



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N °: 257

LES CRYOGLOBULINEMIES : MOYENS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Thèse

Présenté et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur YASSINE MEZZAT

Né le 08/06/1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Cryoglobuline, Vascularite cryoglobulinémique, Hépatite C, Lymphoprolifération B, Antiviraux à action directe.

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ)

(سورة البقرة: الآية 32)

صِدْقَةُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

- 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
2013 _ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef su Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie *Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat*
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- *Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Pr. BENSOUADA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

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. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS Rabat*
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie *Inspecteur du SSM*
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed

Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila

Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale Directeur de l'ERPPLM

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie Directeur HM Avicenne-Marrakech
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie

Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamy

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Mars 2010

Pr. FILALI Karim *

Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*

Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*

Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*

Médecine Aéronautique

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Biochimie- Chimie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENSNGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie

Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR Rida Allah
 Pr. BOUATTAR Tarik
 Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal *
 Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
 Pr. SAOUAB RACHIDA *
 Pr. SBITTI YASSIR *
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUEH SAAD *

Radiothérapie
 Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes

Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham *	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane *	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



Dédicaces



إِلِلّٰه

*Après avoir rendu grâce à ALLAH l'omniscient,
le Miséricordieux, de m'avoir donné le courage, la
force et la patience d'achever ce modeste travail,
et pour toutes ses bénédictions qu'il m'a offert*

Je dédie cette thèse...

À mes parents

À des parents bienveillants et aimants.

Au-delà des mots que je pourrais vous écrire, je suis fière de pouvoir enfin couronner vos années d'efforts, de patience et surtout d'espoir.

Je vous remercie pour votre amour, et j'espère être à la hauteur de vos attentes et de l'éducation que vous m'avez inculquée, seul ALLAH pourra vous récompenser.

Ce rêve est le vôtre, et ce titre de médecin je vous le dédie spécialement.

A MES AIMABLES AMIS

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et
votre aide.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé et aux
liens solides qui nous unissent.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de
réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle et privée.*



Remerciements

*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Chef de service d'hématologie biologique*

*Je vous remercie énormément d'avoir consacré une partie de votre temps précieux
à ce travail. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour la
bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie. Vous êtes un modèle de
rigueur et de professionnalisme.*

Veillez accepter, Monsieur, l'expression de mes sincères respects.

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique
Hôpital Ibn Sina Rabat*

Je vous remercie du fond de mon cœur de m'avoir confié ce travail, pour la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de le diriger, et surtout d'avoir eu confiance en moi.

J'ai eu le plaisir de travailler sous votre direction, vous m'avez réservé le meilleur accueil au dépend de vos obligations.

Vos qualités scientifiques, vos compétences et votre bienveillance parlent pour vous et m'inspirent beaucoup de respect et d'admiration.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Anass JEAIDI
Pharmacien Colonel, Professeur d'Hématologie Biologique
Centre de transfusion Sanguine, à l'hôpital d'instruction militaire
Med V Rabat

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.

Votre humanisme et votre gentillesse ne sont un secret pour personne.
Veillez accepter, Monsieur, l'expression de mes sincères respects.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Hafid ZAHID
Médecin Colonel, Professeur Agrégé d'Hématologie
Hôpital d'instruction militaire Med V Rabat

Ce fut un immense honneur de vous voir siéger parmi cet honorable jury.
Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre estime et sincère
reconnaissance.



Liste des abréviations

Abréviations

AAD	: Antiviraux à action directe
ANCA	: Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ARAI	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARN	: Acide ribonucléique
BAFF	: B-cell activating factor
BCR	: B-cell receptor
BTK	: Bruton's tyrosine kinase
CCP	: Cyclic citrullinated peptide
CG	: Cryoglobuline
CLL	: Chaînes légères libres
CM	: Cryoglobulinémie mixte
DAMP	: Danger-associated molecular patterns
EBV	: Le virus d'Epstein-Barr
EIF	: Electrophorèse-immunofixation
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EPP	: Electrophorèse des protéines plasmiques
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
FR	: Facteur rhumatoïde
Fab	: Fragment antigen binding
Fc	: Fragment cristallisable
GMSC	: Gammapathie monoclonale de signification clinique
GMSI	: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

GNMP : Glomérulonéphrite membranoproliférative

HLA : Human leucocyte antigen

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

LES : Lupus érythémateux systémique

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : lymphome non hodgkinien

LT : Leucémie à tricholeucocytes

MBG : Membrane basale glomérulaire

MW : Macroglobulinémie de Waldenström

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PAN : Périartérite noueuse

PBS : Phosphate-buffered saline

PHS : Purpura de Henoch-Schönlein

PIRR : Rituximab associé à Peg-IFN-ribavirine

PR : Polyarthrite rhumatoïde

pSS : Syndrome de Sjögren primaire

PTT : Purpura thrombocytopénique thrombotique

RTX : Rituximab

SARS-Cov2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SF : Syndrome fibromyalgique

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique
SS : Syndrome de Sjögren
TARHA : Thérapies antirétrovirales hautement actives
TLP : Troubles lymphoprolifératifs
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHE : Virus de l'hépatite E
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VasCryo : Vasculite cryoglobulinémique



Liste des illustrations



Liste des figures :

Figure 1: Les mécanismes de la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC.....	12
Figure 2: Pathogenèse de la cryoglobulinémie induite par le VHC.....	19
Figure 3: Mécanismes pathologiques des cryoglobulinémies de type I et des CM.	20
Figure 4: Les principales manifestations cutanées de la maladie cryoglobulinémique.	23
Figure 5: Résultats de la microscopie optique et de l'immunofluorescence dans la glomérulonéphrite cryoglobulinémique.	28
Figure 6: Caractéristiques pathologiques des nerfs suraux de patients.....	30
Figure 7: Différents aspects du cryoprécipité des sérums conservés pendant 7 jours à +4°C. 37	
Figure 8: Exemple de cryoglobuline positive et de sérum lipidique et hémolysé dans lequel il est impossible de détecter un cryoprécipité.....	38
Figure 9: Interférences et artefacts observés lors de l'électrophorèse-immunofixation.....	39
Figure 10: Electrophorèse-immunofixation des cryoprécipités pour la classification des CG.40	
Figure 11: Organigramme récapitulatif pour la détection, la caractérisation et la quantification des cryoglobulines et de leur activité.	48
Figure 12: Organisation en domaines des molécules d'immunoglobulines.....	50
Figure 13: Classification des cryoglobulines selon leur typage immuno-chimique	51
Figure 14: Cryoglobulines de type I, composées d'IgG λ monoclonale.....	52
Figure 15: Cryoglobulines de type II, composées d'IgM κ monoclonale et d'IgG polyclonale.	53
Figure 16: Cryoglobulines de type III, composées d'IgM et d'IgG polyclonales.	54
Figure 17: Cryoglobulines mixtes comportant des IgM polyclonales et des IgG oligoclonales.....	54
Figure 18: Diagnostic différentiel entre la CM et d'autres troubles auto-immuns-lymphoprolifératifs dans le cadre d'une infection par le VHC.....	69
Figure 19: Gestion thérapeutique des cryoglobulinémies symptomatiques.....	74
Figure 20: Suggestion d'une approche thérapeutique chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström et de CV de type I négatif pour le VHC.	80
Figure 21: Options thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC	83
Figure 22: Stratégie thérapeutique au cours des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC, selon le type d'atteintes clinico-biologiques.....	84

Liste des tableaux :

Tableau I: Prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients infectés par le VHC.	7
Tableau II: Les facteurs physico-chimiques influençant la précipitation.	16
Tableau III: Recommandations pour la détection et la caractérisation des CG.	43
Tableau IV: Critères préliminaires de classification des vascularites cryoglobulinémiques ...	45
Tableau V: Classification et caractéristiques des cryoglobulines	55
Tableau VI: Caractéristiques cliniques de la principale série de patients atteints de cryoglobulinémie en fonction des différentes étiologies.....	68

Sommaire



Introduction :	1
I. Historique :	3
II. Définitions :	5
III. Epidémiologie des cryoglobulinémies :	6
A. Rôle du VHC :.....	6
B. Rôle du VIH :.....	8
C. Maladies lymphoprolifératives :.....	8
D. Maladies auto-immunes :.....	8
IV. Physiopathologie :	9
A. Génération des cryoglobulines :.....	9
B. Précipitation des cryoglobulines :.....	14
C. Mécanisme des lésions tissulaires :.....	17
V. Manifestations cliniques :	21
A. Les signes généraux :.....	22
B. Manifestations cutanées et muqueuses :.....	22
1. Purpura vasculaire :.....	24
2. Ulcère cutané :.....	25
3. Syndrome de Raynaud :.....	25
4. Autres manifestations cutanées :.....	25
C. Manifestations musculo-squelettiques :.....	26
1. Arthralgies et arthrite :.....	26
2. Myalgies / Fibromyalgie :.....	26
3. Autres manifestations moins fréquentes :.....	26
D. Manifestations rénales :.....	27
E. Manifestations neurologiques :.....	29
1. Système nerveux périphérique :.....	29
2. Système nerveux central :.....	31
F. Autres manifestations moins fréquentes :.....	32
1. Manifestations gastro-intestinales :.....	32

2. Manifestations pulmonaires :	32
3. Manifestations hépatiques :	33
4. Manifestations cardiaques :	33
VI. Explorations biologiques :	33
A. Phase pré-analytique :	34
1. Obtention des échantillons :	34
2. Séparation de la fraction sérique :	35
B. Phase analytique :	36
1. Mise en évidence :	36
2. Lavage et purification :	38
C. Phase post-analytique :	39
1. Etude qualitative :	39
2. Etude quantitative :	41
3. Analyses du complément et du facteur rhumatoïde :	44
D. Faux négatifs et faux positifs :	45
E. Examens biologiques complémentaire à réaliser dans le cadre de l'exploration d'une cryoglobulinémie :	46
F. Autres techniques d'analyse des cryoglobulines :	47
VII. Structure et classification des cryoglobulines :	49
A. Rappel sur la structure des immunoglobulines :	49
B. Classification des cryoglobulines :	50
4. Selon leur aspect physico-chimique :	50
5. Selon leur typage immunochimique :	51
VIII. Diagnostic étiologique :	57
A. Troubles lymphoprolifératifs :	57
1. La macroglobulinémie de Waldenström :	57
2. Myélome multiple :	58
3. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée :	59
4. Lymphomes non hodgkiniens à cellules B :	59
5. Autres :	60

B. Les maladies infectieuses :.....	60
1. Virales :.....	60
2. Bactériennes :	63
3. Parasitaires et fongiques :.....	64
C. Les maladies auto-immunes et systémiques :	65
1. Syndrome de Gougerot-Sjögren :.....	65
2. Lupus érythémateux disséminé :	65
3. Polyarthrite rhumatoïde :	65
4. Autres :	66
D. Atteintes rénales :.....	66
E. Atteintes hépatiques :	66
F. Facteurs génétiques :	66
G. Cryoglobulinémies essentielles :.....	67
IX. Diagnostic différentiel :.....	69
A. Vascularites systémiques :	70
1. Polyartérite noueuse :	70
2. La vascularite leucocytoclasique :.....	70
B. Maladies auto-immunes :	71
1. Syndrome de Gougerot-Sjögren :.....	71
2. L'hépatite auto-immune :.....	71
3. Polyarthrite rhumatoïde :.....	71
4. Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) :.....	72
5. Autres :	72
C. Troubles lymphoprolifératifs à cellules B :.....	72
1. Lymphomes non hodgkiniens à cellules B :.....	72
2. La macroglobulinémie de Waldenström :	72
3. Myélome multiple :	73
D. Autres :.....	73
X. Prise en charge thérapeutique :.....	73
A. Mesures générales :	74

B. Moyens thérapeutiques :.....	76
1. Traitement antiviral :	76
2. Traitement immunosuppresseur :	77
3. Biothérapie immuno-modulatrice :.....	77
C. Cryoglobulinémies type I :.....	78
D. Cryoglobulinémies mixtes :	81
1. Cryoglobulinémies mixtes associées au VHC :.....	81
2. Cryoglobulinémies mixtes non-associées au VHC :	85
E. Autres mesures thérapeutiques :.....	86
F. Education thérapeutique :.....	87
XI. Evolution et pronostic :.....	87
XII. Résumés :	88
XIII. Références :.....	92



Introduction



Introduction :

La cryoglobulinémie est définie par la présence dans le sérum d'immunoglobulines anormales qui précipitent in-vitro à des températures inférieures à 37°C et se dissolvent à nouveau au réchauffement.

La détection des cryoglobulines est généralement asymptomatique chez de nombreux patients. Le pourcentage de patients qui développent des symptômes est très variable en fonction de la maladie associée sous-jacente ¹.

La symptomatologie comprend : des manifestations cutanées (purpura, lésions ulcéro-nécrotiques), des manifestations musculo-squelettiques, neurologiques périphériques et rénales (glomérulonéphrites membranoprolifératives).

Les cryoglobulines peuvent être composées uniquement d'Ig monoclonales (cryoglobulinémie simple de type I), d'Ig monoclonale liée au domaine constant des chaînes lourdes d'Ig polyclonales (cryoglobulinémie mixte de type II), ou uniquement d'Ig polyclonales (cryoglobulinémie mixte de type III).

Les cryoglobulinémies de type I doivent conduire à la recherche d'hémopathie maligne (Myélome ou lymphome B) alors que l'hépatite C est le principal diagnostic à envisager chez les patients atteints de cryoglobulinémies mixtes, suivi par les connectivites et le lymphome non hodgkinien à lymphocytes B ².

Bien que la première description clinique et physicochimique de la cryoglobulinémie ait été attribuée à Wintrobe et Buell en 1933, ce n'est qu'en 1953 que l'isolement et la caractérisation sont devenus possibles grâce à la mise en œuvre de techniques d'analyse sensibles. La découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 a été suivie d'importantes avancées physiologiques et thérapeutiques. Le VHC a rapidement été reconnu comme la principale cause de cryoglobulinémie dans les pays développés.

L'étiologie de la cryoglobulinémie est principalement déterminée par son type immunochimique. La cryoglobulinémie de type I est due à une hémopathie lymphoïde B

maligne sécrétrice d'une immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante. En revanche, pour les cryoglobulinémies mixtes de type II et de type III, les étiologies ou les pathologies associées sont très variables et comprennent de nombreuses infections (virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires), les connectivites, les néoplasies, et les hémopathies lymphoïdes B. Malgré une exploration large, l'enquête étiologique peut rester négative malgré une exploration approfondie, et on parle alors de cryoglobulinémies mixtes essentielles (10 à 30% de l'ensemble des cas) ³.

L'évolution de la cryoglobulinémie varie considérablement d'un individu à l'autre. Le pronostic dépend principalement de la gravité de l'atteinte des organes et plus particulièrement des manifestations rénales, gastro-intestinales, cardiaques et/ou du système nerveux central ².

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur :

- Les différents types des cryoglobulines et leurs facteurs étiologiques.
- Les techniques diagnostiques et la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une cryoglobulinémie.

I. Historique :

Wintrobe et Buell ont décrit pour la première fois la cryoprécipitabilité réversible du sérum chez un patient atteint de myélome multiple en 1933.

Lerner a étudié la précipitation de ces immunoglobulines induite par le froid et, en 1947, Lerner et Watson ont employé pour la première fois le terme cryoglobulines.

Dans les années 1960, les études cliniques de Meltzer et Franklin ont permis de définir un syndrome distinct de purpura, d'arthralgie, d'asthénie et de maladie rénale (Triade de Meltzer), souvent dans le contexte d'un dépôt de complexes immuns ou d'une vascularite.

En 1966, Riethmüller et al. ont décrit sept patients présentant des cryoglobulines mixtes et de très faibles niveaux de complément C2, ce qui suggère une activation et une consommation du complément par la voie classique ⁴.

En 1974, Brouet et al ont popularisé un système qui classait les cryoglobulinémies en fonction des composants du cryoprécipité : type I, immunoglobulines monoclonales isolées ; type II, un composant monoclonal, habituellement l'immunoglobuline M (IgM), possédant une activité vers les immunoglobulines polyclonales, habituellement l'immunoglobuline G (IgG) ; et type III, immunoglobulines polyclonales de plus d'un isotype. Cette classification a fourni un cadre pour les corrélations cliniques ⁵.

En 1977 des chercheurs de la Massachusetts Medical Society ont revendiqué le rôle étiologique possible du virus de l'hépatite B dans la cryoglobulinémie essentielle ⁶.

En 1987 le traitement par interféron alpha a permis d'induire une amélioration clinique et immunologique chez des patients atteints de cryoglobulinémie mixte ⁷.

La découverte en 1989 du virus de l'hépatite C (VHC), rapidement reconnu comme la première cause de cryoglobulinémie ³.

Les études menées dans les années 1990 sur de grandes séries de patients atteints de CM ont définitivement éliminé le VHB comme agent causal dans la plupart des cas de CM ⁸.

En 2003, le traitement par Rituximab s'est avéré cliniquement efficace chez les patients atteints de cryoglobulinémie mixte, mais avec des rechutes au long terme⁹.

En 2005, l'IFN- α pégylé en association avec la Ribavirine sont proposés comme traitement de la CM liée au VHC¹⁰.

En 2010, le traitement combiné par Peg-IFN- α , ribavirine et rituximab (appelée PIRR) semble être bien tolérée et plus efficace¹¹.

L'administration des antiviraux à action directe dans le traitement des CM en 2015¹².

II. Définitions :

Le terme cryoglobulinémie désigne la présence dans le sérum d'une ou plusieurs immunoglobulines qui précipitent à des températures inférieures à 37°C et se redissolvent au réchauffement, Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines : les cryofibrinogènes et les agglutinines froides ^{2,8,13,14}.

Les cryoglobulines appartiennent au groupe de protéines appelées thermoprotéines. Ce groupe comporte les protéines plasmatiques et urinaires dont le comportement physicochimique est anormal à des températures supérieures à 37°C (appelées pyroprotéines) ou inférieures à 37°C (appelées cryoprotéines) ¹⁵.

Le terme vascularite cryoglobulinémique est utilisé pour décrire les patients présentant des symptômes liés à la présence de cryoglobulines, les principales cibles de cette vascularite des vaisseaux de petits calibres sont la peau, les articulations, les reins et les nerfs périphériques ³.

Dans la cryoglobulinémie de type I (ou cryoglobulinémie monoclonale pure), les immunoglobulines qui portent l'activité cryoglobuline sont monoclonales de type IgG ou IgM, (rarement IgA). Ce type de cryoglobulinémie est toujours liée à une hémopathie lymphoïde B le plus souvent maligne (un myélome multiple, maladie de Waldenström, les lymphomes B, les leucémies lymphoïdes chroniques) ou non maligne dans le cadre d'une gammapathie monoclonale de signification clinique.

Les cryoglobulinémies de type II et III sont appelées cryoglobulinémies mixtes car composées d'une immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales (type II), ou d'un mélange d'immunoglobulines polyclonales (type III, dans lesquelles il n'y a jamais de composant monoclonal) ¹⁶.

III. Epidémiologie des cryoglobulinémies :

Actuellement, les études épidémiologiques sur la prévalence de la cryoglobulinémie sont insuffisantes. L'incidence serait de 1:100 000 personnes avec un rapport femme/homme de 3:1¹⁷⁻²¹, toutefois, ces estimations peuvent être conservatrices, car la cryoglobulinémie est souvent sous-diagnostiquée et pourrait être plus répandue qu'on ne le pensait auparavant.

En général, la cryoglobulinémie semble être plus fréquente dans certaines régions du monde où l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est endémique, comme l'Europe du Sud, le Moyen-Orient et certaines parties de l'Asie. Des cryoglobulines ont été signalées chez une proportion significative de patients atteints d'infections chroniques ; 15-20% chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et 15-25% chez les patients atteints de connectivites. Après examen, >50% des personnes infectées par le VHC présentent des cryoglobulines circulantes, dont environ 5% présentent un syndrome cryoglobulinémique²²⁻²⁶.

A. Rôle du VHC :

La principale étiologie de la cryoglobulinémie mixte de type II et de type III est l'infection chronique par le VHC, qui représente (80-90%) des cas de cryoglobulinémie mixte²⁷.

Compte tenu de la large diffusion de l'infection par le VHC dans le monde, notamment dans les pays sous-développés, on peut s'attendre à une prévalence parallèle de la propagation du syndrome cryoglobulinémique (*Tableau I*). Selon les estimations de l'OMS publiées en 2022, environ 58 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VHC, avec une grande variabilité dans la répartition géographique^{28,29}.

Le Maroc est situé parmi la zone à endémicité intermédiaire du virus de l'hépatite C par l'OMS, malgré le fait que le nombre exact de sujets infectés soit inconnu car il n'existe pas de données épidémiologiques précises à grande échelle à ce sujet.

Au cours des 20 dernières années, les taux d'infection par le VHC dans les pays occidentaux ont diminué grâce à des transfusions sanguines plus sûres et à l'amélioration des conditions de santé ; néanmoins, l'augmentation de l'abus de drogues et l'immigration de

personnes en provenance de zones à forte distribution du virus posent un défi pour prévenir de nouvelles augmentations de ces taux.

En Europe du Nord, la prévalence globale est comprise entre (0,1%) et (0,5%). Dans l'Europe centrale, elle est intermédiaire, allant de (0,2%) aux Pays-Bas à (0,3%) en France, et dans le sud de l'Europe, dont l'Italie, la prévalence est de (2%)³⁰.

Tableau I: Prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients infectés par le VHC³¹.

Pays	Prévalence	Pays	Prévalence
France	56%	Inde	32%
Italie	55%	Kuwait	30%
Pologne	55%	Égypte	29%
Grèce	46%	Allemagne	28%
Chine	44%	États-Unis	19%
Espagne	43%	Royaume-Unis	19%
Japan	37%	Turquie	17%

La cryoglobulinémie peut être détectée dans tous les génotypes du VHC, sans prépondérance claire et particulière du génotype, elle est plus fréquente chez les femmes et chez celles qui ont une longue durée d'infection chronique par le VHC³². La présence d'un CM symptomatique et persistant est associée à un âge avancé, une plus longue durée d'infection par le VHC, un CM de type II et un taux sérique de CM plus élevé³³.

B. Rôle du VIH :

Le VIH induit la prolifération et la transformation des lymphocytes B en plus d'une augmentation de la synthèse des immunoglobulines. La réplication virale au sein des lymphocytes contribue à l'altération de leur fonction ou à leur transformation néoplasique, et alors à la synthèse d'immunoglobulines pathologiques comme les cryoglobulines.

Des cryoglobulines ont été rapportées chez une proportion significative de patients infectés par le VIH : (17 à 33%)¹⁷.

Selon les estimations de l'ONUSIDA, entre 33,9 et 43,8 millions de personnes étaient atteintes du VIH en 2021, avec 1,5 million nouveaux cas par an. La prévalence du VIH est particulièrement élevée en Afrique subsaharienne, où environ 25 millions de personnes vivent avec le virus³⁴.

Selon le ministère de la Santé, le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le Maroc est estimé à environ 23 000. La prévalence du VIH reste relativement faible au Maroc, avec une estimation de (0,15%) de la population adulte vivant avec le virus³⁵.

C. Maladies lymphoprolifératives :

Une étude menée par Galli et al. sur 175 patients atteints de cryoglobulinémies a montré que (7 %) des cryoglobulinémies étaient associées à des troubles lymphoprolifératifs³⁶.

D. Maladies auto-immunes :

Le syndrome de Sjögren (SS), le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR), le syndrome des antiphospholipides, la maladie de Behçet, et les maladies mixtes des tissus conjonctifs sont souvent trouvés en association avec CM³⁷.

Argyropoulou et al. ont décrit une cryoglobulinémie en association avec un syndrome de Sjögren chez (10.6%) des patients, dont (6,5%) remplissaient les critères de classification de la vascularite cryoglobulinémique³⁸. Selon la société marocaine de rhumatologie, le SS touche entre 0,2 et 0,4 % de la population et concerne essentiellement les femmes dans une proportion de 9 femmes atteintes pour un homme, soit plus de 60 000 femmes au Maroc^{39,40}.

Dans une autre étude menée par Galli et al. environ (11%) des patients atteints de LES présentaient une cryoglobulinémie ³⁶. Selon l'Association Marocaine des Maladies Auto-immunes et Systémiques, le LES affecterait plus de 5 millions de personnes dans le monde et au moins entre 15 à 20 000 au Maroc ⁴¹.

IV. Physiopathologie :

La CM est une maladie complexe avec un large spectre de manifestations cliniques représentant une interaction entre les troubles auto-immuns, les troubles médiés par les complexes immunitaires et les processus lymphoprolifératifs. Il est maintenant clair que le VHC joue un rôle central dans l'étiopathogénie de la CM ⁸.

A. Génération des cryoglobulines :

L'étiopathogénie reste mal connue, l'hypothèse principale suggère que l'émergence des cryoglobulines est initiée par un processus de sélection clonale progressive dans lequel les lymphocytes B sont stimulés par des infections, des néoplasmes ou des maladies auto-immunes pour produire des immunoglobulines (initialement oligoclonales) dans un contexte de susceptibilité génétique individuelle ¹.

La pathogénie de la cryoglobulinémie dépend d'une interaction, qui n'est que partiellement comprise, entre une prédisposition de l'hôte ⁴² et des déclencheurs environnementaux, ce qui entraîne des fonctions aberrantes des lymphocytes B ⁴³. Dans ce modèle, les réponses cryoglobulinémiques pathogènes dépendent de plusieurs facteurs, notamment la lymphoprolifération et/ou la stimulation immunitaire chronique, entraînant la production de cryoglobulines monoclonales, oligoclonales ou polyclonales, et la précipitation de complexes immuns suite à la liaison entre les cryoglobulines et leurs antigènes cibles en conjonction avec une clairance insuffisante et/ou défectueuse des complexes immuns cryoglobuline-antigène cible, qui s'accumulent dans tout l'organisme et sont les médiateurs de la maladie ⁴⁴.

Les cryoglobulinémies de types I et II sont le résultat de l'expansion monoclonale d'un seul clone qui peut être manifestement malin (myélome multiple), couvant (les lymphomes

plasmacytoïdes, la macroglobulinémie de Waldenström) ou indolent (comme dans la GMSI). En revanche, l'expansion des lymphocytes B est polyclonale dans les CG de type III³¹.

Les mécanismes physiopathologiques ont été mieux étudiés dans le cadre des cryoglobulinémies dues au VHC, ce virus est capable d'infecter de façon concomitante les lymphocytes B et les hépatocytes en raison de l'expression commune du récepteur d'entrée du VHC CD81 sur la membrane plasmique des deux types de cellules (**Figure 1**)⁴⁵⁻⁴⁸. La réplication active du VHC a été démontrée dans les lymphocytes B CD19-positives⁴⁹; l'ARN du VHC et les protéines NS3 centrales et non structurales du VHC peuvent être détectés dans les cellules mononucléaires du sang périphérique CD19-positives, mais pas dans les cellules CD19-négatives^{49,50}. La réplication du VHC a également été décrite dans les monocytes, les cellules dendritiques périphériques et les macrophages^{51,52}.

La prolifération des lymphocytes B est un mécanisme important dans la pathogenèse de la cryoglobulinémie et de la vascularite cryoglobulinique⁵³⁻⁵⁵. Un processus en plusieurs étapes permet de passer d'une simple altération sérologique (cryoglobulinémie) à des manifestations cliniques (vascularite cryoglobulinique) et finalement à une lymphoprolifération B maligne manifeste (comme le lymphome non hodgkinien). La découverte de l'affinité de l'enveloppe du VHC pour une protéine transmembranaire, CD81, a constitué une pierre angulaire dans la compréhension des mécanismes de la lymphoprolifération induite par le VHC⁵⁶. À la surface des lymphocytes B, CD81 crée un complexe multiprotéique avec CD21 et CD19. Lorsqu'il est activé par la liaison de l'enveloppe du VHC, ce complexe multiprotéique régule l'expansion polyclonale des lymphocytes B. En outre, les lymphocytes B sont stimulés par la liaison d'un antigène au récepteur des lymphocytes B (BCR), entraînant une expansion polyclonale^{57,58}.

Bien que des études *in vitro* aient montré que des anticorps anti-VHC spécifiques peuvent stimuler le BCR des lymphocytes B, il semble que l'activation de CD81 par la protéine d'enveloppe du VHC induit la prolifération des lymphocytes B naïves indépendamment de la stimulation du BCR. L'activation par CD81 des lymphocytes B naïves (CD27-positives), suivie d'une différenciation en cellules mémoires productrices d'auto-anticorps, pourrait jouer un rôle dans le développement des troubles lymphoprolifératifs. De plus, la stimulation antigénique chronique peut conduire à la surexpression des lymphocytes B (favorisant certains clones) et

soutenir les mécanismes de dysrégulation immunitaire qui conduisent au développement d'une cryoglobulinémie mixte et finalement à la transformation maligne parfois observée chez les patients infectés chroniquement par le VHC ⁵⁸⁻⁶².

En plus de l'induction de la prolifération des lymphocytes B et de la réduction du seuil d'activation des lymphocytes B, l'infection par le VHC peut entraîner une transformation des lymphocytes B. Les patients infectés par le VHC ont des populations clonales de lymphocytes B qui sont principalement des lymphocytes B mémoire producteurs d'IgM, qui expriment des gènes d'immunoglobuline légèrement hypermutés ⁴¹⁻⁴⁵. Un grand nombre des mêmes idiotypes d'immunoglobulines et des réarrangements de séquences génétiques restreintes sont observés dans le lymphome non hodgkinien positif au VHC et dans la vascularite cryoglobulinémique, ce qui suggère une physiopathologie commune. De plus, des études émergentes concernant la pathogenèse des lymphomes associés au VHC ont révélé des preuves que le VHC pourrait avoir un potentiel mutagène. Les lymphocytes B exposées au VHC *in vitro* présentaient un nombre de mutations jusqu'à dix fois plus élevé dans le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines et dans d'autres sites. De plus, une augmentation des mutations est observée dans les lymphomes associés au VHC par rapport aux lymphomes négatifs pour le VHC ⁵⁵. Parmi les mutations génétiques, la translocation t(14;18) du gène antiapoptotique BCL2 (qui code pour le régulateur de l'apoptose BCL2) est le réarrangement chromosomique le plus fréquent dans les cancers lymphoïdes, en particulier le lymphome folliculaire, un sous-type de lymphome non hodgkinien. Parmi les patients atteints d'une infection chronique par le VHC, 35 % présentent des signes de translocation du réarrangement chromosomique commun t(14;18) dans leurs cellules mononucléaires périphériques ⁵⁴. Cette translocation génétique dépendante du VHC empêche les lymphocytes B de subir l'apoptose, entraînant lymphoprolifération monotypique oligoclonale ⁶³.

En comparaison avec la cryoglobulinémie liée au VHC, les données sur les mécanismes pathogéniques qui sous-tendent le développement de la cryoglobulinémie mixte dans le contexte d'autres troubles (infectieux ou auto-immuns) sont rares.

