent vues en réanimation, l'attitude thérapeutique est la même : commencer par le rituximab, voire le cyclophosphamide, mais on attendra de passer « la phase aigüe » pour introduire le traitement antiviral.

La combinaison des anti-CD20 et du traitement antiviral a montré son efficacité dans plusieurs études prospectives contrôlées.

Comparé à la bithérapie (Peg/Interféron alpha et Ribavirine), le traitement par trithérapie (Peg/Interféron alpha, Ribavirine et Rituximab) a permis de réduire le délai d'obtention de la réponse clinique (8,4 vs 5,8 mois, p=0,04), mais surtout une meilleure réponse rénale (80,9% vs 40%, p=0,01) **[225].**

La combinaison rituximab plus Peg-IFN alpha2b-ribavirine a permis d'obtenir une réponse clinique complète (RC) ou partielle (RP) dans 80 % et 15 % des cas, respectivement ; une réponse immunologique complète ou partielle dans 67 % et 33 %, respectivement ; et une réponse virologique soutenue dans 55 %. La supériorité de la combinaison rituximab plus Peg-IFN alpha-ribavirine a été rapportée par un autre groupe **[258].** L'efficacité et la tolérance du rituximab, avec ou sans traitement antiviral, ont été analysées dans une large cohorte de patients ayant une vascularite VHC avec un suivi prolongé **[226].** Le rituximab utilisé en monothérapie, en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement antiviral, a induit une réponse clinique (RC ou RP) dans 58 % et 9 % des cas, une réponse immunologique CR ou PR dans 46 % et 36 %, respectivement. Les patients recevant du rituximab sans traitement antiviral n'avaient pas de modification significative de leur virémie VHC et une

augmentation discrète et non significative du taux de transaminases. Il est déconseillé d'utiliser le rituximab selon un schéma de type polyarthrite rhumatoïde (1 g à j1 et j15), car il existe un risque d'exacerbation de la vascularite lié à la formation de complexes immuns cryoglobuline-rituximab **[262].** Pour diminuer ce risque, le rituximab doit être administré selon le schéma « lymphomes » c'est-à-dire 375 mg/m2/semaine (quatre semaines consécutives), parfois précédé d'échanges plasmatiques chez les patients avec des taux très élevés de cryoglobuline.

En 2014, une équipe a publié les résultats d'une attitude thérapeutique différente. A l'association habituelle Peg/Interféron et ribavirine, on y ajoutait un inhibiteur de protéase type télaprévir ou bocéprevir. Parmi la série de patients qui était non répondeurs à la thérapie habituelle, plus des trois quarts ont répondu à cette association avec des cryoglobulinémies devenues nulles et une fraction C4 du complément qui remonte **[263,264].** Cependant, plusieurs facteurs pronostics ont été mis en évidence:

- Liés au virus : génotype virale 2 ou 3, charge faible
- Liés à l'hôte : contamination récente, absence de fibrose, âge inférieur à 65 ans, absence de cofacteurs comme le surpoids, la consommation d'alcool ou encore une surcharge martiale.

La comparaison directe du rituximab aux autres immunosuppresseurs (corticoïdes, cyclophosphamide, échanges plasmatiques), dans un essai randomisé **[262],** a montré la nette supériorité du rituximab dans les cryoglobulinémies sévères.

L'administration de corticoïdes à fortes doses, voire en bolus de méthylprednisolone est néanmoins encore préconisée en début de traitement, parallèlement au rituximab, dans les cas de vascularite floride avec atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic vital (atteinte digestive hémorragique, atteinte rénale sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive, atteinte du système nerveux central, atteinte cardiaque).

Le schéma repose sur des bolus intraveineux de méthylprednisolone, relayés par la prednisone orale à une dose de 0,25 à 1 mg/kg par jour.

La réalisation d'échanges plasmatiques peut également être proposée pendant 2 à 4 semaines, dans les vascularites cryoglobulinémiques florides avec des manifestations rénales sévères, isolées ou associées à une atteinte viscérale, mettant en jeu le pronostic vital (système nerveux central, appareil digestif, mononeuropathie sévère), le temps que la déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab se traduise par une diminution de la production de la cryoglobuline circulante.

Quant aux autres immunosuppresseurs cytotoxiques, ils sont réservés aux patients résistant aux traitements de première intention que sont désormais devenus le rituximab et les agents anti-VHC, tout en gardant en mémoire les risques infectieux et hépatiques auxquels ils exposent les patients.

Enfin, les immunosuppresseurs doivent être utilisés en dernier recours, en raison de leur efficacité inconstante et des risques infectieux liés à l'immunodépression profonde. L'étude des facteurs pronostiques de survie des patients avec vascularite cryoglobulinémique liée au VHC a montré le rôle délétère des immunosuppresseurs, quelle que soit la sévérité de la vascularite sous-jacente.
En cas d'atteinte rénale, la néphroprotection doit être assurée par le blocage de l'axe rénine-angiotensine via un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, et un traitement diurétique pour réduire la protéinurie **[265].**

Enfin, une étude récente a également rapporté, dans une étude ouverte de phase 2, des résultats prometteurs de l'interleukine 2 (IL-2) à faibles doses dans les vascularites cryoglobulinémiques réfractaires associées à une hépatite C. On observait chez les patients traités une augmentation des lymphocytes T régulateurs sans augmentation des lymphocytes T effecteurs, une diminution des taux de cryoglobulinémie ainsi qu'une efficacité sur les manifestations cliniques de la vascularite **[266].**
La stratégie thérapeutique proposée en cas de vascularite cryoglobulinémique associée au VHC est indiquée sur la Figure 28.

3. Conduite thérapeutique devant une néphropathie cryoglobulinémique :

Malgré l'absence des grandes études contrôlées, plusieurs petites séries ont montré une réversibilité de la néphropathie lorsque le traitement antiviral permet la guérison de l'hépatite virale. Ainsi Alaric et al. **[42]** ont montré sur une série 18 patients avec GNMP cryoglobulinémique liée à l'hépatite C, que la bithérapie en question conduisait à une rémission virologique soutenue chez 12 d'entre eux, avec une diminution de la protéinurie et des paramètres immunologiques, même si cela ne se traduisait pas toujours par une diminution de la créatininémie. Il faut néanmoins garder en mémoire plusieurs points qui rendent l'utilisation de cette bithérapie souvent difficile, notamment dans la population néphrologique. En premier lieu, beaucoup de patients présentent une réponse virologique incomplète

ou nulle à cette combinaison antivirale, notamment lorsqu'il s'agit d'un génotype viral de type 1 ou 4. Cet écueil sera probablement levé dans les prochaines années, avec l'arrivée de nouvelles molécules antivirales, comme les antiprotéases, qui semblent améliorer les réponses virologiques lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre de trithérapies anti-VHC. En second lieu, l'utilisation de ribavirine n'est pas toujours aisée dans l'insuffisance rénale avancée, car l'anémie favorisée par cette molécule devient souvent préoccupante dans cette population de patients.

Pour finir, il faut savoir que l'IFN-α ne peut être utilisé chez le patient transplanté rénal, car il peut déclencher un rejet aigu qui peut avoir des conséquences encore plus délétères que la GNMP liée à la cryoglobuline. De ce fait, nous restons à ce jour assez démunis dans les GNMP cryoglobulinémiques survenant en post-transplantation rénale, car il n'existe pas encore, à ce jour, de traitement permettant d'obtenir une réponse virologique.

Ce risque de GNMP cryoglobulinémique en post-transplantation, que cela soit une glomérulonéphrite de novo ou une récidive de la néphropathie initiale, doit d'ailleurs conduire à une tentative d'éradication du virus C avant la transplantation rénale.

L'utilisation isolée du rituximab (sans traitement antiviral associé) a été proposée dans les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques survenant après transplantation rénale **[267].** Il s'agit d'un traitement indiscutablement efficace sur le plan néphrologique, avec une rémission complète ou partielle du syndrome néphrotique dans quasiment tous les cas, mais une survenue probablement plus fréquente de complications infectieuses, chez des patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur anti-rejet.