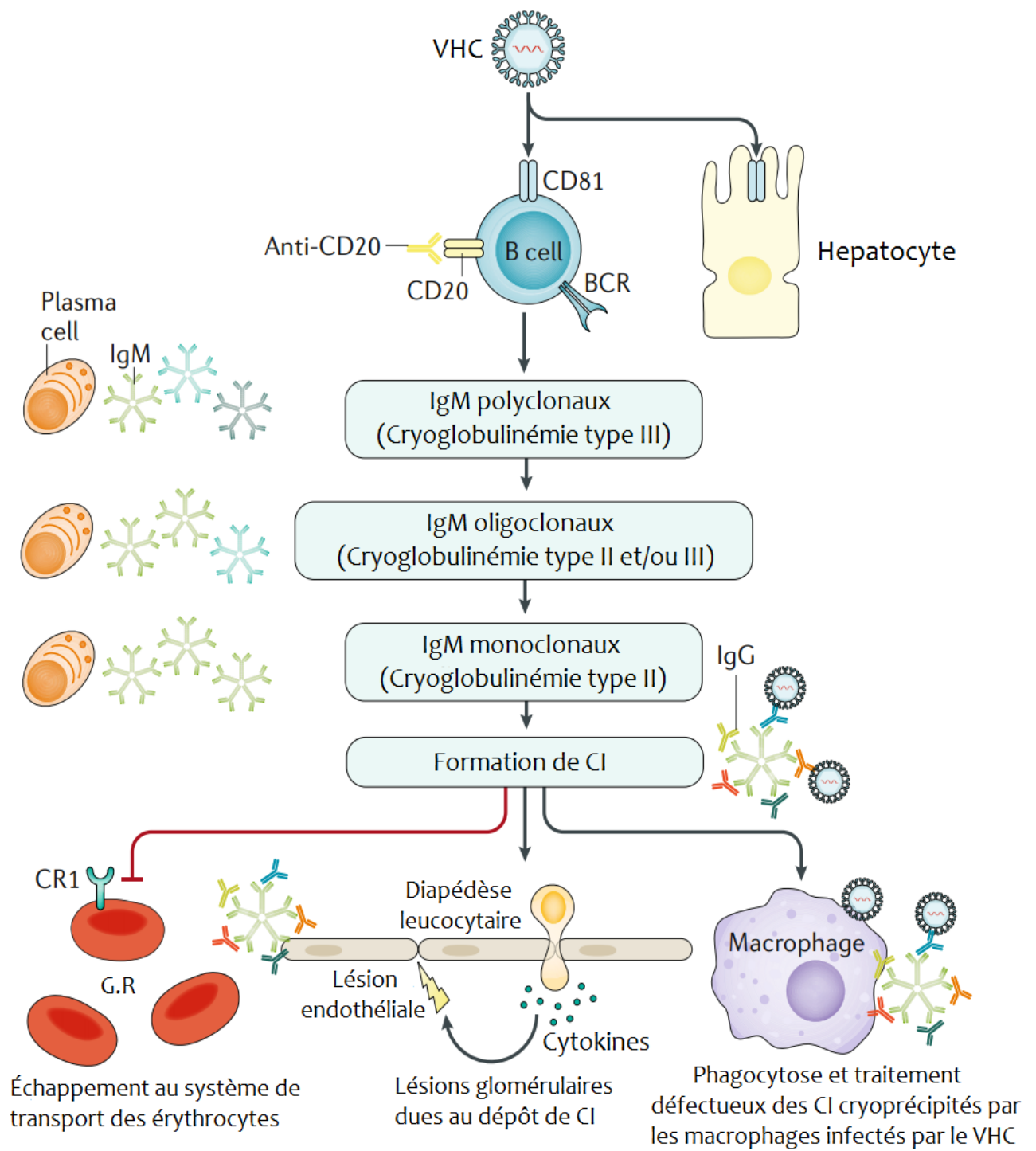


Figure 1: Les mécanismes de la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC⁴⁴.

Certains chercheurs ont établi que la présence anormale de grands complexes immuns dans les CM peut être due soit à la réduction de l'absorption des immunoglobulines par le système réticulo-endothélial, soit à la production excessive d'immunoglobulines par les lymphocytes B. Ils ont donc analysé les variantes alléliques des gènes du récepteur Fc γ de faible affinité (Fc γ R) et du promoteur BAFF. En effet, les Fc γ R de faible affinité médient la clairance des cryoglobulines circulantes, tandis que le BAFF, un membre de la famille du facteur de nécrose tumorale- α , régule la sécrétion d'immunoglobulines ainsi que la différenciation et la survie des lymphocytes B. De cette étude, aucune différence significative n'est apparue dans la distribution des génotypes Fc γ R, alors qu'une plus grande prévalence de l'homozygotie de l'allèle T du promoteur BAFF a été observée chez les patients atteints de vascularite cryoglobulinémique que chez les patients infectés par le VHC sans syndrome cryoglobulinémique. Il a été observé que l'allèle T est associé à des taux sériques élevés de BAFF et à la présence d'une vascularite cryoglobulinémique ⁶⁴.

Les études génétiques chez les patients atteints de cryoglobulinémie sont rares et se sont concentrées sur l'analyse de la susceptibilité associée aux allèles HLA (DRB1*11 et groupes sérologiques DR2, DR3, DR5 et DR6) ⁶⁵. Des études récentes ont identifié des associations avec des gènes non HLA, notamment NOTCH4 sur le chromosome 6 ⁶⁶, les gènes qui codent pour les récepteurs Ig-like des cellules tueuses (KIR) sur le chromosome 19 ⁶⁷, ou des gènes tels que IFNL3, SERPINE ou ARNTL ⁶⁸.

En résumé, une stimulation chronique infectieuse (le plus souvent liée au VHC) des lymphocytes B représente le mécanisme pathogénique le plus étudié pour la vascularite cryoglobulinémique. Le mécanisme de développement de la cryoglobulinémie liée au VHC repose sur : la synthèse d'IgM ayant une activité de facteur rhumatoïde et la formation subséquente d'immunocomplexes cryoprécipitables ; la cinétique de clairance anormale avec dépôt tissulaire de ces complexes immuns combinée à une clairance inefficace de la cryoglobuline par les monocytes et/ou les macrophages (qui sont impliqués dans la perpétuation des dommages glomérulaires) ; et un trouble lymphoprolifératif sous-jacent subclinique (*Figure 2*).

B. Précipitation des cryoglobulines :

Le mécanisme de cryoprécipitation n'est pas clair, mais dépend de nombreux paramètres, notamment le pH, la force ionique et la température, ainsi que la charge électrique, qui est régie par les séquences d'acides aminés et les fragments de sucre contenus dans l'immunoglobuline. Une plus grande quantité d'acides aminés hydrophobes que la tyrosine et les résidus sialiques a été impliquée comme un facteur déterminant majeur. Une réduction des résidus d'acide sialique et de galactose dans la région Fc diminue potentiellement la solubilité à des températures plus basses (*Tableau II*)⁶⁹.

La précipitation des cryoglobulines de type I peut être considérée comme un phénomène classique de solubilité/insolubilité dérivé d'interactions favorables/défavorables entre la CG et le solvant à des températures réduites⁷⁰. L'agrégation peut se produire pour des raisons électrostatiques impliquant une altération de la glycosylation⁷¹. La persistance de la stimulation immunitaire peut induire la production d'immunoglobulines désialylées circulantes qui représentent un sous-produit normal de la stimulation accrue des lymphocytes B⁷². La réduction/absence des résidus d'acide sialique dans les molécules d'Ig génère de nouvelles séquences épitopiques qui sont exposées, déclenchant une réponse immunitaire ; les complexes immuns qui en résultent peuvent acquérir la capacité de précipiter⁷³. Dans des conditions normales, l'élimination des CG est médiée par des récepteurs hépatocellulaires spécifiques pour les glycoprotéines désialylées. C'est pourquoi les troubles hépatiques sont généralement associés à une augmentation significative des taux de cryoglobulines sériques⁷².

La précipitation des cryoglobulines de type I est caractérisée par des séquences d'acides aminés spécifiques produisant un changement structurel et une auto-agrégation au niveau de la structure quaternaire de la protéine qui commence par une phase lente (phase de latence) de petits agrégats d'Ig monoclonales, suivie d'une agrégation rapide et étendue due à une combinaison de faibles interactions non ioniques et hydrophobes aboutissant à la précipitation⁷³. En analysant la structure des cryoglobulines de type IgG, il a été démontré que des précipités amorphes, gélatineux et/ou cristallins peuvent être produits⁷⁴. Les facteurs physiques et chimiques qui déterminent la précipitation des cryoglobulines monoclonales se retrouvent également dans les CM, à l'exception de l'absence de phase de latence. La précipitation dans les

CM consiste en une augmentation rapide et progressive de la taille des précipités d'IgG-IgM à basse température, présentant des propriétés biologiques typiques des complexes immuns, comme la capacité d'activer le système du complément ⁷⁵.

Les cryoglobulines de type II et III (présents dans les CM) sont composées d'IgG polyclonaux, d'auto-antigènes et d'IgM mono ou polyclonaux, respectivement ; l'IgM présente une activité de facteur rhumatoïde (FR) ⁴⁴.

Le mécanisme de précipitation des cryoglobulines mixtes combine la formation de complexes immuns et la précipitation dans les vaisseaux de petite et moyenne taille. Ces complexes immuns sont formés par l'association d'Ig à activité FR, plus souvent des IgM monoclonales et des IgG polyclonales. Pour les cryoglobulines mixtes, la taille des complexes immuns dépend de la température, avec une plus grande quantité d'IgG liée aux IgM en dessous de 15 °C et une augmentation de la taille des complexes immuns ⁷⁶. Comme pour les agrégats de cryoglobulines monoclonales, la précipitation des complexes immuns est inhibée par une augmentation de la force ionique et un pH extrême ⁷⁷. Ceci suggère la formation d'un ou de quelques contacts électrostatiques entre IgM et IgG, permettant l'augmentation de la taille des complexes immuns. L'insolubilité à froid des cryoglobulines mixtes est due à l'insolubilité des complexes FR plutôt qu'à la formation d'un réseau étendu ⁷⁶. La formation de complexes immuns n'est pas suffisante pour expliquer la précipitabilité à froid des cryoglobulines mixtes. Comme pour les cryoglobulines de type I, les Ig impliquées dans les complexes immuns de cryoglobulines mixtes doivent avoir des propriétés de précipitation à froid. Ceci est lié aux IgM FR plutôt qu'aux IgG associées. Ces IgM se lient préférentiellement aux IgG1, moins aux IgG2 et IgG4, et pas aux sous-classes d'IgG3 ^{68,77}. La prédominance des IgM Kappa est décrite notamment pour les Ig à activité FR. L'utilisation préférentielle d'une région V peu commune, le sous-groupe VkIII et le sous-groupe VkIIIb des gènes de la chaîne légère des IgM kappa monoclonales humaines, a été documentée par des analyses de séquences de cryoglobulines et de FR d'origine différente (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren). La spécificité FR des cryoglobulines monoclonales est acquise par hypermutation somatique de clones de lymphocytes B malignes ou non malignes et l'idiotype croisé majeur WA sur les IgM FR est décrit dans 60% des cryoglobulines mixtes. Ces IgM, synthétisées par les clones de

lymphocytes B WA, sont clairement impliquées dans la cryoprécipitabilité des IgM et la pathogénicité des CG ⁶⁸.

Tableau II: Les facteurs physico-chimiques influençant la précipitation

31,78.

Les facteurs influençant la précipitation	
La température	Certaines cryoglobulines précipitent à des températures élevées, (>30°C), ce qui peut expliquer en partie la survenue de purpura puisque la température de la peau est fréquemment à + 28 °C
La force ionique	In vitro, une diminution modérée de la force ionique du milieu a augmenté la précipitation de certaines cryoglobulines. Par conséquent, l'hyponatrémie peut effectivement être un facteur de risque de précipitations.
La concentration en cryoglobuline	Plus la concentration en cryoglobuline est élevée, plus la température de précipitation est élevée. La filtration glomérulaire au niveau rénal concentre les protéines dans le sang, ce qui entraîne probablement une précipitation locale.
La concentration en ions du milieu	Certaines cryoglobulines précipitent seulement en présence d'une concentration définie en calcium. D'autres ions, cobalt, manganèse, baryum, influencent la précipitation des cryoglobulines.
Le pH	La protonation et la déprotonation des résidus d'acides aminés peuvent modifier les interactions électrostatiques qui pourraient être impliquées dans les mécanismes de précipitation.

C. Mécanisme des lésions tissulaires :

Deux mécanismes majeurs interviennent à des degrés divers dans les différents types de cryoglobulinémies : la précipitation de la cryoglobuline dans la microcirculation et l'inflammation des vaisseaux sanguins médiée par le complexe immun. L'occlusion vasculaire est plus fréquente dans la cryoglobulinémie de type I, qui s'accompagne généralement de concentrations élevées de cryoglobuline, et peut être associée à un syndrome d'hyperviscosité et à la nécrose acrale induite par le froid. La vascularite médiée par le complexe immun est plus fréquente dans les cryoglobulinémies mixtes, en particulier de type II, dans lesquelles le composant IgM monoclonal génère de grands complexes immuns avec des IgG et des fractions du complément, en particulier le C1q. Le C1q peut se lier aux récepteurs des cellules endothéliales, ce qui facilite le dépôt de complexes immuns et l'inflammation vasculaire qui en résulte ⁷⁹.

Dans la cryoglobulinémie mixte associée au VHC, l'apparition de complexes immuns formés par des particules circulantes du VHC, des IgG polyclonales anti-VHC et des IgM monoclonales avec activité FR est soutenue par un clone permanent de cellules B déclenché par l'infection chronique par le VHC. Ces complexes immuns cryoprécipitables sont connus pour échapper au système de transport des érythrocytes en raison de la présence d'IgM clonale. La présence d'IgM dans les complexes immuns cryoprécipitables les rend capables d'induire l'activation et la consommation du complément mais incapables d'incorporer les fragments du complément, y compris le C3b (un composant du complément, qui favorise la liaison des complexes immuns au récepteur 1 du complément érythrocytaire (CR1)) ⁸⁰. Ces complexes immuns restent libres de circuler dans le sang, non seulement parce qu'ils échappent au système de transport des érythrocytes, mais aussi parce que les macrophages hépatiques et spléniques sont incapables de traiter les complexes immuns en raison des anomalies de la biogenèse des enzymes lysosomales induites par le VHC. De plus, cette anomalie a été clairement démontrée dans les monocytes circulants ⁸¹. Il est intéressant de noter que l'étude d'échantillons de tissus rénaux par microscopie électronique a révélé la présence de monocytes contenant des cryoglobulines englobées ⁸², toutefois, le rôle exact de ces cellules n'est pas clair.

Dans la néphrite cryoglobulinémique, on observe un afflux de phagocytes dans le glomérule. Les phagocytes tentent d'éliminer les cryoglobulines déposées ; cependant, ils ne sont pas capables de traiter les cryoglobulines phagocytées, et le piégeage des cryoglobulines reflète probablement une clairance inefficace des cryoglobulines ⁸¹. Ce mécanisme perpétue potentiellement les dommages glomérulaires, comme le montre une étude utilisant un modèle murin de glomérulonéphrite membranoproliférative cryoglobulinémique dans laquelle l'ablation des macrophages a conféré une protection contre l'expansion de la matrice mésangiale et l'accumulation de collagène (marqueurs de la néphrite) sans affecter l'élimination de la cryoglobuline. Ce modèle expérimental suggère que le recrutement des macrophages dans les glomérules joue un rôle essentiel dans la progression des lésions rénales au lieu de nettoyer les cryoglobulines des glomérules ; l'afflux de macrophages, l'infiltration des vaisseaux et la diapédèse sont liés à l'amplification des lésions après le dépôt de complexes immuns.⁸³ L'altération des enzymes lysosomales des monocytes (peut-être associée à l'infection par le VHC), notamment la libération extracellulaire de pro-cathepsine D ⁸¹, et/ou la libération de motifs moléculaires associés au danger (DAMP) par les cellules résidentes lésées pourraient réduire la fonction innée des macrophages qui consiste à éliminer les complexes immuns par l'intermédiaire des récepteurs gamma du fragment cristallisable de l'immunoglobuline (Fc) ⁸³. L'expansion de la matrice mésangiale et la prolifération des cellules glomérulaires peuvent être soutenues par l'activation extracellulaire de la pro-cathepsine D libérée ou par les cytokines pro-inflammatoires libérées par les macrophages activés par les DAMP ⁸¹. En plus de la voie classique de dépôt des complexes immuns, les IgM clonales ont une forte affinité pour les composants de la matrice glomérulaire, y compris la fibronectine, ce qui ouvre la possibilité d'un mécanisme de liaison "in situ " des complexes immuns aux composants du rein ⁸⁴.

Le rôle pathogène des cryoglobulines dans l'induction de la vascularite est donc lié à la fois au recrutement de leucocytes dans les vaisseaux et au dépôt de complexes immuns, avec activation du système du complément et lésion microvasculaire. Le faible niveau de complément 4 (C4), une caractéristique diagnostique de la vascularite cryoglobulinique, est lié à la fois à l'activation du système du complément avec la liaison du C4 aux complexes immuns et aux polymorphismes génétiques du C4 chez ces patients ⁸⁵.

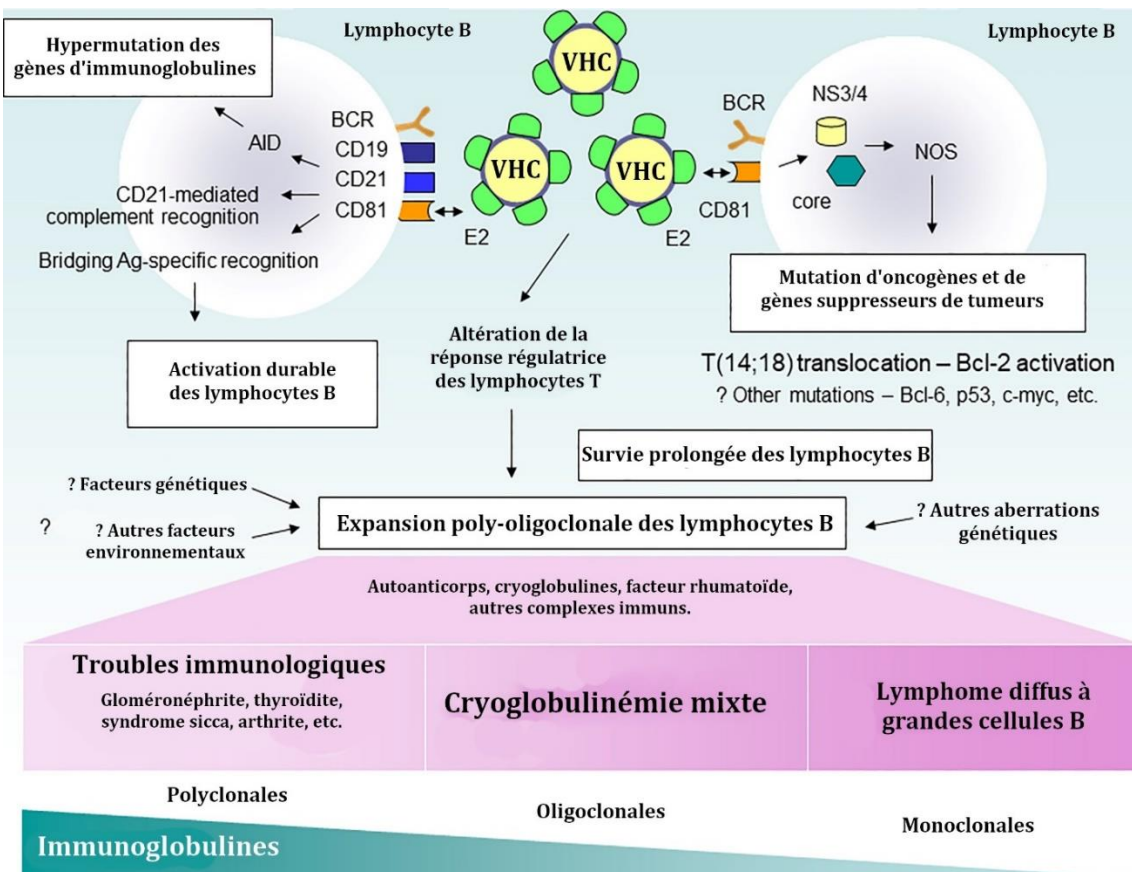


Figure 2: Pathogenèse de la cryoglobulinémie induite par le VHC ⁸⁶.

En comparaison avec la cryoglobulinémie liée au VHC, les données sur les mécanismes pathogéniques qui sous-tendent les mécanismes lésionnels dans la cryoglobulinémie mixte dans le contexte d'autres troubles (infectieux ou auto-immuns) sont rares. Les symptômes observés peuvent être liés à un dépôt intravasculaire de la cryoglobuline (hypothèse confirmée par des études anatomiques), cette cryoprécipitation de l'Ig monoclonale étant favorisée par l'hyperviscosité et le froid et responsable secondairement d'une obstruction mécanique des vaisseaux avec une ischémie en aval. Si le rôle du froid est évident lorsqu'il s'agit des vaisseaux superficiels, les dépôts observés dans les vaisseaux de viscères profonds protégés des variations thermiques (mésentère, rein), démontrent que le froid n'est pas le seul facteur intervenant dans ce dépôt intravasculaire de la cryoglobuline. Le rôle de l'ultrafiltration dans le rein (qui augmente la concentration en protéines et la viscosité sanguine) et des modifications de la microcirculation, jouent peut-être aussi un rôle important (*Figure 3*) ⁸⁷.

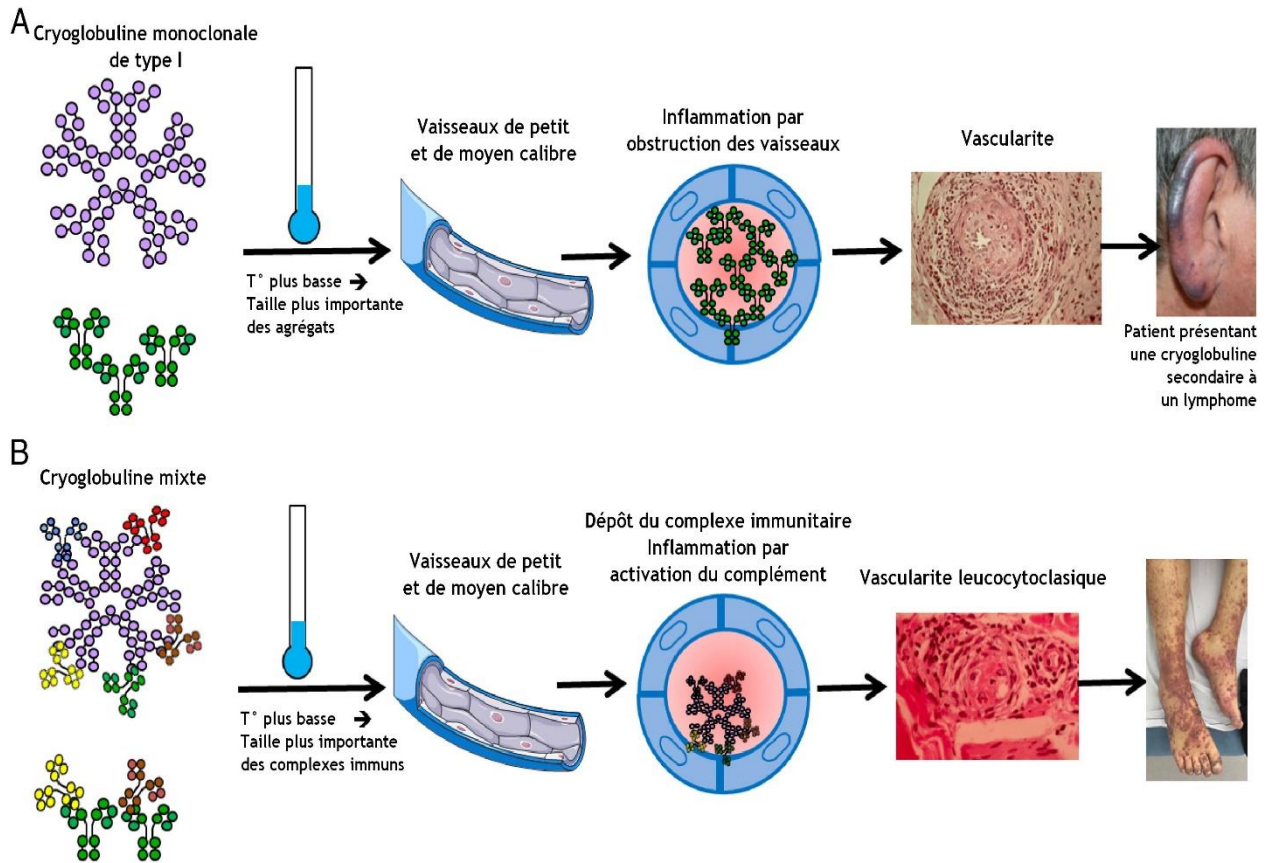


Figure 3: Mécanismes pathologiques des cryoglobulinémies de type I et des CM ⁶⁸.

V. Manifestations cliniques :

La détection de cryoglobulines dans des populations classées comme témoins "sains" a été signalée, à l'inverse, certains patients présentent un syndrome cryoglobulinémique typique mais sans cryoglobulines sériques, normalement la marque de la maladie. Il peut s'agir d'un phénomène transitoire dû au pourcentage variable de complexes immuns cryoprécipitables dans le sérum au moment du prélèvement ; des déterminations répétées de la cryoglobuline sont donc nécessaires pour diagnostiquer correctement ces patients. Le développement des symptômes dépend de l'âge, de la maladie sous-jacente (l'infection par le VHC par exemple) et des caractéristiques des cryoglobulines ⁸⁸.

La CM est généralement systémique chez la plupart des patients. La vascularite systémique est la présentation clinique syndromique la plus courante, décrite pour la première fois par Meltzer en 1966 et caractérisée par la triade purpura, arthralgie et faiblesse (triade de Meltzer). Comme toute autre vascularite des petits/moyens vaisseaux, elle se caractérise par le développement d'une atteinte générale importante accompagnée d'un purpura cutané, et par l'atteinte d'organes internes tels que le rein et le système nerveux périphérique. Plus rarement, la CM peut se présenter sous la forme d'un syndrome d'hyperviscosité, dont la triade de symptômes la plus fréquente est l'hémorragie muqueuse, les manifestations neurologiques et les troubles visuels ⁸⁹.

Le diagnostic de la vascularite cryoglobulinémique repose principalement sur la mise en évidence en laboratoire d'une cryoglobulinémie sérique associée à des signes et symptômes cliniques caractéristiques.

La CM présente une progression lente avec des périodes d'exacerbation et de rémission et de rares poussées aiguës ⁸.

A. Les signes généraux :

Les exacerbations de la cryoglobulinémie sont généralement accompagnées de symptômes généraux tels que la fièvre et/ou les frissons, mais surtout une asthénie qui est présente dans près de 80% des cas ¹.

B. Manifestations cutanées et muqueuses :

Les manifestations cutanées qui devraient faire évoquer une cryoglobulinémie sont nombreuses et polymorphes. Certaines témoignent d'une vasculopathie thrombosante (cryoglobulines type I) ou d'une vascularite inflammatoire (cryoglobulines mixtes type II et III) (*Fig. 4*), même s'il existe un chevauchement entre les présentations cliniques des cryoglobulines monoclonales ou mixtes ⁶⁸.

Elles sont les plus fréquentes, et souvent révélatrices, soit liées à l'hyperviscosité ou au dépôts intravasculaires de complexes immuns ¹.



Figure 4: Les principales manifestations cutanées de la maladie cryoglobulinémique
1,8,44.

1. Purpura vasculaire :

Le purpura cutané est la manifestation la plus courante de la CM (74%). La présentation typique consiste en de multiples petites lésions pétéchiales sur les jambes, qui peuvent s'étendre à la région abdominale et, moins souvent, aux membres supérieurs et au thorax (**Figure 4; 3C**). Le purpura isolé est souvent de bon pronostic et les patients se rétablissent généralement spontanément (**Figure 4; Panneau1**), souvent en moins d'une semaine, laissant des taches cutanées décolorées formées par les dépôts d'hémosidérine (**Figure 4; 1E**), bien que les épisodes récurrents soient fréquents. Il convient d'interroger les patients sur l'exercice physique et l'épilation comme facteurs déclenchants possibles. Le pronostic s'aggrave nettement lorsque des ulcères cutanés se développent en raison de la coalescence de grandes lésions purpuriques (généralement autour des malléoles), ou plus rarement en raison du développement d'une ischémie digitale, car elle est associée à un risque élevé d'infection, de septicémie et de décès^{1,90}.

Ce purpura vasculaire peut exister selon plusieurs variétés sémiologiques, un purpura palpable, siégeant surtout aux membres inférieurs, mais pouvant remonter sur l'abdomen qui correspond sur le plan anatomopathologique à une vascularite leucocytoclasique (**Figure 4; 3D**) caractéristique des cryoglobulinémies mixtes, ou un purpura pétéchial monomorphe, parfois palpable, surtout estival lorsqu'il fait chaud, ou même en carte de géographie, rarement palpable, le plus souvent plan, à centre foncé et à bords irréguliers, volontiers à évolution nécrotique, déclenché par le froid ou par les variations rapides de température, caractéristique des cryoglobulinémies de type I (qu'on peut voir rarement dans les cryoglobulinémies type II avec un fort composant monoclonal).

Histologiquement, on retrouve des thromboses intravasculaires favorisé par l'orthostatisme, également apanage des cryoglobulinémies mixtes. Une hyperpigmentation maculeuse pétéchiale en tête d'épingle des membres inférieurs de couleur ocre (dermite ocre), témoin d'une poussée de purpura vasculaire antérieur, et peut être le signe révélateur d'une cryoglobulinémie^{27,91,92}.

2. Ulcère cutané :

Le purpura peut prendre un aspect ulcéro-nécrotique, la survenue de cet ulcère est moins fréquente (34%). Il est typiquement péri-malléolaire ou au niveau de la jambe. Les ulcères de la vascularite cryoglobulinémique sont caractéristiques. Ils sont douloureux et bilatéraux, présentent un lit fibrineux ou nécrotique, et ont des bords bien circonscrits entourés de peau purpurique et pigmentée (*Figure 4; 2D*), ils peuvent être associés à une vascularite artérielle des vaisseaux musculaires ou à des thrombus vaso-occlusifs sous-jacents, typiques ou hyalinisés comme ceux observés dans la cryoglobulinémie de type I, et peuvent coexister avec la vascularite⁹³.

3. Syndrome de Raynaud :

Le syndrome de Raynaud dans la CM affecte les mains, les pieds, les lèvres, les lobes d'oreille et le nez, il est plus fréquent dans les cryoglobulinémies de type I. Lorsqu'il est grave, il peut entraîner une nécrose et une gangrène digitale, d'où la nécessité de maintenir les extrémités chaudes (*Figure 4; 3E*)⁶⁹.

Afin de différencier le syndrome de Raynaud de la maladie de Raynaud une capillaroscopie péri-unguéale peut être proposée. C'est une visualisation directe des capillaires sanguins à l'aide d'un microscope optique par transillumination de l'épiderme cutané. Une capillaroscopie normale ou proche de la normale évoque la maladie de Raynaud.

4. Autres manifestations cutanées :

Les autres manifestations cutanées de la VasCryo sont l'urticaire, les pétéchies, les œdèmes des jambes, les nodules, les plaques, le livedo racemosa, la cyanose acrale et la gangrène digitale (*Figure 4; 3A*)⁹³.

L'urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique non prurigineuse d'allure chronique avec des plaques qui restent inchangées pendant plus de 24 heures. Le déclencheur est l'exposition au froid. L'éruption peut être provoquée en plaçant un glaçon sur l'avant-bras².

L'acrocyanose est moins fréquente, est se voit généralement chez les patients avec une cryoglobuline de type I.

Le livedo reticularis majoré par le froid indique généralement une atteinte des vaisseaux de moyen calibre ³¹.

C. Manifestations musculo-squelettiques :

Des manifestations, telles que des arthralgies et des myalgies, sont fréquentes chez les patients atteints de cryoglobulinémie mixte. Chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type III, les métacarpo-phalanges, les phalanges proximales, les genoux et les chevilles sont fréquemment touchés. Ces lésions sont souvent exacerbées par l'exposition au froid. Les troubles musculo-squelettiques accompagnent rarement les cryoglobulinémies de type I ⁴³.

1. Arthralgies et arthrite :

Les arthralgies sont de type inflammatoire, elles touchent les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement coudes et chevilles, elles sont bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Dans les cryoglobulinémies mixtes, les facteurs rhumatoïdes sont généralement positifs, tandis que les anti-CCP (anticorps antipeptide citrique citrulline) sont négatifs.

Les arthrites vraies et/ou l'atteinte rachidienne sont également observées mais elles sont plus rares et ne sont pas destructrices ^{2,31,94}.

2. Myalgies / Fibromyalgie :

Le syndrome fibromyalgique a été examinée chez des patients atteints de cryoglobulinémie induite par le VHC et s'est avérée fortement accrue en cas de cirrhose non liée au VHC. En particulier, la fatigue, qui est un trait cardinal du SF, est un signe clinique caractéristique des patients infectés par le VHC ².

3. Autres manifestations moins fréquentes :

Rarement, les patients présentent des douleurs osseuses diffuses, persistantes, parfois pulsatiles. Des cas d'ostéosclérose ont été décrits. Chez ces patients, on observe à la radiographie une sclérose de l'os cortical et un épaississement des surfaces périostées des os longs ⁹⁵.

D. Manifestations rénales :

Les manifestations rénales peuvent compliquer les 3 types de cryoglobulinémies, mais elles sont le plus souvent associées aux cryoglobulinémies de type II. Chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type I, l'atteinte rénale est présente dans environ 25 % des cas. Ces cryoglobulinémies monoclonales sont le plus souvent de type IgG (plus rarement IgM ou IgA). L'atteinte glomérulaire est exceptionnelle dans des cryoglobulinémies de type III, elle prend le plus souvent la forme d'une glomérulonéphrite mésangiale ou proliférative segmentaire, cliniquement pauci symptomatique (protéinurie isolée) ^{82,96}.

Environ 20 à 30 % des patients atteints de la CM peuvent présenter un certain degré d'atteinte rénale au moment du diagnostic. L'atteinte est indolente dans la moitié des cas, avec une protéinurie, une hématurie microscopique et une insuffisance rénale. L'hypertension est presque invariablement présente. Les syndromes néphrotiques (21%) ou néphritiques (14%) sont moins fréquents. 10-15% peuvent aboutir à une insuffisance rénale chronique. La biopsie rénale reste indispensable pour confirmer le diagnostic d'atteinte rénale. Histologiquement, elle prend presque toujours la forme d'une glomérulonéphrite membranoproliférative de type I avec un degré variable d'atteinte interstitielle et vasculaire, plus rarement une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire ou une glomérulonéphrite membranoproliférative focale ⁹⁷. Les cryoglobulines de type II, la présence d'un composant monoclonal IgG kappa et la coexistence d'un diabète sucré ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale ^{8,13,98}.

La GNMP de type I est le modèle de lésion glomérulaire le plus courant. La GNMP de type I est caractérisée par une prolifération endocapillaire globale diffuse, avec une accentuation lobulaire, une expansion de la matrice mésangiale, un gonflement des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et un épaissement de la paroi des capillaires glomérulaires ⁹⁷.

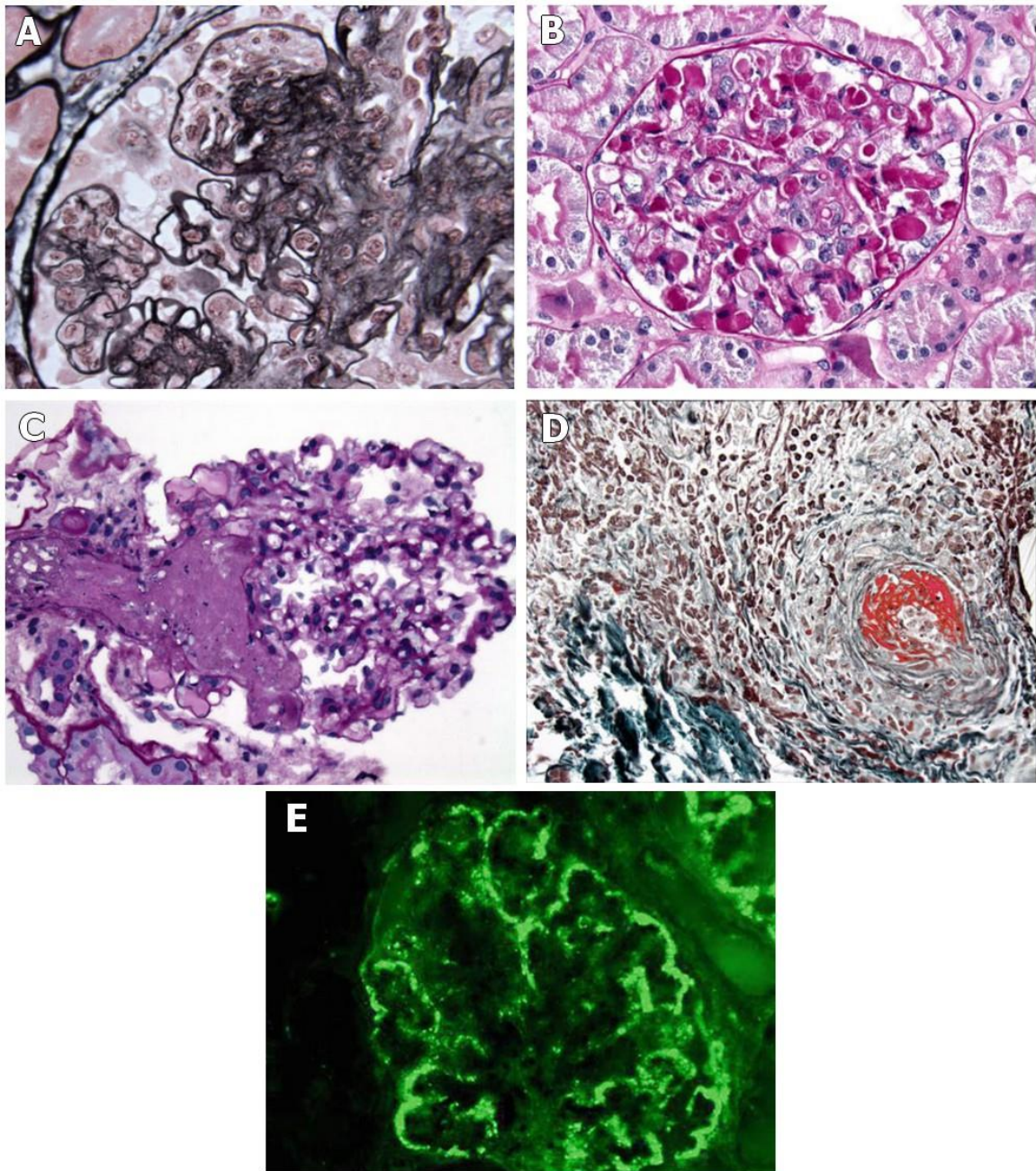


Figure 5: Résultats de la microscopie optique et de l'immunofluorescence dans la glomérulonéphrite cryoglobulinémique ⁹⁹.

Dans la forme cryoglobulinémique du GNMP de type I, on observe fréquemment une infiltration importante des capillaires glomérulaires par les monocytes circulants (*Figure 5 A*), et des thrombus hyalins PAS-positifs sont souvent présents dans les lumières des capillaires

glomérulaires (**Figure 5; B**). Parfois, des thrombi de cryoglobuline occluent des artérioles et des petites artères (**Figure 5; C**), produisant parfois des micro-infarctus. De rares patients développent une vascularite nécrosante et/ou des croissants (**Figure 5; D**)⁴⁶.

Dans la phase chronique du GNMP, la cellularité diminue et on observe une sclérose mésangiale accrue. La microscopie à immunofluorescence révèle une MBG granuleuse et, moins fréquemment, une coloration mésangiale granuleuse pour les IgG, IgM et C3 (**Figure 5; E**) ; environ 50 % des biopsies sont également positives pour le C1q^{46,100}.

Les patients présentant une atteinte rénale ont un mauvais pronostic, principalement en raison d'une incidence élevée de comorbidités telles que les maladies infectieuses, les maladies hépatiques en phase terminale et les maladies cardiovasculaires. La survie globale à 10 ans après un diagnostic de vascularite cryoglobulinique varie de 50 à 90 % en cas d'atteinte rénale^{42,46,101}.

E. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques au cours des cryoglobulinémies (le plus souvent dans le cadre d'une CM) sont majoritairement périphériques, et très rarement centrales.

1. Système nerveux périphérique :

La prévalence de l'atteinte du SNP dans la cryoglobulinémie est variable et dépend largement du type de cryoglobuline, de la présence d'une infection chronique par le VHC, d'autres comorbidités et de facteurs iatrogènes.

Le tableau classique est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale longueur dépendante distales, douloureuses, ascendantes, qui touche principalement les membres inférieurs, les symptômes sont asymétriques dans un premier temps et se bilatéralisent ensuite. L'évolution se fait traditionnellement par poussées, ce sont les paresthésies et les douleurs qui sont d'abord présentes initialement, les signes moteurs apparaissent généralement dans un second temps et touchent préférentiellement les loges antéro-externes des membres inférieurs^{102,103}.

La pathogénèse de l'atteinte nerveuse est mal connue. Les études pathologiques menées dans des cas sélectionnés sont en faveur d'une pathogénie ischémique non inflammatoire, due à un dépôt interstitiel de cryoglobuline endoneurale. Cependant, des infiltrats périvasculaires, une microangiopathie et un purpura endoneurale ont été observés (**Figure 6**). L'examen ultrastructural de biopsies de nerfs périphériques chez des patients atteints de polyneuropathie axonale et de MW ou de myélome multiple a révélé la présence de cryoprécipités autour des capillaires endoneuraux et/ou à des endroits intracapillaires. En plus des vaisseaux endoneuraux, la microangiopathie occlusive peut également affecter les petits vaisseaux épineuriens ¹⁰⁴.

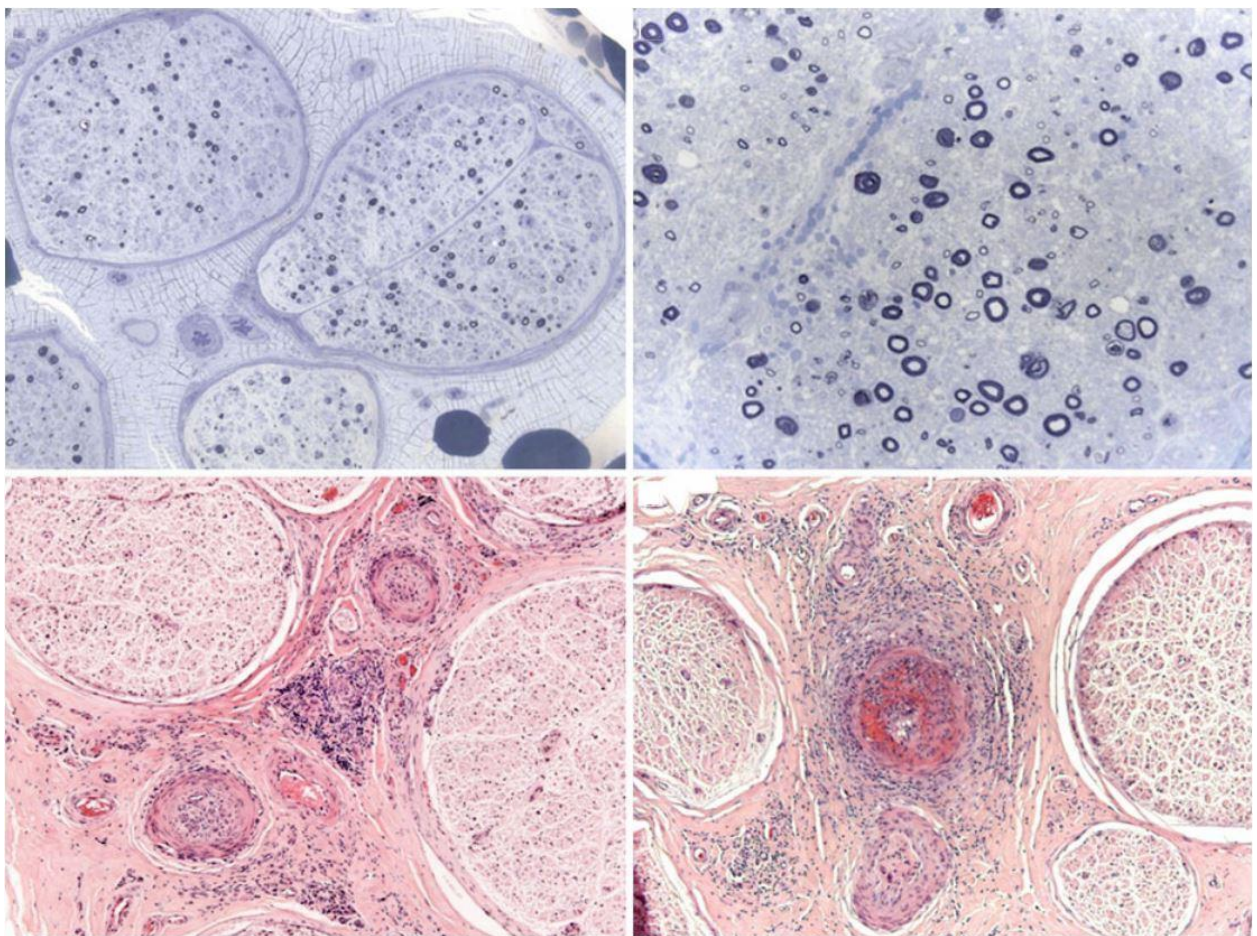


Figure 6: Caractéristiques pathologiques des nerfs suraux de patients ¹⁰⁵.

Les données électrophysiologiques confirment une axonopathie distale avec raréfaction des fibres myélinisées, des lésions inflammatoires nettes avec un infiltrat lymphocytaire important autour des vaisseaux de petits calibres dans le périnèvre.

Une mononeuropathie mimant une vascularite nécrosante type périartérite noueuse est possible, avec une atteinte neurologique souvent très sévère pouvant toucher 3 ou 4 membres. La biopsie neuromusculaire montre des lésions de vascularite nécrosante dans les artères de petits et moyens calibres, avec un infiltrat inflammatoire composé de monocytes, lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles qui détruisent la paroi vasculaire, et une nécrose fibrinoïde ¹⁰².

La lésion nerveuse peut avoir plusieurs causes sous-jacentes, notamment une démyélinisation à médiation immunologique, une vascularite ou une occlusion des vasa nervorum par précipitation de cryoglobuline. Des études histologiques ont montré des lésions inflammatoires des vaisseaux accompagnées d'une dégénérescence axonale. La corrélation trouvée entre les taux sériques de cryoglobuline et divers signes neurologiques suggère qu'un mécanisme à médiation immunitaire est responsable de ces lésions nerveuses ¹⁰⁶.

L'examen de première intention est l'électromyogramme afin de déterminer l'atteinte axonale. On retrouvera une atteinte des potentiels sensitifs et/ou moteurs, parfois de la conduction motrice ^{106,107}. Un dernier point à préciser est la toxicité neurologique potentielle de l'interféron alpha, bien que rare, l'exacerbation des neuropathies périphériques a été rapportée avec de très fortes doses d'interféron alpha utilisées dans la prise en charge des hémopathies malignes ou des tumeurs solides. Il a été également démontré que les patients séropositifs pour le VHC s'aggravent après 2 à 13 semaines de traitement, cette aggravation contraste avec l'évolution de la maladie hépatique (diminution voire normalisation des transaminases). Après arrêt de l'interféron, la neuropathie a une évolution aléatoire ¹⁰⁸.

2. Système nerveux central :

L'atteinte du SNC (vascularite cérébrale), bien que rare, est probablement sous-estimée. Elle se manifeste par des déficits neurologiques aigus ou subaigus. Les cryoglobulines de type II et III peuvent atteindre le SNC en se manifestant initialement par des convulsions ou une vascularite cérébrale, avec de véritables infarctus et atteinte des nerfs crâniens. Des signes bien

plus insidieux peuvent apparaître sous la forme de troubles cognitifs et de l'attention, associés ou non à un syndrome dépressif et à une fatigue chronique. Des troubles cognitifs sont possibles, de mécanisme peu connu. Des tableaux d'ischémies de la moelle épinière ont été décrits. Les complications neurologiques centrales touchent principalement les sujets porteurs d'une infection VHC ^{109,110}.

Les preuves histologiques de vascularite cérébrale sont rarement obtenues. La présomption repose en particulier sur l'angio-IRM ou la TDM ¹¹⁰, qui peuvent montrer des lésions ischémiques uniques ou multiples, des occlusions sur les segments distaux ou des irrégularités de calibre. L'étude du liquide céphalorachidien est généralement sans particularité, mais une pléiocytose, voire une hyperprotéinorachie ont été rapportées ¹⁰⁹.

F. Autres manifestations moins fréquentes :

D'autres manifestations telles qu'une sécheresse des yeux et de la bouche avec une sialadénite lymphocytaire sans fibrose ni foci à l'histologie, un gonflement bilatéral des parotides, une lymphadénopathie généralisée et des douleurs abdominales récurrentes ont été observées ²⁴. Des manifestations plus rares ont été observées, comme une atteinte gynécologique isolée avec une vascularite du tractus génital féminin ¹¹¹ ou une oblitération de la veine centrale de la rétine ¹¹².

1. Manifestations gastro-intestinales :

Les patients peuvent ressentir des douleurs abdominales, qui peuvent simuler un abdomen chirurgical. Une hémorragie digestive ou une perforation du tractus gastro-intestinal peut survenir. Il s'agit en fait d'une vascularite mésentérique distale, intéressant les artérioles et capillaires. Elle est un facteur de gravité ¹¹³.

2. Manifestations pulmonaires :

L'atteinte des voies respiratoires est extrêmement rare et souvent asymptomatique mais on note souvent une dyspnée d'effort, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies ¹¹⁴. Elle peut se présenter sous forme de pneumonie organisée par bronchiolite oblitérante, d'hémorragies intra-alvéolaires volontiers récidivantes probablement dues à une vascularite pulmonaire, ou d'alvéolites lymphocytaires ^{114,115}.

3. Manifestations hépatiques :

Il n'est pas rare de constater une atteinte hépatique regroupant une hépatomégalie, une splénomégalie, des angiomes stellaires et une circulation veineuse collatérale, d'autant que l'existence de lésions hépatiques importantes (fibrose) est associée au développement d'une vascularite cryoglobulinémique ^{26,116}.

4. Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque est rare mais associée à une mortalité accrue. Elle se manifeste par une atteinte microvasculaire pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque sévère, qui est l'une des causes de décès chez les patients atteints de cryoglobulinémie. L'autopsie montre une vascularite nécrosante des artérioles coronaires. Un infarctus du myocarde dû à des lésions des gros troncs des artères coronaires est également possible. La péricardite aiguë est plus fréquente et rarement responsable de complications. On voit souvent une hypertrophie du ventricule gauche, secondaire à l'hypertension artérielle au cours de la cryoglobulinémie ^{117,118}.

VI. Explorations biologiques :

La qualité de l'exploration biologique d'une CG est directement liée au respect d'un protocole précis lors du prélèvement sanguin, le non-respect de ces modalités peut être responsable de la perte en proportion variable de la CG (par cryoprécipitation dans le matériel de prélèvement et /ou au sein du caillot) ou même d'une recherche faussement négative ⁸⁷.

Les cryoglobulines sont des protéines, principalement des immunoglobulines, qui perdent leur capacité de solubilité à une température inférieure à 37°C in vitro. D'autres protéines telles que des fractions du complément, de la fibronectine ou de l'alpha-2macroglobuline sont également présentes dans le cryoprécipité, bien qu'en quantité réduite. Pour la caractérisation de ces cryoprécipités en trois types (I, II ou III), seules les immunoglobulines seront identifiées au laboratoire ¹¹⁹.

La présence de cryoglobulines n'est pas nécessairement le signe d'un trouble (des taux transitoires de cryoglobulines peuvent être détectés lors d'infections, et des individus sains

peuvent présenter de faibles taux de cryoglobuline), et les concentrations sériques ne sont pas toujours en corrélation avec la gravité des symptômes ; certains patients présentant des taux faibles de cryoglobulines peuvent présenter des symptômes graves associés au syndrome cryoglobulinémique ⁶⁹. En revanche, il existe des liens forts entre le type de cryoglobuline identifiée par le laboratoire et les symptômes cliniques ou la maladie sous-jacente ce qui confère à cet examen un intérêt indéniable ¹²⁰.

L'analyse de la cryoglobuline est réalisée sur du sérum ⁶⁸. Plusieurs méthodes analytiques pour la détection de la cryoglobuline ont été décrites par différents auteurs ^{68,69,74,121}.

Cependant, il n'y a malheureusement pas de norme internationalement acceptée pour cette analyse. Certains laboratoires mesurent le cryocrite, tandis que d'autres quantifient la teneur totale en protéines. De plus, il n'existe pas de valeur de référence officielle pour cette analyse. Ce manque de standardisation et de valeurs de référence rend difficile la comparaison entre les différentes études ^{120,122}.

A. Phase pré-analytique :

Elle comprend le prélèvement, le prétraitement de l'échantillon (laisser reposer pendant au moins 2h) et la centrifugation des tubes. Le but est de récupérer les sérums qui sont par la suite examinés pour la recherche des CG, et c'est cette phase qui garantit la fiabilité des résultats obtenus par la suite (toutes les manipulations doivent être réalisées en maintenant toujours la température à 37°C, sinon on risque de perdre la CG). La recherche d'une CG doit toujours être pratiquée sur le sérum et non sur le plasma afin d'éviter l'interférence d'un éventuel fibrinogène cryoprécipitant (*Tableau III*) ¹²³.

1. Obtention des échantillons :

Les cryoglobulines précipitent dans une plage de température comprise entre 36°C et 20°C selon leurs caractéristiques immunochimiques, souvent très rapidement après le prélèvement pour la cryoglobuline de type I ⁷⁸. Il est recommandé que le patient soit à jeun ou en jeûne lipidique. Pour une détection optimale, les laboratoires doivent recevoir des échantillons collectés dans les meilleures conditions. Pour le prélèvement des échantillons de sang, les recommandations sont d'utiliser des aiguilles et des tubes de prélèvement préchauffés

dans un incubateur à 37°C, puis les tubes doivent être incubés à 37°C pendant 2 heures pour permettre la coagulation. Le transfert des échantillons de sang au laboratoire doit être organisé de manière à minimiser le risque de coagulation dans des conditions froides, car les cryoglobulines pourraient précipiter dans le caillot ; les échantillons doivent être transportés à 37 +/- 2°C dans des dispositifs tels que des incubateurs transportables ou des conteneurs isothermes avec contrôle de la température ^{123,124}.

Les échantillons de sang sont recueillis dans 3 tubes de 4 ml sans gel ni anticoagulant (par exemple, tubes à bouchon rouge sans gel), pour obtenir un total de 3-5 ml de sérum après centrifugation. Le volume de sérum doit être suffisant pour la détection visuelle des cryoprécipités ; un minimum de 3 mL de sérum permet la détection d'un précipité même avec une petite quantité de cryoglobuline. Les tubes contenant un anticoagulant tel que l'EDTA ne doivent pas être utilisés car ils contiennent des chélateurs de calcium, et de nombreuses cryoglobulines ont besoin de calcium pour précipiter ¹²⁵. Il faut également s'assurer que le patient n'est pas sous traitement anticoagulant, en effet, l'héparine in vivo empêche une bonne coagulation in vitro. Le plasma hépariné ne peut pas non plus être utilisé pour la détection de la cryoglobuline, en raison de la cryoprécipitation spontanée des complexes formés par l'héparine-fibrinogène-fibronectine lorsqu'un échantillon est placé à +4°C pour la précipitation de la cryoglobuline ¹²⁶.

2. Séparation de la fraction sérique :

Une fois que les tubes sont arrivés au laboratoire, et après un minimum de 2 heures pour la coagulation à +37°C (sans laisser plus de 18h sinon ils sont complètement hémolysés et la recherche n'est plus réalisable), ils sont centrifugés à 37°C (15 minutes, 2200g) pour la séparation du sérum. Aucune autre technique de séparation du sérum n'est recommandée, comme la centrifugation du sang dans une centrifugeuse ventilée non contrôlée par la température, ou la séparation manuelle du sérum sans centrifugation après coagulation du sang pendant 5 heures, ce qui fait que trop de cellules sanguines sont décantées avec le sérum ¹²³.

B. Phase analytique :

1. Mise en évidence :

Après centrifugation, les sérums sont ensuite décantés dans des tubes à fond conique en polystyrène translucide (2 aliquotes de 4-5mL et 500µL) et placés à 4°C pendant 7 jours ¹²⁷. La durée recommandée des précipitations froides varie de 3 à 7 jours, Une première lecture à 24-48h peut être effectuée pour visualiser les cryoglobulines « précoces ». Après lecture, les tubes doivent être rapidement remis à +4°C pour éviter la dissolution des cryoprécipités par réchauffement. Pour la plupart des CG de type I, le précipité est visible dans les premières 24 heures à +4°C mais la précipitation n'est pas complète et peut prendre jusqu'à 7 jours. Pour les CG mixtes, la précipitation est plus lente et peut prendre plusieurs jours. Pour des raisons de normalisation technique, on pourrait proposer 7 jours de précipitation froide à +4°C avant de conclure que la détection de la CG est négative, récemment, il a été proposé d'étendre cette période d'observation à 15 jours en raison de l'apparition tardive de cryoglobulines ^{69,119}. Une observation intermédiaire pourrait être utilisée pour répondre à un clinicien pour la présence d'un cryoprécipité, mais attendre jusqu'à 7 jours serait mieux pour une quantification plus précise. Après 7 jours à +4°C, les cryoprécipités sont détectés par observation visuelle : les sérums sont observés en lumière naturelle ou électrique pour visualiser la transparence dans les cas négatifs ou les précipités dans les cas positifs. Les précipités se présentent sous la forme d'un culot de volume et d'aspect variables (blanc, translucide) (**Figure 7; A-C**), d'un cryogel (**Figure 7; D**) ou de cristaux, ou encore de paillettes fines ou plus épaisses dans le sérum (**Figure 7; E-H**) ^{128,129}.

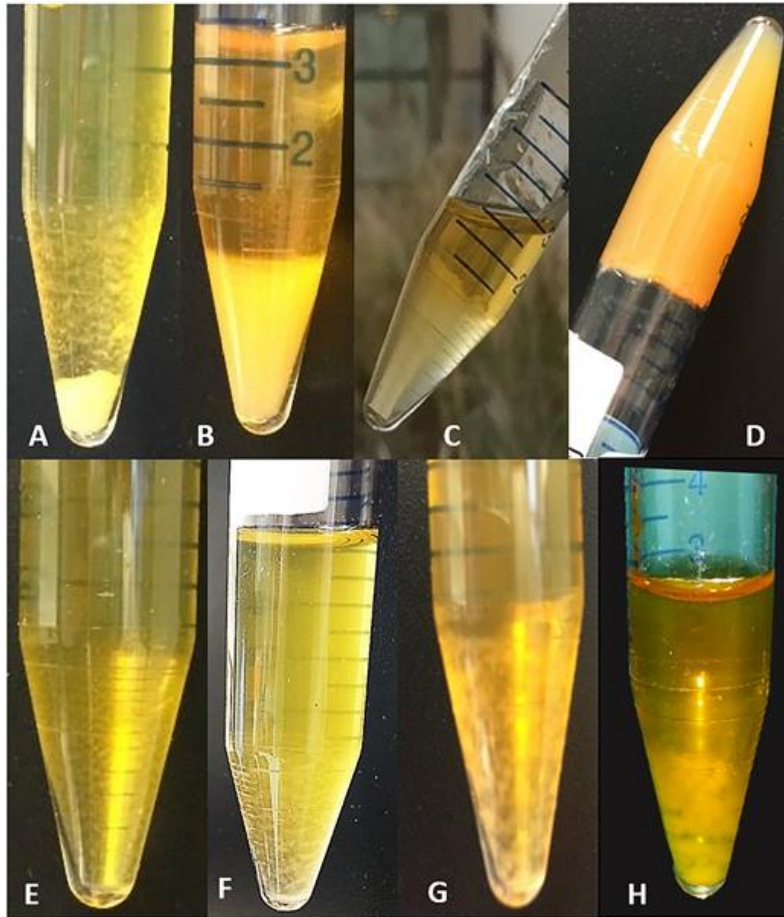


Figure 7: Différents aspects du cryoprécipité des sérums conservés pendant 7 jours à +4°C ¹²³.

Les lipides dans le sérum peuvent interférer avec l'observation visuelle d'un cryoprécipité ; certains cas de turbidité causés par la lipémie peuvent être évités en recueillant uniquement des échantillons à jeun. Si les échantillons à jeun ne sont pas adéquats, la centrifugation du sérum à +4°C permet de différencier les lipides qui remontent à la surface, des cryoglobulines qui forment un culot au fond. Si l'échantillon est trop lipidique ou hémolytique, un autre échantillon doit être obtenu après un jeûne. La détection des cryoglobulines peut être effectuée dans n'importe quel laboratoire équipé d'un incubateur à 37°C et d'une centrifugeuse à 37°C à température contrôlée. Pour la caractérisation du cryoglobuline, décrite ci-après, un échantillon de sérum, obtenu après coagulation correcte du sang et centrifugation à 37°C, peut être envoyé à un laboratoire spécialisé à température ambiante (*Figure 8*) ¹²³.

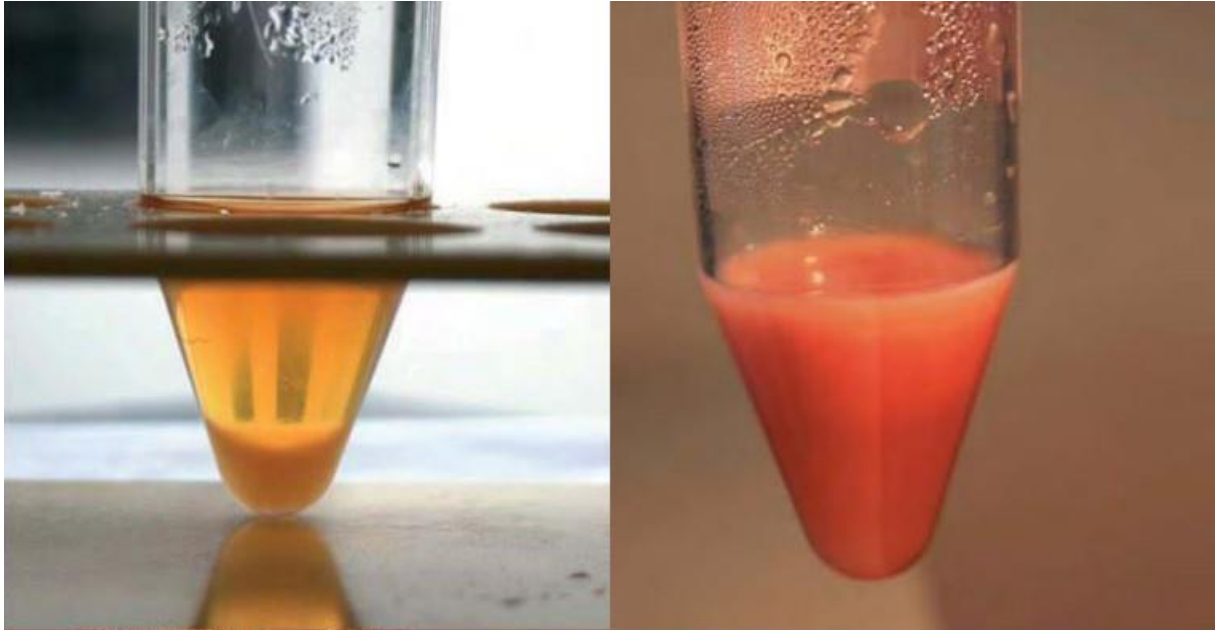


Figure 8: Exemple de cryoglobuline positive et de sérum lipidique et hémolysé dans lequel il est impossible de détecter un cryoprécipité ¹⁴.