- ***Traitement symptomatique de la néphropathie***

Quant à la prise en charge plus spécifiquement néphrologique des patients avec glomérulonéphrite cryoglobulinémique, il ne faut pas oublier l'importance de la prise en charge de l'hypertension artérielle, souvent très sévère lors de la présentation initiale. L'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2) doit être précoce, à visée néphroprotectrice et antihypertensive, mais aussi cardioprotectrice, chez des patients qui développent souvent des cardiopathies hypertrophiques ou dilatées sévères pouvant se manifester par des poussées d'insuffisance cardiaque. La disparition de la cryoglobuline sous progressive des chiffres tensionnels et de la protéinurie, ce qui permet l'allègement progressif mais prudent du traitement antihypertenseur.

- ***Recommandations :***

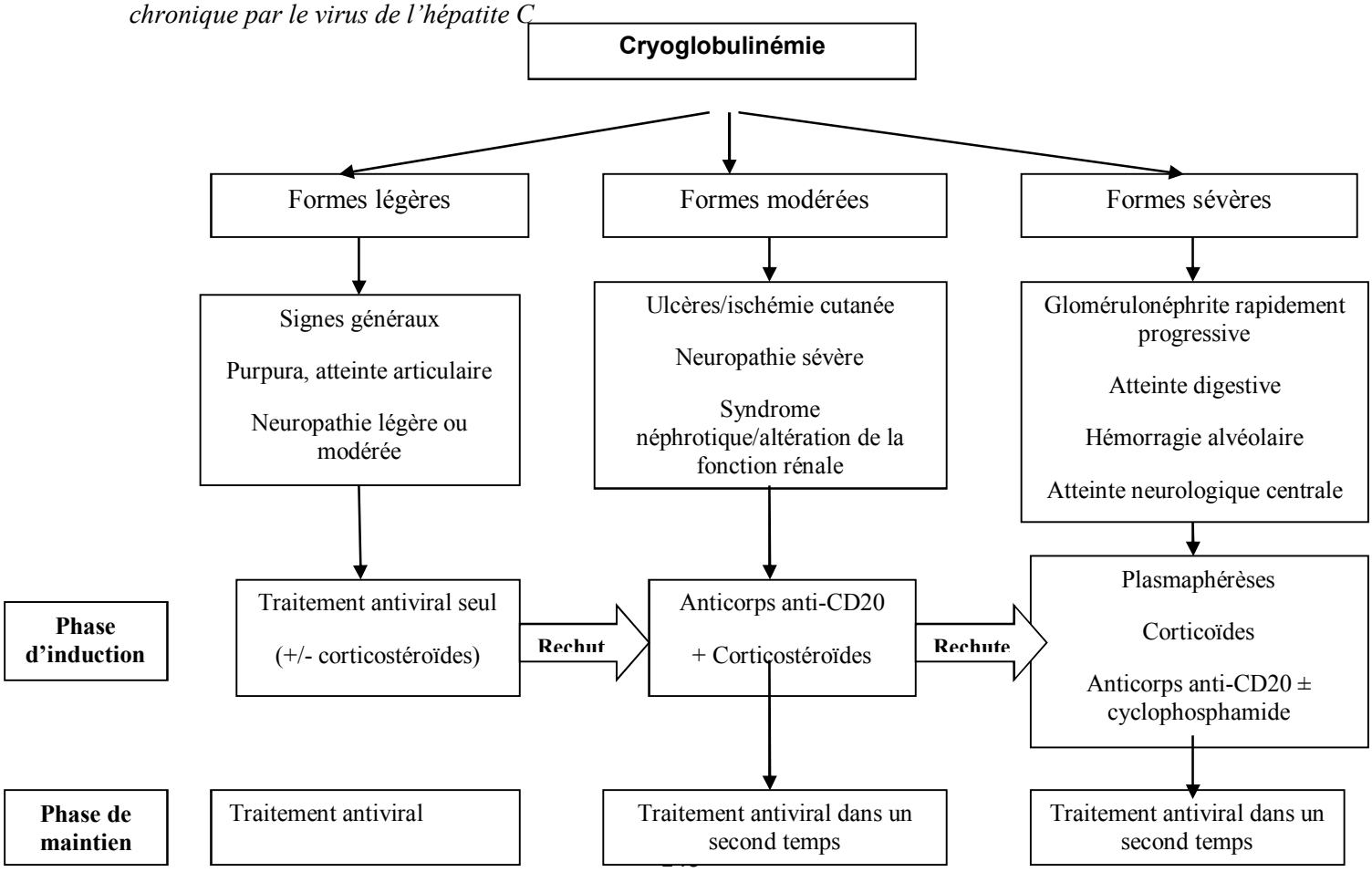
L'attitude préconisée désormais dans les cryoglobulinémies symptomatiques liées à l'hépatite C est de débuter par un traitement par rituximab, à la dose habituelle de quatre injections hebdomadaires de 375 g/m2, puis d'enchaîner avec un traitement antiviral combinant PEG-interféron alpha (une injection sous-cutanée hebdomadaire) et ribavirine (600 à 1200 mg/j par voie orale), pour une durée de 48 semaines **[246, 248].** Ce traitement permet une disparition de la cryoglobuline dans 68 % des cas, une rémission complète de la vascularite et de la glomérulonéphrite dans 81 % des cas, et ceci dans un délai moyen de 5,4 mois. En comparaison, le traitement antiviral seul ne permet la disparition de la cryoglobuline que dans 43 % des cas, la rémission clinique que dans 40 %, et le délai moyen de la rémission est plus long, estimé à 8,4 mois en moyenne. Dans cette étude récente, les 21 patients néphrologiques traités par la combinaison de rituximab et bithérapie antivirale amélioraient significativement leur fonction rénale (créatinine moyenne passant de 217 à 137 mol/l), avec une protéinurie moyenne diminuant de 3,5 à 0,35 g/j et une disparition de l'hématurie chez 90 % des patients. La rechute immunologique et clinique (pratiquement toujours précédée par une rechute virologique) était peu fréquente (18 % des patients) et répondait bien à la reprise du traitement immunologique. La réponse au traitement est influencée par la qualité et la durée de la déplétion lymphocytaire B, notamment pour ceux qui gardent ou récidivent une réplication virale **[249].** La tolérance du traitement par rituximab est globalement bonne en dehors de quelques cas d'aggravation initiale et transitoire de la vascularite après les premières injections d'anti-CD20 qui ont été décrites, notamment lorsqu'on utilise le schéma d'administration simplifié (1000 mg × 2 à 15 jours d'intervalle), probablement en raison de la formation de complexes immuns entre l'IgM monoclonale de la cryoglobuline et le rituximab **[268].**

Il faut noter la publication récente **[257]** d'un essai pilote évaluant l'efficacité de petites doses d'interleukine 2 (IL-2) dans les cryoglobulinémies réfractaires induites par le VHC. Dans cette série de dix patients présentant pour la plupart une atteinte neurologique périphérique sévère, l'administration intermittente d'IL-2 par voie sous-cutanée a permis la réduction de la cryoglobulinémie et l'amélioration des signes cliniques de vascularite dans plus de 80 % des cas, sans aggravation des paramètres virologiques. De façon intéressante, cette amélioration clinique s'accompagnait d'une augmentation des cellules T régulatrices circulantes, dont le déficit, déjà démontré dans les cryoglobulinémies VHC, semble corrélé à l'activité de la maladie auto-immune. Cette étude de phase 2 nécessite une confirmation avec un recul supplémentaire pour prouver l'innocuité de l'intervention immunologique mais pourrait représenter une alternative thérapeutique

intéressante chez les patients résistant au traitement antiviral et/ou à la déplétion lymphocytaire B par le rituximab.