2. Lavage et purification :

La caractérisation des CG est essentielle pour l'identification de la maladie sous-jacente qui dépend du type de CG, et pour évaluer leur pathogénicité liée à leur concentration et à leur activité FR. Les cryoprécipités sont isolés par centrifugation à froid (15 min, 2200g, +4°C) ; le surnageant sérique est éliminé et son volume est noté pour calculer la concentration finale de CG. Les cryoprécipités sont ensuite purifiés par 3 lavages dans du PBS froid (pH 7,4, +4°C) ou du sérum physiologique froid (NaCl 9 g/L, +4°C) dans des microtubes de 2 ml à fond conique. Après chaque lavage, les échantillons sont centrifugés à 4500g pendant 15 minutes à +4°C. Après le dernier lavage, un volume minimum de 500µL de PBS ou de NaCl est ajouté au cryoprécipité. Un volume plus important doit être ajouté si le volume du précipité est de 1 mL dans le tube gradué. Ces échantillons sont placés à 37°C pendant 2 heures maximum pour dissoudre le précipité en vue d'analyses ultérieures. Trois lavages dans du PBS froid ou du NaCl sont recommandés pour purifier le cryoprécipité ^{69,119,123}. Des lavages inadéquats sont responsables de la présence de protéines sériques non cryoprécipitées, telles que l'albumine et les globulines normales, qui interfèrent avec la caractérisation et la quantification de la CG. La

pureté est contrôlée par électrophorèse-immunofixation (EIF) à l'aide d'un antisérum protéique sérique antitotal contenant un mélange d'anticorps dirigés contre l'albumine et les globulines sériques humaines pour détecter les protéines non éliminées par les lavages successifs (**Figure 9; A et B**). La classification des cryoglobulines tient compte de la clonalité des Ig constituant le précipité²².

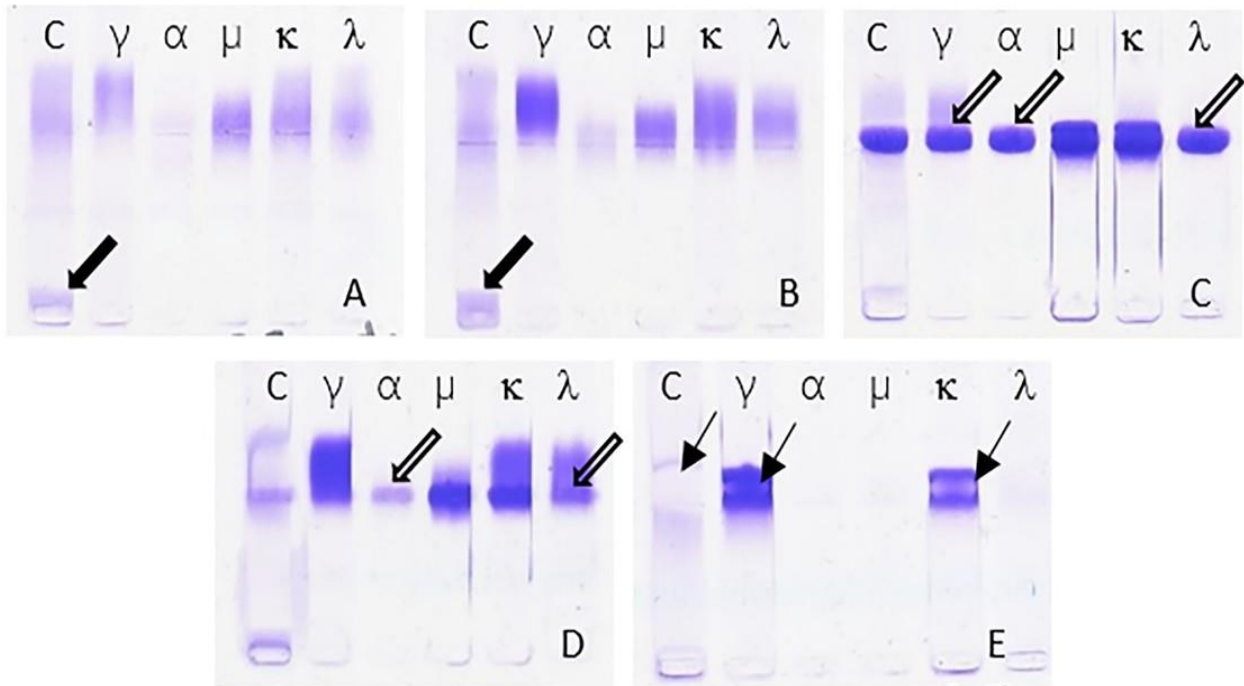


Figure 9: Interférences et artefacts observés lors de l'électrophorèse-immunofixation¹²³.

C. Phase post-analytique :

Elle comprend un ensemble d'examen immunologiques quantitatifs et qualitatifs réalisés sur le cryoprécipité purifié et dissous.

1. Etude qualitative :

a. L'électrophorèse-immunofixation :

L'électrophorèse-immunofixation est la technique la plus précise et la plus simple pour déterminer l'isotype des CG (IgG, IgA ou IgM ; kappa ou lambda), la monoclonalité (définie par une bande claire détectée avec un antisérum anti-chaîne lourde au même niveau qu'une

bande détectée avec un antisérum anti-chaîne légère) ou la polyclonalité (aspect homogène réparti dans la zone des gammaglobulines). Bien que les résultats soient corrélés avec ceux obtenus par immunoelectrophorèse, l'immunofixation est plus rapide et plus facile à interpréter.

L'EIF est réalisée à l'aide d'un gel d'agarose. Le cryoprécipité est déposé pur sur le gel d'agarose pendant 10 minutes, ce qui permet une plus grande sensibilité de détection. Après la séparation électrophorétique, un antisérum antitotal ou un acide précipitant les protéines [comme une solution d'acide sulfosalicylique à 5 % (v/v) d'acide acétique qui précipite toutes les protéines dans le gel d'agarose] sont utilisés comme contrôle de pureté, et des antisérums anti- γ , anti- α , anti- μ , anti- κ et anti- λ sont ajoutés pour caractériser l'isotype (chaînes lourdes et légères) et la clonalité. Les lavages et la coloration au violet acide permettent de révéler les complexes immuns fixés dans le gel d'agarose et de décrire les Ig présentes dans le cryoprécipité (*Figure 10*)¹²³.

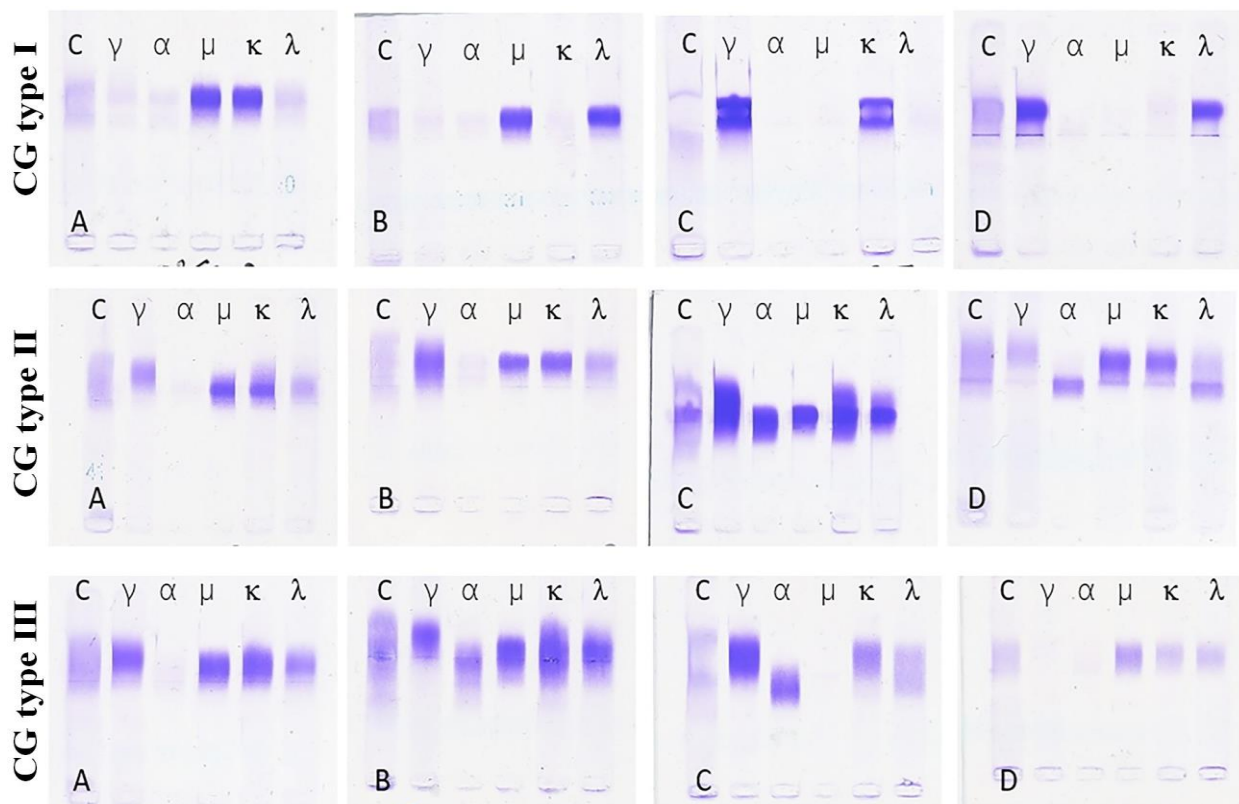


Figure 10: Electrophoresis-immunofixation des cryoprécipités pour la classification des CG¹²³.

Les grandes IgM pentamériques pourraient être responsables d'une bande colorée non spécifique dans toutes les pistes car elles peuvent se coincer dans les mailles du gel d'agarose (**Figure 9; C et D**). Selon la classification proposée par Brouet et al. ²², le typage des CG est essentiel pour déterminer la maladie sous-jacente, comme nous l'avons vu précédemment.

b. L'immunoélectrophorèse :

Cette méthode est peu sensible et mal adaptée à l'analyse des CG en faible concentration et /ou de composition complexe. Elle différencie difficilement le caractère polyclonal ou monoclonal des Ig dans les CG mixtes et ne permet pas la mise en évidence des Ig oligoclonales éventuellement présentes dans un cryoprécipité ¹³⁰.

c. L'immunoempreinte :

A l'inverse, l'immunoempreinte (Western-blot) est la technique de choix pour le typage des CG après une séparation électrophorétique. Elle utilise un transfert sur membrane de nitrocellulose suivi d'une révélation par des anticorps marqués. Elle apparaît comme étant la technique la plus sensible (20 mg/l environ) et la plus spécifique mais elle est longue, la rendant difficilement applicable en pratique courante ¹³¹.

2. Etude quantitative :

Après la caractérisation, la quantification de la CG avec une technique sensible et spécifique est importante pour évaluer la pathogénicité de la CG, en particulier pour la CG mixte qui est souvent trouvée à faible concentration, mais aussi pour le suivi des patients après le traitement ¹²³.

La meilleure approche pour la quantification des CG est de mesurer les Ig dans le cryoprécipité conservé à 37°C, après leur identification par EIF ^{69,122,132}. Les Ig identifiées (IgG, IgM et/ou IgA) sont quantifiées par immunonéphélométrie en utilisant des réactifs pour les faibles concentrations d'Ig. La concentration finale en CG est ajustée au volume initial de sérum et exprimée en mg/L de sérum. Un seuil de concentration de CG d'environ 33 mg/L a été rapporté pour le diagnostic des manifestations cliniques liées à la CG;¹³³ dans certains laboratoires, une telle valeur limite s'est avérée avoir une sensibilité et une spécificité de plus de 70 % pour le diagnostic de la vascularite à CG ¹²³. Une variation de 25 % de la concentration

de CG entre deux déterminations peut être considérée comme importante pour le suivi pendant le traitement. Une diminution de la concentration de CG peut suivre le traitement de la maladie sous-jacente, mais souvent avec un retard pour les CG mixtes ^{134,135}.

Il a été suggéré de mesurer la concentration totale d'Immunoglobulines par spectrophotométrie à 280 nm avec un coefficient d'Ig spécifique qui est déterminé par la loi de Beer-Lambert (concentration d'Ig en mg/mL = densité optique de l'échantillon à 280 nm/1,4). Ceci n'est pas recommandé car la qualité de cette méthode de quantification dépend de la pureté du cryoprécipité.

Le cryocrite (% volume de cryoprécipité/sérum total) a été proposé comme autre méthode de quantification du CG. Le cryocrite est mesuré dans un tube de sédimentation calibré. Le volume du cryoprécipité par rapport au volume total de sérum après centrifugation est mesuré. Cette méthode ne permet qu'une estimation de la concentration en CG. Sa spécificité n'est pas suffisante en raison de la présence possible de protéines co-précipitantes, et sa reproductibilité est faible et dépend des conditions de centrifugation qui ne sont pas standardisées. Cette méthode pourrait être utilisée pour les CG très concentrées, comme les CG de type I, mais pour les faibles concentrations de CG, sa sensibilité n'est pas suffisante et elle devrait être remplacée par la mesure des Ig ^{69,132,136}.

D'autres techniques de quantification par mesure de la teneur en protéines totales existent, telles que la technique du Biuret inverse ou la technique au rouge de pyrogallol. Cependant, ces méthodes ne permettent qu'une évaluation indirecte de la concentration de cryoglobuline, car elles mesurent à la fois la fraction d'immunoglobuline et les protéines co-précipitant avec la cryoglobuline ^{137,138}.

Tableau III: Recommandations pour la détection et la caractérisation des CG ¹²³.

	Matériel	Conditions/analyse
Échantillonnage	3 tubes de 4 ml (sans gel/anticoagulant)	Aiguilles et tubes préchauffés (si possible)
	1 tube pour l'exploration du complément	Tubes envoyés au laboratoire dans un dispositif spécifique ou conservés à 37°C pendant 2 heures pour la coagulation.
Détection	Incubateur +37°C	Trois tubes rapidement conservés à 37°C pour une coagulation de 2h
	Centrifugeuse chauffée +37°C	15 min-2200g
	Tubes en polystyrène à fond conique	3-5 mL de sérum, conservé 7 jours à +4°C
	Observation visuelle / lumière suffisante	Observation visuelle du précipité après 7j
Caractérisation	Centrifugeuse réfrigérée +4°C	Séparation du précipité
	PBS ou NaCl 9 g/L, +4°C	Trois lavages, culot repris dans ≥ 500 ml de PBS ou NaCl
	Incubateur à 37°C	Dissolution du précipité avant analyses
	Système d'électrophorèse-immunofixation	Caractérisation des Ig
	Immunonéphélométrie	Quantification de l'isotype ou des Ig totales

3. Analyses du complément et du facteur rhumatoïde :

L'exploration du complément est utile pour comprendre la pathogénicité du CG. Les concentrations de C3 et de C4 et l'activité fonctionnelle CH50 (complément hémolytique à 50 %) sont mesurées dans des échantillons de plasma prélevés sur des tubes EDTA ou citratés et prélevés en même temps que les échantillons destinés à la détection de la CG. L'hypocomplémentémie est souvent associée à la présence de CG de type I ou mixte ; une diminution du C4 (<0,10 g/L) associée même à un C3 normal est un profil caractéristique trouvé dans les échantillons de CG. L'activation du complément par la voie classique, avec des fractions C3, C4 et CH50 basses, est le signe d'une CG "active" caractérisée par une inflammation endothéliale après dépôt de complexes immuns (vascularite cryoglobulinémique). L'interprétation de l'exploration du complément doit tenir compte de la présence d'une CG ^{121,136}.

L'activité FR est liée à la CG mixte et, en partie, définit la CG mixte ²². La mesure du FR (IgM FR anti-IgG) est souvent effectuée par immunonéphélométrie ou turbidimétrie, et doit être mesurée dans le cryoprécipité conservé à 37°C. D'autres isotopes de FR (IgA anti-IgG et IgG anti-IgG) pourraient également être mesurés dans le cryoprécipité, par des techniques ELISA par exemple, mais leur signification n'est pas claire. L'activité FR de l'IgM, ou moins fréquemment de l'IgG et de l'IgA, est responsable de la formation de complexes immuns et de leur précipitation à froid, et est directement impliquée dans la pathogénicité des CG mixtes ^{139,140}. Ces complexes immuns activent le complément par la voie classique, de sorte qu'une diminution des fractions C3, C4 et CH50 sont des marqueurs biologiques de la pathogénicité des CG.

Ainsi, les mesures de l'activité FR dans le sérum et le cryoprécipité, associées à l'exploration du complément dans le sérum prélevé en même temps que les échantillons collectés pour la détection des CG, sont des outils essentiels pour mieux définir la pathogénicité des CG et leur implication dans les vascularites.

D. Faux négatifs et faux positifs :

La phase pré-analytique peut être considérée comme cruciale pour l'ensemble de la procédure. L'absence de respect strict des règles de bonne pratique pour le prélèvement et le transport peut déterminer la précipitation des CG dans le caillot et donc leur perte dans le sérum. Un composant lipidique dans le sérum d'un patient qui n'est pas à jeun ou qui présente une dyslipidémie importante peut donner un aspect trouble qui se dissout à 37°C. La présence d'un cryoprécipité flocculé peut être due au fibrinogène ¹²⁴.

Tableau IV: Critères préliminaires de classification des vascularites cryoglobulinémiques ¹⁴¹.

<i>Satisfait si les résultats sont positifs sur au moins deux des trois points (questionnaire, clinique, laboratoire). Le patient doit être positif pour les cryoglobulines sériques lors d'au moins deux déterminations à un intervalle ≥ 12 semaines.</i>	
Questionnaire (Au moins deux parmi les trois)	<ul style="list-style-type: none">• Avez-vous eu un ou plusieurs épisodes de taches rouges sur la peau, en particulier des membres inférieurs ?• Avez-vous eu des taches rouges sur les membres inférieurs qui ont laissé une couleur brune après leur disparition ?• Un docteur vous a déjà-t-il dit que vous aviez une hépatite virale ?
Données cliniques (Au moins trois parmi les quatre grands types de manifestations)	<ul style="list-style-type: none">➤ Symptômes généraux :<ul style="list-style-type: none">• Fatigue• Fièvre modérée (37-37.9) pendant > 10 jours, inexpliquée➤ Atteinte articulaire :<ul style="list-style-type: none">• Fibromyalgie• Arthralgies• Arthrite➤ Atteinte vasculaire :<ul style="list-style-type: none">• Purpura• Ulcérations cutanées• Vascularite nécrosante

	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'hyperviscosité • Phénomène de Raynaud ➤ Atteinte neurologique : <ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique • Atteinte des nerfs crâniens • Atteinte du système nerveux central
Données du laboratoire (Au moins deux parmi les trois)	<ul style="list-style-type: none"> • C4 bas • facteur rhumatoïde positif • Immunoglobuline monoclonale

E. Examens biologiques complémentaire à réaliser dans le cadre de l'exploration d'une cryoglobulinémie :

La présence de CG dans un sérum est une information importante pour l'analyste, qui doit tenir compte de l'interférence avec la mesure d'autres paramètres de laboratoire. Cela s'applique particulièrement aux CG très concentrées ou aux CG formant un gel à basse température, telles que les CG de type I, ou les CG à forte activité FR. Par exemple, une CG très concentrée peut précipiter dans un échantillon conservé à +4°C avant toute analyse, et cette précipitation peut être responsable de fausses hypoprotéinémies et hypogammaglobulinémies. Plus généralement, la CG peut également affecter l'hémogramme, entraînant une fausse leucocytose, thrombocytose ou thrombocytopenie et une perturbation des indices érythrocytaires, d'où l'intérêt de mettre le tube à 37°C pendant 1 heure avant de refaire l'analyse ¹⁴²⁻¹⁴⁴.

La découverte d'une cryoglobulinémie doit inciter à effectuer d'autres examens biologiques pour approfondir l'investigation, le bilan initial d'une cryoglobulinémie comporte un examen clinique complet et certaines explorations complémentaires ¹³⁰ :

Un hémogramme ; Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire ; Tests hépatiques : ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine ; CRP, fibrinogène ; TSH us ; Bilan lipidique, glycémie, calcémie, vitamine D ; Facteur rhumatoïde, C3, C4, CH50 ; Anticorps antinucléaires, anti-ENA, ANCA, anti-LKM, anti-muscle lisse, antimitochondries ; Immunofixation des protéines sériques ; Dosage pondéral des

immunoglobulines ; Marqueurs virologiques VHC, VHB, VIH ; Recherche, dosage et typage des cryoglobulines ; Dans les urines : ECBU, ratio protéinurie/créatininurie, albumine/créatininurie, immunofixation des protides urinaires (cryoglobulinémie de type I) ; ECG, radio ou scanner du thorax, échographie abdominale.

- Si cryoglobulinémie de type I : myélogramme avec cytométrie en flux à la recherche d'un clone plasmocytaire ou lymphocytaire (voire biopsie ostéomédullaire), TEPscanner, phénotypage lymphocytaire.
- Si cryoglobulinémie de type II : immunophénotypage lymphocytaire.
- Si atteinte neurologique périphérique : électro-neuromyogramme des quatre membres. Devant un tableau sensitif périphérique douloureux, si l'électroneuromyogramme ne montre pas d'anomalie, une biopsie neuro-cutanée et/ou des tests neurophysiologiques spécifiques sont utiles pour confirmer un diagnostic de neuropathie des petites fibres.
- Si atteinte neurologique centrale : une IRM encéphalique peut permettre d'authentifier des lésions de la substance blanche.

L'évaluation de la sévérité se basera sur le nombre et le type d'organe atteint.

F. Autres techniques d'analyse des cryoglobulines :

Plusieurs techniques alternatives ont été proposées pour l'analyse des cryoglobulines au fil des années. Les frottis sanguins peuvent révéler la présence de cryoglobulines sous forme de dépôts amorphes entre les globules rouges ainsi que dans les globules blancs, et des cristaux bleuâtres qui disparaissent lorsque le sang est réchauffé. Cependant, la détection par des méthodes classiques reste essentielle pour un diagnostic final ^{145,146}.

Une autre technique alternative est la diffusion sur gel, qui permet à 20µl de sérum de précipiter à +4°C, formant un anneau de précipitation qui peut être confirmé comme étant de la cryoglobuline en la redissolvant à +37°C. Enfin, la détection par cytométrie en flux semble être

tout aussi spécifique que l'inspection visuelle, mais ces techniques alternatives nécessitent une validation plus approfondie dans des études multicentriques ^{147,148}.

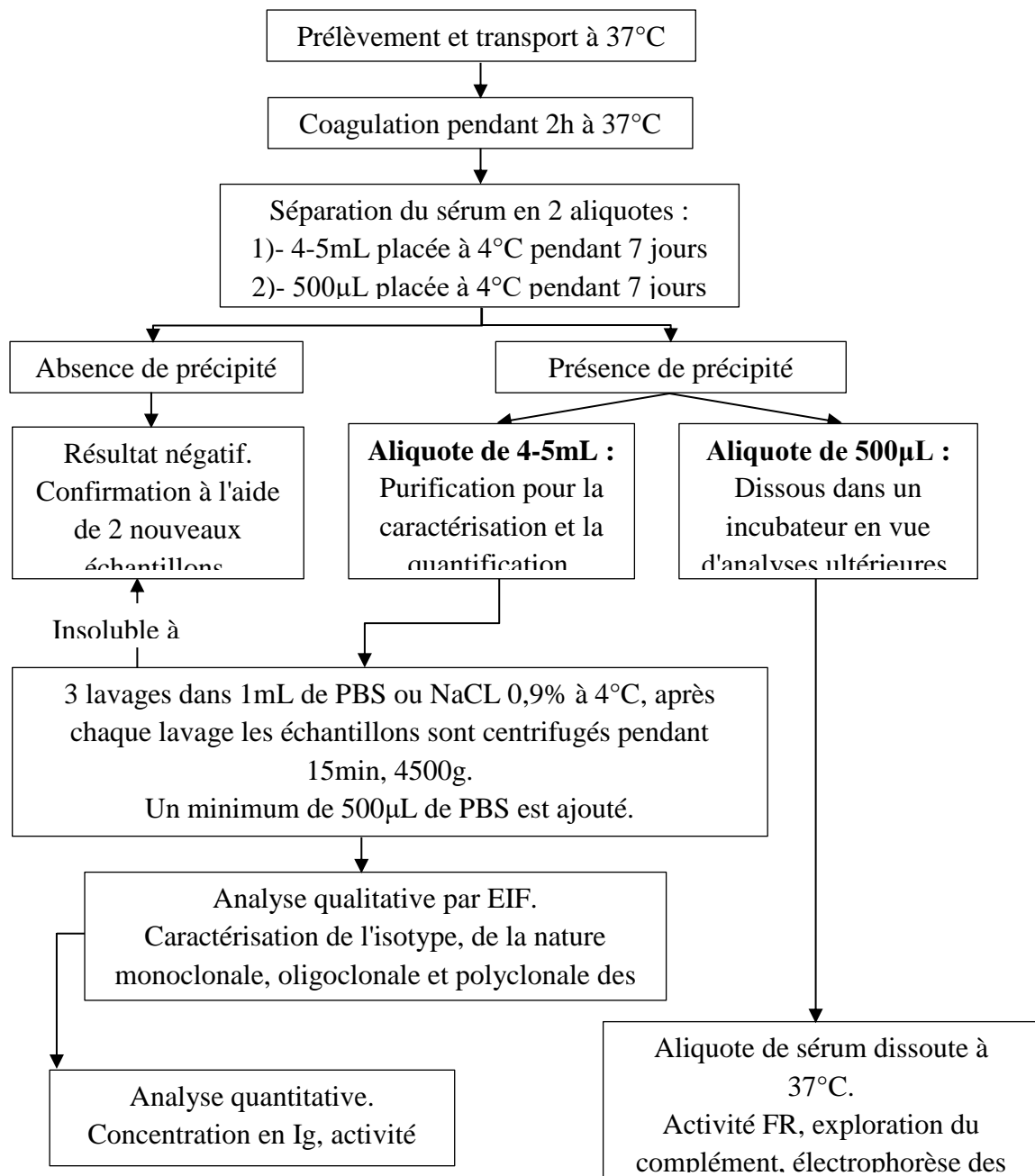


Figure 11: Organigramme récapitulatif pour la détection, la caractérisation et la quantification des cryoglobulines et de leur activité ^{68,121,123,124}.

VII. Structure et classification des cryoglobulines :

A. Rappel sur la structure des immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines douées d'activité anticorps, elles sont sécrétées par les plasmocytes et circulent dans les différents liquides biologiques.

Chaque monomère de molécule d'immunoglobuline est constitué de paires identiques de chaînes lourdes (H) et légères (L) maintenues ensemble par des forces électrostatiques et des liaisons disulfures. Sur la base de leur chaîne lourde, il existe cinq isotypes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE, par ordre de concentration sérique décroissant. Il existe deux types de chaînes légères (kappa et lambda) qui sont communes à l'ensemble des classe d'Ig, et qui sont également présentes dans la circulation indépendamment des molécules d'Ig, appelées chaînes légères libres (CLL). Les régions variables des molécules d'Ig permettent la liaison croisée avec des antigènes bactériens et autres (liaison antigénique). La région constante transmet les signaux en réponse à la fixation de l'antigène (fonction effectrice). Les IgG comptent quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) et leurs principales fonctions sont la réponse secondaire, l'opsonisation et l'activation du complément. Les IgA ont deux sous-classes (IgA1, IgA2) et leur principale fonction est l'immunité locale spécifique. Les fonctions principales des IgM sont l'activation du complément et la réponse primaire ¹⁴⁹.

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ et λ (kappa et lambda). Chaque type de chaîne légère peut se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Une molécule d'Ig a deux chaînes légères identiques. Le rapport entre les anticorps porteurs de chaînes légères κ et ceux porteurs de chaînes λ varie d'une espèce à l'autre. Le rapport κ/λ est de 2/1 chez l'homme. Des modifications de ce rapport peuvent faire suspecter la présence de cellules B tumorales. Ce ne sont pas les chaînes légères qui déterminent les propriétés fonctionnelles de l'anticorps.

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ , α , μ , δ , ϵ qui définissent les cinq classes d'Ig, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes d'Ig étant elles-mêmes divisées en sous classes comme pour les IgG et les IgA. C'est la région C terminale de chaque chaîne lourde qui conditionne l'activité fonctionnelle de l'anticorps.

Chaque chaîne présente plusieurs domaines, qui sont de 2 types : Un domaine variable (VL, VH) et un domaine constant (CL, CH), le clivage enzymatique d'une Ig au niveau de la région charnière par la papaïne génère 2 fragments Fab (Fraction antigen-binding) chacun porteur d'un site anticorps : VL+CL+VH+CH1, et un fragment Fc (Fraction cristallisable) CH2+CH3+CH2+CH3 (*Figure 12*)¹⁵⁰.

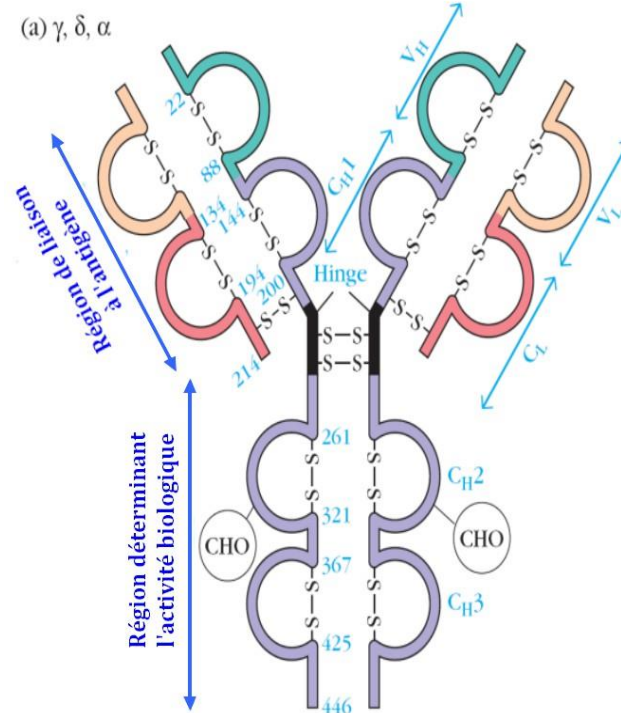


Figure 12: Organisation en domaines des molécules d'immunoglobulines.

B. Classification des cryoglobulines :

4. Selon leur aspect physico-chimique :

La cryoprécipitation est assez variable d'un échantillon à l'autre, selon le type, la concentration et l'amplitude thermique de la cryoglobuline, la plupart des cryoglobulines sont blanches et gélatineuses, bien que les cryoglobulines de type I puissent parfois apparaître flocculantes ou former des cristaux. De cette manière, plusieurs types de cryoglobulines peuvent être distingués en fonction de leur aspect à +4°C :

- Sous forme de cryoprécipité : cryoglobulines (fréquentes)
- Sous forme de gel : cryoglobulines d'opacité et de viscosité variables (rares).
- Sous forme de cristaux : ou des cryo-cristallo-globulines (très rares) ^{128,129}.

5. Selon leur typage immuno-chimique :

En 1974, Brouet et al. ont proposé une classification des cryoglobulines basée sur l'immunoélectrophorèse, qui est largement utilisée en raison de sa corrélation avec la présentation clinique ²². Elles sont classées en 3 types (*Figure 13*).

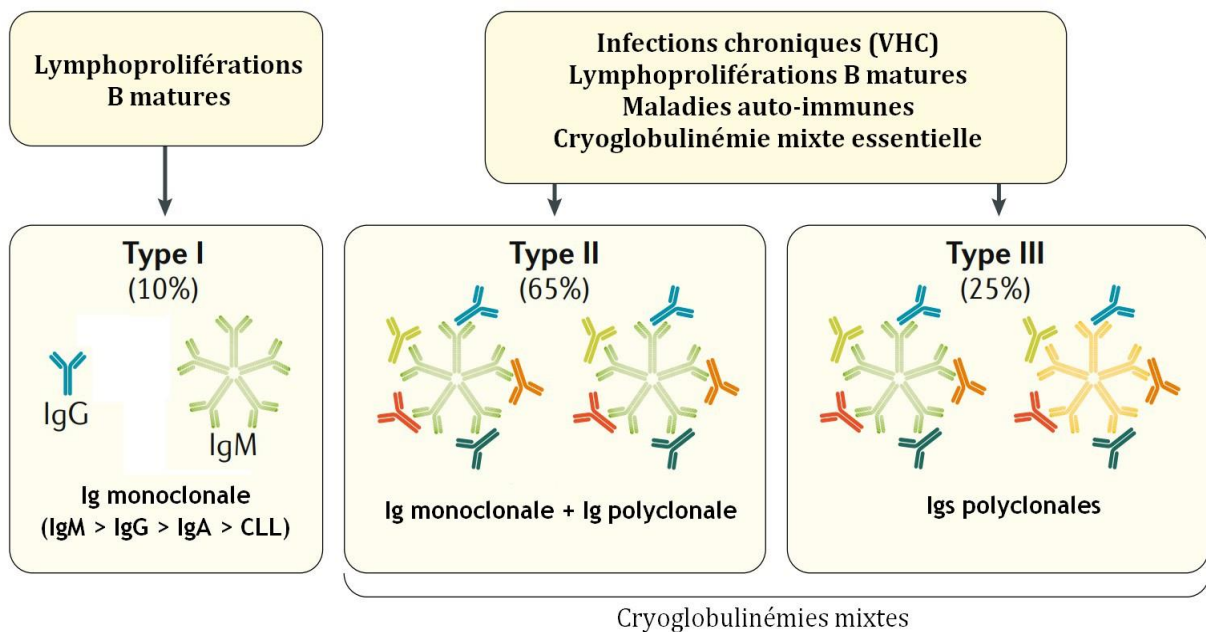


Figure 13: Classification des cryoglobulines selon leur typage immuno-chimique ⁴⁴.

L'amélioration des techniques biologiques de détection et d'identification des cryoglobulines a permis de détecter les CG à des concentrations plus faibles. Le Carrer a proposé une nouvelle classification en utilisant ces techniques typographiques (*Tableau V*) ¹⁵¹.

d. Type I = Cryoglobuline monoclonale (*Figure 14*) :

Ce sont principalement des IgM monoclonales, des IgG parfois (IgG2 ou IgG3), ou rarement des IgA, ou de rarissimes CLL monoclonales, elles précipitent généralement en quelques heures à +4°C, et leur concentration est souvent supérieure à 2g /L. Leur précipitation

peut survenir à des températures parfois supérieures à +30 °C. Leur aspect physico-chimique est le plus souvent celui d'un précipité, mais certaines IgM monoclonales peuvent précipiter sous forme de cryogel et plus rarement, en particulier pour les IgG de sous classe IgG2 sous forme de cristaux. Elles résultent souvent de l'expansion monoclonale d'un clone qui peut être malin (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, lymphome) ou indolent (GMSI), ou encore secondaire à des troubles lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique) ^{68,87}.

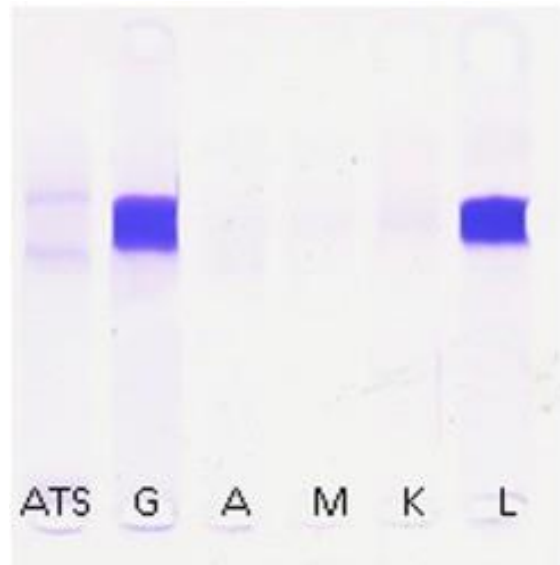


Figure 14: Cryoglobulines de type I, composées d'IgG λ monoclonale ⁶⁸.

e. Type II (IIa) = Cryoglobulines composées d'Ig monoclonale et d'Ig polyclonale (Figure 15) :

Les types II et III sont des cryoglobulines mixtes, Les cryoglobulines type II sont composées d'Ig monoclonale et d'Ig polyclonale. L'activité facteur rhumatoïde (FR) de la cryoglobuline monoclonale entraîne la liaison de l'Ig polyclonales à son fragment cristallisable (Fc). Elles précipitent généralement rapidement, On peut ainsi y trouver trois principaux types de complexes immuns d'Ig qui sont par ordre de fréquence :

- Les plus fréquentes des cryoglobulines de type II, Une IgM monoclonale associée à des IgG polyclonales. La fraction IgM monoclonale est douée d'une activité (FR) (IgM à activité anti IgG).

- Une IgG monoclonale associée à des IgG polyclonales (IgG à activité anti IgG), IgG monoclonale est généralement souvent majoritaire.
- Les cryoglobulines de type II les plus rares, une IgA monoclonale associée à des IgG polyclonales (IgA à activité anti IgG) ^{68,87}.

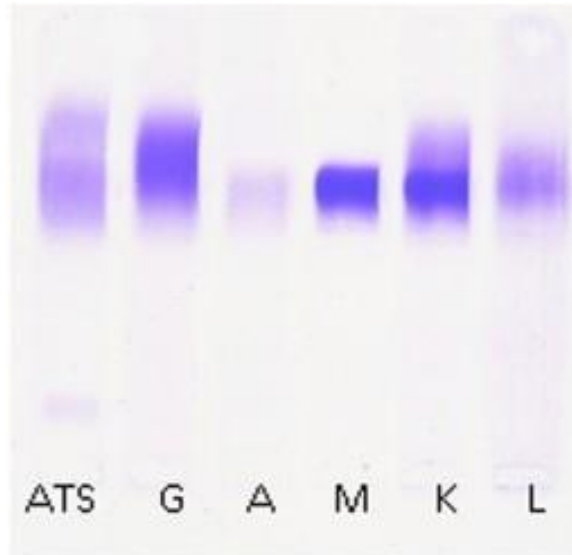


Figure 15: Cryoglobulines de type II, composées d'IgM κ monoclonale et d'IgG polyclonale ⁶⁸.

f. Type III = Cryoglobulines constituées d'une ou de plusieurs Igs polyclonales (Figure 16) :

Les cryoglobulines de type III sont composées de complexes immuns d'Ig polyclonales à activité FR. Les IgM et IgG sont les isotypes les plus fréquemment retrouvés, mais des IgA monoclonales ou polyclonales peuvent également être associées. Leur précipitation est généralement lente. On trouve souvent des cryoglobulines mixtes secondaires à des maladies infectieuses chroniques, notamment des maladies virales (hépatites B et C, VIH), des infections bactériennes ou parasitaires. On les trouve également dans les maladies auto-immunes telles que le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde ^{68,87}.

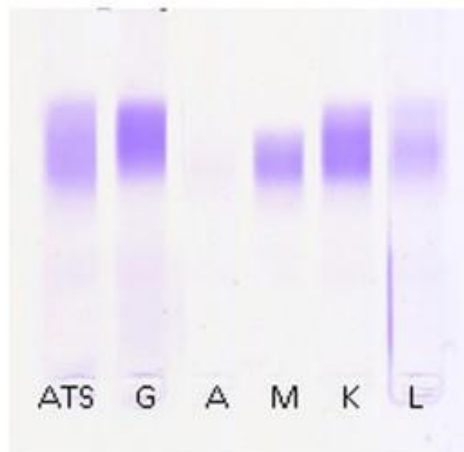


Figure 16: Cryoglobulines de type III, composées d'IgM et d'IgG polyclonales.⁶⁸

g. Type II-III (IIb) = Cryoglobulines constituées d'Ig oligoclonales et d'Ig polyclonales (Figure 17) :

Un troisième type de cryoglobulines mixtes présente une composition microhétérogène, dont l'immunohistochimie ne peut correspondre à aucune des catégories décrites ci-dessus. L'utilisation de méthodes sensibles a révélé qu'il s'agit de cryoglobulines composées d'Igs oligoclonales dont l'aspect multi-bandes en IF est très caractéristique, rencontré notamment dans les sérums des patients atteints de pathologies infectieuses virales (VIH ou VHC par exemple).

Cette microhétérogénéité a été considérée comme possible état intermédiaire de transition de CM à partir du type III au type II ^{68,87}.

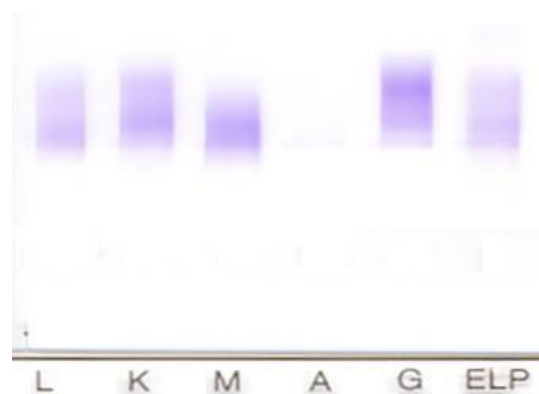


Figure 17: Cryoglobulines mixtes comportant des IgM polyclonales et des IgG oligoclonales

Tableau V: Classification et caractéristiques des cryoglobulines ^{68,87,152}.

Cryoglobulines	Type I	Type II	Type III
Caractère des Igs	IgM (fréquemment) IgG (IgG2, IgG3) IgA (rarement) CLLs (rarement)	IgM vs IgG IgG vs IgG IgA vs IgG (rarement)	IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgG-IgA-CLLs
Clonalité	Ig monoclonale	Une Ig monoclonale ou plus + Igs polyclonales	Igs polyclonales Igs oligoclonales + Igs polyclonales (microhétérogène)
Cryoglobulinémie mixte	Non	Oui	Oui
Fréquence	25 – 30%	25%	50%
Seuil thermique	> +30°C	> +20°C	> +20°C
Vitesse de précipitation	Très rapide Quelques heures	Assez rapide Une journée	Lente Plusieurs jours
Caractéristiques biologiques	Activité FR négative Auto-agrégation par fragment Fc des Ig	Activité FR du composant monoclonal contre le fragment Fc des Igs polyclonales	Activité FR du composant polyclonal
Pathologies associées	GMSI Macroglobulinémie de Waldenström Myélome multiple Autres maladies lymphoprolifératives	Syndrome de Sjögren, LSE, PR Lymphome à lymphocytes B, LNH Tumeurs solides Maladie des agglutinines froides Infection chronique VHC Autres infections (VIH, VHB) CM essentielle (cause inconnue)	LSE, PR Cirrhose biliaire Tumeurs solides Infectieux : VHB, VIH, EBV, CMV Endocardite, spirochètes Infections fongiques Parasitoses CM essentielle (cause inconnue)

Manifestations cliniques	Manifestations cutanées : Purpura, acrocyanose, nécrose cutanée, ulcères cutanés, livedo reticularis. Manifestations extra-cutanées : Neuropathie périphérique, atteinte rénale, atteinte articulaire. Vascularite systémique.	Manifestations cutanées : Triade de Meltzer. Néphropathie, glomérulonéphrite membranoproliférative ; neuropathie. Manifestations graves : Ischémie intestinale, hémorragie alvéolaire, atteinte du SNC et du myocarde.	Manifestations cutanées. Triade de Meltzer. Neuropathie périphérique. Néphropathie.
Marqueurs biologiques	IgM/IgG CLL	Auto anticorps : (ANA, ENA, AAM) Hypocomplémentémie (↓C3, ↓C4, ↓CH50) FR-IgM/IgG CLL : κ : ++ ; λ : +	

CCL : Chaînes légères libres; FR : Facteur rhumatoïde; GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée; LSE : Lupus systémique érythémateux; PR : Polyarthrite rhumatoïde; LNH : Lymphome non hodgkinien; EBV : Virus d'Epstein-Barr; CMV : Cytomégalovirus; SNC : Système nerveux centrale; ANA : Anticorps anti-nucléaires; ENA : Antigènes nucléaires extractibles; AAM : Anticorps anti-mitochondries.

VIII. Diagnostic étiologique :

Une stimulation persistante du système immunitaire peut être induite par des troubles hématologiques/lymphoprolifératifs, des infections chroniques (VHC ou autres infections) ou des maladies auto-immunes (LED ou SS). La cryoglobulinémie monoclonale (type I) est principalement associée à des gammopathies monoclonales (macroglobulinémie de Waldenström, myélome multiple ou GMSI) ou à la leucémie lymphocytaire chronique. Les CM (II et III) se rencontrent principalement dans les lymphomes à cellules B.¹⁵³ Des CG ont également été décrites chez des patients atteints de cancers solides ¹⁵⁴ (**Tableau VI**).

A. Troubles lymphoprolifératifs :

Les troubles lymphoprolifératifs (TLP) sont un groupe de maladies caractérisées par une croissance et une prolifération anormale des lymphocytes, les TLP peuvent être divisés en deux catégories : Les TLP à cellules B et les TLP à cellules T. Les TLP à cellules B sont en outre classés en fonction du stade de différenciation des cellules B. Les syndromes lymphoprolifératifs à cellules B sont la principale cause de cryoglobulinémie associée à la malignité ¹⁵⁵.

1. La macroglobulinémie de Waldenström :

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie rare de type lymphome non hodgkinien, qui se caractérise par la prolifération anormale de cellules lymphocytaires B dans la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes périphériques. Cette prolifération entraîne la production d'immunoglobulines M (IgM) monoclonales sériques ¹⁵⁶.

La MW est principalement associée à la cryoglobulinémie de type I, bien qu'elle puisse aussi être associée à la cryoglobulinémie de type II. Dans la cryoglobulinémie de type II associée à la MW, l'IgM monoclonale présente une activité de facteur rhumatoïde et sert d'auto-anticorps pour l'IgG polyclonale.

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est souvent asymptomatique, son diagnostic repose sur plusieurs éléments, notamment : Les signes cliniques, tels qu'un syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie), des signes d'hyperviscosité (céphalées,

épistaxis, hémorragies rétinienes) ou une neuropathie périphérique (mono ou multinévrite). Les examens complémentaires retrouvent une VS accélérée et une anémie à l'hémogramme, une augmentation des immunoglobulines M (IgM) monoclonales à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS). Le myélogramme et la biopsie médullaire retrouvent une moelle riche et une infiltration lympho-plasmocytaire. Des examens d'imagerie, tels que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peuvent être utilisés pour évaluer l'étendue de la maladie et identifier les zones touchées ^{155,156}.

Les cryoglobulines de type I peuvent être observées chez 7% à 20% des patients atteints de la MW, mais sont symptomatiques chez 5% ou moins. Les symptômes et les signes résultent de l'altération du flux sanguin dans les petits vaisseaux et incluent le phénomène de Raynaud, l'acrocyanose, les arthralgies, le purpura et les ulcères cutanés ^{155,157-159}.

2. Myélome multiple :

Le myélome multiple (MM) se caractérise par l'accumulation de plasmocytes malins clonaux dans la moelle osseuse et représente environ 10 % des hémopathies malignes.

Chez les patients atteints de myélome multiple, la présence de cryoglobulines peut être associée à un pronostic plus sombre et à un risque plus élevé de complications, telles que des lésions rénales, une neuropathie et une vascularite. Par conséquent, la détection de cryoglobulines chez les patients atteints de myélome multiple peut entraîner des mesures diagnostiques et thérapeutiques supplémentaires ^{135,160}.

Le tableau classique est fait des 3 syndromes : Un syndrome osseux qui comporte des douleurs osseuses, des fractures spontanées, des tuméfactions des os plats et des lacunes radio-transparentes à la radiologie. Un syndrome biochimique fait d'une VS accélérée, une hyperprotidémie et un pic monoclonal à base étroite, et une protéinurie thermosoluble de Bence-Jones. Un syndrome hématologique avec une anémie, et parfois une thrombopénie et une neutropénie à l'hémogramme, et une infiltration plasmocytaire au myélogramme. A noter que la présence des 3 syndromes au diagnostic n'est pas indispensable, et que la présence de l'infiltration plasmocytaire médullaire peut suffire pour porter le diagnostic de MM quand la plasmocytose dépasse 60% ^{135,160,161}.

La prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients atteints de myélome multiple n'est pas bien établie et varie considérablement dans la littérature. Cependant, certaines études ont rapporté que la cryoglobulinémie peut survenir chez environ 5 à 10 % des patients atteints de myélome multiple ¹⁶¹.

3. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée :

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est une condition dans laquelle une protéine anormale (parfois appelée protéine de M) est détectée dans le sang, mais sans signes ni symptômes d'un cancer du sang ou d'une autre maladie sous-jacente. La GMSI est considérée comme un précurseur de certains types de cancer du sang, tels que le myélome multiple ou la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ¹⁶².

Le diagnostic positif est biologique, il est suspecté devant une VS élevée, une hyperprotidémie et surtout l'existence d'un pic à base étroite à l'EPP (ce pic étroit migre en gamma ou en bêta, très rarement en alpha 2) ¹⁶².

La prévalence des cryoglobulines chez les patients atteints de GMSI varie selon les études et les populations étudiées. Selon une étude publiée en 2015 dans la revue Blood, la prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients atteints de GMSI était de 9,7%, contre 2,6% chez les témoins sains ^{163,164}.

4. Lymphomes non hodgkiniens à cellules B :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B sont un type de cancer du système lymphatique qui se développe à partir de cellules lymphatiques B anormales, ils sont les plus fréquents des LNH et représentent environ 85 % de tous les cas de LNH ⁶³.

Les symptômes des LNH à cellules B peuvent inclure des ganglions lymphatiques enflés, de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids, de la fatigue et d'autres symptômes non spécifiques, le diagnostic implique généralement une combinaison d'examen physique, de tests sanguins, d'imagerie et de biopsie des ganglions lymphatiques ou d'autres tissus affectés ^{47,63,165}.

5. Autres :

D'autres hémopathies malignes lymphoïdes B ont été associées aux cryoglobulinémies, notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie à tricholeucocytes (LT) ².

La leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par l'accumulation de cellules lymphocytaires anormales dans le sang et la moelle osseuse. La présence de cryoglobulines a été signalée chez environ 6% des patients atteints de LLC, et elle est souvent associée à des symptômes de vascularite systémique ^{166,167}.

La LT est caractérisée par une augmentation du nombre de cellules lymphocytaires avec des noyaux allongés (tricholeucocytes) dans le sang et la moelle osseuse. La présence de cryoglobulines a été signalée chez environ 10 à 20% des patients atteints de LT ^{168,169}.

B. Les maladies infectieuses :

1. Virales :

Jusqu'à récemment, les virus de l'hépatite ont été le principal agent étiologique de la cryoglobulinémie. L'association avec le virus de l'hépatite B (VHB) a été la première à être publiée en 1977 ⁶, et représente actuellement 2 à 6 % des cas de cryoglobulinémie ¹⁷⁰. La découverte du VHC en 1989 a permis de confirmer qu'il s'agissait de la principale étiologie, puisqu'il a été détecté chez 76 à 95 % des patients atteints de cryoglobulinémie ²⁷. La cryoglobulinémie associée à l'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) a été récemment décrite chez des receveurs de greffes d'organes solides ^{171,172}, et quelques cas isolés associés au virus de l'hépatite A (VHA) ont également été décrits ¹⁷³. Outre les virus de l'hépatite, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a également été associée au développement d'une cryoglobulinémie bien que, dans la plupart des cas, l'avènement des thérapies antirétrovirales hautement actives ait eu un impact important sur la clairance de la cryoglobuline, en particulier chez les patients co-infectés par le VHC ^{174,175}. Une association avec d'autres infections virales a été rapportée dans des cas isolés (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, parvovirus B19) ^{173,176}.

a. L'hépatite virale chronique C :

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est reconnue comme la cause principale de la cryoglobulinémie mixte (CM) . Après l'identification du VHC comme agent étiologique de l'hépatite chronique non-A, non-B et la disponibilité d'un test sérologique pour la mise en évidence des IgG anti-VHC au début des années 1990, plusieurs auteurs ont décrit une association intrigante entre l'infection par le VHC et la CM "essentielle", à l'exception de quelques différences géographiques ^{53,100}.

L'infection par le VHC est la principale cause de cryoglobulinémie mixte (type II et III), 70 à 90 % des cas étant dus à ce virus. La cryoglobulinémie mixte est présente chez 25 à 30 % des patients atteints d'hépatite C, mais elle est généralement asymptomatique. Ainsi, une vascularite symptomatique ne se développe que chez 10 à 15 % des patients atteints d'hépatite C. Dans des études menées dans différentes régions géographiques, la prévalence des anticorps sériques anti-VHC chez les patients atteints de cryoglobulinémie mixte variait de 56 % à 95 % ^{92,177}. Chez la grande majorité des patients séropositifs pour le VHC, l'ARN viral a été trouvé dans le sérum et dans le cryoprécipité ².

La vascularite cryoglobulinémique induite par le VHC affecte principalement les vaisseaux de petite et moyenne taille de la peau, des reins et des nerfs périphériques. L'histologie révèle typiquement une vascularite leucocytoclasique, avec dépôt d'IgM RF, d'IgG, de C3 et de neutrophiles dans la paroi des vaisseaux. Une vascularite nécrosante, avec nécrose fibrinoïde de l'intima et inflammation de l'ensemble de la paroi du vaisseau et de l'espace périvasculaire, peut également se produire. Un purpura palpable, principalement dans la partie inférieure des jambes, apparaît chez plus de 90 % des patients atteints de cryoglobulinémie symptomatique induite par le VHC, est souvent intermittent et constitue souvent la première manifestation de la cryoglobulinémie induite par le VHC ¹⁷⁸. Ces lésions purpuriques peuvent parfois évoluer vers des ulcères chroniques et une gangrène franche. L'atteinte rénale de la cryoglobulinémie induite par le VHC est généralement une glomérulonéphrite membranoproliférative de type I (GNMP) ¹⁷⁹, et elle est souvent annonciatrice d'une évolution clinique défavorable. Les manifestations vont de la protéinurie isolée au syndrome néphritique avec une progression variable vers l'insuffisance rénale chronique.

b. L'hépatite virale chronique B :

Environ 20 % des patients atteints du VHB peuvent développer des manifestations extra-hépatiques, telles que la polyartérite noueuse et la glomérulonéphrite, la dermatite, l'arthralgie, l'arthrite, l'anémie aplasique et la vascularite cryoglobulinémique ¹⁸⁰.

Environ 50 % des patients atteints de vascularite cryoglobulinémique induite par le VHB présentent une hépatite chronique, tandis qu'une cirrhose est présente dans 30 % des cas.

Les caractéristiques de la maladie varient, la plupart des cas présentant des symptômes cliniques légers à modérés (purpura palpable au niveau des jambes, asthénie et arthralgie). L'atteinte articulaire est généralement caractérisée par des douleurs articulaires bilatérales et symétriques, non déformantes, et concerne principalement les genoux et les mains. Des ulcères cutanés peuvent apparaître dans 10 à 30 % des cas. Le syndrome de Sicca et le phénomène de Raynaud ont été rapportés chez quelques patients ^{173,181}. Comme dans le cas de la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC, la manifestation rénale la plus fréquente est la glomérulonéphrite membranoproliférative de type I (GMPN). Un aspect très courant de la GMPN liée au VHB est la protéinurie et l'hématurie microscopique à l'échelle néphrotique, avec souvent des signes d'insuffisance rénale ⁴².

c. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Une forte prévalence de CM a été observée chez les patients souffrant de virus d'immunodéficience humaine (VIH), avec ou sans co-infection par le VHC. Dans la plupart des cas, ces cryoglobulinémies sont asymptomatiques et appartiennent au type III. Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie associée au VIH sont similaires à celles observées dans la cryoglobulinémie associée au VHC ¹⁸².

La thérapie antirétrovirale hautement active (TARHA) semble diminuer la prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients infectés par le VIH, VHC-négatifs ¹⁷⁵. Cependant, le cas d'un patient atteint du VHC lié au syndrome cryoglobulinémique avec infection concomitante par le VIH a été signalé. Le VIH a provoqué la rémission des symptômes et la disparition de cryoglobulines circulantes. Dans ce cas particulier, le VIH semble avoir exercé une suppression

plutôt qu'un effet de dérégulation sur le système immunitaire, conduisant à la rémission clinique de CM ¹⁸³.

d. Le virus d'Epstein-Barr :

Des études ont montré que l'EBV peut infecter les lymphocytes B ¹⁸⁴. Une étude a montré que les patients atteints de cryoglobulinémie étaient plus susceptibles de présenter des preuves d'une infection EBV passée ou actuelle que les témoins sains ¹⁸⁵.

e. Le SARS-CoV-2 :

Des études récentes ont montré que l'infection par le Sars Cov2 peut déclencher ou exacerber diverses maladies auto-immunes ¹⁸⁶. Un cas de cryoglobulinémie induite par le COVID-19 a été rapporté dans la littérature, suggérant une association possible entre le virus et le développement d'une vascularite cryoglobulinémique ¹⁸⁷. En outre, les vaccins COVID-19 ont également été associés au développement d'une cryoglobulinémie dans un petit nombre de cas, bien que le mécanisme exact à l'origine de ce phénomène ne soit pas encore totalement compris ¹⁸⁸.

f. Autres :

D'autres virus ont été impliqués dans le développement de la cryoglobulinémie, bien que leur rôle soit moins bien établi. Les cryoglobulines ont été trouvées chez les patients atteints du parvovirus B19, du virus de l'hépatite A (VHA), de l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8), du cytomégalovirus et du virus de l'herpès simplex (HSV). Généralement, cette cryoglobulinémie disparaît après guérison de l'infection virale ^{176,189}.

Il convient de noter que l'association entre ces virus et la cryoglobulinémie n'est pas bien établie et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leur rôle dans le développement de la cryoglobulinémie ¹⁷⁶.

2. Bactériennes :

Le rôle étiologique des infections bactériennes dans la cryoglobulinémie n'est pas bien établi, et il y a peu de preuves pour soutenir une association directe entre les infections bactériennes et le développement de la cryoglobulinémie. Cependant, certaines études ont

suggéré que les infections bactériennes peuvent contribuer au développement de la cryoglobulinémie chez certains patients.

Une étude publiée dans « Clinical Infectious Diseases » en 2003 a étudié la prévalence des infections bactériennes chez les patients atteints de cryoglobulinémie. L'étude a révélé que 24 % des patients atteints de cryoglobulinémie avaient une infection bactérienne au moment du diagnostic et que ces infections étaient associées à un risque plus élevé de vascularite et d'atteinte rénale ¹⁹⁰.

Une autre étude publiée en 2013 dans « Clinical and Experimental Rheumatology » a étudié l'association entre les infections bactériennes et la cryoglobulinémie dans le cadre d'une étude cas-témoins. L'étude a révélé que les patients atteints de cryoglobulinémie étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents d'infections bactériennes que les témoins sains, bien que l'association ne soit pas statistiquement significative après ajustement des facteurs de confusion ¹⁹¹.

Des cryoglobulines de type II ou, le plus souvent de type III, peuvent être retrouvées au cours des endocardites bactériennes subaiguë, des infections à staphylocoques, de la syphilis, de la brucellose, de la tuberculose pulmonaire, et de la fièvre Q ainsi que dans des maladies inflammatoires comme la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ^{2,3,31}.

3. Parasitaires et fongiques :

Des cryoglobulines ont été mises en évidence au cours de certaines affections parasitaires, telles que la toxoplasmose, la leishmaniose viscérale, le paludisme, la schistosomiase, l'échinococcose et la splénomégalie hyperréactive tropicale ^{1,2,8}.

Les cryoglobulines peuvent également être détectées au cours de la coccidioidomycose. Cependant, la présence de cryoglobulines dans ces conditions est rare et leur détection ne peut pas être considérée comme spécifique pour une maladie en particulier ¹⁹².

C. Les maladies auto-immunes et systémiques :

Les patients atteints de maladies auto-immunes et systémiques peuvent présenter des complications de la cryoglobulinémie mixte ²¹.

Dans les maladies auto-immunes, la CM est souvent associée à des taux élevés de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires, et les cryoglobulines retrouvées dans les pathologies auto-immunes et systémiques sont de type II ou III ^{18,21}.

1. Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Dans le syndrome de Sjögren primaire, la cryoglobulinémie est associée à une atteinte extraglandulaire, à un risque accru de lymphome à cellules B et à une faible survie ¹⁹³⁻¹⁹⁵.

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la cryoglobulinémie est plus élevée chez les patients présentant à la fois un syndrome de Sjögren et une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par rapport à ceux qui n'ont pas été infectés par le VHC. Une étude a révélé que la prévalence de la cryoglobulinémie était cinq fois plus élevée chez les patients atteints du syndrome de Sjögren et infectés par le VHC par rapport à ceux qui n'avaient pas été infectés par le VHC ¹⁹⁶.

2. Lupus érythémateux disséminé :

Des cryoglobulines peuvent être détectées chez près de 10 % des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), mais les valeurs du cryocrite sont généralement inférieures à celles des patients atteints du syndrome de Sjögren. Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie et de la vascularite cryoglobulinémique sont également beaucoup moins fréquentes dans le LED que dans le syndrome de Sjögren ^{18,43}.

3. Polyarthrite rhumatoïde :

Les cryoglobulines peuvent également être détectées chez une partie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Des études ont rapporté une cryoglobulinémie chez jusqu'à 10 % des patients atteints de PR, bien que la prévalence puisse varier en fonction de la population étudiée et de la méthode de détection utilisée. Les valeurs du cryocrite chez les patients atteints de PR sont généralement inférieures à celles des patients atteints du syndrome de Sjögren, et

les manifestations cliniques de la vascularite cryoglobulinémique sont également moins fréquentes chez les patients atteints de PR ⁴³.