Lorsque la cause de la cryoglobulinémie est une pathologie néoplasique, la prise en charge spécifique de cette prolifération lymphoïde est indispensable pour mettre en rémission la maladie immunologique. La présence d'un lymphome B de la zone marginale n'est pas rare dans les cas de cryoglobulinémie VHC+ (20 % dans la série de la Pitié). Il s'agit le plus souvent de lymphomes de bas grade, de faible masse tumorale ; le lymphome splénique à lymphocytes villeux est le plus fréquemment observé dans ce contexte **[266].** Deux études françaises **[269, 270]** ont démontré que ce type de lymphoprolifération maligne ne nécessitait pas toujours une chimiothérapie antitumorale, et que la simple mise en route d'un traitement antiviral permettait souvent la rémission du lymphome lorsqu'on obtenait une réponse virologique soutenue. L'introduction d'une chimiothérapie combinant rituximab, fludarabine et cyclophosphamide peut néanmoins parfois s'avérer nécessaire dans les cas résistants au traitement antiviral, permettant ainsi l'amélioration des manifestations liées à la cryoglobuline **[271].**

Figure28 : *Arbre décisionnel. Traitement des cryoglobulinémies secondaires à une infection chronique par le virus de l'hépatite C*



CONCLUSION

La cryoglobulinémie est une vascularite touchant essentiellement des vaisseaux de petit calibre. Elle est due à la présence dans le sang de complexes immuns qui précipitent au froid et dont la clinique est d'un grand polymorphisme .Classiquement, elle se manifeste par la triade : purpura, arthralgies, asthénie.

L a découverte du VHC a révolutionné l'étiopathogénie mais surtout la prise en charge thérapeutique.

Trois voies principales peuvent conduire à la formation de cryoglobulines : Infection, auto-immunité ou néoplasie.

La recherche de cryoglobuline doit se faire devant des signes cliniques évocateurs. Sa mise en évidence nécessite des conditions pré-analytiques rigoureuses.

Le traitement demeure sujet de recherche. Il est essentiellement étiologique associé ou non au rituximab. La corticothérapie ainsi que les échanges plasmatiques ont prouvé leur intérêt dans les formes compliquées ou récidivantes.

Résumé

Titre : Les cryoglobulinémies : Avancées diagnostiques et perspectives thérapeutiques.
Auteur : SOUILK HOUDA
Mots clés : Cryoglobuline ; Vascularite ; Hépatite C ; Rituximab; Interféron-alpha ;

Les cryoglobulines sont des globulines sériques dont la caractéristique est de précipiter, à une température inférieure à 37 °C, et se ressolubiliser après réchauffement et sont à l'origine de vascularites des vaisseaux de petit etplus rarement de moyen calibre.

La cryoglobulinémie est un syndrome clinique résultant d'une inflammation systémique due à la présence persistante dans le sang de cryoglobulines de caractère monoclonal (type I) ou polyclonal (type II et III).
Tous les acteurs du système immunitaire sont impliqués dans la physiopathologie: immunité humorale, immunité lymphocytaire B et T.

L'orientation étiologique est en grande partie déterminée par son type immunochimique.
Les cryoglobulinémies peuvent être essentielles ou secondaires à des hémopathies, des maladies auto-immunes ou des infections. La proportion des cryoglobulinémies essentielles est en forte diminution depuis quelques années, du fait de la découverte du VHC et de son implication dans les cryoglobulinémies.

Historiquement le tableau clinique se traduit par la triade : purpura, arthralgies et asthénie.
Les symptômes résultent de deux mécanismes principaux : précipitation intravasculaire de la cryoglobuline (ischémie) ou altération endothéliale par les complexes immuns responsable de vascularite d'organe (GNMP, neuropathie périphérique, pneumopathies interstitielles, troubles endocriniens).

Le diagnostic de cryoglobulinémie repose essentiellement sur la mise en évidence de cryoglobuline dans le sérum nécessitant des précautions rigoureuses.
Sur le plan biologique, on note souvent une hypocomplémentémie, présence du facteur rhumatoïde (cryoglobulinémie mixte) et/ou du composant M dans le sérum.

Le traitement des cryoglobulinémies est d'abord étiologique et s'articule sur la réduction de la charge virale (cas du VHC) idéalement par une association interféron alpha pegylé et ribavirine, ensuite le contrôle des symptômes par le rituximab (anti-CD20) et la réduction de la quantité de cryoglobulines en agissant sur les lymphocytes B. L'adjonction du prednisone, des échanges plasmatiques ou d'autres immunosuppresseurs est discutée dans les formes sévères ou réfractaires.

Abstract

Title : Cryoglobulinemia : diasgnosis news and therapeutical perspectives
Author : SOUILK HOUDA
Keywords : Cryoglobulin ; Vasculitis ; C Hepatitis ; Rituximab; Interferon-alpha

Cryoglobulins are serum globulins that precipitate at temperature below 37°C then redissolve after rewarming and lead to small or more rarely medium caliber vessels vasculitis. Cryoglobulinemia is a clinical syndrome arising from systemic inflammation due to persistant existence of monoclonal (type I) or polyclonal (type II and III) cryoglobulins in blood

All immune system actors are involved in this pathophysiology : hummoral immunity, B and T cell immunity.

Etiologic approach of cryoglobulinemia is largely determinated by its immunochemical type. Cryoglobulinemia can be essential or secondary to malignancy, autoimmune diseases or infections. For some years now, proportion of essential cryoglobulinemia has been decreasing since the discovery of HCV hepatitis and its involvement in cryoglobulinemia.

The clinical picture is conventionally manifested by the triad of purpura, arthralgia, and weakness.
Symptols results from wo major mechanisms : cryoglobulin precipitation in the microcirculation (ischemia), and immune-complex-mediated inflammation of blood vessels responsable of vasculitis (membranoproliferative glomerulonephritis, peripheral neuropathy, interstitial lund disease, endocrine disorders).

The diagnosis of cryoglobulinemia is mainly based on the demonstration of the presence of cryoglobulins in serum that requiers very strict technical cautions.
Biologically, we often notice an hypocomplementemia and the existence of rheumatoid factor (mixed cryoglobulinemia) and/or M component in the serum.

The treatment of cryoglobulinemia is firstly etiological and based on decreasing viral load (HCV) optimally by the association of pegylated interferon alpha and ribavirin, then controling vasculitis symptoms by rituximab (anti-CD20) and decreasing the cryoglobulins amount by by taking action on B cells. In severe or resistant forms, prednisone, plasma exchange or other immunosuppressive drugs can be discussed.

ملخص

العنوان: الكريوغلوبيولينيميا مستجدات التشخيص و افاق العلاج.
من طرف: سويلك هدى.
الكلمات الأساسية: كريوغلوبيولين، التهاب الأوعية الدموية الالتهاب الفيرسي "س" ، ريتوكسيماب، أنتيرفيرون ألفا.

الكريوغلوبيولينات هي غلوبيولينات مصلية تترسب في حرارة أقل من 37 درجة ثم تنحل عند التسخين و تتسبب في التهاب الأوعية الدموية الصغيرة و ناذرا المتوسطة الحجم.
الكريوغلوبيولينيميا متلازمة تنتج عن الالتهاب الجهازي الناجم عن التواجد المستمرفي الدم للكريوغلوبيولينات وحيدة النسيلة (النوع) أو المختلطة (النوعين 2 و 3).

جميع عناصر الجهاز المناعي تساهم في الفيزيولوجيا المرضية للكريوغلوبيولينيميا: المناعة الخلطية و المناعة الخلوية "ب" و "ت".

ترتبط المسببات المرضية إلى حد كبير بالنوع المناعي الكيميائي.
يمكن للكريوغلوبيولينيميا أن تكون ذاتية العلة كما قد تكون ناجمة عن أمراض الدم، أمراض المناعة الذاتية أو عن العدوى.
و قد سجلت نسبة الكريوغوبيولينيميا المجهولة السبب انخفاضا ملحوضا في السنوات الأخيرة بفضل اكتشاف فيروس التهاب الكبد الوبائي "س" و كونه من العوامل المسببة لهذا المرض.

عادة ما تتجسد المظاهر السريرية للمرض بالثلاثية: الفرفرية ، آلام في المفاصل و العياء.
و تنتج الأعراض عن آليتين أساسيتين: ترسب الكريوغلوبيولينات (أعراض نقص التروية) و إتلاف بطانة الأوعية بالمجمعات المناعية مما يؤدي إلى التهابها (التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري، الاعتلال العصبي المحيطي، التهاب الرئة الخلالي، اضطرابات في الغدد).

يرتكز تشخيص الكريوغلوبيولينيميا أساسا على عزل الكريوغلوبيولينيميا في المصل و الذي يتطلب اتخاذ احتياطات صارمة.
نلاحظ على المستوى البيولوجي انخفاضا في المكمل المصلي إضافة إلى تواجد عامل الروماتويد(الكريوغلوبيولينيميا المختلطة) و المكون"م" في مصل المريض.