4. Autres :

Les cryoglobulines peuvent être détectées dans un large éventail d'autres maladies auto-immunes, y compris la dermatopolymyosite, la sclérodermie, le purpura de Schönlein-Henoch (PHS), la thyroïdite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, la maladie de Behçet et la sarcoïdose ^{2,31}.

D. Atteintes rénales :

Les cryoglobulinémies mixtes peuvent être associées à des affections rénales telles que les glomérulonéphrites aiguës post-streptococciques et les glomérulonéphrites primitives membranoprolifératives.

Dans ces conditions, les cryoglobulines peuvent causer des lésions des petits vaisseaux rénaux, conduisant à une glomérulonéphrite nécrisante et une insuffisance rénale ¹⁹⁷.

E. Atteintes hépatiques :

Les cryoglobulines de type II ou III sont couramment associées aux hépatopathies chroniques et aux cirrhoses hépatiques. L'infection par le virus de l'hépatite C est maintenant considérée comme la principale cause de cryoglobulinémie associée aux hépatopathies ^{31,130}.

F. Facteurs génétiques :

Certaines données suggèrent que des facteurs génétiques peuvent jouer un rôle dans le développement de la cryoglobulinémie. Des études ont identifié certains polymorphismes génétiques pouvant être associés à un risque accru de développer une cryoglobulinémie, tels que ceux affectant les gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire et de l'inflammation. En outre, des cas familiaux de cryoglobulinémie ont été signalés, ce qui suggère que la maladie pourrait avoir une composante héréditaire.

Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les facteurs génétiques contribuant à la cryoglobulinémie ^{31,198,199}.

G. Cryoglobulinémies essentielles :

La cryoglobulinémie est dite "essentielle" lorsqu'elle survient en l'absence de toute maladie sous-jacente ou de tout facteur déclenchant. On parle également de cryoglobulinémie "idiopathique" ou "primaire". Près de 10 % des cas de CM sont considérés comme idiopathiques ou essentiels ²⁰⁰, un pourcentage qui s'élève à 25 % chez les patients séronégatifs pour le VHC. La possibilité d'une infection occulte par le VHC et de gammopathies monoclonales doit être recherchée chez les patients présentant une cryoglobulinémie de cause inconnue ¹⁵⁴.

Tableau VI: Caractéristiques cliniques de la principale série de patients atteints de cryoglobulinémie en fonction des différentes étiologies ^{36,38,171,201,202}

	VHC	VHB	VHE	Gougerot-Sjögren	LED	Troubles lymphoprolifératifs	Essentielle
Auteur (Patients)	Mazzaro et al., 2018 (n = 246)	Mazzaro et al., 2021 (n = 18)	Bazerbachi et al., 2017 (n = 15)	Argyropoulou et al., 2020 (n = 71)	Galli et al., 2017 (n = 19)	Galli et al., 2017 (n = 15)	Galli et al., 2017 (n = 69)
Sexe (%femmes)	160 (65)	10 (55.5)	8 (53.3)	69 (97.2)	19 (100)	8 (66.7)	46 (66.7)
Âge moyen	60	59	43	50	46	77	68
Arthralgies / arthrite	143 (58)	11 (61)	1 (6.6)	51 (71.8)	19 (100)	7 (58.3)	55 (79.7)
Atteinte cutanée	177 (72)	18 (100)	-	64 (90.1)	7 (36.8)	10 (83.3)	45 (65.2)
Atteinte neurologique	52 (21)	11 (61)	-	18 (25.4)	7 (36.8)	6 (50)	34 (49.3)
Atteinte rénale	19 (8)	1 (6)	7 (46.6)	8 (11.4)	8 (42.1)	3 (25)	10 (14.5)
Atteinte pulmonaire	-	-	-	6 (8.6)	2 (10.5)	0 (0.0)	-

IX. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel d'une cryoglobulinémie type I inclut surtout les pathologies systémiques micro-thrombotiques notamment microangiopathies thrombotiques, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome des antiphospholipides, cryofibrinogénémie. L'aspect histologique peut être équivoque et les marqueurs biologiques aideront à faire la différence notamment le dosage de l'activité ADAMTS13, la recherche d'un anticoagulant circulant, d'anticardiolipines, de cryofibrinogène ^{1,203}.

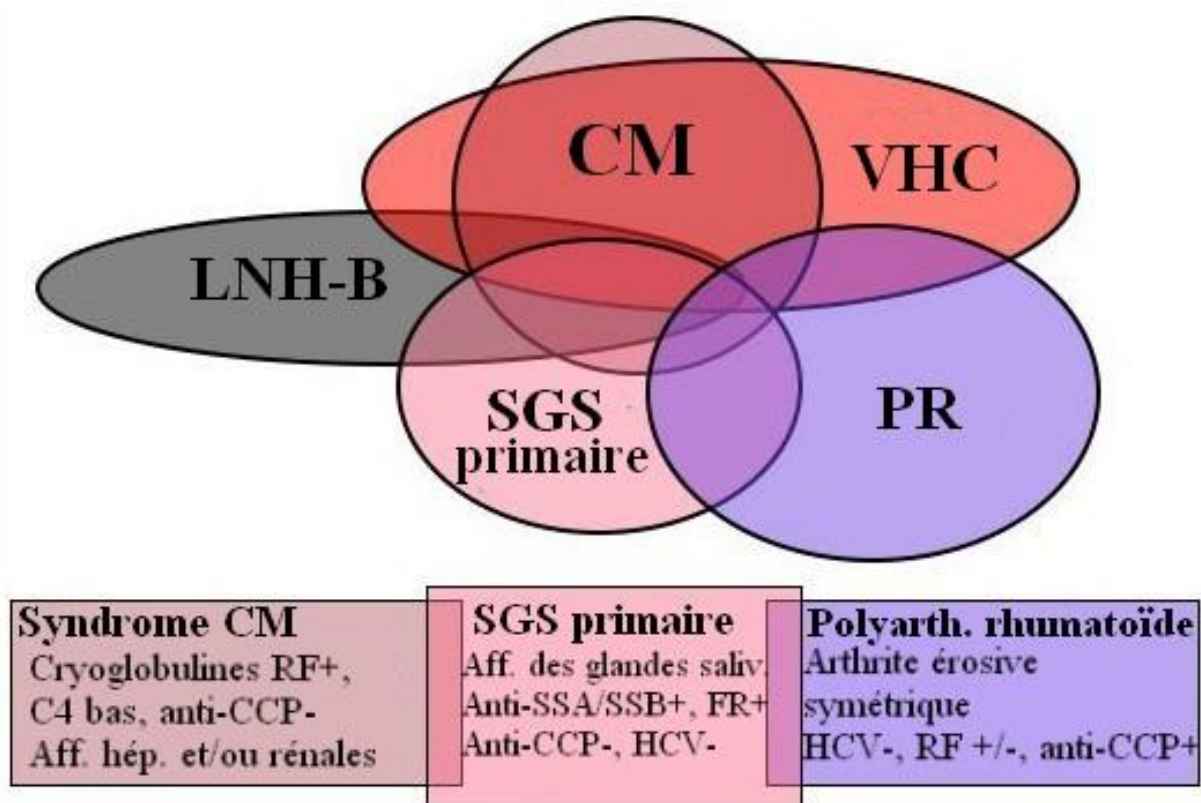


Figure 18: Diagnostic différentiel entre la CM et d'autres troubles auto-immuns-lymphoprolifératifs dans le cadre d'une infection par le VHC ³⁷.

Les diagnostics différentiels d'une vascularite cryoglobulinémique mixte (type II ou type III) sont les autres causes de vascularites systémiques des vaisseaux de petit et moyen calibre :

vascularites à ANCA (en particulier micropolyangéite), périartérite noueuse, syndrome de Goodpasture, purpura rhumatoïde, vascularite hypocomplémentémique urticarienne. Il peut aussi s'agir de vascularite au cours d'un syndrome de Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde ou lymphome B ^{91,94}.

La difficulté réside dans le fait qu'il existe une association entre la présence d'une cryoglobulinémie et ces pathologies. L'aspect histopathologique peut orienter entre une lésion tissulaire spécifique de la cryoglobulinémie ou satellite d'une autre pathologie (*Figure 18*).

A. Vascularites systémiques :

1. Polyartérite noueuse :

La polyartérite noueuse (PAN), bien que le plus souvent associée à l'infection par l'hépatite B, est dans un nombre limité de cas associée à l'infection par le VHC. Cependant, comme la prévalence de cette infection chez les patients atteints de PAN est faible (5 à 10 %), la signification de cette association n'est pas claire. De plus, chez un petit nombre de patients atteints de PAN, des cryoglobulines sont également détectables, ce qui rend le diagnostic différentiel avec la CM encore plus difficile. Au moment de la présentation, les patients atteints de PAN présentent plus souvent une vascularite systémique potentiellement mortelle, une hypertension maligne, une angiite cérébrale et des douleurs abdominales ischémiques que les patients atteints de CM. En outre, les microanévrismes rénaux et hépatiques impliquant des vaisseaux de taille moyenne sont une caractéristique de la PAN, alors que l'atteinte des petits vaisseaux se produit dans la CM. Enfin, l'atteinte des nerfs périphériques prend presque toujours la forme d'une neuropathie sensorimotrice multifocale sévère dans la PAN, alors qu'une neuropathie sensorielle modérée distale est plus fréquente dans la CM ²⁰⁴.

2. La vascularite leucocytoclasique :

La vascularite leucocytoclasique serait associée à l'infection par le VHC. La question de savoir si cette affection est une entité distincte ou représente une forme incomplète de cryoglobulinémie n'est pas résolue. Cependant, la présence d'une infection par le VHC chez un patient atteint de vascularite leucocytoclasique rend obligatoire la recherche de cryoglobulines ²⁰⁵.

B. Maladies auto-immunes :

1. Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Près de la moitié des patients atteints de CM se plaignent d'un syndrome de sicca ; cependant, seuls quelques cas répondent aux critères actuels de classification du (pSS). La CM et le pSS peuvent partager divers symptômes : xérostomie et/ou xérophtalmie, arthralgies, purpura, RF et cryoglobulines sériques, ainsi que la complication possible d'un lymphome à cellules B ⁹⁴.

2. L'hépatite auto-immune :

Les patients atteints d'hépatite auto-immune peuvent présenter des cryoglobulines mixtes, une infection par le VHC et des manifestations extra-hépatiques telles que la thyroïdite, le syndrome de sicca ou l'arthrite ²⁰⁶. Dans ces cas, certains résultats pathognomoniques, y compris un titre élevé d'auto-anticorps spécifiques (AAN, ASMA, anti-LKM1) pour l'hépatite auto-immune, ou des symptômes tels que la glomérulonéphrite membranoproliférative ou la vascularite leucocytoclasique pour la vascularite cryoglobulinémique, peuvent être utiles pour le diagnostic différentiel ⁴⁶.

3. Polyarthrite rhumatoïde :

Bien que les arthralgies soient l'un des symptômes les plus fréquents, les signes clairs de synovite sont assez rares. En général, les patients développent une oligoarthrite légère et non érosive ^{207,208}, souvent sensible à de faibles doses de corticostéroïdes avec ou sans hydroxychloroquine. En revanche, une polyarthrite de type rhumatoïde est plus fréquente chez les patients atteints d'hépatite liée au VHC sans syndrome cryoglobulinémique ²⁰⁸.

Chez les patients présentant une CM associée au VHC et une polyarthrite érosive symétrique, le diagnostic de syndrome CM/PR peut être suspecté. Dans ces cas, la détection d'anticorps sériques anti-peptides cycliques citrullinés, marqueurs de la PR classique, peut représenter un outil de diagnostic utile ²⁰⁹.

4. Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) :

Le PTT est considéré comme un diagnostic différentiel potentiel de la cryoglobulinémie. Cependant, le PTT se caractérise typiquement par la présence d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une thrombocytopénie, qui ne sont pas observées dans la cryoglobulinémie. En outre, le PTT est associé à un déficit en ADAMTS13 ²¹⁰.

5. Autres :

Parmi les autres maladies auto-immunes à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la cryoglobulinémie figurent le lupus érythémateux disséminé (LED), les connectivites mixtes et le syndrome des antiphospholipides ⁹⁴.

C. Troubles lymphoprolifératifs à cellules B :

1. Lymphomes non hodgkiniens à cellules B :

Le LNH peut également présenter des symptômes similaires à ceux de la cryoglobulinémie, tels que le purpura, l'arthralgie et la fatigue. Il peut donc être considéré comme un diagnostic différentiel de la cryoglobulinémie, en particulier lorsqu'il existe des signes de lymphadénopathie ou d'hépatosplénomégalie. D'autres caractéristiques cliniques telles que les symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids), la lymphocytose et les cellules lymphoïdes anormales sur le frottis du sang périphérique ou la biopsie de la moelle osseuse peuvent également suggérer la possibilité d'un LNH ²¹¹.

2. La macroglobulinémie de Waldenström :

La MW peut présenter diverses caractéristiques cliniques, dont le purpura, l'arthralgie et la fatigue, qui sont similaires à celles observées dans la cryoglobulinémie. Par conséquent, la MW peut aussi être considérée comme un diagnostic différentiel de la cryoglobulinémie, en particulier chez les patients qui ont des niveaux élevés d'IgM sériques et une atteinte de la moelle osseuse. D'autres caractéristiques qui peuvent soutenir un diagnostic de MW incluent la lymphadénopathie, l'hépatosplénomégalie et l'anémie ²¹².

3. Myélome multiple :

Le myélome multiple peut présenter des symptômes similaires à ceux de la cryoglobulinémie, comme la fatigue, la faiblesse et les douleurs articulaires. En outre, les deux maladies peuvent entraîner des lésions rénales. Cependant, il existe également des différences importantes entre les deux maladies. Une évaluation clinique approfondie, des tests de laboratoire et des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour différencier ces deux affections ^{160,161}.

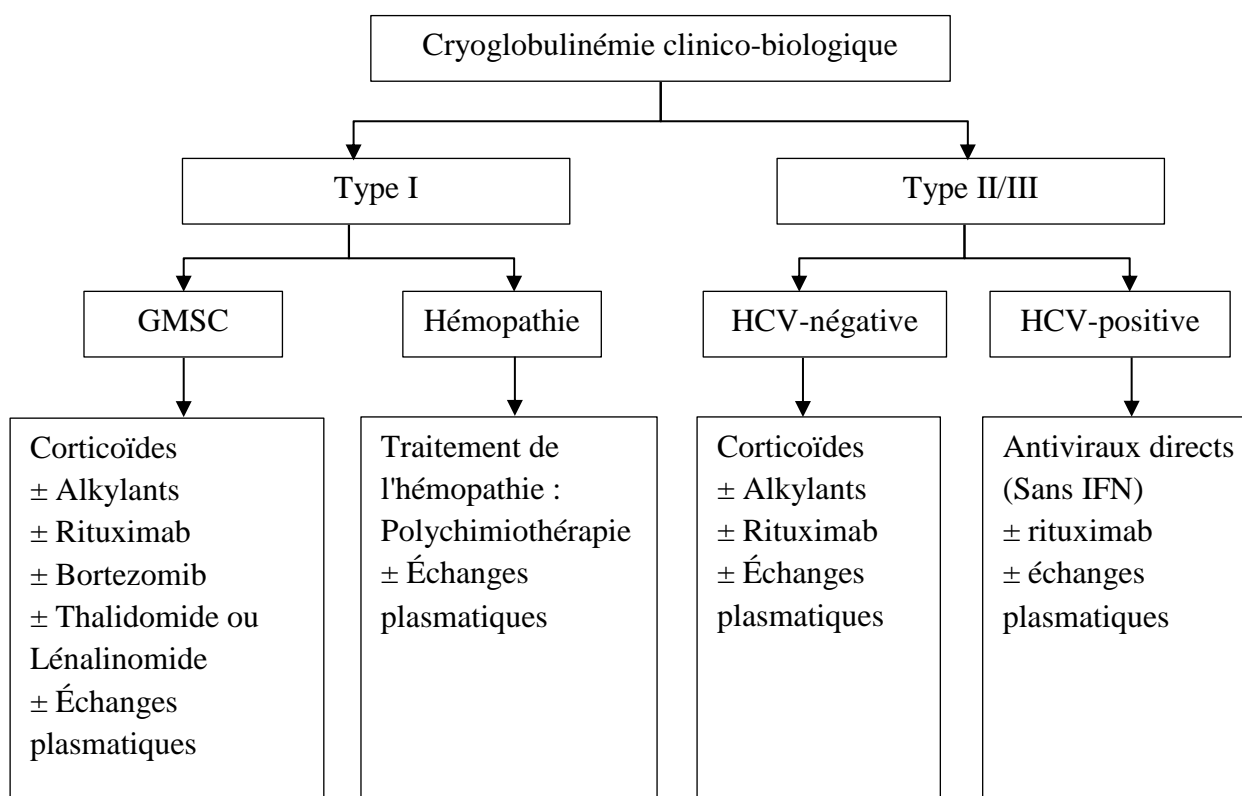
D. Autres :

Outre les maladies auto-immunes et les troubles lymphoprolifératifs, d'autres pathologies peuvent être prises en compte dans le diagnostic différentiel de la cryoglobulinémie. Il s'agit notamment de la cryofibrinogénémie, du syndrome de Goodpasture et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ⁹⁴.

X. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement de la cryoglobulinémie reste un grand défi, compte tenu de son étiopathogénie complexe, de la diversité de ses symptômes et du fait qu'elle peut parfois mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge thérapeutique de ce syndrome doit être individualisée en fonction de la maladie associée et de sa gravité. L'histoire naturelle de la cryoglobulinémie n'est pas prévisible et dépend des maladies et complications concomitantes ainsi que de la réponse au traitement ²¹³.

Les trois principaux objectifs de toute approche thérapeutique rationnelle sont l'éradication du VHC (thérapie étiologique), la limitation ou la suppression de la prolifération des lymphocytes B (thérapie pathogénique) et l'amélioration des symptômes et la réduction des dommages causés par les complexes immuns circulants (thérapie symptomatique) ^{214,215}. Le traitement doit être adapté à chaque patient en tenant compte des antécédents cliniques, des manifestations de la maladie, des comorbidités éventuelles et des thérapies antérieures ^{215,216} (*Figure 19*).



GMSC : Gammopathie monoclonale de signification clinique ; IFN : Interféron.

Figure 19: Gestion thérapeutique des cryoglobulinémies symptomatiques ⁹⁰.

A. Mesures générales :

La corticothérapie et les immunosuppresseurs, couramment utilisés dans le traitement des cryoglobulinémies, augmentent le risque infectieux et peuvent faire émerger des infections latentes qu'il convient de prévenir par la vaccination ou des traitements anti-infectieux prophylactiques.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations dès que possible au cours de la maladie, idéalement avant le début du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués pour lesquels existe une contre-indication théorique à l'administration sous immunosuppresseurs. Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie inflammatoire

chronique ou auto-immune sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination annuelle contre la grippe et la vaccination contre les infections à pneumocoque ^{217,218}. Le schéma recommandé pour la vaccination contre les infections à pneumocoques consiste à administrer d'abord le vaccin polysidique conjugué 13-valent, suivi, si la personne a plus de 2 ans, du vaccin polysidique non conjugué 23-valent ²¹⁹. On ajoutera chez l'adolescente et même dès 9 ans, la vaccination contre le papillomavirus ²²⁰. Chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive, l'administration des vaccins vivants atténués est théoriquement contre-indiquée. Toutefois en contexte épidémique une discussion au cas par cas est recommandée notamment pour des vaccins vivants très atténués comme le vaccin anti-varicelle ou rougeole chez les patients sans immunité protectrice. En effet, ces vaccins ont été associés à des complications sévères dans certains déficits immunitaires primitifs mais pas chez des patients dont le seul facteur de risque est un traitement immunosuppresseur peu intensif, une biothérapie et/ou une corticothérapie modérée. Pour la prévention des infections à SARS-COV2, il faut privilégier des vaccins à ARNm ^{221,222}. Un récent contact avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, une réaction positive à l'intradermoréaction à la tuberculine ou un test Quantiféron® positif peuvent nécessiter une discussion concernant la mise en place d'une prophylaxie antituberculeuse concomitante. Si la rifampicine est prescrite, les doses de corticoïdes doivent être augmentées d'environ 30% pour compenser l'effet d'induction enzymatique hépatique de la rifampicine ²²³.

La prévention des effets métaboliques liés à une corticothérapie prescrite au long cours représente un volet majeur de l'accompagnement thérapeutique. Les diabètes cortico-induits sont fréquents dans les populations âgées et doivent être dépistés dès l'initiation de la corticothérapie. Il est aussi important de prévenir l'ostéoporose cortisonique, et la tension artérielle doit faire l'objet d'un contrôle selon les recommandations en vigueur. Il peut être bénéfique de consulter un psychiatre pour les patients ayant des antécédents psychiatriques afin d'évaluer le risque de décompensation psychiatrique lors d'un traitement par corticoïdes ²²⁴.

Le tabagisme est un facteur de risque de complication vasculaire et l'arrêt du tabac s'impose chez tous les patients ²²⁵.

B. Moyens thérapeutiques :

1. Traitement antiviral :

Le traitement actuel du virus de l'hépatite C (VHC), et par extension celui des vascularites cryoglobulinémiques repose principalement sur l'utilisation d'agents antiviraux directs (AAD). Parmi les premiers inhibiteurs de protéase utilisés en association avec l'interféron α pégylé et la ribavirine, on trouve le télaprevir et le bocéprevir. Cependant, de nouveaux AAD spécifiques de la protéine NS5B (comme le sofosbuvir) et de la protéine NS5A (comme le daclatasvir et le lédipasvir) ont été développés ⁸⁶.

Ces avancées ont permis de développer des schémas thérapeutiques innovants pour le traitement du VHC, en associant différents AAD sans l'utilisation d'interféron et parfois sans ribavirine. Ces nouvelles approches ont révolutionné la prise en charge des patients infectés par le VHC, offrant à la fois une efficacité virologique élevée (taux de réponse virologique soutenue supérieurs à 90 %) et une meilleure tolérance (effets secondaires inférieurs à 5 %) ^{2,226}.

Une étude pilote réalisée sur 24 patients atteints de vascularite cryoglobulinémique associée au VHC a montré que l'association de sofosbuvir et de ribavirine permettait d'obtenir une rémission clinique de la vascularite chez 87,5 % des patients et une réponse virologique soutenue chez 74 % d'entre eux, avec une très bonne tolérance. Des résultats similaires ont été rapportés dans une série italienne portant sur 44 patients présentant une vascularite cryoglobulinémique liée au VHC, où l'utilisation de différentes combinaisons d'AAD sans interféron alpha a permis d'obtenir une rémission clinique chez 100 % des patients ²²⁶.

Ces études ont confirmé l'étroite corrélation entre la rémission de la vascularite cryoglobulinémique et la réponse virologique chez les patients atteints d'une infection par le VHC. Ces avancées thérapeutiques offrent de nouvelles perspectives pour le traitement des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC, améliorant significativement les résultats cliniques et la qualité de vie des patients ²²⁷.

2. Traitement immunosuppresseur :

Avant la découverte de l'infection par le VHC, les patients atteints de vascularite cryoglobulinémique ont tous été traités comme d'autres formes de vascularites systémiques fondées sur des données provenant de petites études non contrôlées ²².

Dans les formes graves de vascularite, en particulier lorsqu'il y a présence d'insuffisance rénale ou de manifestations viscérales sévères, l'utilisation de corticoïdes peut être bénéfique lors de la phase initiale du traitement. Le schéma thérapeutique habituel consiste en l'administration de bolus intraveineux de méthylprednisolone, suivis d'une transition vers la prise de prednisone par voie orale pendant une durée ne dépassant pas 12 semaines.

Les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide ou l'azathioprine sont généralement réservés comme dernier recours dans le traitement des vascularites, en raison de leur efficacité variable et des risques associés à l'immunosuppression profonde ²²⁸.

Dans les cas de vascularites cryoglobulinémiques présentant des manifestations rénales sévères, isolées ou associées à une atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic vital, la réalisation d'échanges plasmatiques pendant une période de 3 à 4 semaines peut être envisagée ²²⁹.

3. Biothérapie immuno-modulatrice :

a. L'anti-CD20 (Rituximab) :

L'efficacité du Rituximab chez les patients atteints de CM a été démontrée dans des études cliniques ^{9,230}. Cette thérapie a montré des améliorations significatives dans plusieurs manifestations de la maladie, notamment les lésions cutanées (73 %), les arthralgies (53 %), la neuropathie périphérique (36 %) et l'atteinte rénale (70 %) ²³⁰.

Le Rituximab (RTX) cible spécifiquement les lymphocytes B. En favorisant la déplétion des lymphocytes B, le Rituximab permet de réduire de manière significative la production de cryoglobulines et ainsi de contrôler l'inflammation et les lésions associées à la maladie.

Selon une revue des cas publiés ²³⁰, avec un suivi moyen de 9,7 mois, l'utilisation du rituximab en monothérapie (sans traitement antiviral) a permis d'obtenir une réponse clinique

et immunologique chez 80 % des patients. Cette réponse était caractérisée par la disparition de la cryoglobulines circulantes et du clone lymphocytaire B circulant.

Cependant, il est important de noter que dans ces observations, le rituximab était utilisé seul, sans traitement antiviral pour le virus de l'hépatite C (VHC). Chez certains patients, une augmentation de la charge virale du VHC a été observée, ce qui a suscité des préoccupations quant à l'aggravation des lésions hépatiques induites par le virus. De plus, environ 42 % des patients ont présenté des rechutes de la vascularite cryoglobulinémique en moyenne 6,7 mois (1-19 mois) après la dernière perfusion de rituximab, en l'absence de clairance antigénique prolongée⁹.

Ces résultats soulignent l'importance d'une approche thérapeutique combinée dans la prise en charge de la vascularite cryoglobulinémique associée au VHC. L'utilisation du rituximab en combinaison avec un traitement antiviral spécifique du VHC, tel que les antiviraux à action directe, est généralement recommandée pour obtenir de meilleurs résultats à long terme. Cette combinaison de thérapies permet de cibler à la fois la composante auto-immune de la maladie (avec le rituximab) et l'infection virale sous-jacente (avec les antiviraux à action directe), réduisant ainsi les risques de rechutes et d'aggravation des lésions hépatiques⁸⁶.

Le rituximab est généralement bien toléré dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques. Cependant, il est important de noter que des complications infectieuses graves ont été rapportées, en particulier chez les patients ayant subi une greffe de rein. Des cas de leucoencéphalite multifocale progressive, une infection virale du système nerveux central, ont également été signalés. En raison de ces risques potentiels, l'utilisation du rituximab doit être réservée aux cas de vascularites cryoglobulinémiques sévères²³⁰.

C. Cryoglobulinémies type I :

Le traitement des cryoglobulines symptomatiques de type I repose avant tout sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente. Le traitement dépend de l'intensité des symptômes, de la nature plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire du clone sécrétant l'Immunoglobuline monoclonale, et de l'hémopathie lymphoïde sous-jacente^{2,215} (*Figure 19*).

Chez les patients pauci-symptomatiques, avec un clone non évolutif et sans critère hématologique de traitement, des simples mesures de protection des extrémités vis-à-vis du froid associées à une surveillance est recommandée avec en particulier un suivi de la fonction rénale (protéinurie et recherche d'hématurie), car une atteinte rénale peut survenir à distance ².

Chez les patients symptomatiques ou avec atteinte rénale progressive, le traitement doit être adapté au clone B sous-jacent :

- **Si le clone est plasmocytaire** (le plus souvent d'isotype IgG ou IgA), le traitement repose sur l'utilisation de médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple, associant un inhibiteur du protéasome (surtout en cas d'insuffisance rénale) comme le Bortezomib, un immunomodulateur comme le Lénalinomide (en cas de neuropathie), et/ou des agents alkylants associés à la Dexaméthasone hebdomadaire à fortes doses. Le Rituximab n'a pas d'indication ici ^{2,231,232}.

Chez certains patients très sélectionnés, réfractaires aux traitements de première ligne, avec forte masse tumorale, l'utilisation de Melphalan à haute dose (posologie adaptée à la fonction rénale) suivie d'une autogreffe de cellules souches peut se discuter ^{159,232}.

Les patients symptomatiques atteints de la MW, avant de commencer la thérapie, devraient être testés pour des mutations somatiques des marqueurs moléculaires MYD88L265P et CXCR4. Par analogie avec le traitement de la MW non cryoglobulinémique, une approche thérapeutique basée sur le génome, telle que décrite dans la (**Figure 20**), devrait être recommandée, étant donné que le profil génomique du patient peut affecter le résultat clinique ²³³. De plus, de nouveaux inhibiteurs covalents et non covalents de BTK de deuxième et troisième génération (tels que l'acalabrutinib, le zanubrutinib et le vecabrutinib) sont en train d'émerger et devraient encore améliorer l'arsenal thérapeutique pour la MW

Il convient de noter que l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD38 tels que le Daratumumab et l'Isatuximab est actuellement en cours d'évaluation ²³⁴.

- **Si le clone est lympho-plasmocytaire** (le plus souvent isotype IgM), le traitement repose sur différentes combinaisons thérapeutiques, celles-ci comprennent l'association de Rituximab avec des agents alkylants, des inhibiteurs du protéasome ou des inhibiteurs de la BTK (Bruton tyrosine kinase) ^{155,235–237}.
- **Si le clone est une leucémie lymphoïde chronique ou un autre lymphome B**, le traitement sera adapté aux caractéristiques hématologiques.

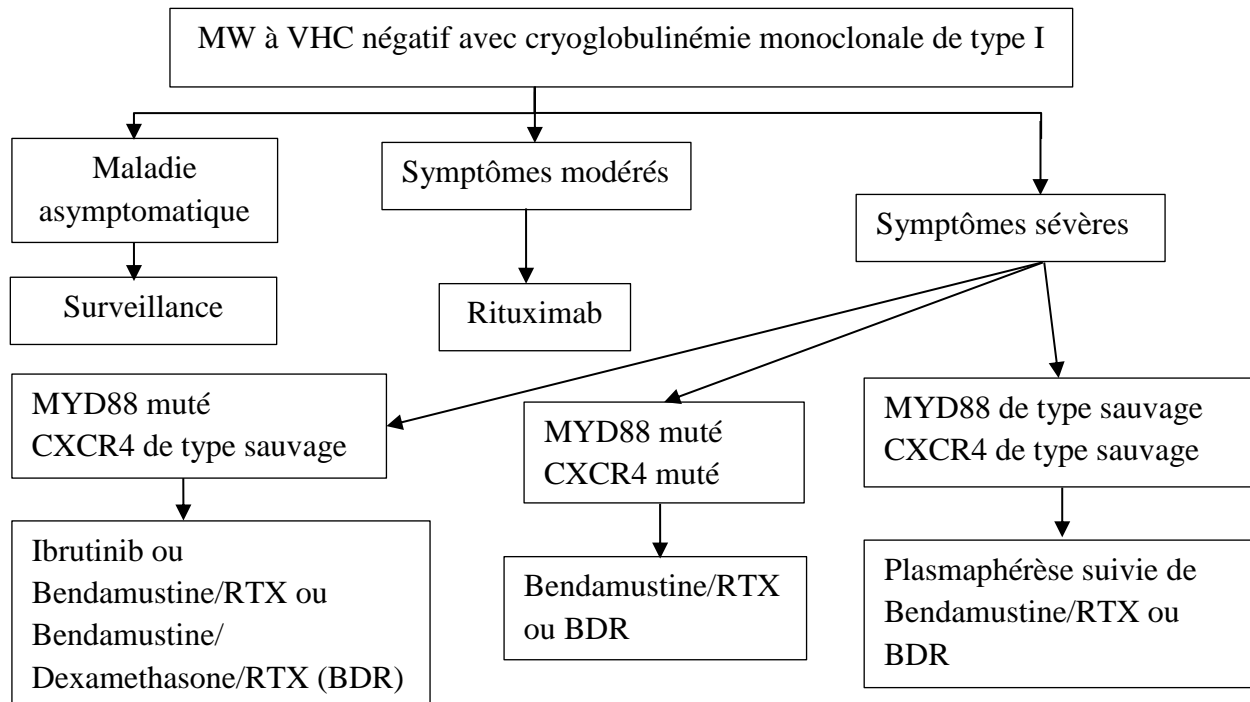


Figure 20: Suggestion d'une approche thérapeutique chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström et de CV de type I négatif pour le VHC ²³⁸.

Un traitement d'urgence peut être nécessaire en cas d'atteinte viscérale sévère et/ou nécrose cutanée extensive. Il comporte des échanges plasmatiques associés à des bolus de corticoïdes et un début de chimiothérapie précoce, dans le but de diminuer de façon importante et rapide le taux de l'immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante. Une autogreffe peut être également indiquée pour cryoglobulinémies associées aux myélomes ^{2,160}.

Dans tous les cas, la diminution de l'immunoglobuline monoclonale est associée à la régression des symptômes. Bien que la disparition complète de l'immunoglobuline

monoclonale ne soit pas nécessaire pour la disparition des symptômes, l'objectif est d'obtenir sa diminution la plus profonde, témoignant du contrôle du clone B.

Il est recommandé d'éviter l'exposition au froid en raison de son effet aggravant sur les manifestations de la cryoglobulinémie ².

D. Cryoglobulinémies mixtes :

1. Cryoglobulinémies mixtes associées au VHC :

La suppression durable de la réplication du VHC est associée à un taux significativement plus élevé de rémission clinique complète chez les patients atteints de vascularite cryoglobulinémique ²³⁹. Dans des études publiées en 2011 et 2013, un traitement antiviral associant l'interféron pégylé (PEG-IFN) et la ribavirine pendant 12 mois a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue chez 50 à 60 % des patients atteints de vascularite liée au VHC ²⁴⁰. Les rechutes virologiques après une réponse initiale s'accompagnaient généralement d'une vascularite récidivante ²⁴¹. Lorsque le PEG-IFN et la ribavirine sont associés à des antiviraux à action directe, c'est-à-dire à un inhibiteur de la protéase NS3/4A tel que le bocéprévir ou le télaprévir, le taux de réponse virologique soutenue atteint 65 % à 70 % chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC ^{92,242}. Un traitement prolongé (48 semaines) était toutefois nécessaire et le taux d'effets indésirables graves était de 47 % ²⁴².

L'introduction d'antiviraux à action directe a radicalement transformé la prise en charge de la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC. Tous ces nouveaux médicaments permettent des traitements nettement plus courts, sans interféron, et produisent des taux de réponse virologique soutenue supérieurs à 95 % avec relativement peu d'effets indésirables. Dans la première étude prospective ouverte, 24 patients atteints de vascularite cryoglobulinémique liée au VHC, dont 50 % avec le génotype 1 du VHC et 50 % avec une cirrhose du foie, le traitement combiné par sofosbuvir et ribavirine a induit une rémission clinique complète dans 87,5 % des cas, avec une réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement chez 74 % des patients ²²⁶. La persistance de symptômes neurologiques tels que douleur neuropathique et paresthésie peut fluctuer et mettre plus de temps à disparaître.

D'autres études portant sur ces nouveaux antiviraux ont donné des résultats similaires, avec des taux élevés de réponse virologique et de rémission clinique de la vascularite ²⁴³⁻²⁴⁵. Chez 44 patients atteints de vascularite liée au VHC (génotypes 1, 2, 3 et 4 chez 23, 13, 5 et 3 patients, respectivement), les traitements utilisés étaient le sofosbuvir associé à la ribavirine seul (n = 18) ou au siméprévir (n = 12), au ledipasvir (n = 10) ou au daclatasvir (n = 4), combinés chez 9 patients à la ribavirine ²⁴⁰. Du rituximab à faible dose a été administré à 2 patients atteints de vascularite sévère. Après 12 et 24 semaines, le VHC était indétectable et tous les patients présentaient une réponse clinique à la vascularite. Le score moyen d'activité de la vascularite de Birmingham est passé de 5,41 au départ à 2,35 à la semaine 4, à 1,39 à la semaine 12 et à 1,27 à la semaine 24. La valeur moyenne du cryocrite est passée de 7,2 % au départ à 1,8 % à la semaine 24. Des effets indésirables ont été enregistrés chez 59% des patients, mais tous étaient mineurs, à l'exception d'un cas d'anémie liée à la ribavirine qui a nécessité une transfusion sanguine.

Malgré l'efficacité évidente des antiviraux dans le traitement des symptômes de la vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C, l'immunosuppression reste une option thérapeutique dans certains cas. Dans les situations où la vascularite présente des manifestations sévères telles qu'une insuffisance rénale sévère, une nécrose cutanée, une atteinte intestinale ou du système nerveux central, l'utilisation d'immunosuppresseurs est indispensable.

La prise en charge de la vascularite cryoglobulinémique peut inclure une combinaison d'agents antiviraux directs ainsi que des plasmaphérèses ou du rituximab, voire les deux, en fonction de la sévérité de la maladie (**Figure 21**), (**Figure 22**) :

- Les patients présentant des manifestations légères à modérées (arthralgie, fatigue et purpura cutané) sont généralement traités uniquement avec des agents antiviraux directs (AAD).
- Pour les cas plus graves (glomérulonéphrite, neuropathie sévère, nécroses cutanées sévères, ou vascularite multi-systémique), le rituximab (schéma 375 mg/m² par semaine, 4 semaines consécutives) a démontré une efficacité

supérieure par rapport aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ou à un placebo. En ajoutant le rituximab à la combinaison de PEG-IFN plus ribavirine^{239,243}, des études antérieures ont montré une réduction du délai d'obtention de la rémission clinique, une amélioration du taux de réponse rénale et une augmentation des taux de clairance de la cryoglobuline²³⁹. Les glucocorticoïdes à faible dose peuvent être utilisés pour contrôler les symptômes inflammatoires mineurs, les immunosuppresseurs conventionnels tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine et le mycophénolate doivent être réservés aux cas réfractaires qui sont souvent associés à un lymphome de bas grade^{229,245}. Les plasmaphèreses sont indiquées dans les formes réfractaires et/ou dans les atteintes viscérales graves (glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite digestive, mononeuropathie multiple sévère ou myocardite) ou cutanées sévères (ulcères extensifs, ischémies distales)^{16,187}.

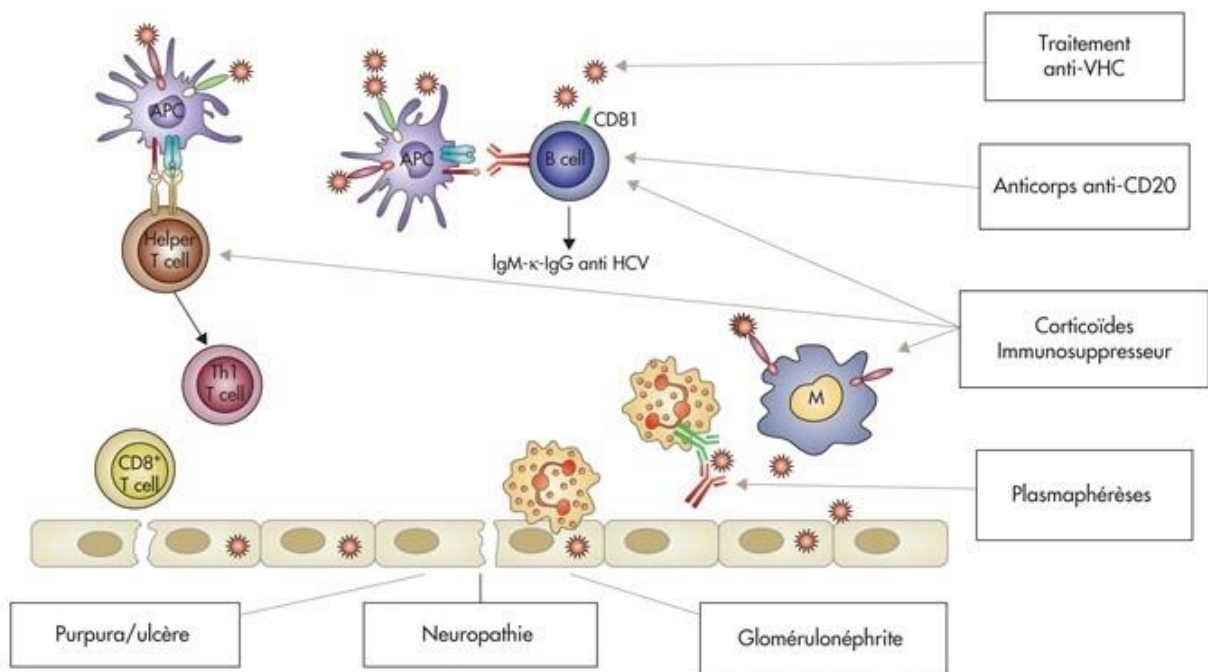


Figure 21: Options thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC²⁴⁶.

Lorsque le rituximab est utilisé ou lorsque des patients doivent recevoir une chimiothérapie, il existe un risque d'hépatite cholestatique fibrosante. Pour atténuer ce risque, il est recommandé d'administrer simultanément un traitement par des agents antiviraux directs (AAD) ²⁴⁷.

Il est essentiel de prendre des mesures préventives pour éviter la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) lors de l'utilisation du rituximab. Cela peut inclure l'administration préventive d'un traitement contre le VHB en cas de positivité des (Ac HBc) ²⁴⁸.

L'élimination du virus de l'hépatite C (VHC) grâce aux agents antiviraux directs est associée à une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans récurrence chez les patients atteints de lymphome B de la zone marginale ou à grande cellule ^{227,249}.

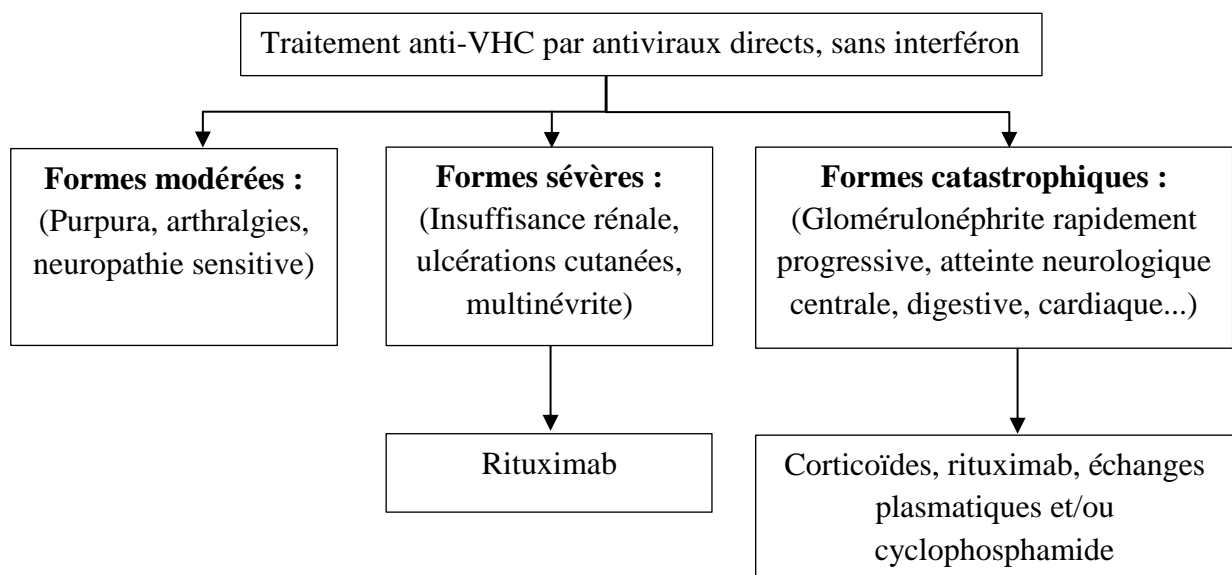


Figure 22: Stratégie thérapeutique au cours des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC, selon le type d'atteintes clinico-biologiques ^{86,227,239,249,250}.

2. Cryoglobulinémies mixtes non-associées au VHC :

Dans le cas des cryoglobulinémies mixtes symptomatiques non liées au VHC, le traitement dépend de la cause sous-jacente de la cryoglobuline ^{239,243}. En cas d'infection, le traitement anti-infectieux est requis, dans les maladies auto-immunes, le rituximab représente le traitement de première ligne en association avec les corticoïdes ²⁵¹, et les échanges plasmatiques peuvent également être envisagés dans les formes les plus sévères.

a. Au cours des maladies auto-immunes (notamment syndrome de Sjögren ou LED) :

Pour certaines formes légères avec atteintes limitées à la peau ou aux articulations, des médicaments tels que la colchicine, la disulone ou l'hydroxychloroquine peuvent être efficaces ²⁵².

Dans les formes plus sévères avec des complications telles que des nécroses cutanées, une neuropathie ou une atteinte rénale, le rituximab est généralement utilisé en première ligne de traitement, en association avec des corticoïdes. Le schéma posologique typique du rituximab est de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines consécutives ^{239,243}.

En cas d'immunisation contre le rituximab, d'autres anti-CD20 comme l'obinutuzumab ou l'ofatumumab peuvent être utilisés ^{253,254}.

b. En cas d'infection :

Le traitement anti-infectieux est requis, il peut être complété dans les formes modérées par l'utilisation de la colchicine, la disulone voire l'hydroxychloroquine, ou même par les échanges plasmatiques dans les formes les plus sévères ²⁵².

Une thérapie antirétrovirale hautement active, telle que l'association lamivudine / ténofovir / éfavirenz, doit être administrée aux patients infectés par le VIH ²⁵⁰.

c. En cas de formes réfractaires ou rapidement récidivantes :

Plusieurs options peuvent être proposées : Le rituximab en traitement d'entretien (500 mg/6 mois) ; Le cyclophosphamide (en perfusion mensuelle); L'association rituximab plus bélimumab; L'association rituximab plus cyclophosphamide ²⁵⁵.

d. En cas de cryoglobulinémie mixte en rapport avec une prolifération lymphoïde ou plasmocytaire :

Le traitement sera adapté à la nature du clone (selon un schéma proche de celui utilisé dans les cryoglobulinémies de type I) :

- Si le clone est plasmocytaire (le plus souvent IgG), le traitement se base sur l'utilisation de médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple, associant un inhibiteur du protéasome (surtout en cas d'insuffisance rénale) comme le Bortezomib, Un immunomodulateur tel que le lénalidomide peut être utilisé en cas de neuropathie, et l'utilisation d'agents alkylants en combinaison avec la dexaméthasone à forte dose hebdomadaire peut également être envisagée. Cependant, il convient de noter que le Rituximab n'est pas indiqué dans ce cas ^{2,231,232}.
- Si le clone est lympho-plasmocytaire (le plus souvent IgM), le traitement repose sur l'association rituximab-agents alkylants ou rituximab-inhibiteur du protéasome ^{155,235}.
- Chez les patients avec une hémopathie B sous-jacente symptomatique (maladie de Waldenström ou lymphome B), l'utilisation d'une chimiothérapie adaptée au clone est recommandée (rituximab, autres anti-CD20 dont l'obinutuzumab, les inhibiteurs de BTK, les anti-Bcl2, cyclophosphamide, bendamustine, fludarabine) ^{254,256,257}.

E. Autres mesures thérapeutiques :

La réalisation d'échanges plasmatiques est recommandée dans les cas suivants : un syndrome d'hyperviscosité (qui peut survenir si le taux de cryoglobuline est très élevé), une atteinte rénale sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive (avec présence massive de thrombi sur la biopsie rénale), ou des nécroses ischémiques extensives ²¹⁵.

Les mesures symptomatiques sont importantes : traitement de l'hypertension artérielle en privilégiant la classe des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARAII) qui ont

une action anti-protéinurique et néphroprotectrice supérieure aux autres anti-hypertenseurs; correction des signes de surcharge hydrosodée (régime sans sel, diurétiques de l'anse)^{258,259}.

Les nécroses et les ulcérations cutanées peuvent nécessiter des soins quotidiens.

F. Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique dans le cas de la cryoglobulinémie dépend du type spécifique de cryoglobulinémie et des pathologies sous-jacentes. Les programmes d'éducation thérapeutique sont adaptés à chaque groupe de pathologies associées à la cryoglobulinémie.

Dans le cas des cryoglobulinémies mixtes, les patients seront encouragés à identifier et éviter les facteurs déclencheurs des poussées, tels que la marche ou la station debout prolongées. Pour les cryoglobulinémies monoclonales pures, il est recommandé d'éviter l'exposition au froid ou aux variations thermiques brusques.

Dans les formes de cryoglobulinémie monoclonale à évolution nécrotique, il est impératif d'adopter une protection vestimentaire adaptée contre le froid. Il est fréquent que les poussées se déclenchent rapidement en présence d'une baisse de température, même si celle-ci n'est pas très basse (expliquant les poussées souvent importantes en automne)²⁶⁰.

Pour les cryoglobulinémies non monoclonales, il peut être souhaitable de porter une compression veineuse après avoir réalisé un bilan angiologique.

XI. Evolution et pronostic :

Les cryoglobulinémies ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de la sévérité des atteintes notamment rénales, digestives, cardiaques, et/ou neurologiques centrales. Une hémopathie maligne sous-jacente est également un facteur pronostique majeur.

Dans une étude rétrospective portant sur 242 patients atteints de de cryoglobulinémie mixte symptomatique non infectieuse, les patients avec une cryoglobuline de type II, avaient, en comparaison avec les patients présentant une cryoglobuline de type III : plus de purpura,

d'atteinte rénale, d'atteinte neurologique périphérique, des taux plus élevés de cryoglobuline et des taux plus bas de C3 et C4 ²⁵¹.

Parmi les manifestations de la vascularite cryoglobulinémique, les atteintes gastro-intestinale et myocardique exposent à un plus haut risque de mortalité. Des séries anciennes ont notamment rapporté un âge supérieur à 65 ans et la présence d'une atteinte rénale comme facteurs pronostiques. Ces données ont été confirmées dans une étude plus récente sur les cryoglobulines non infectieuses qui retrouvait comme facteurs de mauvais pronostic : la présence d'une atteinte pulmonaire, gastro-intestinale, une clairance rénale < 60 ml/min et un âge > 65 ans. Les survies à 1, 2, 5 et 10 étaient respectivement de 91, 89, 79 et 65 % ²⁵¹.

Les principales causes de décès chez les patients atteints de vascularite cryoglobulinémique liée au VHC sont : les infections induites par les immunosuppresseurs, la cirrhose, les atteintes cardiovasculaires et l'insuffisance rénale sévère. Les facteurs de mauvais pronostic principalement rapportés sont en effet : une fibrose hépatique sévère (METAVIR > ou = 3), une atteinte du système nerveux central, rénale ou cardiaque ²⁴⁰.

XII. Résumés :

Résumé

Titre : Les cryoglobulinémies: Moyens diagnostiques et thérapeutiques

Auteur : MEZZAT Yassine

Mots clés : Cryoglobuline, Vascularite cryoglobulinémique, Hépatite C, Lymphoprolifération B, Antiviraux à action directe.

La cryoglobulinémie est caractérisée par la présence dans le sérum d'immunoglobulines anormales qui précipitent in-vitro à des températures inférieures à 37°C et se dissolvent à nouveau au réchauffement. Elles sont soit composées d'une immunoglobuline monoclonale (type I) soit liées à un complexe formé d'une immunoglobuline monoclonale reconnaissant le fragment constant des chaînes lourdes d'immunoglobulines polyclonales (mixte de type II) ou formé entièrement d'immunoglobulines polyclonales (mixte de type III).

Les symptômes associés à la présence de cryoglobulines de type I sont généralement liés à une obstruction mécanique des vaisseaux sanguins, tandis que dans le cas des cryoglobulines mixtes, les symptômes sont souvent le résultat d'une vascularite induite par des complexes immuns. Les manifestations cliniques principales comprennent des symptômes cutanés tels que des purpuras et des lésions ulcéro-nécrotiques, des symptômes articulaires, des atteintes neurologiques périphériques, ainsi que des atteintes rénales, le plus souvent une glomérulonéphrite membranoproliférative.

Son diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de cryoglobuline dans le sérum nécessitant des précautions rigoureuses. Les cryoglobulinémies de type I sont associées à des hémopathies B malignes telles que le myélome multiple et les lymphomes B, tandis que les cryoglobulinémies mixtes sont principalement liées à une infection chronique par le virus de l'hépatite C, ainsi qu'à des maladies auto-immunes et des lymphomes B.

Le traitement doit être modulé en fonction de la maladie sous-jacente associée et de la gravité de l'atteinte des organes internes. Pour les patients atteints d'une infection chronique par le VHC, un traitement antiviral est indiqué. La thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice, y compris les stéroïdes, la plasmaphérèse et les agents cytotoxiques, est réservée aux formes sévères et/ou réfractaires.

Abstract

Title: Cryoglobulinemias: Diagnostic and therapeutic means

Author: MEZZAT Yassine

Key words: Cryoglobulin, Cryoglobulinemic vasculitis, Hepatitis C, Lymphoproliferation B, Direct acting antivirals.

Cryoglobulinemia is characterized by the presence in serum of abnormal immunoglobulins that precipitate in vitro at temperatures below 37°C and dissolve again on reheating. They are either composed of a monoclonal immunoglobulin (type I) or linked to a complex formed by a monoclonal immunoglobulin recognizing the constant fragment of polyclonal immunoglobulin heavy chains (mixed type II) or formed entirely of polyclonal immunoglobulins (mixed type III).

Symptoms associated with the presence of type I cryoglobulins are generally linked to mechanical obstruction of blood vessels, whereas in the case of mixed cryoglobulins, symptoms are often the result of immune complex-induced vasculitis. The main clinical manifestations include cutaneous symptoms such as purpuras and ulcero-necrotic lesions, joint symptoms, peripheral neurological damage, as well as renal damage, most often membranoproliferative glomerulonephritis.

Its diagnosis is based essentially on the detection of cryoglobulin in the serum, which requires rigorous precautions. Type I cryoglobulinemias are associated with B hematological malignancies such as multiple myeloma and B lymphomas, while mixed cryoglobulinemias are mainly associated with chronic hepatitis C virus infection, autoimmune diseases and B lymphomas.

Treatment should be modulated according to the associated underlying disease and the severity of internal organ involvement. For patients with chronic HCV infection, antiviral therapy is indicated. Immunosuppressive or immunomodulatory therapy, including steroids, plasmapheresis and cytotoxic agents, is reserved for severe and/or refractory forms.

ملخص

العنوان: الكريوجلوبولينيميا: وسائل التشخيص والعلاج

من طرف: مزات ياسين

الكلمات الأساسية: كريوجلوبولين، التهاب الأوعية الدموية الكريوجلوبوليني، التهاب الكبد الوبائي "س"، تكاثر اللغافويات "ب"، مضادات الفيروسات ذات التأثير المباشر

تتميز الكريوجلوبولينيميا بوجود غلوبولينات مناعية غير طبيعية تترسب في المصل في درجات حرارة أقل من 37 درجة مئوية وتذوب مرة أخرى عند إعادة التسخين. تكون إما مكونة من غلوبولين مناعي أحادي النسيلة (النوع الأول) أو مرتبطة بتركيبة معقدة تتكون من غلوبولين مناعي أحادي النسيلة يتعرف على الجزء الثابت من سلاسل ثقيلة من غلوبولين مناعي متعدد النسيلة (مختلطة من النوع الثاني) أو تتكون بالكامل من غلوبولينات مناعية متعددة النسيلة (مختلطة من النوع الثالث).

عادة ما تكون الأعراض المرتبطة بوجود كريوجلوبولينات النوع الأول مرتبطة بعائق ميكانيكي في الأوعية الدموية، في حين أن الأعراض في حالة الكريوجلوبولينات المختلطة غالبًا ما تكون نتيجة لإلتهاب الأوعية الدموية الناتج عن مجتمعات المناعة. تشمل الأعراض السريرية الرئيسية أعراض جلدية مثل ظهور الكدمات والتجاويف النخرية، وأعراض مفصلية، وأضرار عصبية في الأطراف، بالإضافة إلى أضرار كلوية، غالبًا في شكل إتهاب كبيبات الكلية المدمية النسجية.

يعتمد التشخيص في الأساس على كشف الكريوجلوبولين في المصل، الأمر الذي يتطلب إحتياطات دقيقة. يرتبط النوع الأول من الكريوكولوبولينيميا بالأورام الخبيثة الدموية "ب" مثل الورم النقوي المتعدد والأورام اللغافية "ب"، في حين ترتبط الكريوكولوبولينيميا المختلطة بشكل أساسي بعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن "س" وأمراض المناعة الذاتية والأورام اللغافية البائية.

يجب تعديل العلاج وفقًا للمرض الأساسي المرتبط وشدة إصابة الأعضاء الداخلية. بالنسبة للمرضى المصابين بعدوى مزمنة بفيروس التهاب الكبد الوبائي "س"، يكون العلاج باستعمال مضادات الفيروسات ذات التأثير المباشر. العلاج المثبط للمناعة أو العلاج المناعي، بما في ذلك الستيرويدات وفصل البلازما والعوامل السامة للخلايا، مخصص للأشكال الشديدة و/أو العنيدة.

XIII. Références :

1. Retamozo S, Quartuccio L, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemia. *Med Clínica Engl Ed.* 2022;158(10):478-487. doi:10.1016/J.MEDCLE.2021.11.009
2. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):707-713. doi:10.1016/J.JBSPIN.2019.01.016
3. Cacoub P, Sène D, Saadoun D. Les cryoglobulinémies. *Rev Médecine Interne.* 2008;29(3):200-208. doi:10.1016/J.REVMED.2007.10.416
4. Riethmüller G, Meltzer M, Franklin E, Miescher PA. Serum complement levels in patients with mixed (IgM–IgG) cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1966;1(3):337-339.
5. Dispenzieri A, Gorevic PD. CRYOGLOBULINEMIA. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(6):1315-1349. doi:10.1016/S0889-8588(05)70129-5
6. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between Hepatitis B Virus and Essential Mixed Cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1977;296(26):1501-1504. doi:10.1056/NEJM197706302962605
7. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med.* 1987;83(4):726-730. doi:10.1016/0002-9343(87)90904-1
8. Rossa AD, Tavoni A, Bombardieri S. Cryoglobulinemia. *Rheumatol Sixth Ed.* 2015;2-2:1354-1359. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00163-7
9. Zaja F, Vita SD, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003;101(10):3827-3834. doi:10.1182/BLOOD-2002-09-2856
10. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol.* 2005;42(5):632-638. doi:10.1016/J.JHEP.2004.10.031
11. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus–related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood.* 2010;116(3):343-353. doi:10.1182/BLOOD-2009-10-245878
12. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, et al. Combined Treatment with Antiviral Therapy and Rituximab in Patients with Mixed Cryoglobulinemia: Review of the Literature and Report of a

Case Using Direct Antiviral Agents-Based Antihepatitis C Virus Therapy. *Case Rep Immunol.* 2015;2015:1-5. doi:10.1155/2015/816424

13. Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncol Williston Park N.* 2013;27(11):1098-1105, 1110-1116.
14. Masson E. Protéines cryoprécipitantes en pathologie : cryoglobuline et cryofibrinogène. EM-Consulte. Accessed March 19, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/738320/proteines-cryoprecipitantes-en-pathologiec-cryoglo>
15. Hobbs JR. Cryoproteins. *Ann Médecine Interne.* 1986;137(3):254-259.
16. Cacoub P. PNDS «Cryoglobulinémie». *Protoc Natl Diagn Soins.* Published online 2021:13-15.
17. Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, 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.* 2003;30(9):2005-2010.
18. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5):366-373. doi:10.1053/sarh.2001.20265
19. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(3):200-205. doi:10.1016/s0049-0172(98)80037-1
20. 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(2):138-143. doi:10.1046/j.1365-2893.2000.00204.x
21. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol.* 2009;36(7):1442-1448. doi:10.3899/jrheum.080874
22. 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(5):775-788. doi:10.1016/0002-9343(74)90852-3
23. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55(1):4-13. doi:10.1136/jcp.55.1.4

24. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69(2):287-308. doi:10.1016/0002-9343(80)90390-3
25. Invernizzi F, Galli M, Serino G, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol.* 1983;70(2):73-82. doi:10.1159/000206699
26. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D, Sandri G, Mussini C, Ferri C. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2007;39 Suppl 1:S61-64. doi:10.1016/s1590-8658(07)80013-2
27. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):447-455. doi:10.1097/01.bor.0000166386.62851.49
28. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Fallahi P, Antonelli A. Chapter 52 - Cryoglobulins and Cryoglobulins Secondary to Hepatitis C Virus Infection. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, eds. *Autoantibodies (Third Edition)*. Elsevier; 2014:441-450. doi:10.1016/B978-0-444-56378-1.00052-6
29. Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
30. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2021;84(4):637-656. doi:10.51821/84.4.015
31. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet.* 2012;379(9813):348-360. doi:10.1016/S0140-6736(11)60242-0
32. Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Huraux JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol.* 1996;25(4):427-432. doi:10.1016/S0168-8278(96)80200-5
33. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2199-2206.
34. En Danger: Rapport mondial actualisé sur le sida 2022. Published online 2022.
35. PLAN STRATÉGIQUE NATIONAL de Lutte contre le SIDA. Published online 2023.