يستند علاج الكريوغلوبيولينيميا أولا إلى السيطرة على المسببات و يتمحور حول تخفيض الحمل الفيروسي (في حال التهاب الكبد الفيروسي "س") بالجمع بين الأنتيرفيرون ألفا و الريبافيرين ، ثم السيطرة على أعراض التهاب الأوعية بفضل الريتوكسيماب و الحد من كمية الكريوغلوبيولينات بالتأثير على الخلايا اللمفاوية" ب". و يمكن في الحالات الخطيرة أو القليلة الاستجابة اقتراح الاعتمادعلى البريدنيسون ، تبادل البلازما أو مكبحات المناعة.

Références bibliographiques

[1] Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinuria associated with multiple myeloma. Bill John Hopkins Hosp. 1933;52:156–65.

[2] Charles MD ED, Dustin LB. Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia. Kidney Int. 2009;76:818 24.

[3] Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect Dis. 2005;5:227–36.

[4]. Szymanowicz A, Doche C, Coulhon H, Hennache B, Coquelin H, Berkhane Z, et al. Recommandations pour l'isolement, l'identification et l'interprétation des cryoglobulines. Spectra Biol 2007; 161: 41—52.

[5] Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2008;16:25.

[6] Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. Clin Chem. 2008;54:39–43.

[7] -Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. déc 1999;13(6):1315-49.

[8] -Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia--a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. Am J Med. juin 1966;40(6):837-56.

[9] -Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: Data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. Arthritis Care Res. déc 2010;62(12):1787 95.

[10]. Wintrobe J.T.; MAXWELL M.et coll –Hématologie clinique. Piccin Nuova Libraria E

[11] Musset L, Diemert MC, Taibi F. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. Clin Chem 1992;38:798–802.

[12] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974;57:775–88.dit., Padova, 1990, Vol, I 2014-2024.

[13] Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. Semin Thromb Hemost. 2003;29:473–7.

[14] Brouet J. Les cryoglobulinémies. Press Med 1983 ; 2991- 2996

[15]. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients Seminars Arthritis and rheumatism 2004; 33: 355–374.

[16]. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? Ann Clin Biochem s2010; 47(Pt 1): 8-16.

[17] Le Carrer D. Cryoglobulinémies : proposition d'un protocole d'exploration biologique. Actualisation de leur classification. Les feuillets de biologie 1998 ; 221 : 55-65.

[18] - Bonnet F, Pineau J-J, Taupin J-L, Feyler A, Bonarek M, de Witte S, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. J Rheumatol. sept 2003;30(9):2005-10.

[19] -Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al. Life- Threatening Cryoglobulinemia: Clinical and Immunological Characterization of 29 Cases. Semin Arthritis Rheum. déc 2006;36(3):189-96.

[20] -Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM Mon J Assoc Physicians. févr 1995;88(2):115-26.

[21] -Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. déc 1999;42(12):2507-16.

[22] -Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. Springer Semin Immunopathol. 1988;10(1):1-19.

[23] -Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. N Engl J Med. 30 juin 1977;296(26):1501-4.

[24] -Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. J Rheumatol. janv 2001;28(1):109-18.

[25]. Renversez J. Détection-analyse et signification des cryoglobulines. Rev Prat 1989 ; 49 : 39-40.

[26] Tridon A, Romazko C, Dibet P, Betail G. Cryoglobulinémies mixtes et restriction d'hétérogénéité. Pathol Biol 1991 ; 3 : 191-4.

[27] - BROUET J.C. Cryoglobulinémies. Livre « Maladies et syndromes systémiques », Marcel Francis Khan (ed), Editions Médecine Science Flammarion, 2000, Chap. 40.

[28] -GREY H.M., KOHLER P.F., TERRY W.D., FRANKLIN E.C. Human monoclonal gamma G-cryoglobulins with anti-gamma-globulin activity. J. Clin. Invest., 1968 ; 47 : 1875-1884.

[29] -TSAI C.M., ZOPF D.A., YU R.K., WISTAR R., GINSBURG V. A Waldenström macroglobulin that is both a cold agglutinin and a cryoglobulin because it binds N-acetylneu- raminosyl residues. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1977 ; 74 : 4591-4594.

[30] -AGNELLO V., CHUNG R.T., KAPLAN L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N. Engl. J. Med., 1992 ; 327 : 1490-1495.

[31] -MISIANI R., BELLAVITA P., FENILI D., BORELLI G., MARCHESI D., MASSAZZA M., VENDRAMIN G., COMOTTI B., TANZI E., SCUDELLER G., ZANETTI A. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobuli- nemia. Ann. Intern. Med., 1992 ; 117 : 573-577.

[32] -CACOUB P., LUNEL-FABIANI F., MUSSET L., PERRIN M., FRANGEUL L., LEGER J.M., HURAUX J.M., PIETTE J.C., GODEAU P. Mixte cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am. J. Med., 1994 ; 96 : 124-132.

[33] –FERRI C., GRECO F., LONGOMBARDO G., PALLA P., MORETTI A., MARZO A., MAZZONI A., PASERO G., BOMBARDIERI S., HIGHFIELD P., CORBISHLEY T. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. Clin. Exp. Rheumatol., 1991 ; 9 : 621-624.

[34] Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723–32.

[35] Cacoub P, Poysnard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum 1999;42:2204–12.

[36] -GOREVIC P.D., KASSAB H.J., LEVO Y., KOHN R., MELTZER M., PROSE P., FRANKLIN E.C. Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am. J. Med., 1980 ; 69 : 287-308.

[37] -AGNELLO V., KOFFLER D., KUNKEL H.G. Immune complex systems in the nephri- tis of systemic lupus erythematosus. Kidney Int., 1973 ; 3 : 90-99.

[38] -WINFIELD J.B., KOFFLER D., KUNKEL H.G. Specific concentration of polynucleo- tide immune complexes in the cryoprecipitates of patients with SLE. J. Clin. Invest., 1975 ; 56 : 563-570.

[39] Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. Rheumatol Oxf Engl. août 2007;46(8):1234-42.
[40] Karras A, Atteinte rénale des cryoglobulinémies. EMC- néprhologie ; vol 11> n°3> Juillet 2014.

[41] Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. janv 2007;49(1):69-82.

[42] 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.

[43] 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. Ann Rheum Dis. 1 mars 2013;72(3):374-80.

[44] -Giannini C, Gragnani L, Piluso A, Caini P, Petrarca A, Monti M, et al. Can BAFF promoter polymorphism be a predisposing condition for HCV-related mixed cryoglobulinemia? Blood. 15 nov 2008;112(10):4353-4.

[45] -De Re V, De Vita S, Sansonno D, Gasparotto D, Simula MP, Tucci FA, et al. Type II mixed cryoglobulinaemia as an oligo rather than a mono B-cell disorder: evidence from GeneScan and MALDI-TOF analyses. Rheumatol Oxf Engl. Juin 2006;45(6):685-93

[46] -Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. J Clin Pathol. janv 2002;55(1):4-13.

[47] -Fornasieri A, Li M, Armelloni S, de Septis CP, Schiaffino E, Sinico RA, et al. Glomerulonephritis induced by human IgMK-IgG cryoglobulins in mice. Lab Investig J Tech Methods Pathol. nov 1993;69(5):531-40.

[48] -Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon P, Piette JC. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. N Engl J Med. 15 avr 1993;328(15):1121-2; author reply 1123-4.

[49] -Cacoub P. Rein et cryoglobulinémies mixtes : quel traitement ? Presse Médicale. Mars 2012;41(3):254-9.

[50] -Olivier M, Les cryoglobulinémies; annales de biologie clinique. Volume 62, Numéro , 521-8, Septembre-Octobre 2004, revue générale.

[51] Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938–41.

[52] Terrier B, Joly F, Vazquez T, Benech P, Rosenzwajg M, Carpentier W, et al. Expansion of functionally anergic CD21-/low marginal
zonelike B cell clones in hepatitis C virus infection-related autoimmunity. J Immunol 2011;187:6550–63.

[53] Charles ED, Brunetti C, Marukian S, Ritola KD, Talal AH, Marks K, et al. Clonal B cells in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia contain an expanded anergic CD21/low B-cell subset. Blood 2011;117:5425–37.

[54] Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. J Rheumatol 2004;31:2199–206.

[55] Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus
antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virusinfected patients with mixed cryoglobulinemia. Hepatology 1995;21:
305–12.

[56] Vallat L, Benhamou Y, Gutierrez M, Ghillani P, Hercher C, Thibault V, et al. Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum 2004;50:3668–78.

[57] Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G, Anand S, Mazzaro C, Burrone OR, et al. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/VL kv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus-associated immunocytomas. Blood 1998;91:

[58] Machida K, Cheng KT, Sung VM, Shimodaira S, Lindsay KL, Levine AM, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:4262–7.

[59] De Re V, De Vita S, Marzotto A, Gloghini A, Pivetta B, Gasparotto D, et al. Premalignant and malignant lymphoproliferations in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigendriven pathological process. Int J Cancer 2000;87:211–6.

[60] Chan CH, Hadlock KG, Foung SK, Levy S. V(H)1-69 gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen. Blood 2001;97:1023–6.

[61] De Martino L, Sampaolo S, Tucci C, Ambrosone L, Budillon A, Migliaresi S, et al. Viral RNA in nerve tissues of patients with hepatitis C infection and peripheral neuropathy. Muscle Nerve 2003;27:102–4.

[62] Boyer O, Saadoun D, Abriol J, Dodille M, Piette JC, Cacoub P, et al. CD4 + CD25+ regulatory T cells deficiency in patients with hepatitis Cmixed cryoglobulinemia vasculitis. Blood 2004;103:3428–30.

[63] Kaplanski G, Marin V, Maisonobe T, Sbai A, Farnarier C, Ghillani P, et al. Increased soluble p55 and p75 tumour necrosis factor-alpha receptors in patients with hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. Clin Exp Immunol 2002;127:123–30.

[64] Saadoun D, Bieche I, Maisonobe T, Asselah T, Laurendeau I, Piette JC, et al. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. Arthritis Rheum 2005;52:2917–25.

[65] Saadoun D, Bieche I, Authier FJ, Laurendeau I, Jambou F, Piette JC, et al. Role of matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. Arthritis Rheum 2007;56:1315–24.

[66] Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:3054–61.

[67] Cacoub P, Sene D, Saadoun D. Les cryoglobulinémies. Rev Med Interne 2008;29:200–8.

[68] Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of
patients with HCV neuropathy. Neurology 2003;60:808–12.

[69] Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012;379(9813):348–60.

[70] De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2011;70(7):1183–90.

[71] Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(12):2209–13.

[72] Sansonno D, Tucci FA, Ghebrehiwet B, Lauletta G, Peerschke EI, Conteduca V, et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol 2009;183(9):6013–20.

[73] Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17(3):243–9.

[74] Guo S, Wietecha TA, Hudkins KL, Kida Y, Spencer MW, Pichaiwong W, et al. Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobu- linemic membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 2011;80(9): 946–58.

[75] Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. Br J Haematol 2015;168(5):671–8.

[76] Gyotoku Y, Abdelmoula M, Spertini F, Izui S, Lambert PH. Cryoglobulinemia induced by monoclonal immunoglobulin G rheumatoid factors derived from autoimmune MRL/MpJ-lpr/lpr mice. J Immunol 1987;138(11):3785–92.

[77] Berney T, Fulpius T, Shibata T, Reininger L, Van Snick J, Shan H, et al. Selective pathogenicity of murine rheumatoid factors of the cryoprecipitable IgG3 subclass. Int Immunol 1992;4(1):93–9.

[78] Reininger L, Berney T, Shibata T, Spertini F, Merino R, Izui S. Cryoglobulinemia induced by a murine IgG3 rheumatoid factor: skin vasculitis and glomerulonephritis arise from distinct pathogenic mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87(24):10038–42.

[79] Blain H, Cacoub P, Musset L, Costedoat-Chalumeau N, Silberstein C, Chosidow O, et al. Cryofibrinogenaemia: a study of 49 patients.
Clin Exp Immunol 2000; 120(2):253–60.

[80] Strevey J, Beaulieu AD, Me´nard C, Valet JP, Latulippe L, He´ bert J. The role of fibronectin in the cryoprecipitation of monoclonal
cryoglobulins. Clin Exp Immunol 1984;55(2):340–6.

[81] Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas AG. Hepatitis C virus, Sjo¨ gren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. Auto-immun Rev 2005;4(1):8–15.

[82] Chapuis RM, Koshland ME. Mechanism of IgM polymerization. Proc Natl Acad Sci U S A 1974;71(3):657–61.

[83] Izui S, Berney T, Shibata T, Fulpius T, Fossati L, Merino R. Molecular and cellular basis for pathogenicity of autoantibodies. Tohoku J
Exp Med 1994;173(1): 15–30.

[84] Montagna G, Piazza V, Salvadeo A. Monoclonal cryoglobulinemia in hepatitis C virus-associated, membranoproliferative glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2003;42(2):430.

[85]- Le Carrer D. Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique. Revue française des laboratoires 1995 ; 279 : 43-51.

[86]- Schifferli J, Frencil L, Tissot J. Infection par le virus de l'hépatite C, cryoglobulinémie et glomérulonéphrite. Paris : Flammarion
MédecineSciences, 1994 : 107-8.

[87]- Damien Weber. Les cryoglobulines : étude rétrospective monocentrique des cas diagnostiques dans les services de médecine de l'hôpital de Libourne en 2010 et 2011. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01112805>

[88] Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, Novati P, Sollima S, Riva A, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a popula- tion-based survey: the Origgio study. Autoimmun Rev 2014;13(6):609–14.

[89] Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. Medicine 2013;92(2):61–8.

[90] Néel A, Perrin F, Decaux O, Dejoie T, Tessoulin B, Halliez M, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. Am J Hematol 2014;89(2): 156–61

[91].Cohen P. Les cryoglobulinémies liées aux virus des hépatites B et C. Pathol Biol 1999 ; 47 : 232-6.

[92]. Le Carrer D. Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique. Revue française des laboratoires 1995 ; 279 : 43-51.

[93]. Clauvel J. Cryoglobulinémies. Rev Prat 1993 ; 3 : 302-5.

[94]. Pechère-Bertschi A, Schifferli J. Cryoglobulinémie. Med Hyg 1992 ; 50 : 1318-22.

[95]. Godeau P, Herson S, Piette JC. Traité de médecine 3e édition. Cryoglobulines. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 2497-8.

[96] Speight E.L., Lawrence C.M.1993. Reticulate purpura, cryoglobulinemia and livedo reticularis. Br J Dermatol 129: 319-323

[97]. Cohen P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Press Med 2000 ; 29 : 209-14.

[98] Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. Metab Brain Dis 2004;19:357–81.

[99] Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:394–7.

[100] Cacoub P, Ratziu V, Myers RP. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2002;36:812–8

[101]. Christian Jacquot, Marie-Dominique Pauti, Fréderique Meeus: Cryoglobulinémies Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Néphrologie-Urologies, 18-053-D-10, Hématologie, 13-014-G-50, 2000, 9p.

[102]. Grcevska L, Polenakovik M, Polenakovik B. Renal involvement in essential monoclonal (type 1) IgG cryoglobulinemia [letter]. Clin Nephrol 1998 ; 50 : 200-202

[103] Schwartz MM. The dysproteinemias and amyloidosis. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM eds. Heptinstall's spathology of the kidney. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 1321-1369

[104] Tomiyoshi Y, Sakemi T, Yoshikawa Y, Shimokama T, Watanabe T. Fibrillar crystal structure in essential monoclonal IgM kappa cryoglobulinemia. Clin Nephrol 1998 ; 49 : 325-327

[105] Pais B, Panades MJ, Ramos J, Montoliu J. Glomerular involvement in type I monoclonal cryoglobulinaemia. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 130-132

[106] Ponticelli C, Imbasciati E, Tarantino A, Pietrogrande M. Acute anuric glomerulonephritis in monoclonal cryoglobulinaemia. Br Med J 1977 ; 1 : 948

[107] Avasthi PS, Erickson DC, Williams RC, Tung SK. Benign monoclonal gammaglobulinemia and glomerulonephritis. Am J Med 1977 ; 62 : 324-329

[108] Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yague J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine 2001;80(4): 252–62.

[109] Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. Br J Haematol 2015;168(5):671–8.

[110] Nasr SH, Markowitz GS, Reddy BS, Maesaka J, Swidler MA, D'Agati VD. Dyspro- teinemia, proteinuria, and glomerulonephritis. Kidney Int 2006;69(4):772–5.

[111] Bridoux F, Provoˆ t F, Ayache RA, Goujon JM, Touchard G. Atteinte re´ nale au cours des cryoglobuline´mies de type I. Presse Med 2003;32(12):570–3.

[112] Ogihara T, Saruta T, Saito I, Abe S, Ozawa Y, Kato E et al. Finger print deposits of the kidney in pure monoclonal IgG kappa cryoglobulinemia. Clin Nephrol 1979 ; 12 : 186-190

[113] Ishimura E, Nishizawa Y, Shoji S, Okumura M, Nishitani H, KimCWet al. Heat-insoluble cryoglobulin in a patient with essential type I cryoglobulinemia and massive cryoglobulin-occlusive glomerulonephritis.AmJ Kidney Dis 1995 ; 26 : 654-657

[114] Carloss HW, Taavassoli M. Acute renal failure from precipitation of cryoglobulins in a cool operating room. JAMA 1980 ; 244 : 1472-1473

[115] Feiner H, Gallo G. Ultrastructure in glomerulonephriti associated with cryoglobulinemia.Areport of six cases and review of the literature. Am J Pathol 1977 ; 88 : 145-162

[116] Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. Medicine (Baltimore) 2002;81: 398–409.

[117] Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. Semin Nephrol 2002;22:309–18.

[118] Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1995;47:618–23.

[119] Cordonnier DJ, Renversez JC, Vialtel P, Dechelette E. The kidney in mixed cryoglobulinemias. Springer Semin Immunopathol 1987 ; 9 : 395-415

[120] Levey JM, Bjornsson B, Banner B, Kuhns M, Malhotra R, WhitmanNet al.Mixedcryoglobulinemia in chronic hepatitisCinfection. Aclinicopathologic analysis of10casesand review of recent literature. Medicine 1994 ; 73 : 53-67

[121] Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am J Med 1966 ; 40 : 828-836

[122] D'amico G, Colosanti G, Ferrario F, Sinico AR, Bucci A, Fornasieri A. L'atteinte rénale dans la cryoglobulinémie mixte essentielle : un type particulier de néphropathie à médiation immunologique. In : Crosnier J, Funk-Brentano JL, Bach JF éd. Actualités néphrologiques, Hôpital Necker. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1987 ; 201-219

[123] Campise M, Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinaemia: what treatment? [editorial]. NephrolvDial Transplant 1999 ; 14 : 281-283

[124] Fornasieri A, D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 (suppl 4) : 25-30

[125] Cheng J, Anderson H, Markowitz G, Appel G, Pogue V, D'Agati V. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus co-infection. J AmSoc Nephrol 1999 ; 10 : 1566-1574

[126] Cordonnier D, Martin H, Groslambert P, Micouin C, Chenais F, Stoebner P. Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with glomerulonephritis. Immunochemical, fluorescent and ultrastructural study of kidney and in vitro cryoprecipitate. Am J Med 1975 ; 59 : 867-872

[127] D'AmicoG,ColasantiG,Ferrario F, SinicoRA.Renalinvolvement in essential mixed cryoglobulinemia. Kidney Int 1989 ; 35 : 1004-1014

[128] Mougenot B, Ronco P. La biopsie rénale dans les dysprotéinémies et les cryoglobulinémies. In : Droz D, Lantz B éd. La biopsie rénale. Paris : INSERM, 1996

[129] Verroust P, Mery JP, Morel-Maroger L, Clauvel JP, Richet G, BouteillerAMet al. Glomerular lesions in monoclonalgammopathies and mixed essential cryoglobulinemias IgGIgM. Adv Nephrol 1971 ; 1 : 161-194

[130] Herzenberg AM, Telford JJ, De Luca LG, Holden JK, Magil AB.Thromboticmicroangiopathyassociated with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritisand hepatitis C. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 521-526

[131] Cordonnier DJ, Maurizi J, Vialtel P, Dechelette E, Corticelli P, Mouneimne A et al. Cryoglobulinémies mixtes avec angéites nécrosantes. À propos de deux observations. Rev Med Interne 1989 ; 10 : 207-215

[132] Jacquot C, Nochy D, D'Auzac C, Durandy A, Regnier A, Lemann M et al. Glomerulonephritis, B monoclonal small lymphocyticlymphomaandmixedcryoglobulinemia. Clin Nephrol 1987 ; 27 : 263-268

[133] SzymanskiIO,PullmanJM,UnderwoodJM.Electron microscopicandimmunochemicalstudies inapatientwithhepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia type II. Am J Clin Pathol 1994 ; 102 : 278-283

[133] Su CF, Chen HH, Yeh JC, Chen SC, Liu CC, Tzen CY. Ultrastructural □fingerprint□□in cryoprecipitates and glomerular deposits : a clinocopathologic analysis of fingerprint deposits. Nephron 2002 ; 90 : 37-42

[134]. Vital A (2001) Paraproteinemic neuropathies. Brain Pathol 11:399–407

[135]. Vallat JM, Magy L, Richard L et al (2008) Intranervous immunoglobulin deposits: an underestimated mechanism of neurneuropathy. Muscle Nerve 38:904–911

[136]. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N et al (1997) T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy
in cryoglobulinemic neuropathy. J Neuroi mmunol 73: 145–154opathy. Muscle Nerve 38:904–911

[137]. Iqbal M, Bilal S, Hennessy M (2010) POEMS syndrome: cryoglobulinemia an unusual association. Ir J Med Sci. doi: 10.007/s11845-010-0476-4

[138]. Santoro L, Manganelli F, Briani C et al (2006) Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 626–629

[139]. Ripault MP, Borderie C, Dumas P et al (1998) Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: a frequent association? Gastroenterol Clin Biol 22:891–896

[140]. Olney RK (1992) AAEM minimonograph #38: neuropathies in connective tissue disease. Muscle Nerve 15:531–542

[141]. Gemignani F, Brindani F, Alfi eri S et al (2005) Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:1410–1414

[142]. Seo JH, Ryan HF, Claussen GC et al (2004) Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic
study. Neurology 63:874–878

[143]. Ammendola A, Sampaolo S, Migliaresi S et al (2007) Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia. J Neurol
254:215–219

[144]. Costa J, Resende C, de Carvalho M (2003) Motor-axonal polyneuropathy associated with hepatitis C virus. Eur J
Neurol 10:183–185

[145]. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S et al (1999) Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia.
Virchows Arch 434:533–535

[146]. Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M et al (2009) Hepatitis C virus infection and the brain. Metab Brain Dis 24:197–210

[147] Casato M, Saadoun D, Marchetti A. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. J Rheumatol 2005;32:484–8.

[148] Cacoub P, Sbaï A, Hausfater P, Papo T, Gatel A, Piette JC. [Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection]. Gastroentérologie Clin Biol. juill 1998;22(6- 7):631-3
[149] Terrier B, Saadoun D, Sene D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case- control study from a single-centre cohort of 163 patients. Gut. 1 déc 2010;59(12):1709-15.
[150] Terrier B, Karras A, Cluzel P, Collet J-P, Sène D, Saadoun D, et al. Presentation and Prognosis of Cardiac Involvement in Hepatitis C Virus-Related Vasculitis. Am J Cardiol. janv 2013;111(2):265-72

[151] OLIVIER M., COTON T., RAGOT C., DELPY R., MOALIC JL, DEBONNE JM, Les cryoglobulinémie, Ann. Biol. Clin., 2004, 5, 521-528.

[153] INTRADOR L., PHAM BN, Cryoglobulines : méthode de détection et interprétation. Cahier de formation Bioforma, 2003, 85-103.

[154] OLIVER M., COTON T., RAGOT C., CHIANÉA D., MOALIC JL, DEBONNE JM, Cryoglobuline : recherche et quantification. Etude chez le sujet sain et chez des patients atteints d'une hépatite C chronique, Ann. Biol. Clin., 2005, 1, 59-65.

[155] Laplanche S, Musset L. Recherche et caractérisation des cryoglobulines au laboratoire. Les feuillets de biologie 1992 ; 188 : 29-33.

[156] GERRIER P., LECOMTE C., Cryoglobulines : aspects biochimiques, mise en évidence et caractérisation. Cryoglobulines en pratique clinique, mythes et réalités, Option Bio, 2005, sup n° 352, 9-10.

[157] Matsushita M, Irino T, Komoda T, Sakagishi Y. Determination of proteins by a reverse Biuret method combined with the copper-bathocuproin chelate reaction. Clin Chim Acta 1993 ; 216 : 103-11.

[158] Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A, et al. Urinary protein as measurement with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in Hitachi 726 automated analyser. Clin Chem 1986 ; 32 : 1551-4.

[159]. Romaszko JP, Tridon A, Jouanel P, Subtil E, Dibet P, Betail G. Détection et analyse des cryoglobulines : étude comparative d'une population de malade et d'une population de témoins sains. Pathol Biol 1993 ; 41 : 525-9.

[160]. Métais P. Les proteines. In : Biochimie clinique. 2me édition. Paris : SIMEP, 1990 : 114.

[161]. Cream JJ. Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis. QJM 1976 ; 45 : 255-76.

[162]. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. Arch Pathol Lab Med 1998 ; 123 : 119-25.

[163]. Cacoub P, Lunel F, Musset L, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am J Med 1994 ; 96 : 124-31.

[164]. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, et al. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis. C J Viral Hepat 2000 ; 7 : 138-43.

[165]. Santagostino E, Colombo M, Cultraro D, Muca-Perja M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of serum cryoglobulins in multitransfused hemophilic patients with chronic hepatitis C. Blood 1998 ; 92 : 516-9.

[166]. MUSSET L., DUARTE F., GAILLARD O., DU L.T., BILALA J., GALLI J., PREUD'HOMME J.L. Immunochemical characterization of monoclonal IgG containing mixed cryoglobulins. Clin. Immunol. Immunopathol., 1994 ; 70 : 166-170.

[167]. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classifi cation and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1744–50.

[168]. Bakker AJ, Slomp J, de Vries T, et al. Adequate sampling in cryoglobulinaemia: recommended warmly. Clin Chem Lab Med
2003; 41: 85–89.

[169]. Vermeersch P, Gijbels K, Marien G, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. Clin Chem 2008; 54: 39–43.

[170]. Maire MA, Mittey M, Lambert PH. The presence of cryoprecipitable immunoglobulins in normal human sera may refl ect specifi c molecular interactions. Autoimmunity 1989; 2: 155–64.

[171]. Shihabi ZK. Analysis and general classifi cation of serum cryoglobulins by capillary zone electrophoresis. Electrophoresis 1996; 17: 1607–12.

[172]. Taieb G, Maisonobe T, Musset L, Cacoub P, Leger JM, Bouche P. Cryoglobulinaemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: Clinical and anatomical correlations of 22 cases. Rev Neurol (Paris) 2010; 166: 509–14.

[173]. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 54: 650–71

[174]. Rieu V, Cohen P, Andre MH, et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 290–300.

[175]. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinaemia without evidence of hepatitis C virus infection. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 341–48.

[176]. Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A. Cryoglobulinaemic neuropathy: ultrastructural study of the nerve capillaries. Acta Neuropathol 1981; 7: 252–54.

[177]. Vallat JM, Desproges-Gotteron R, Leboutet MJ, Loubet A, Gualde N, Treves R. Cryoglobulinaemic neuropathy: a pathological study. Ann Neurol 1980; 8: 179–85.

[178] Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with nonhepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Arch Intern Med 2006;166:2101–8.

[179] Kolopp Sarsa M N, Chapuis cellier C, Dinet I, Lombard C, Protéines cryoprécipitantes en pathologie ; cryoglobulines et cryofibrinogènes. Actualités en immunologie. 2012 ; 66 : 153- 157

[180] Durand J. Hépatite C : Manifestations extrahépatiques. Les feuillets de biologie 1997 ; 218 : 67-75.

[181]. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci F, Racanelli V. The cryoglobulins : an overview. Europ J Clin Invest 2001 ; 31 : 628-38.

[182] Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, et al. bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. Blood 2000 ; 96 : 2910-2.

[183] Zignego A, Gianelli F, Marrocchi M, et al. T (14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2000 ; 31 : 474-9.

[184] Monteverde A, Rivano M, Allegra G, et al. Essential mixed cryoglobulinemia type II a manifestation of a low-grade malignant lymphoma ? Acta Haematol 1998 ; 79 : 20-6.

[185] Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, Pileri SA, Zignego AL. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig Liver Dis. 2007;39:S13–21.

[186] Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani S, Fallhai P, Ferrari D, Giunti M, Pileri SA, Zignego AL. B-cells and mixed cryoglobulinemia. Autoimmun Rev. 2007;7:114–20.

[187] Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:54–63.[PubMed]

[188] Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome.

[189] Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 1996;39:767–72.

[190] Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arth Rheum. 2002;46:741–7

[191] Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. Arthritis-Rheum. 2004;50:2305–8.

[192] Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Riccieri V, Paoletti V, Valesini G. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. Arthritis Res Ther. 2004;6:137–41.

[193] Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, Sánchez-Tapias JM, Font J, Ingelmo M. Hepatitis c virus infection mimicking primary Sjogren's syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. Medicine (Baltimore) 2001;80:1–8

[194] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH, European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554–8.

[195] Pillemer SR, Smith J, Fox P, Bowman SJ. Outcome measures for Sjogren's syndrome, april 10–11, 2003, Bethesda, Maryland, USA. J Rheumatol. 2005;31:143–149.

[196] Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova EIu, Tupitsin NN, Simonova MV, Safonova TN, Bozh'eva LA, Shornikova NS, Logvinenko OA, Belenin GIu. Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease. Ter Arkh. 2004;76:61–8.

[197] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, Claver G, Gil V, Font J. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005;44:89–94.

[198] Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, Ballardini G, Smith HM, McFarlane BM, Bridger C, Vergani D, Bianchi FB, Williams R. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. Lancet. 1991;338:277

[199] Ferri C, Longombardo G, La Civita L, Greco F, Lombardini F, Cecchetti R, Cagianelli MA, Marchi S, Monti M, Zignego AL, Manns MP. Hepatitis C virus as common cause of mixed cryoglobulinemia and chronic liver disease. J Intern Med. 1994;236:31–6.

[200] Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, and Hayden TM: Laboratory diagnostic for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2012; 55: pp. s43-s48

[201] Wener MH, Johnson RJ, and Sasso EH: Hepatitis C virus and rheumatic disease. J Rheumatol 1996; 23: pp. 953-959

[202] Davda R, Peterson J, Weiner R, Croker B, Lau JY (1993) Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis
C virus infection. Am J Kidney Dis 22(3):452–455

[203] Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP, Johnson RJ (1999) Focal segmental glomerular sclerosis among patients
infected with hepatitis C virus. Nephron 81(1):37–40

[204] Landau DA, Scerra S, Sene D et al (2010) Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis
C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. J Rheumatol 28:2010

[205] Garas G, Morgan CA, Aust NZ (1996) Hepatitis C and mixed cryoglobulinaemia: a case of primary gastrointestinal necrotising vasculitis. J Med 26(1):110–111

[206] Kay J, Mc Cluskey RT (2005) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31–2005. A 60-yearold man with skin lesions and renal insuffi ciency. N Engl J Med 353(15):1605–1613

[207] Pompili M, Pizzolante F, Larocca LM et al (2006) Ischaemic jejunal vasculitis during treatment with pegylated interferon
alpha-2b and ribavirin for hepatitis C virus related cirrhosis. Dig Liver Dis 38(5):352–354

[208] Ødegård IL, Høgåsen K, Paulsen D et al (2009) A 52-year old woman with fever and respiratory failure. Tidsskr Nor Laegeforen 129(22):2369–2372

[209] Filippini D, Colombo F, Jann S et al (2002) Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: literature review and a case report. Reumatismo 54(2):150–155 (Review)

[210] Cacoub P, Saadoun D, Limal N et al (2005) Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. AIDS 19(Suppl 3):S128–S134

[211] Saccardo F, Novati P, Sironi D et al (2007) Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. Dig Liver Dis 39(Suppl):S52–S54

[212] Au WY, Kwok JS, Chu KM et al (2005) Life-threatening cryoglobulinemia in HCV-negative Southern Chinese and a novel association with structural aortic abnormalities. Ann Hematol 84(2):95–98

[213] Monti G, Saccardo F, Pioltelli P et al (1995) The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during
follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). Clin Exp Rheumatol 13(Suppl 13):S129–S133

[214] Saccardo F, Massaro P, Monti G et al (1986) Causes of death in essential mixed cryoglobulinemia. Ric Clin Lab 16(2): 389–391
[215] Zehender G, De Maddalena C, Bernini F et al (2005) Compartmentalization of hepatitis C virus quasispecies in blood mononuclear cells of patients with mixed cryoglobulinemic syndrome. J Virol 79(14):9145–9156

[216] Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med 1994 ; 330 : 751-76.

[217] Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. Cancer 1996 ; 77 : 2604-13.

[218] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002 ; 347 : 975-82.

[219] Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Robert J, et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoblobulinemia-related ischemic manifestations : An adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. Arthritis Rheum 1999 ; 42 : 1051-5.

[220] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood 2003 ; 101 : 3827-34.

[221] Foessel L, Besancenot JF, Blaison G. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection. J Rheumatol 2011;38: 716–22.

[222].Scarpato S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Brucato A, Quartuccio L, Pietrogrande M, et al. Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. févr 2015;29(1):77-89.

[223].Maisonobe T, Neurological manifestations in cryoglobulinemia, rev neurol (Paris) 2002; 158: 10, 920-924.

[224].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 [Internet]. 10 août 2015

[225].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.

[226].Terrier B, Saadoun D, Sène D, Sellam J, Pérard L. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a longterm followup study of thirty-two patients. Arthritis Rheum 2009;60: 2531–40.

[227] Karras A, Noel LH, Droz D. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. Am J Kidney Dis 2002;40:1091–6.

[228] Miura N, Suzuki K, Yoshino M. Acute renal failure due to IgM-lambda glomerular thrombi and MPGN-like lesions in a patient with angioimmunoblastic T-Cell lymphoma. Am J Kidney Dis 2006;48:e3–9.

[229] Saadoun D, Desbois AC. Vascularites cryoglobulinémiques. EMC - Traité de Médecine Akos 2015;10(3):1-7
[Article 5-0455].

[230] Chu D, Stevens M, Gladstone DE. Severe, refractory, non-malignant type I cryoglobulinemia treated with alemtuzumab. Rheumatol Int 2007;27:1173–5.

[231] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 2015;87(4):698–711.

[232] Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012;120(22):4292–5.

[233] Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013; 122(22):3583–90.

[234] Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virusinfected patients. Autoimmun Rev 2011;10:444–54.

[235] Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. Am J Med 1987 ; 83 : 726-730

[236] Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia
patients: a randomized, crossover-controlled trial. Blood 1993 ; 81 : 1132-1136

[237] Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. Kidney Int 1994 ; 46 : 1700-1704

[238] Knox TA, Hillyer CD, Kaplan MM, Berkman EM. Mixed cryoglobulinemia responsive to interferon-alpha [letter]. Am J Med 1991 ; 91 : 554-555

[239] Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S et al. Predictors of long-term response to highdose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. Blood 1997 ; 90 : 3865-3873

[240] D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 1995 ; 25 : 361-369

[241] Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Bironne P, Barrier J, Deny P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitisBvirus.Aretrospective study of 66 patients. Ann Med Interne (Paris) 1992;143(suppl1):63-74.

[242] GénéreauT, Lortholary O, Royer I, Lhote F, Darras-Joly C, Guillevin L. Digestive manifestations of periarteritis nodosa. Gastroenterol Clin Biol 1997;21:503-10.

[243] Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: metaanalysis of controlled trials. Int J Artif Organs 2007;30:212-9.

[244] Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus˜associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term follow-up study. Arthritis Rheum 2006;54:3696-706.

[245] Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009;360:1839-50.

[246] Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. Blood 2010;116:326–34 [quiz 504-505].

[247] Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. Blood 2003;101:3818–26.c

[248] Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2002;46:3317–26.

[249] Alric L, Plaisier E, Thebault S. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis 2004;43:617–23.

[250] Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2005;52:911–5.

[251] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014;370:1993–2001.

[252] Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. N Engl J Med 2014;370:1560–1.

[253] Della Rossa A, Tavoni A, D'Ascanio A, Catarsi E, Marchi F, Bencivelli W et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus. Scand J Rheumatol 2010;39:167-70.

[254] Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2011;63:1748-57.

[255] De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 2012;64: 843–53.

[256] Zuckerman E, Keren D, Slobodin G. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. J Rheumatol 2000;27:2172–8.

[257] Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Piette JC, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-Interferon-Ribavirin in
refractory HCV-associated cryoglobulinaemia vasculitis. Ann Rheum Dis 2008;67:1431–6.

[258] Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virusrelated mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood 2010;116: 343–53.

[259] Basse G, Ribes D, Kamar N, Esposito L, Rostaing L. Life-threatening infections following rituximab therapy in renal transplant patients with mixed cryoglobulinemia. Clin Nephrol 2006;66:395–6.

[260] Freim Wahl SG, Folvik MR, Torp SH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. Clin Neuropathol 2007;26:68–73.

[261] Saadoun D, Rosenzwajg M, Landau D, Piette JC, Klatzmann D, Cacoub P. Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. Blood 2008;111:5334-41.

[262] Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgM kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. Arthritis Rheum 2009;60:3848-55.

[263] Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, Karras A, Bazin-Kara D, Carzola C, Vittecoq D, Musset L, Peltier J, Dcaux O, Ziza JM, Lambotte O, Cacoub P, Peg-IFN alpfa Ribavirin/Protease Inhibitor combinaison in severe hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis, J Hepatol 2014 19(3) :179-7

[264] Saadoun D, P, HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis : triple/dual antiviral treatment and/or rituximab ? Reply to the comment by Ignatova et al. Ann Rheum 2014 73:e59

[265] Terrier B, Sène D, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinémies. EMC - Hématologie 2012;7(2):1-8 [Article
13-014-G-50].

[266] Saadoun D, Rosenzwajg M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. N Engl J Med 2011;365:2067–77.

[267] Saadoun D, de Chambrun MP, Hermine O, Karras A, Choquet S, Jego P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide is an effective treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. Arthritis Care Res 2013;(in press).

[268] Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Esposito L. Rituximab therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in renal transplant patients. Transplantation 2005;80:1560–4.

[269] Geri G, Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D. Surrogate markers of B cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinaemia vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69:2177–80.

[270] Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache- Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89–94.

[271] Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? Blood 2005;105:74–6.

[272] Joel S. Emery , MD 1 , Magdalena Kuczynski , BScN 1 , Danie La , BScN 1 , Saeed Almarzooqi , MD 1 , Matthew Kowgier , PhD 1 , 2 , Hemant Shah , MD, MScCH 1 , David Wong , MD 1 , Harry L.A. Janssen , MD, PhD 1 and Jordan J. Feld , MD, MPH 1

[273] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, for the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49: 1335–74.
[274] Lancet 2012; 379: 348–60 Published Online August 24,2011 DOI:10.1016/S0140- 6736(11)60242-0 M Ramos-Casals MD ;M C Cid MD ;X Bosch MD;J H Stone MD

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية، أتعهد علانية

- بأن أكرس حياتي للخدمة الإنسانية.
- و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول.
- و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري و مقسما بالله.

و الله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2018 أطروحة رقم: 36

الكريوغلوبيولينيميا:
مستجدات التشخيص وآفاق العلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: هدى سويلك
المزدادة في 07 أكتوبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: كويوغلوبيولين – التهاب الأوعية الدموية – ريتوكسيماب – أنتيرفيرون ألفا – الالتهاب الفيروسي "س".

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيدة: منى نزيه أستاذة في علم الدم البيولوجي	**رئيسة**
السيد: عز العرب مسرار أستاذ في علم الدم البيولوجي	**مشرف**
السيد: عبد الله دامي أستاذ في الكيمياء الحيوية	**أعضاء**
السيدة: سعاد بنكيران أستاذة في علم الدم البيولوجي	