36. Galli M, Oreni L, Saccardo F, et al. HCV-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis: the results of a prospective observational study by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):67-76.
37. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:25. doi:10.1186/1750-1172-3-25
38. Argyropoulou OD, Pezoulas V, Chatzis L, et al. Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's Syndrome: Clinical presentation, association with lymphoma and comparison with Hepatitis C-related disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):846-853. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.07.013
39. Haddani FZ, Youssoufi T, Majjad A, Guich A, Hassikou H. Syndrome de Gougerot Sjögren. *Rev Mar Rhum*. Published online 2018.
40. Khalifa HUIC. 5ÈME RENCONTRE SUR LA MALADIE GOUGEROT-SJOGREN ET LES SYNDRÔMES SECS. Accessed March 9, 2023. <https://www.hck.ma/fr/actualite-evenement/5eme-rencontre-sur-la-maladie-gougerot-sjogren-et-/?page=9>
41. AMMAIS. Le lupus en examen à Casablanca le 23 novembre. *Assoc Marocaine Mal Auto-Immunes Systémiques*.
42. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2007;49(1):69-82. doi:10.1053/j.ajkd.2006.09.015
43. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus*. 2000;9(2):83-91. doi:10.1191/096120300678828127
44. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):1-16. doi:10.1038/s41572-018-0009-4
45. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(6):621-624.
46. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(6):355-374. doi:10.1016/j.semarthrit.2003.10.001

47. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994;88(2):392-394. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x
48. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 1998;282(5390):938-941. doi:10.1126/science.282.5390.938
49. Morsica G, Tambussi G, Sitia G, et al. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+). *Blood.* 1999;94(3):1138-1139.
50. Ito M, Murakami K, Suzuki T, et al. Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral blood B cells of chronic hepatitis C patients. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2010;135(3):459-465. doi:10.1016/j.clim.2010.02.002
51. Caussin-Schwemling C, Schmitt C, Stoll-Keller F. Study of the infection of human blood derived monocyte/macrophages with hepatitis C virus in vitro. *J Med Virol.* 2001;65(1):14-22. doi:10.1002/jmv.1095
52. Navas MC, Fuchs A, Schvoerer E, Bohbot A, Aubertin AM, Stoll-Keller F. Dendritic cell susceptibility to hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Med Virol.* 2002;67(2):152-161. doi:10.1002/jmv.2204
53. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1490-1495. doi:10.1056/NEJM199211193272104
54. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V, Carbone A, Boiocchi M, Dammacco F. Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood.* 1996;88(12):4638-4645.
55. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, et al. Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1995;86(5):1887-1892.
56. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009;76(8):818-824. doi:10.1038/ki.2009.247
57. Charles ED, Green RM, Marukian S, et al. Clonal expansion of immunoglobulin M+CD27+ B cells in HCV-associated mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2008;111(3):1344-1356. doi:10.1182/blood-2007-07-101717

58. De Vita S, De Re V, Sansonno D, et al. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology*. 2000;31(1):182-189. doi:10.1002/hep.510310127
59. Isnardi I, Ng YS, Menard L, et al. Complement receptor 2/CD21- human naive B cells contain mostly autoreactive unresponsive clones. *Blood*. 2010;115(24):5026-5036. doi:10.1182/blood-2009-09-243071
60. Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G, 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(7):2433-2442.
61. Flint M, Thomas JM, Maidens CM, et al. Functional Analysis of Cell Surface-Expressed Hepatitis C Virus E2 Glycoprotein. *J Virol*. 1999;73(8):6782-6790.
62. Yagnik AT, Lahm A, Meola A, et al. A model for the hepatitis C virus envelope glycoprotein E2. *Proteins*. 2000;40(3):355-366. doi:10.1002/1097-0134(20000815)40:3<355::aid-prot20>3.0.co;2-k
63. Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C Virus, B-Cell Disorders, and Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Goedert JJ, ed. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention*. Infectious Disease. Humana Press; 2000:349-368. doi:10.1007/978-1-59259-024-7_19
64. Gragnani L, Piluso A, Giannini C, et al. Genetic determinants in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: role of polymorphic variants of BAFF promoter and Fc γ receptors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1446-1451. doi:10.1002/art.30274
65. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P, et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. *Genes Immun*. 2014;15(7):500-505. doi:10.1038/gene.2014.41
66. Re VD, Caggiari L, Zorzi MD, et al. Genetic Diversity of the KIR/HLA System and Susceptibility to Hepatitis C Virus-Related Diseases. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117420. doi:10.1371/journal.pone.0117420
67. Chang ML, Chang SW, Chen SC, et al. Genetic Association of Hepatitis C-Related Mixed Cryoglobulinemia: A 10-Year Prospective Study of Asians Treated with Antivirals. *Viruses*. 2021;13(3):464. doi:10.3390/v13030464

68. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev.* 2018;17(5):457-464. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.035
69. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem.* 2010;47(1):8-16. doi:10.1258/acb.2009.009180
70. Middaugh CR, Kehoe JM, Prystowsky MB, Gerber-Jenson B, Jenson JC, Litman GW. Molecular basis for the temperature-dependent insolubility of cryoglobulins—IV: Structural studies of the IgM monoclonal cryoglobulin McE. *Immunochemistry.* 1978;15(3):171-187. doi:10.1016/0161-5890(78)90146-3
71. Mizuochi T, Pastore Y, Shikata K, et al. Role of galactosylation in the renal pathogenicity of murine immunoglobulin G3 monoclonal cryoglobulins. *Blood.* 2001;97(11):3537-3543. doi:10.1182/blood.V97.11.3537
72. Levo Y. NATURE OF CRYOGLOBULINÆMIA. *The Lancet.* 1980;315(8163):285-287. doi:10.1016/S0140-6736(80)90781-3
73. Gulli F, Santini SA, Napodano C, et al. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1). doi:10.4084/MJHID.2017.007
74. Podell DN, Packman CH, Maniloff J, Abraham GN. Characterization of Monoclonal IgG Cryoglobulins: Fine-Structural and Morphological Analysis. *Blood.* 1987;69(2):677-681. doi:10.1182/blood.V69.2.677.677
75. Zignego AL, Gragnani L, Piluso A, et al. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(1):15-31. doi:10.1586/1744666X.2015.997214
76. Brandau DT, Trautman PA, Steadman BL, Lawson EQ, Middaugh CR. The temperature-dependent stoichiometry of mixed cryoimmunoglobulins. *J Biol Chem.* 1986;261(35):16385-16391. doi:10.1016/S0021-9258(18)66577-9
77. Klein M, Danon F, Brouet JC, Signoret Y, Seligmann M. Immunochemical study of 130 human cryoglobulins. *Rev Eur Detudes Clin Biol Eur J Clin Biol Res.* 1972;17(10):948-957.
78. Nishimura Y, Nakamura H. Human monoclonal cryoimmunoglobulins. I. Molecular properties of IgG3 kappa (Jir protein) and the cryo-coprecipitability of its molecular fragments by papain. *J Biochem (Tokyo).* 1984;95(1):255-265. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a134592

79. El-Shamy A, Branch AD, Schiano TD, Gorevic PD. The Complement System and C1q in Chronic Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *Front Immunol.* 2018;9:1001. doi:10.3389/fimmu.2018.01001
80. Roccatello D, Morsica G, Picciotto G, et al. Impaired hepatosplenic elimination of circulating cryoglobulins in patients with essential mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol.* 1997;110(1):9-14. doi:10.1046/j.1365-2249.1997.4751383.x
81. Roccatello D, Isidoro C, Mazzucco G, et al. Role of monocytes in cryoglobulinemia-associated nephritis. *Kidney Int.* 1993;43(5):1150-1155. doi:10.1038/ki.1993.161
82. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 1989;35(4):1004-1014. doi:10.1038/ki.1989.84
83. Guo S, Wietecha TA, Hudkins KL, et al. Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2011;80(9):946-958. doi:10.1038/ki.2011.249
84. Fornasieri A, Li M, Armelloni S, et al. Glomerulonephritis induced by human IgMK-IgG cryoglobulins in mice. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1993;69(5):531-540.
85. Menegatti E, Messina M, Oddone V, et al. Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S12-15.
86. Bunchorntavakul C, Mitrani R, Reddy KR. Advances in HCV and Cryoglobulinemic Vasculitis in the Era of DAAs: Are We at the End of the Road? *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(1):81-94. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.012
87. Le Carrer D. Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique. *Rev Fr Lab.* 1995;1995(279):43-51. doi:10.1016/S0338-9898(95)80252-5
88. Maire MA, Mittey M, Lambert PH. The Presence of Cryoprecipitable Immunoglobulins in Normal Human Sera May Reflect Specific Molecular Interactions. *Autoimmunity.* 1989;2(2):155-164. doi:10.3109/08916938909019952
89. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood.* 2018;132(13):1379-1385. doi:10.1182/blood-2018-06-846816
90. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):10-18. doi:10.1097/BOR.0b013e32835b15f7

91. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015;128(9):950-955. doi:10.1016/j.amjmed.2015.02.017
92. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204-2212. doi:10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D
93. Auzerie V, Chiali A, Bussel A, et al. Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):391-393. doi:10.1001/archderm.139.3.391
94. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):54-63. doi:10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2
95. Soubrier M, Dubost JJ, Jouanel P, et al. [Multiple complications of monoclonal IgM]. *Rev Med Interne.* 1994;15(7):484-486. doi:10.1016/s0248-8663(05)81474-2
96. Karras A. [Renal involvement of cryoglobulinemia]. *Nephrol Ther.* 2018;14(2):118-126. doi:10.1016/j.nephro.2018.02.003
97. Zhang X, Yu X juan, An C wen, et al. Clinicopathological Spectrum of Cryoglobulinemic Glomerulonephritis without Evidence of Autoimmunity Disorders: A Retrospective Study from a Single Institute of China. *Kidney Dis.* 2022;8(3):253-263. doi:10.1159/000522537
98. Coliche V, Sarda MN, Laville M, et al. Predictive factors of renal involvement in cryoglobulinaemia: a retrospective study of 153 patients. *Clin Kidney J.* 2018;12(3):365-372. doi:10.1093/ckj/sfy096
99. Argyropoulos C, Bastacky S, Johnson J. HCV-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *HCV Infect Cryoglobulinemia.* Published online April 1, 2014:175-183. doi:10.1007/978-88-470-1705-4_22
100. Dammacco F, Sansonno D. Antibodies to hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1992;87(3):352-356.
101. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47(2):618-623. doi:10.1038/ki.1995.78

102. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1410-1414. doi:10.1136/jnnp.2004.057620
103. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2002;7(1):59-64. doi:10.1046/j.1529-8027.2002.02007.x
104. Vallat JM, Magy L, Richard L, et al. Intranervous immunoglobulin deposits: an underestimated mechanism of neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;38(1):904-911. doi:10.1002/mus.21057
105. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S. Peripheral Neuropathy and Central Nervous System Involvement in Cryoglobulinemia. In: Dammacco F, ed. Springer Milan; 2012:209-217. doi:10.1007/978-88-470-1705-4_26
106. Caniatti LM, Tugnoli V, Eleopra R, Tralli G, Bassi R, De Grandis D. Cryoglobulinemic neuropathy related to hepatitis C virus infection. Clinical, laboratory and neurophysiological study. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 1996;1(2):131-138.
107. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol*. 1992;19(6):889-895.
108. Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Med*. 2022;11(21):6247. doi:10.3390/jcm11216247
109. Petty GW, Duffy J, Houston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(7):671-678. doi:10.4065/71.7.671
110. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. 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(3):484-488.
111. Quartuccio L, Maset M, Di Loreto C, De Vita S. HCV-related cryoglobulinemic syndrome beginning as isolated gynaecologic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S136.

112. Sebrow DB, Jung JJ, Horowitz J, Odel JG, Freund KB. MACULAR PERIVENOUS RETINAL WHITENING AND PRESUMED RETINO-CILIARY SPARING IN A RECURRENT CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION ASSOCIATED WITH THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CRYOGLOBULINEMIA. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12(3):159-165. doi:10.1097/ICB.0000000000000489
113. Terrier B, Saadoun D, Sène 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.* 2010;59(12):1709-1715. doi:10.1136/gut.2010.218123
114. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Munno OD, Fornai E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med.* 1979;66(5):748-756. doi:10.1016/0002-9343(79)91112-4
115. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1 Suppl 48):S39-47.
116. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Tobias H, Franklin EC. Liver involvement in the syndrome of mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):287-292. doi:10.7326/0003-4819-87-3-287
117. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(5):273-284. doi:10.1097/MD.0b013e3182a5cf71
118. Safadi R, Ilan Y, Ashur Y, Shouval D. Hepatitis C-associated cryoglobulinemia presenting with pericardial effusion. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(4):710-712.
119. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem.* 2008;54(1):39-43. doi:10.1373/clinchem.2007.090134
120. Aucouturier P, Alyanakian M, Richard S, Moreau P. Cryoglobulinémies. *OPTION BIO.* 2000;sup 243/244:18-20.
121. Kolopp-Sarda MN, Nombel A, Miossec P. Cryoglobulins Today: Detection and Immunologic Characteristics of 1,675 Positive Samples From 13,439 Patients Obtained Over Six Years. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(11):1904-1912. doi:10.1002/art.41003

122. Shihabi ZK. Cryoglobulins: an important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):395-408.
123. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Practical Details for the Detection and Interpretation of Cryoglobulins. *Clin Chem.* 2022;68(2):282-290. doi:10.1093/clinchem/hvab195
124. Basile U, Torti E, Dell'Abate MT, et al. Pre-analytical phase in cryoglobulin (CRG) detection: an alternative method for sample transport. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(4):e123-126. doi:10.1515/cclm-2015-0404
125. Qi M, Steiger G, Schifferli JA. A calcium-dependent cryoglobulin IgM kappa/polyclonal IgG. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1992;149(7):2345-2351.
126. Stathakis NE, Mosesson MW. Interactions among heparin, cold-insoluble globulin, and fibrinogen in formation of the heparin-precipitable fraction of plasma. *J Clin Invest.* 1977;60(4):855-865. doi:10.1172/JCI108840
127. Romitelli F, Pucillo LP, Basile U, Di Stasio E. Comparison between the traditional and a rapid screening test for cryoimmunoglobulins detection. *BioMed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/783063
128. Wang Y, Lomakin A, Hideshima T, et al. Pathological crystallization of human immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(33):13359-13361. doi:10.1073/pnas.1211723109
129. Bryksin JA, Burgess TE. It's not that crystal clear. *Clin Chem.* 2013;59(7):1132-1133. doi:10.1373/clinchem.2012.200592
130. Didier LC. Cryoglobulinémies : proposition d'un protocole d'exploration biologique, Actualisation de leur classification. *Feuill Biol.* 1998;39(221):62.
131. Musset L, Diemert MC, Taibi F, et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem.* 1992;38(6):798-802.
132. Sargur R, Egner W. Appropriate cryoglobulin investigations – the author responds. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(5):491-492. doi:10.1258/acb.2010.010110
133. Vermeersch P, Gijbels K, Knockaert D, et al. Establishment of reference values for immunoglobulins in the cryoprecipitate. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2008;129(2):360-364. doi:10.1016/j.clim.2008.07.012

134. Mialhes P, Hartig-Lavie K, Virlogeux V, et al. Benefit of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus (HCV) in monoinfected and HIV-HCV-coinfected patients with mixed cryoglobulinaemia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;24(11):1215.e1-1215.e4. doi:10.1016/j.cmi.2018.05.019
135. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096
136. Smith ER. Analytical considerations in the investigation of mixed cryoglobulinemia. *Clin Chem*. 2010;56(1):139-140; author reply 140. doi:10.1373/clinchem.2009.134502
137. Matsushita M, Irino T, Komoda T, Sakagishi Y. Determination of proteins by a reverse biuret method combined with the copper-bathocuproine chelate reaction. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1993;216(1-2):103-111. doi:10.1016/0009-8981(93)90143-r
138. Bricon TL. Exploration biologique de la protéinurie au laboratoire d'analyses : aspects quantitatifs. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2001;59(6):701-715.
139. De Rosa FG, Agnello V. Observations on cryoglobulin testing: I. The association of cryoglobulins containing rheumatoid factors with manifestation of cryoglobulinemic vasculitis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1953-1955. doi:10.3899/jrheum.081035
140. Gorevic PD. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:439018. doi:10.1155/2012/439018
141. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014;53(12):2209-2213. doi:10.1093/rheumatology/keu271
142. Keuren JFW, Raijmakers MTM, Oosterhuis WP, Leers MPG. Drastic effects of cryoglobulin on blood cell counts, erythrocyte morphology and M-protein analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(6):462-464. doi:10.3109/00365513.2010.507874
143. von Schenck H. Cryoglobulin detected through spurious increases in automated leukocyte counts. *Clin Chem*. 1985;31(6):1086-1087.
144. Herishanu Y, Katz BZ. Cryoglobulins mimicking platelet recovery in a mantle cell lymphoma patient treated with chemoimmunotherapy. *Blood*. 2015;125(6):1047. doi:10.1182/blood-2014-11-614008

145. Maitra A, Ward PC, Kroft SH, et al. Cytoplasmic inclusions in leukocytes. An unusual manifestation of cryoglobulinemia. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(1):107-112. doi:10.1309/QTBN-NFJ9-CR7X-2UUAU
146. Fohlen-Walter A, Jacob C, Lecompte T, Lesesve JF. Laboratory identification of cryoglobulinemia from automated blood cell counts, fresh blood samples, and blood films. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(4):606-614. doi:10.1309/QXPP-DC4X-N3Q8-KW62
147. Shirato K, Reid C, Ibbetson JS, Hissaria P, Shireen S. Diagnosis of type I cryoglobulinaemia made through identifying crystals in the blood smear. *Australas J Dermatol.* 2009;50(4):281-284. doi:10.1111/j.1440-0960.2009.00559.x
148. Müller RB, Vogt B, Winkler S, et al. Detection of low level cryoglobulins by flow cytometry. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* 2012;81(10):883-887. doi:10.1002/cyto.a.22112
149. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(2):206. doi:10.1186/cc10597
150. Fleischman JB. Immunoglobulins. *Annu Rev Biochem.* 1966;35:835-872. doi:10.1146/annurev.bi.35.070166.004155
151. Schifferli J, Frencl L, Tissot J. Infection par le virus de l'hépatite C, cryoglobulinémie et glomérulonéphrite. *Paris Flammarion Médecine-Sci.* Published online 1998:107-108.
152. Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, Marino M, Basile U. Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. *Adv Clin Chem.* 2021;104:299-340. doi:10.1016/bs.acc.2020.09.006
153. Trejo O, Ramos-Casals M, López-Guillermo A, et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: Association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33(1):19-28. doi:10.1053/sarh.2003.50020
154. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased Risks of Lymphoma and Death Among Patients With Non-Hepatitis C Virus-Related Mixed Cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2101-2108. doi:10.1001/archinte.166.19.2101
155. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96(2):258-269. doi:10.1002/ajh.26082

156. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(7):1564-1577. doi:10.1200/JCO.2005.03.144
157. Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):679-685. doi:10.1016/s1470-2045(03)01246-4
158. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375-2385. doi:10.1182/blood-2009-05-174359
159. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2007;109(12):5096-5103. doi:10.1182/blood-2006-11-055012
160. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med*. 2019;19(1):58-60. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-58
161. Lesokhin AM, Glezerman IG. Cryoglobulinemia in multiple myeloma: A review of the pathophysiology and clinical features. *Blood Reviews*. 2015;29(2):63-66.
162. Viera S, Ludek P, Zdeněk A, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS). *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti*. 2018;31(4):270-276. doi:10.14735/amko2018270
163. Gao Y, Su W, Zhang Y. Prevalence and clinical significance of cryoglobulinemia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(23):2615.
164. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
165. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and Non-Hodgkin Lymphoma Among 4784 Cases and 6269 Controls From the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(4):451-458. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.011
166. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10129):1524-1537. doi:10.1016/S0140-6736(18)30422-7
167. Arora S, Levitan D, Regmi N, et al. Cryoglobulinemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia - A case report and review of literature of renal involvement in CLL. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;60:7-11. doi:10.1016/j.bcmed.2016.05.009

168. Maitre E, Wiber M, Cornet E, Troussard X. [Hairy cell leukemia]. *Presse Medicale Paris Fr 1983*. 2019;48(7-8 Pt 1):842-849. doi:10.1016/j.lpm.2019.07.026
169. Raju SF, Chapman SW, Dreiling B, Tavassoli M. Hairy-cell leukemia with the appearance of mixed cryoglobulinemia and vasculitis. *Arch Intern Med*. 1984;144(6):1300-1302.
170. Mazzaro C, Dal Maso L, Visentini M, et al. Hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis. The role of antiviral nucleot(s)ide analogues: a review. *J Intern Med*. 2019;286(3):290-298. doi:10.1111/joim.12913
171. Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD, Murad MH, Prokop LJ, Haffar S. Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterol Rep*. 2017;5(3):178-184. doi:10.1093/gastro/gox021
172. Marion O, Abravanel F, Del Bello A, et al. Hepatitis E virus-associated cryoglobulinemia in solid-organ-transplant recipients. *Liver Int*. 2018;38(12):2178-2189. doi:10.1111/liv.13894
173. Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2015;65:74-81. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.008
174. Ramos-Casals M, Forns X, Brito-Zerón P, et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: Influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J Viral Hepat*. 2007;14(10):736-742. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x
175. Kosmas N, Kontos A, Panayiotakopoulos G, Dimitrakopoulos A, Kordossis T. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol*. 2006;78(10):1257-1261. doi:10.1002/jmv.20695
176. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Suppl 41):S71-81.
177. Monti G, Galli M, Invernizzi F, 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*. 1995;88(2):115-126.

178. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):628-638. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00824.x
179. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46(8):1234-1242. doi:10.1093/rheumatology/kem132
180. Cacoub P, Saadoun D, Bourlière M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol*. 2005;43(5):764-770. doi:10.1016/j.jhep.2005.05.029
181. Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Di Perri G. Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2013;56(2):167-169. doi:10.1016/j.jcv.2012.10.014
182. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect*. 2006;52(4):294-299. doi:10.1016/j.jinf.2005.05.025
183. Antinori S, Galimberti L, Rusconi S, Zehender G, Esposito R, Galli M. Disappearance of cryoglobulins and remission of symptoms in a patient with HCV-associated type II mixed cryoglobulinemia after HIV-1 infection. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13 Suppl 13:S157-159.
184. Hajtovic S, Liu C, Diefenbach CM, Placantonakis DG. Epstein-Barr Virus-Positive Primary Central Nervous System Lymphoma in a 40-Year-Old Immunocompetent Patient. *Cureus*. 13(1):e12754. doi:10.7759/cureus.12754
185. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB, Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2007;39(1):2-17. doi:10.1016/j.dld.2006.06.008
186. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;56:101783. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101783
187. Martín Moyano J. Cryoglobulinemic purpura and COVID-19 infection. *Med Clínica Engl Ed*. 2022;159(10):e68-e69. doi:10.1016/j.medcle.2022.06.011

188. Nasr S, Khalil S, Poiesz BJ, Banki K, Perl A. Pfizer–biontech COVID-19 RNA vaccination induces phosphatidylserine autoantibodies, cryoglobulinemia, and digital necrosis in a patient with pre-existing autoimmunity. *Clin Immunol Commun*. 2021;1:1-3. doi:10.1016/j.clicom.2021.08.001
189. Galli M, Monti G, Cereda UG, Del Giudice G, Fiorenza AM, Invernizzi F. Transient symptomatic cryoglobulinemia in gram-negative bacteria infections. *Boll Dell'Istituto Sieroter Milanese*. 1984;63(1):57-60.
190. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R. Bacterial infection in cryoglobulinemia: a study of 246 patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10). doi:10.1086/379829
191. Galli M, Monti G, Invernizzi F. Bacterial infections and cryoglobulinemia: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. Published online 2013.
192. Tissot A, Delwail A, Fitting C, Cavaillon J, Miossec P. High prevalence of cryoglobulinemia in Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):413-414.
193. 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(5):767-772. doi:10.1002/art.1780390508
194. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46(8):1359-1362. doi:10.1093/rheumatology/kem079
195. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):284-293. doi:10.1097/MD.0b013e3181b76ab5
196. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):81-89. doi:10.1097/01.md.0000157397.30055.c9
197. Chen YP, Cheng H, Rui HL, Dong HR. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(14):1723-1732. doi:10.1097/CM9.0000000000000325

198. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):843-853. doi:10.1002/art.34331
199. Gorevic PD, Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes and HCV infection. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10(2):294-304. doi:10.1016/s0950-3579(96)80039-3
200. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):252-262. doi:10.1097/00005792-200107000-00004
201. Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, et al. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases. *Diseases.* 2018;6(2):35. doi:10.3390/diseases6020035
202. Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, et al. Hepatitis B Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis: Review of the Literature and Long-Term Follow-Up Analysis of 18 Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Viruses.* 2021;13(6):1032. doi:10.3390/v13061032
203. Boser M, Kielstein JT. [Role of plasmapheresis and immunoabsorption in salvage therapy of rheumatological diseases]. *Z Rheumatol.* 2016;75(10):964-972. doi:10.1007/s00393-016-0219-7
204. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory Diagnostics for Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(suppl_1):S43-S48. doi:10.1093/cid/cis368
205. Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23(6):953-959.
206. Ferri C, Longombardo G, La Civita L, et al. Hepatitis C virus chronic infection as a common cause of mixed cryoglobulinaemia and autoimmune liver disease. *J Intern Med.* 1994;236(1):31-36. doi:10.1111/j.1365-2796.1994.tb01116.x
207. Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):295-299. doi:10.1097/00002281-200007000-00011

208. 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]. *Reumatismo*. 2002;54(4):316-323. doi:10.4081/reumatismo.2002.316
209. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, et al. 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(2):R137-141. doi:10.1186/ar1041
210. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-666. doi:10.1056/NEJMra1312353
211. Jadali Z. Hepatitis C Virus Cryoglobulinemia and Non-Hodgkin Lymphoma. *Hepat Mon*. 2012;12(2):85-91. doi:10.5812/hepatmon.818
212. Janz S. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical and Immunological Aspects, Natural History, Cell of Origin, and Emerging Mouse Models. *ISRN Hematol*. 2013;2013:815325. doi:10.1155/2013/815325
213. Silva F, Pinto C, Barbosa A, Borges T, Dias C, Almeida J. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J Autoimmun*. 2019;105:102313. doi:10.1016/j.jaut.2019.102313
214. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Med*. 2010;123(5):400-408. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.038
215. De Vita S. Treatment of mixed cryoglobulinemia: A rheumatology perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 SUPPL. 64):S99-S103.
216. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/502156
217. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(6):1311-1322. doi:10.1080/21645515.2018.1445446
218. Jablonka A, Rößler S, Pletz MW, Schlenvoigt BT. [Vaccination of the immunocompromised patient]. *MMW Fortschr Med*. 2019;161(13):56-60. doi:10.1007/s15006-019-0715-1
219. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide

- vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-3584. doi:10.1016/j.vaccine.2013.04.085
220. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-304.
221. Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med*. 2021;27(11):1990-2001. doi:10.1038/s41591-021-01507-2
222. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, et al. Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021;32(9):2153-2158. doi:10.1681/ASN.2021040490
223. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2018;36(6):366-374. doi:10.1016/j.eimc.2017.10.009
224. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):47-62, viii. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.007
225. Katz G, Wallace ZS. Environmental Triggers for Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(4):875-890. doi:10.1016/j.rdc.2022.06.008
226. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1777-1782. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208339
227. Mazzaro C, Dal Maso L, Quartuccio L, et al. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinaemia without renal involvement: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111(2):107-114.
228. Suszek D, Majdan M. [Cryoglobulins and cryoglobulinemic vasculitis]. *Wiadomosci Lek Wars Pol 1960*. 2018;71(1 pt 1):59-63.
229. Muro K, Toda N, Yamamoto S, Yanagita M. The Successful Treatment of a Case of HCV-associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis with Rituximab, Direct-acting Antiviral Agents, Plasmapheresis and Long-term Steroid Despite Serologically Persistent

- Cryoglobulinemia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2021;60(4):583-589. doi:10.2169/internalmedicine.5461-20
230. 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(3):283-287. doi:10.1136/ard.2006.065565
231. Payet J, Livartowski J, Kavian N, et al. Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare entity: analysis of clinical and biological characteristics of seven cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):767-777. doi:10.3109/10428194.2012.671481
232. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(1):120-126. doi:10.1200/JCO.2008.17.7865
233. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood.* 2014;123(11):1637-1646. doi:10.1182/blood-2013-09-525808
234. Usmani SZ, Karanes C, Bensinger WI, et al. Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2021;35(12):3526-3533. doi:10.1038/s41375-021-01262-w
235. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(2):348-358. doi:10.1002/ajh.26796
236. Cingam S, Sidana S. Differential Diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia and Early Management: Perspectives from Clinical Practice. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* 2022;12:107-117. doi:10.2147/BLCTT.S259860
237. Barot SV, Lee SS, Patel BJ, Valent JN. Ibrutinib is Effective in Refractory Type II Cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(12):e629-e632. doi:10.1016/j.clml.2019.07.442
238. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(11):1198-1208. doi:10.1200/JCO.19.02314

239. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025-2034. doi:10.1136/gutjnl-2018-316234
240. 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(6):1748-1757. doi:10.1002/art.30319
241. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-3590. doi:10.1182/blood-2013-05-495929
242. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):101-105. doi:10.1001/archinte.165.1.101
243. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153(1):49-52.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.006
244. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):811-817. doi:10.1111/jvh.12881
245. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatol Baltim Md*. 2016;63(2):408-417. doi:10.1002/hep.28297
246. Saadoun D, Desbois AC. Une vascularite cryoglobulinémique. *Hématologie*. 2015;21(3):193-197. doi:10.1684/hma.2015.1031
247. Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res*. 2008;13(10):483-486.
248. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-1309. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.009

249. De Luca ML, Lombardi L, Tartaglia G, et al. Response to Interferon-Free Direct Antivirals (DAAS) Treatment in Hcv-Related Subcutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma with Lipoma-Like Presentation: Report of Two Cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019053. doi:10.4084/MJHID.2019.053
250. Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin Exp Med.* Published online March 28, 2022;1-18. doi:10.1007/s10238-022-00808-1
251. Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood.* 2012;119(25):5996-6004. doi:10.1182/blood-2011-12-396028
252. Rozin AP, Lewin M, Braun-Moscovici Y, Itzhak OB, Bergman R, Balbir-Gurman A. Essential mixed cryoglobulinemia type II. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):329-332.
253. Gaudêncio M, Parente C, Lameiras AC, Marinho A. Mixed Cryoglobulinaemia Vasculitis Treated with Obinutuzumab in a Patient Allergic to Rituximab. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(11):003019. doi:10.12890/2021_003019
254. Genest DS, Pelletier K, Dallaire G, Faucher G, Troyanov S. Obinutuzumab Rescue in Rituximab Resistant Mixed Cryoglobulinemia. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):865-866. doi:10.1016/j.ekir.2021.01.033
255. Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *J Autoimmun.* 2021;116:102577. doi:10.1016/j.jaut.2020.102577
256. Bouclet F, Krzisch D, Leblond V, et al. [Waldenström disease: News and perspectives in 2022]. *Bull Cancer (Paris).* 2023;110(1):88-100. doi:10.1016/j.bulcan.2022.08.012
257. Martin M, Lipsker D, Fornecker LM, Toussaint E, Martin T. Bendamustine conditioning for refractory type I cryoglobulinemia. *Joint Bone Spine.* 2016;83(5):591-592. doi:10.1016/j.jbspin.2015.07.007
258. Guo S, Kowalewska J, Wietecha TA, et al. Renin-angiotensin system blockade is renoprotective in immune complex-mediated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2008;19(6):1168-1176. doi:10.1681/ASN.2007050607

259. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69(3):436-439. doi:10.1038/sj.ki.5000142
260. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):414-429. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.007

Serment des médecins

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 dès 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

القسم الطبي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها، في كل الظروف والأحوال، بإخلا وسعي في استنقاذها من الموت والمرض والألم والقلق، وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عوراتهم، وأكتم سرهم. وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإخلا وعييتي الطبية للقريب والبعيد، الصالح والطالح، والصديق والعدو وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه. وأن أوقر من علمني، وأعلم من يخرني،

وأكون أخًا لكل زميل في المهنة الطبية في نطاق البر والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيًا مما يشينني أمام الله ورسوله والمؤمنين

والله على ما أقول شهيد.



سنة : 2023

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة

الرباط



رقم الأطروحة: 257

الكريوجلوبولينيميا: وسائل التشخيص والعلاج أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / / 1

من طرفه

السيد ياسين مزات

المزاداد في 08/06/1995 بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: كريوجلوبولين، التهاب الأوعية الدموية الكريوجلوبوليني، التهاب الكبد الوبائي "س"، تكاثر اللمفاويات "ب"، مضادات الفيروسات ذات التأثير المباشر

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مديرة الأطروحة

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي