



# Caractéristiques et profil évolutif des cryoglobulinémies de faible taux (

Vincent Elbe

► **To cite this version:**

| Vincent Elbe. Caractéristiques et profil évolutif des cryoglobulinémies de faible taux (

**HAL Id: dumas-01230206**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01230206>**

Submitted on 18 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**  
**Année 2015**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**PAR**

**EBLE Vincent**

**Né le 23 mai 1985 à Poissy**

**Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2015**

**Caractéristiques et profil évolutif des  
cryoglobulinémies de faible taux  
( $<50$  mg/L) non associées au virus de  
l'hépatite C**

Président du jury : Pr. H. LEVESQUE

Directeur de thèse : Pr. I. MARIE

Membres du jury : Dr. F. JOUEN

Pr. T. LEQUERRE

Pr. D. GUERROT

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**  
**Année 2015**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**PAR**

**EBLE Vincent**

**Né le 23 mai 1985 à Poissy**

**Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2015**

**Caractéristiques et profil évolutif des  
cryoglobulinémies de faible taux  
( $<50$  mg/L) non associées au virus de  
l'hépatite C**

Président du jury :	Pr. H. LEVESQUE
Directeur de thèse :	Pr. I. MARIE
Membres du jury :	Dr. F. JOUEN
	Pr. T. LEQUERRE
	Pr. D. GUERROT

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

## REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements au Professeur Isabelle Marie qui m'a témoigné sa confiance dans la réalisation de ce travail. Je lui suis reconnaissant pour le temps accordé, les corrections qu'elle a apportées, et les conseils prodigués pour mener à bien mes travaux.

Je remercie le Professeur Hervé LEVESQUE pour avoir accepté de présider cette thèse, de m'avoir permis d'intégrer le DES de Médecine Interne à l'issue de mon « droit au remord ». Je lui suis également reconnaissant pour les enseignements transmis tout au long de mon cursus.

Je remercie le Dr Fabienne JOUEN d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et pour les conseils donnés au début de ce travail afin partir dans la bonne direction.

Je remercie (et félicite) le Professeur Dominique GUERROT d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Je tiens également à le remercier pour ses qualités pédagogiques, et pour tous les bons conseils qu'il m'a déjà donnés, et ceux à venir.

Je remercie le Professeur Thierry LEQUERRE d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de m'avoir enseigné la rhumatologie dans cette période si compliquée du dernier semestre de l'internat.

Je remercie également le Pr Olivier VITTECOQ qui n'a malheureusement pas pu être présent dans ce jury mais qui m'a témoigné tout au long de ce semestre son intérêt pour mon travail.

Je remercie les Docteurs GYRSZYN, SAUVETRE, BROUSSE et DELASTRE pour m'avoir aidé à grandir.

Je remercie les Docteurs RICHARD, DELAHAYE, MAKIZA, KIAUZOWA, AUDEGUY, LAHAXE et ROUGER de m'accueillir dans leur équipe et d'avoir grandement contribué à mon orientation médicale en début d'internat.

Je remercie l'ensemble des mes co-internes de médecine interne ainsi que tous ceux avec qui j'ai collaboré ces cinq dernières années. Je remercie particulièrement toutes les MathildeS, les

CharlotteS, et « l'autre Vincent » pour leur sympathie et leur aide au quotidien. En espérant que cela puisse durer encore longtemps. Egalement merci à Coralie, Sarah, Romain, Laurence, Maximilien, Benjamin, Anaïs, Cécile, Véro et Diane.

Je remercie Anne Laure, Vincent et Antoine de nous montrer le chemin à suivre au quotidien...

Je remercie Caroline pour son aide dans ce travail.

Je remercie l'ensemble des équipes médicales et para-médicales des services de médecine du CHU de Rouen.

Je remercie mes parents et mon frère pour leur aide et leur soutien pendant ce long parcours d'étudiant en médecine. Merci d'avoir rendu les moments de loisirs si agréables.

Je remercie Fabienne, Patrick et Charlène qui nous assurent un soutien indéfectible tous les jours.

Je remercie Anne Laure pour tout, son aide, son soutien moral à toutes heures et qui a grandement contribué à l'aboutissement de ce travail. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien qui me permet de concilier une vie familiale et professionnelle épanouies.

Je remercie Clément pour son sourire.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral

CMV : cytomégalovirus

EBV : Epstein Barr Virus

EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques

FR : facteurs rhumatoïdes

IRM : imagerie par résonance magnétique

Ig : immunoglobuline

NFS : numération formule sanguine

VHC : virus de l'hépatite C

VHB : virus de l'hépatite B

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## TABLE DES MATIERES

<b>CHAPITRE I : CRYOGLOBULINEMIES NON ASSOCIEES AU VIRUS DE L’HEPATITE C.....</b>	<b>1</b>
I. HISTORIQUE.....	2
II. EPIDEMIOLOGIE.....	3
III. CLASSIFICATION.....	3
IV. PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	4
1. Hémopathies.....	4
2. Infections.....	4
3. Maladies auto-immune.....	5
4. Cryoglobulinémies essentielles.....	5
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	8
1. Syndrome d’hyperviscosité.....	8
2. Lésions liées aux complexes immuns.....	8
VII. DIAGNOSTIC .....	14
1. Immunologie.....	14
2. Autres paramètres biologiques .....	15
3. Cryoglobuline .....	15
VIII. Critères diagnostiques de cryoglobulinémie .....	16
IX. PRONOSTIC.....	17
X. TRAITEMENT.....	18
 <b>CHAPITRE II : OBJECTIF DE L’ETUDE.....</b>	 <b>21</b>
 <b>CHAPITRE III : METHODOLOGIE.....</b>	 <b>23</b>



I. DONNEES CLINIQUES.....	24
II. DONNEES BIOLOGIQUES.....	25
III. RECHERCHE DE CRYOGLOBULINEMIE.....	26
IV. ENQUETE ETIOLOGIQUE.....	26
V. DONNEES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES.....	27
VI. ANALYSES STATISTIQUES.....	27
<b>CHAPITRE IV : RESULTATS.....</b>	<b>28</b>
I. CARACTERISTIQUES GENERALES DES 265 PATIENTS AVEC CRYOGLOBULINEMIE < 50 MG/L.....	29
II. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES ENTRE LE GROUPE DES PATIENTS AYANT UNE CRYOGLOBULINEMIE A TAUX FAIBLE (< 50 MG/L) ET CELUI DES PATIENTS AYANT UNE CRYOGLOBULINEMIE A TAUX PLUS ELEVE ( $\geq$ 50 MG/L) .....	31
1. Caractéristiques cliniques générales .....	31
2. Caractéristiques biologiques .....	33
3. Pathologies associées à la cryoglobulinémie .....	33
4. Types de cryoglobulinémie .....	37
5. Traitements et évolution .....	39
<b>CHAPITRE V : DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>41</b>
<b>CHAPITRE VI : BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>52</b>
<b>CHAPITRE VII : RESUME.....</b>	<b>59</b>

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>FIGURE 1</b> : Répartition des patients selon leur service d'origine .....	30
<b>FIGURE 2</b> : Répartition par manifestations révélatrices .....	44
<b>TABLEAU 1</b> : Comparaison des caractéristiques cliniques entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	32
<b>TABLEAU 2</b> : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	34
<b>TABLEAU 3</b> : Comparaison des pathologies associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	35
<b>TABLEAU 4</b> : Comparaison des caractéristiques des infections associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	36
<b>TABLEAU 5</b> : Caractéristiques des hémopathies et des cancers solides entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	38
<b>TABLEAU 6</b> : Comparaison des causes de décès associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie $\geq$ 50 mg/L.....	40

**CHAPITRE I :**

**CRYOGLOBULINEMIES NON**

**ASSOCIEES AU VIRUS DE**

**L'HEPATITE C**

Les cryoglobulinémies sont de véritables complexes immuns précipitant de manière réversible à une température inférieure à 37° et se resolubilisent par réchauffement du sérum à 37° (1–3). Ce complexe multimoléculaire peut être composé d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, associées parfois à d'autres protéines (1,2). La cryoglobulinémie peut rester une anomalie biologique isolée ou être associée à une vascularite des petits vaisseaux intéressant préférentiellement la peau, les articulations, le rein et le système nerveux périphérique (4,5).

## I. HISTORIQUE

C'est à Wintrobe et Buell en 1933 que l'on doit la première observation de cryoglobulinémie à propos d'un cas inhabituel de myélome multiple chez une patiente dont le sérum précipitait, de façon réversible, au froid (6). En 1947, Lerner et Watson ont ensuite décrit des immunoglobulines précipitant au froid et les ont nommées « cryoglobulines », le terme de « cryoglobulinémie » correspondant à l'état clinique associé (7). En 1966, Melzer a rapporté la triade purpura-asthénie-arthralgies associée aux cryoglobulines (8).

En 1974, Brouet a établi une classification des cryoglobulines, toujours d'actualité, en fonction des caractéristiques immunochimiques des immunoglobulines qui les composent (2). Un regain d'intérêt pour les cryoglobulinémies a été observé en raison de la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le registre « Auto Immunité et Rituximab » (AIR) évaluant l'efficacité du Rituximab dans les maladies auto-immunes a permis de mettre en évidence l'efficacité de cette molécule au cours des cryoglobulinémies mixtes chez 23 patients (9). En France, le registre « CryoVas », accompagné de plusieurs publications en 2012, a permis de faire un « nouvel état des lieux » des cryoglobulinémies, notamment celles non associées au virus de l'hépatite C(10–14).

## II. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence des cryoglobulinémies ont été peu étudiées. Des séries ont estimé l'incidence des cryoglobulinémies à 1/100 000 personnes (15–17). Il existe un gradient sud-nord (18–20).

La cryoglobulinémie peut survenir à tout âge, mais préférentiellement entre 40 et 65 ans, avec une prédisposition féminine (2,19,21,22). De fait, le sex-ratio est à 3/1 chez ces patients (2,19,23).

## III. CLASSIFICATION

En 2015, la classification des cryoglobulinémies la plus utilisée est celle établie par Brouet en 1974, basée sur les caractéristiques immunochimiques des immunoglobulines constituant la cryoglobuline (2). Cette classification individualise :

- **les cryoglobulinémies de type I** : caractérisées par la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Il s'agit généralement d'une IgM, moins fréquemment d'une IgG et exceptionnellement d'une IgA ;
- **les cryoglobulinémies de type II** : définies par la présence d'une immunoglobuline monoclonale associée à une ou plusieurs classes d'immunoglobulines polyclonales ;
- **les cryoglobulinémies de type III** : déterminées par la présence d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines polyclonales uniquement, sans composant monoclonal.

En outre, elle présente un intérêt clinique considérable, puisqu'il existe un lien très fort entre le type de cryoglobulines et les pathologies associées ; le « spectre » étiologique des cryoglobulines de type I est différent de celui des cryoglobulines de type II et de type III.

D'autres classifications ont été proposées ultérieurement avec notamment la description de cryoglobulinémies de type « IIB », caractérisées par la présence d'une ou plusieurs immunoglobulines oligoclonales (classification de Le Carrer) (24) ; celle-ci demeure peu utilisée en pratique.

## **IV. PATHOLOGIES ASSOCIEES**

La présence d'une cryoglobuline est le reflet d'une stimulation immunitaire sous-jacente (25,26). Ainsi, la mise en évidence d'une cryoglobuline incite à réaliser une enquête étiologique dont l'orientation dépendra du type de cryoglobuline.

### **1. Hémopathies**

Les cryoglobulinémies de type I sont associées aux hémopathies lymphoïdes B, en premier lieu le myélome, mais aussi à la maladie de Waldenström et aux lymphomes B non hodgkiniens. Elles se rencontrent parfois aussi au cours des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (13). De fait, selon les séries, une cryoglobuline est notée dans 7 à 20 % des maladies de Waldenström, dans 5 à 10 % des myélomes, dans 5 à 10% des lymphomes non hodgkiniens (13,24).

### **2. Infections**

Les infections associées aux cryoglobulinémies sont nombreuses. En premier lieu, il faut écarter une infection par le virus de l'hépatite C. La présence d'une cryoglobuline au cours d'une infection par le VHC est variable selon les séries, estimée entre 60 et 90%

(18,27). Les autres infections virales à rechercher sont le virus de l'hépatite B, le virus de l'immunodéficience humaine, l'Epstein Barr virus, le cytomegalovirus, le parvovirus B19. Les cryoglobulinémies sont aussi signalées au cours d'infections bactériennes (e.g :endocardites, dermo-hypodermes, pneumopathie), parasitaires (paludisme, ascariose, leishmaniose) et plus rarement fongiques (10).

### **3. Maladies auto-immune**

Parmi les maladies auto-immunes, les cryoglobulines sont fréquemment mentionnées au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus érythémateux disséminé (28–30). Dans une étude de 242 patients ayant une cryoglobulinémie non infectieuse, une connectivite était relevée dans 30% des cas. Ces patients présentaient : un syndrome de Gougerot-Sjögren (83,6% des cas), un lupus systémique (6,8% des cas), une sclérodermie systémique (2,7% des cas), un syndrome de Sharp (2,7% des cas), une rectocolite hémorragique (2,7% des cas) et une polyarthrite rhumatoïde (1,4% des cas) (11).

### **4. Cryoglobulinémies essentielles**

Dans 30% des cas, l'enquête étiologique reste négative, faisant porter le diagnostic de cryoglobulinémie essentielle (28,31).

## V. PHYSIOPATHOLOGIE

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

Il existe, de façon certaine, une prédisposition génétique et une influence environnementale dans la survenue d'une cryoglobulinémie (32,33).

L'apparition d'une cryoglobuline est la conséquence de la production par l'organisme d'une immunoglobuline « anormale » caractérisée par une anomalie des propriétés physico-chimiques de cette immunoglobuline. Ceci est le reflet d'une dysrégulation du compartiment lymphocytaire B (34). La stimulation antigénique chronique, rencontrée au cours des infections chroniques ou des connectivites, est associée à la prolifération oligoclonale ou monoclonale de lymphocytes B avec notamment la production d'immunoglobulines polyclonales ou monoclonales à activité facteur rhumatoïde qui vont parvenir via leur fragment Fab à se fixer sur le fragment Fc d'autres immunoglobulines et ainsi former un complexe immun qui va constituer le cryoprécipité des cryoglobulinémies mixtes (35). Ce mécanisme physiopathologique est bien décrit au cours des infections par le VHC (36).

Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer une cryoglobulinémie de type III évoluer vers une cryoglobulinémie de type II au cours de stimulations antigéniques persistantes (37). Ceci s'explique par la pression de sélection exercée sur les lymphocytes B avec l'émergence d'un clone B synthétisant une immunoglobuline monoclonale. Au cours du VHC, il a été décrit que l'ancienneté de l'hépatite est supérieure chez les patients porteurs d'une cryoglobuline de type II (37).

Ensuite, les complexes immuns sont constitués d'un mélange en proportion variable d'antigènes et d'anticorps. Ces complexes peuvent se révéler pathogène (et induire des lésions vasculaires ou tissulaires) ou non (38). La pathogénicité des complexes immuns est



difficilement prévisible et dépend de nombreux facteurs comme la taille du complexe (un complexe de petite taille est potentiellement plus pathogène), la quantité de molécules d'antigène et d'anticorps ainsi que leur rapport, la richesse en facteur rhumatoïde et en complément (39).

Les conditions dans lesquelles les complexes immuns vont engendrer des dépôts au cours des réactions d'hypersensibilité restent mal connues. Dans les cryoglobulinémies, les raisons pour lesquelles les complexes immuns précipitent au froid sont incertaines et de nombreuses hypothèses sont avancées. Il est important de noter que c'est sous cette forme complexée que les immunoglobulines acquièrent cette caractéristique de précipitation puisque purifiées et isolées les immunoglobulines ne précipitent pas à 4° C (40). Des anomalies structurales des immunoglobulines pourraient favoriser la précipitation en modifiant l'architecture tridimensionnelle et les forces d'interactions des immunoglobulines. La composition en acides aminés est, par conséquent, une hypothèse avancée. Des facteurs extrinsèques à l'immunoglobuline sont aussi à prendre en considération tels que: la température, mais aussi la tonicité du milieu, la composition minérale, le pH, la concentration en cryoglobuline (39). Les variations de température ne permettent donc pas d'expliquer à elles seules la formation de cryoprécipités (39).

Le caractère pathogène des complexes immuns est lié à une réponse inflammatoire locale engendrée par leur dépôt tissulaire, qui active le complément permettant ainsi le recrutement des cellules de l'inflammation avec libération d'enzymes lysosomiales. La pathogénicité directe des complexes immuns a été bien démontrée dans les atteintes rénales des patients présentant une cryoglobulinémie de type II (36). Du sérum prélevé chez des patients atteints vascularites rénales cryoglobulinémiques, et injecté à des souris, induit chez l'hôte une glomérulonéphrite membrano-proliférative (36). Histologiquement, les lésions endothéliales observées sont associées à la présence de dépôts prenant un aspect granuleux

composés d'immunoglobulines et de molécules de complément (notamment C1q et C3) (41) ; cet aspect est très évocateur de maladie à immuns complexes. La cryoglobuline se dépose aussi dans les cellules mésangiales (42). Il existe une affinité entre les IgM de cryoglobulines et la fibronectine présente sur la membrane basale et les cellules mésangiales (43).

Dans les cryoglobulinémies de type I, la précipitation est favorisée par des interactions moléculaires entre les immunoglobulines constituant la cryoglobuline (39,41).

## **VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES**

Les circonstances de découverte des cryoglobulinémies sont variables.

### **1. Syndrome d'hyperviscosité**

Il est surtout décrit chez les patients ayant une cryoglobulinémie de type I associée aux hémopathies (13,29,44). Par contraste, il est moins souvent rencontré chez les patients ayant une cryoglobulinémie liée à une autre affection (<3% des cas) (18). Le syndrome d'hyperviscosité se traduit par une symptomatologie neurologique (céphalées, confusion), ophtalmologique (flou visuel, diminution ou perte d'acuité visuelle, hémorragies rétiniennes), ORL (épistaxis, hypoacousie) et parfois rénale à type d'insuffisance rénale secondaire à une cryoprécipitation intra-tubulaire (29).

### **2. Lésions liées aux complexes immuns**

Par ailleurs, les dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires génèrent un mécanisme inflammatoire local. Les présentations cliniques sont variées allant de

manifestations cutanées bénignes isolées à d'authentiques tableaux de défaillance multiviscérale. Tous les organes peuvent être atteints. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires, rénales et neurologiques. Il est souvent difficile de faire la part entre les manifestations liées à la cryoglobuline et celles liées à la maladie causale. En France, en 2012, dans le cadre de l'enquête « CryoVas » il a été mis en évidence sur une série de 242 patients la présence d'un purpura vasculaire dans 75% des cas, d'un phénomène de Raynaud dans 26% des cas, d'ulcères cutanés dans 16 % des cas, de nécrose cutanée dans 14% des cas (11). Une neuropathie périphérique a été retrouvée dans 52% des cas et des manifestations articulaires dans 44% des cas (11). Les manifestations cardiaques, pulmonaires et digestives sont nettement moins fréquentes tout comme l'atteinte du système nerveux central (10).

Les principales manifestations cliniques sont les suivantes :

### **2.1 Signes généraux**

Une altération de l'état général est classiquement décrite au cours des vascularites cryoglobulinémiques. Ces dernières peuvent engendrer une asthénie intense et un amaigrissement important (8). Une fièvre est retrouvée de façon inconstante.

### **2.2 Manifestations dermatologiques**

La fréquence des manifestations cutanées est estimée entre 30 et 70 % (45,27,29). Elles sont généralement révélatrices de la cryoglobulinémie. Le purpura vasculaire est le principal symptôme, retrouvé dans 70 % des cas environ, volontiers pétéchial, parfois ecchymotique ou nécrotique, prédominant aux membres inférieurs, mais pouvant atteindre les membres supérieurs et le tronc. Il évolue par poussées et est sensible aux variations de température et à l'orthostatisme (46).

Le phénomène de Raynaud est retrouvé dans 25 à 50% des cas selon les séries (46). Les autres manifestations dermatologiques rencontrées au cours des cryoglobulinémies sont des lésions de vascularite urticarienne, un livedo, des ischémies acrales (46).

L'examen anatomopathologique retrouve un aspect de vascularite leucocytoclasique avec infiltrat inflammatoire péri vasculaire plus ou moins associé à une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires (27) ; en immunofluorescence des dépôts d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité peuvent être retrouvées (27);

### **2.3 Manifestations rhumatologiques**

Il s'agit le plus souvent d'arthralgies, voire d'arthrites, touchant les grosses articulations, bilatérales, symétriques, non destructrices sans spécificité particulière posant des difficultés diagnostiques parfois avec les rhumatismes inflammatoires chroniques et les connectivites en général, avec notamment la présence de facteurs rhumatoïdes. Leur fréquence au cours des cryoglobulinémies est estimée entre 50 et 83% selon les séries (47).

### **2.4 Manifestations néphrologiques**

Elles sont retrouvées dans 20 à 35 % des cryoglobulinémies (2,48). L'atteinte rénale rencontrée au cours des vascularites cryoglobulinémiques est une lésion glomérulaire dont l'expression clinique est variable. Le syndrome glomérulaire associé, le plus fréquemment, une protéinurie, une hématurie, une hypertension artérielle volontiers sévère et rebelle, voire une insuffisance rénale, avec un syndrome néphrotique (20%), ou néphritique aigu (<5%) et, plus rarement, un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (38,49,50,48).

L'hypertension artérielle, constatée dans 80% des cas, est volontiers sévère et rebelle aux traitements engendrant des complications cardio-vasculaires (41). L'évolution défavorable vers l'insuffisance rénale chronique va concerner moins de 15% des patients, avec comme

facteurs prédictifs péjoratifs une créatininémie initiale supérieure à 300 $\mu$ mol/l, un syndrome néphrotique, une HTA sévère, le sexe masculin (18). Les manifestations rénales peuvent être rencontrées dès le diagnostic mais le plus souvent elles apparaissent lors de l'évolution d'une cryoglobulinémie.

L'examen histologique doit, au mieux, comporter trois prélèvements avec du tissu fixé pour l'examen morphologique « standard » au microscope optique, du tissu frais pour l'immunofluorescence et un autre prélèvement pour l'analyse en microscopie électronique. Il objective l'atteinte glomérulaire et met en évidence une glomérulonéphrite membrano-proliférative exsudative en rapport avec la vascularite cryoglobulinémique (49,51), composée :

- d'une hypercellularité endocapillaire avec infiltrat inflammatoire (cellules mononucléées, lymphocytes B et T à prédominance T CD8), prolifération mésangiale donnant à la membrane basale un aspect en double contour. La prolifération extra-capillaire est présente dans 10 à 15% des cas traduisant une atteinte rénale sévère (41);
- de lésions artériolaires et capillaires avec une obstruction par des thrombi intraluminaux liés aux complexes immuns (41).
- de dépôts endomembraneux et mésangiaux éosinophiles, constitués d'immunoglobulines identiques à celles retrouvées dans le cryoprécipité (41). Des dépôts de fraction de compléments sont aussi retrouvées (C3-C4-C1q) (41). L'examen au microscope électronique permet de retrouver une organisation caractéristique des dépôts avec une conformation en microtubules pathognomonique, notamment au sein de macrophages en cours de phagocytose des thrombi endocapillaires (52).

L'atteinte glomérulaire peut s'accompagner d'une atteinte vasculaire avec vascularite des vaisseaux de petit ou de moyen calibre caractérisée par : une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire, des infiltrats inflammatoires péri-vasculaires par des monocytes et des

polynucléaires neutrophiles, ainsi que de dépôts endoluminaux (38,48). Rarement, l'atteinte vasculaire est isolée. Parfois, on peut observer une atteinte interstitielle avec infiltrat de monocytes et de lymphocytes B et T. L'atteinte peut être localisée ou diffuse.

L'atteinte rénale est dans 75% des cas associée à une cryoglobuline de type II (41,50). Par ailleurs, il est estimé que 35 % des cryoglobulinémies de type II sont associées à une atteinte rénale, contre seulement 15% des patients présentant une cryoglobulinémie de type III (19).

Les profils évolutifs sont nombreux, imprévisibles, allant de la rémission complète spontanée à l'aggravation conduisant à l'insuffisance rénale chronique et la dialyse (41,48,52). Environ un tiers des patients vont évoluer vers une rémission partielle ou complète, et dans les autres cas l'atteinte rénale n'évolue pas (18,50). Récemment une étude française a révélé l'obtention d'une rémission dans 86% des cas mais avec la survenue d'une rechute dans la moitié des cas (48).

Concernant les atteintes rénales au cours des cryoglobulinémies de type I, la prévalence est habituellement estimée entre 25 et 40 % des cas (2,13). L'examen histologique retrouve aussi une glomérulonéphrite membrano-proliférative exsudative dont les dépôts sont constitués par l'immunoglobuline monoclonale (13).

## **2.5 Manifestations neurologiques**

La prévalence des manifestations neurologiques au cours des cryoglobulinémies est très variable allant de 9% à 45 % selon les auteurs (20,47,53). L'atteinte neurogène périphérique est la plus fréquente (54) . Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie chronique axonale symétrique et distale à prédominance sensitive (54). L'évolution est progressive, avec initialement une atteinte sensitive et apparition secondaire d'un déficit moteur. D'autres formes de polyneuropathies peuvent exister avec des formes subaiguës, des atteintes

sensitivo-motrices d'emblée, des formes de mono-neuropathies uniques ou multiples mimant une péri-artérite noueuse (20).

L'électromyogramme retrouve une atteinte axonale avec altération des potentiels sensitifs et/ou moteurs (23). Lorsqu'une biopsie est pratiquée, elle met en évidence une atteinte axonale avec raréfaction des fibres myélinisées, associée à des atteintes de vascularites aspécifiques avec infiltrats inflammatoires lymphocytaires périvasculaires, présence de thrombi hyalins endovasculaires et rarement une nécrose fibrinoïde (23,54). Des dépôts d'immunoglobulines peuvent aussi être observés. La présence d'une vascularite nécrosante est généralement associée à un tableau aigu ou subaigu de mononeuropathie (54).

L'atteinte du système nerveux central est rare, parfois inaugurale ; le plus souvent elle accompagne un tableau d'atteinte multi-viscérale. Il peut s'agir d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques (55). Les formes ischémiques se présentent volontiers sous forme de multiples accidents vasculaires cérébraux objectivés par l'imagerie par résonance magnétique avec un tableau clinique d'encéphalopathie, de crises convulsives, ou de troubles de la vigilance (55).

## **2.6 Autres manifestations cliniques**

Les atteintes des autres viscères sont nettement plus rares et s'intègrent généralement dans des tableaux de vascularites pluriviscérales.

L'atteinte cardiaque est décrite dans environ 4% des vascularites cryoglobulinémiques se traduisant par une vascularite coronarienne avec infarctus du myocarde, une atteinte du péricarde ou du myocarde, ou un tableau d'insuffisance cardiaque (14). Le pronostic à long terme des patients présentant une atteinte cardiaque dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique est péjoratif (14).

La fréquence de l'atteinte pulmonaire est difficile à apprécier puisqu'elle est asymptomatique dans la plupart des cas et limitée à une atteinte scannographique de type interstitielle sans retentissement clinique ni fonctionnel aux épreuves fonctionnelles respiratoires. Les formes symptomatiques se traduisent par une dyspnée, une toux chronique, et une sérite. Un trouble portant sur les bronches distales peut être retrouvé aux épreuves fonctionnelles respiratoires (46).

Les manifestations digestives peuvent être responsables de tableaux pseudo-chirurgicaux avec douleurs abdominales aiguës et hémorragies digestives révélant une vascularite mésentérique (56).

## **VII. DIAGNOSTIC**

Des manifestations biologiques sont fréquemment associées à la présence de cryoglobulines :

### **1. Immunologie**

Des facteurs rhumatoïdes sont fréquemment mis en évidence au cours des cryoglobulinémies (39).

La fraction C4 du complément est souvent abaissée (39,41). L'hypocomplémentémie, prédomine sur la voie classique (C4 et C1q), constituant un marqueur d'activité de la cryoglobulinémie. Néanmoins, d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques à complément « normal » ont été observées (41). Le C4 est abaissé dans 81% des cryoglobulinémies de type II, et dans 64 % des cryoglobulinémies de type III (21,57).



## 2. Autres paramètres biologiques

Des anomalies de la numération formule sanguine sont décrites avec une anémie normocytaire ou macrocytaire, arégénérative, de fausses hyperleucocytose, ou de fausses thrombocytoses (39). Par ailleurs, il peut être observé au cours des cryoglobulinémies un aspect d'hématies en rouleaux.

Une élévation de la C-réactive-protéine avec vitesse de sédimentation basse est parfois observée (39).

ne hypergammaglobulinémie polyclonale et des variations du tracé électrophorétique accompagnent fréquemment les cryoglobulinémies (58).

## 3. Cryoglobuline

Les techniques d'analyses des cryoglobulines sont particulièrement complexes et impactent de façon certaine la qualité des résultats. Les techniques de laboratoire ont fait l'objet de recommandations du groupe de travail « cryoglobulines » du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH) en 2007, afin d'optimiser la fiabilité des analyses (59). Ainsi, ont été émises des recommandations françaises concernant les phases pré-analytique, analytique et d'interprétation. De fait, il est indispensable de réaliser un prélèvement de 15ml de sérum, chez un patient à jeun, réparti en 2 ou 3 tubes préchauffés à 37°C, et acheminés à cette température au laboratoire où les tubes sont placés dans une étuve à 37° C puis centrifugés à cette même température. Deux aliquotes de 2ml sont ensuite prélevés et placés en chambre froide à 4° C pour une durée de 7 à 10 jours et bénéficient d'une lecture quotidienne. La mise en évidence d'un dépôt conduit à la réalisation d'une phase de resolubilisation à 37° C. Une resolubilisation aboutit au libellé « détection positive » ; le cryoprécipité est alors isolé par centrifugation et lavages successifs à 4°C permettant d'éliminer les traces de protéines non cryoprécipitantes. Le précipité est ensuite resolubilisé à

37° C, afin de permettre le dosage par spectrophotométrie et de déterminer la concentration sérique de la cryoglobuline. La cryoglobuline est alors identifiée par immunofixation. La fiabilité des techniques d'identification reste discutée pour des cryoglobulines à très faible taux (inférieur à 10 mg/l).

L'interprétation quantitative bénéficie de libellés standardisés :

- cryoglobulinémie inférieure à 100 mg/l est rendue « positive mais peu significative » ;
- entre 100 et 500 mg/l : « positive en faible concentration » ;
- entre 500 mg/l et 1000mg/l : « positive en concentration moyenne » ;
- entre 1000 mg et 5000mg/l : « positive en concentration importante » ;
- supérieure à 5000 mg/l : « positive en concentration très importante » (59).

## **VIII. Critères diagnostiques de cryoglobulinémie**

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

- mise en évidence d'antécédents de purpura vasculaire des extrémités ou des membres inférieurs, ou d'hépatite virale (au moins 2 de ces manifestations) ;
- mise en évidence de signes fonctionnels ou cliniques : au moins 3 manifestations parmi les 4 items suivants) : signes généraux, manifestations articulaires (arthralgies/artrites), manifestations cutané-vasculaires (purpura vasculaire, ulcères cutanés, nécrose digitale, phénomène de Raynaud), manifestations neurologiques (neuropathie périphérique, vascularite cérébrale) ;

- mise en évidence d'anomalies biologiques : facteurs rhumatoïdes , fraction C4 abaissée, présence d'une IgM sérique (au moins 2 de ces items) (60).

Ces critères sont associés à une sensibilité de 88% et une spécificité de 93 % (60).

## **IX. PRONOSTIC**

Classiquement, on distingue les formes modérées représentées par les atteintes cutané-articulaires, et par les formes de neuropathie périphérique sensitive chronique (34).

Les formes sévères sont définies par la présence d'une glomérulonéphrite (notamment en cas de protéinurie d'ordre néphrotique, d'insuffisance rénale ou de syndrome néphritique aigu), d'une mononeuropathie multiple ou de lésions cutanées sévères (e.g.: purpura nécrotique, ulcères étendus) (34).

Les formes très sévères, engageant le pronostic vital sont rares et correspondent aux formes de vascularites rénales nécrosantes avec insuffisance rénale rapidement progressive, aux atteintes du système nerveux central, et aux tableaux de vascularites multiviscérales (34).

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

- la créatininémie supérieure à 300 $\mu$ mol/l au diagnostic ;
- le syndrome néphrotique ;
- l'hypertension artérielle sévère ;
- le sexe masculin (41).

Actuellement, les données disponibles sur la mortalité au cours des cryoglobulinémies mixtes sont basées sur des études antérieures à l'avènement du Rituximab. Ainsi dans une série italienne publiée en 2007, la survie à 10 ans était de l'ordre de 80% (50).

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

- d'une néphropathie (notamment d'une créatininémie supérieure à  $133\mu\text{mol/l}$  au diagnostic ;
- d'une atteinte pulmonaire ;
- d'une atteinte hépatique (11,12).

## **X. TRAITEMENT**

Les indications thérapeutiques concernent uniquement les formes symptomatiques de vascularites cryoglobulinémiques. La présence d'une infection par le VHC conditionne l'attitude thérapeutique.

Concernant les vascularites cryoglobulinémiques non associées au VHC, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus. Peu d'études ont été publiées dans le domaine. Le traitement de la pathologie associée est indispensable et repose selon les cas sur une corticothérapie, le Rituximab, voire la plasmaphérèse. Cette combinaison semble être la stratégie à adopter en première ligne dans les formes sévères ou très sévères de vascularite (34). Le recours aux autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) peut se discuter en première ligne mais permet aussi d'apporter une alternative thérapeutique dans les formes réfractaires ou récidivantes. Les données actuelles suggèrent une efficacité supérieure de l'association corticoïdes et rituximab en comparaison aux corticoïdes seuls ou bien à l'association corticoïdes et cyclophosphamide mais avec un risque accru de survenue de complications infectieuses (9). Toutefois, le recours au cyclophosphamide permet d'obtenir une épargne cortisonique et est ainsi associé à un risque infectieux moindre (9,11).

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

L'atteinte articulaire ne présentant ni de caractère déformant, ni destructeur, doit être traitée de préférence par anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou hydroxychloroquine et en seconde intention la corticothérapie faible dose. L'administration de methotrexate peut être discutée en cas de synovites et notamment à visée d'épargne cortisonique. Récemment, le groupe d'étude italien des cryoglobulinémies préconisait l'utilisation de la colchicine en première ligne (61).

Les atteintes neurologiques périphériques, notamment les atteintes sévères, caractérisées par une atteintes motrices avec présence d'une vascularite nécrosante à l'examen anatomopathologique peuvent conduire à un traitement d'attaque par corticothérapie associée, au rituximab, voire aux échanges plasmatiques (54). Le recours aux immunosuppresseurs est classique dans cette indication (54).

Les glomérulonéphrites, notamment lorsqu'elles s'accompagnent d'une protéinurie d'ordre néphrotique, d'une insuffisance rénale, d'un syndrome néphritique aigu devraient bénéficier d'un traitement par corticoïdes associés en première ligne au rituximab et aux échanges plasmatiques (48).

La corticothérapie est utilisée, dans les formes avec atteintes viscérales graves, sous forme de bolus intraveineux de méthylprednisolone (500 mg ou 1g trois jours consécutifs) relayés par de la prednisone orale à 1mg/kg dans le traitement d'attaque. L'objectif d'une épargne cortisonique reste de mise, ce d'autant que les études récentes montrent que le surrisque infectieux est surtout associé aux fortes posologies de corticoïdes (9).

De manière intéressante, la place du rituximab dans la prise en charge des vascularites cryoglobulinémiques non VHC est en pleine évaluation avec des résultats très encourageants : le registre « Auto Immunité et Rituximab » (AIR) évaluant l'efficacité du Rituximab dans les maladies auto immunes a permis de mettre en évidence une efficacité certaine des anti CD 20 au cours de cryoglobulinémies mixtes chez 23 patients (9). Toutefois, il a été rapporté dans ce registre un nombre important d'effets secondaires chez presque 50% des patients, avec notamment une infection sévère dans 26% des cas (6 patients dont 3 sont décédés). Ces patients avaient un âge avancé, une insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min. Ils recevaient également une corticothérapie forte dose. Ces données ont été confirmées dans le cadre de l'enquête nationale française « CryoVas » ayant évaluée de façon rétrospective l'efficacité et la tolérance chez 209 patients avec vascularites cryoglobulinémiques traitées par différentes combinaisons thérapeutiques associant les corticoïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil, le rituximab et la plasmaphérèse (11). Pour les patients ayant bénéficié d'un traitement par corticoïdes et Rituximab, il a été observé une efficacité supérieure en terme de réponse clinique et immunologique avec épargne cortisonique, mais aussi un risque d'infections sévères plus important, notamment lorsqu'une corticothérapie supérieure à 50mg/j est associée (11). Outre les effets secondaires infectieux liés au Rituximab, certaines équipes ont rapportées l'apparition de novo de lésions de vascularites suite à la mise en route du traitement par Rituximab : le mécanisme physiopathologique retenu est celui de la formation de complexes immuns entre le Rituximab (Anticorps monoclonal chimérique) et les immunoglobulines composant la cryoglobuline. Ce risque semblait accentué, d'après les auteurs, lorsque la concentration de la cryoglobuline est élevée et que les posologies de Rituximab sont élevées (62,63).

# **CHAPITRE II :**

## **OBJECTIF DE L'ETUDE**

De nombreux auteurs ont décrit les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients ayant une cryoglobulinémie associée ou non au virus de l'hépatite C (3,46,27,25,65,47,30,28,66,67). Cependant, l'ensemble des travaux publiés a concerné les patients porteurs de cryoglobulinémie à taux supérieur ou égal à 50 mg/l (10,45).

En effet, dans ces séries, la présence d'une concentration seuil pour les cryoprécipités supérieure ou égale à 50 mg/l était exigée (45). Ce seuil avait été établi au vu des données d'une étude comportant 72 sujets sains donneurs de sang, qui avait décelé une cryoglobulinémie positive dans deux cas à des taux de 10 et 30 mg/l, respectivement (68). Toutefois, la pertinence de ce seuil de 50 mg/l n'a jamais été confirmée par des investigations complémentaires (1,69). En outre, l'accent doit être mis sur le fait que les précédentes équipes n'ont pas trouvé de corrélation entre le taux de cryoglobuline (> 50 mg/l, > 100 mg/l, > 500 mg/l) et la sévérité des manifestations cliniques chez les patients (49,69,70). Enfin, avec l'amélioration des techniques de détection et de dosage des cryoglobulines, la question de l'interprétation des concentrations de cryoglobuline, notamment pour les taux inférieurs à 50 mg/l est de nouveau posée, et en particulier il semble important de déterminer le phénotype qui leur est associé.

Ces données nous ont, par conséquent, incités à réaliser cette étude rétrospective et monocentrique dont l'objectif a été : 1) d'analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives sous traitement des patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) ; et 2) de préciser les affections associées à la cryoglobulinémie chez ces patients.



# **CHAPITRE III :**

## **METHODOLOGIE**

Cette étude rétrospective a concerné les patients hospitalisés ou vus en consultation entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2012 au centre hospitalier universitaire de Rouen présentant une cryoglobulinémie. Les patients étaient suivis dans les services cliniques suivants : Dermatologie, Gériatrie, Hépto-gastro-entérologie, Maladies Infectieuses, Médecine Interne, Néphrologie, Neurologie, Pneumologie, Réanimation Médicale et Rhumatologie.

La détection de cryoglobulinémie a été effectuée, dans tous les cas, par le Laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier universitaire de Rouen. La recherche des patients éligibles dans ces services pour l'étude a été réalisée à partir de la base de données du Laboratoire d'Immunologie. De fait, nous avons répertorié l'ensemble des dossiers médicaux des patients âgés d'au moins 15 ans, pour lesquels la recherche de cryoglobulinémie par le Laboratoire d'Immunologie s'était avérée positive durant la période étudiée.

## **I. DONNEES CLINIQUES**

Pour chaque dossier de patients, les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique ont été colligées via un fichier de recueil Excel. Celles-ci concernaient :

- l'âge au diagnostic et le sexe des patients ;
- la durée médiane d'évolution de la symptomatologie avant la détection de la cryoglobulinémie ;
- les signes dermatologiques en rapport avec la cryoglobulinémie : purpura vasculaire, livedo, phénomène de Raynaud, ulcère(s), nécrose(s) digitale(s), urticaire au froid ;
- les signes généraux (fièvre supérieure à 38°C, altération de l'état général) ;
- la présence de manifestations extra cutanées associées : rhumatologiques (arthralgies, arthrites, myalgies), neurologiques (atteintes périphériques et/ou centrales), néphrologiques (hypertension artérielle, protéinurie, hématurie), cardiaques (péricardite, insuffisance

cardiaque, infarctus du myocarde en rapport avec une vascularite coronarienne), pulmonaires (hémoptysie, épanchement pleural), et digestives.

## **II. DONNEES BIOLOGIQUES**

Les données biologiques ont été recensées pour chaque patient. Il s'agissait des paramètres suivants : hémoglobine (g/dL), taux de leucocytes (G/L), taux de plaquettes (G/L), vitesse de sédimentation (VS ; mm/h), C-réactive protéine (CRP ; mg/L), protidémie (g/L), albuminémie (g/L), alanine aminotransférase (TGP ; UI/L), aspartate aminotransférase (TGO ; UI/L), urée (mmol/l), créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ ), protéinurie (g/24h).

## **III. RECHERCHE DE CRYOGLOBULINEMIE**

La recherche de cryoglobulinémie nécessite des techniques sensibles et spécifiques qui doivent aussi permettre de typer et de préciser son taux.

Dix millilitres de sang étaient prélevés dans un tube sec préchauffé à 37°C. Les prélèvements sanguins étaient transportés au laboratoire dans des boîtes calorifugées. Ils étaient monitorés à 37°C pendant au moins deux heures jusqu'à coagulation complète, puis centrifugés à 37°C à 3000 tours par minute pendant 15 minutes. Après centrifugation, le sérum était décanté dans des tubes placés à 4°C pendant 7 jours. Un examen régulier des tubes à partir de la vingt-quatrième heure, puis chaque jour pendant une semaine, a permis d'objectiver le cryoprécipité.

La recherche de cryoglobulinémie a été considérée comme négative lorsqu'aucun précipité n'apparaissait au fond du tube, à l'œil nu, après un délai d'une semaine à 4°C. En revanche, la présence d'un cryoprécipité était retenue s'il existait un trouble ou un précipité disparaissant à 37°C. La confirmation de la présence et le typage de la cryoglobulinémie étaient effectués à l'aide d'anti-sérum anti-IgG, anti IgM, anti-IgA, anti-kappa, anti-lambda.

Pour la recherche de cryoglobulinémie, un témoin positif (contenant des anomalies monoclonales avec présence de chaînes lourdes et de chaînes légères) était placé avec chaque série de patients.

Lorsque la cryoglobuline était décelée, un dosage quantitatif était effectué permettant d'individualiser 1) les taux faibles : valeur < 50 mg/l ; et 2) les taux élevés : valeur  $\geq$  50 mg/l (45,71). De plus, un typage immunochimique de la cryoglobuline était pratiqué, par immunofixation ou par immunoempreinte (western blot) qui permettait sa classification selon la classification de Brouet et al (2) en cryoglobulinémie de type I (cryoglobulinémie monoclonale), II (cryoglobulinémie mixte avec composant monoclonal) ou III (immunoglobulines polyclonales).

#### **IV. ENQUETE ETIOLOGIQUE**

Des examens complémentaires ont été réalisés chez les patients dans le cadre du bilan étiologique de la cryoglobulinémie, afin d'éliminer une pathologie infectieuse (hémocultures, examen cytobactériologique des urines, sérologies virales: virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus de l'hépatite C [VHC], virus de l'hépatite B [VHB], virus d'Epstein Barr, cytomegalovirus, parvovirus B19), radiographies du thorax, des sinus, panoramique dentaire et échographie abdominale et/ou cardiaque.

D'autres investigations ont été pratiquées afin de déceler :

- une affection auto-immune telles que : recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-antigènes solubles (e.g. : anti-ADN natif, anti-SSA, anti-SSB), d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (c-ANCA et p-ANCA) et d'une hypocomplémentémie (C3, C4, CH 50) ;
- une hémopathie et/ou une néoplasie, e.g. : tomographie thoracique et abdomino-pelvienne, biopsie ostéomédullaire voire endoscopies digestives.

Lorsque l'enquête étiologique était négative, le diagnostic de cryoglobulinémie essentielle a été retenu (29).

## **V. DONNEES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES**

Le traitement des patients a concerné la prescription de médicaments comme : l'antibiothérapie, la corticothérapie, les traitements immunosuppresseurs, les biothérapies.

La durée de suivi des patients a été aussi relevée et exprimée en mois à compter de la date du diagnostic. L'évolution des patients a été évaluée par quatre critères clinico-biologiques : guérison, amélioration, stabilisation, aggravation. Les rechutes de la cryoglobulinémie ont été également recueillies. Enfin, les décès survenus lors du suivi ont été analysés. Les causes de décès ont été individualisées en : 1) décès liés directement à la cryoglobuline ; 2) décès secondaires à la pathologie associée à la cryoglobulinémie ; et 3) décès dus à d'autres morbidités.

## **VI. ANALYSES STATISTIQUES**

Nous avons comparé les données cliniques, biologiques, étiologiques et évolutives sous traitement entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible ( $< 50$  mg/l) et ceux présentant des taux élevés ( $\geq 50$  mg/l).

Les paramètres qualitatifs ont été comparés par le test du chi-2 ou par le test exact de Fischer en cas de faibles effectifs.

Les paramètres quantitatifs ont été comparés par le test de Mann-Whitney, ces tests étant réalisés au risque alpha de 5% de manière bilatérale.

# **CHAPITRE IV :**

## **RESULTATS**

Sur 6379 demandes de recherche de cryoglobulinémie adressées au Laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier universitaire de Rouen entre 2004 et 2012, la détection a été positive chez 618 patients. De fait, 453 patients présentant une cryoglobulinémie, non associée à une infection par virus de l'hépatite C (n=117), ont été inclus dans notre travail. Deux cent soixante-cinq patients (58,6 %) étaient porteurs d'une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L).

Chez ces 265 patients, le taux médian de cryoglobuline était à 22 mg/L [extrêmes : 0-49 mg/L] ; les 188 autres patients avec cryoglobulinémie  $\geq$  50 mg/L avaient un taux médian à 115 mg/L [extrêmes : 50-11143 mg/L].

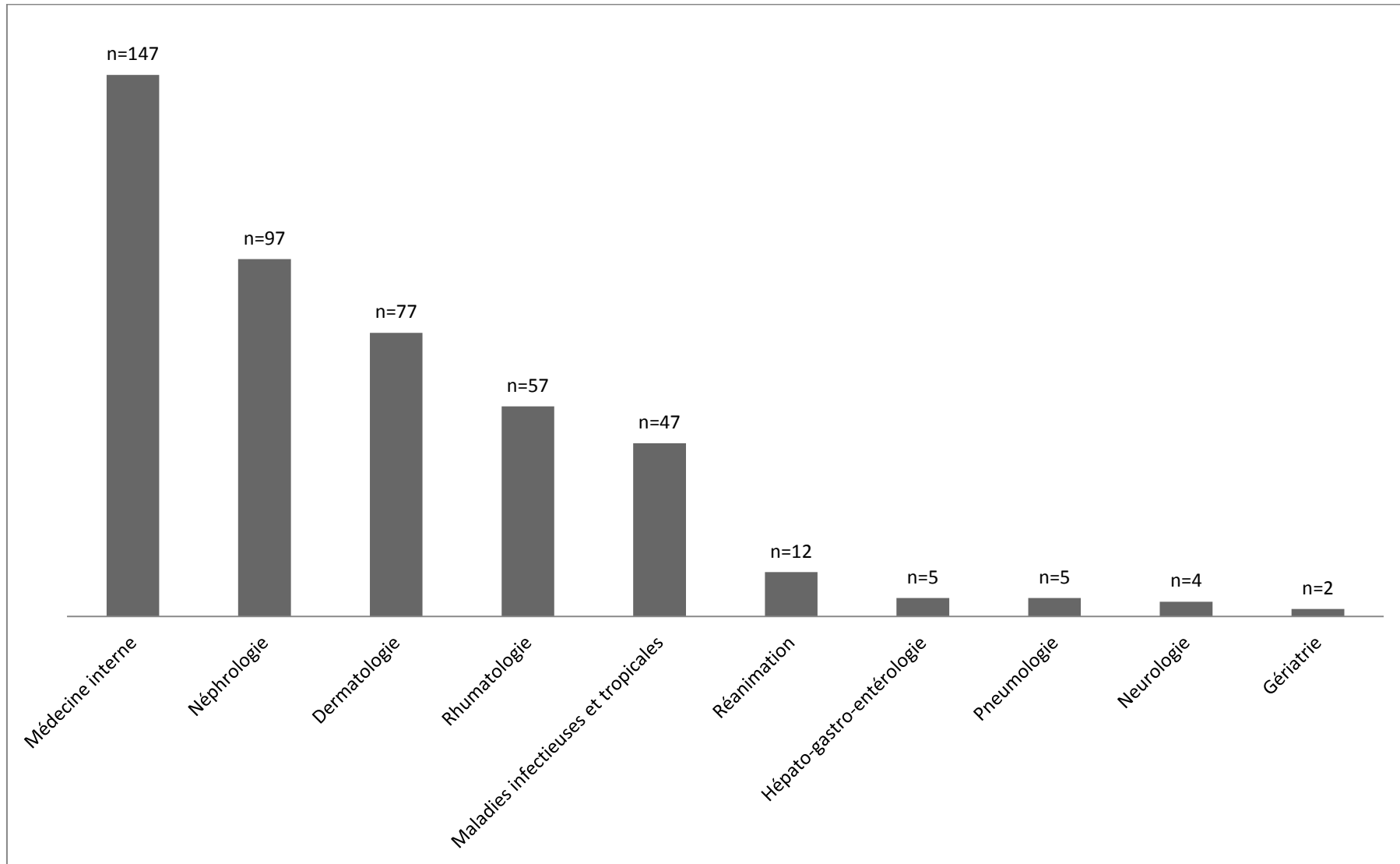
## **I. CARACTERISTIQUES GENERALES DES 265 PATIENTS AVEC CRYOGLOBULINEMIE < 50 mg/L**

Il s'agissait de 104 hommes (39,3 %) et 161 femmes (61 %) d'âge médian 54 ans [extrêmes 15-91 ans].

Les patients étaient issus des services de Médecine Interne (n=147), Néphrologie (n=97), Dermatologie (n=77), Rhumatologie (n=57), Maladies Infectieuses (n=47), Réanimation Médicale (n=12), Hépatogastro-entérologie (n=5), Pneumologie (n=5), Neurologie (n=4) et Gériatrie (n=2) (Figure 1).

La cryoglobulinémie était de type I (3%), II (45%) ou III (47 %) ; elle n'a pas pu être identifiée dans 15 cas (5%) seulement.

Les affections associées à la cryoglobulinémie étaient variées ; il s'agissait surtout de maladies auto-immunes (29%) et d'infections (17%). Chez 19 % des patients, la cause de la cryoglobulinémie n'a pas pu être déterminée.

**Figure 1 : Répartition des patients selon leur service d'origine**



## **II. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES ENTRE LE GROUPE DES PATIENTS AYANT UNE CRYOGLOBULINEMIE A TAUX FAIBLE (< 50 mg/L) ET CELUI DES PATIENTS AYANT UNE CRYOGLOBULINEMIE A TAUX PLUS ELEVE ( $\geq$ 50 mg/L)**

### **1. Caractéristiques cliniques générales**

Le sex-ratio était différent entre les deux groupes de patients, avec 39,3 % (< 50 mg/L) et 50 % ( $\geq$  50 mg/L) d'hommes ( $p=0,04$ ). Les sujets avec cryoglobulinémie à taux faible étaient moins âgés (54 vs. 58 ans ;  $p= 0,04$ ) (Tableau 1).

De plus, les patients avec une cryoglobulinémie à taux faible présentaient moins souvent : un purpura vasculaire (13,6 % vs. 29,4 % ;  $p < 0,001$ ), une nécrose cutanée (3,8 % vs. 10,2 % ;  $p= 0,006$ ), une neuropathie périphérique (7,2 % vs. 13,4 % ;  $p = 0,03$ ). L'existence d'une néphropathie est également moins fréquente dans le groupe ayant une cryoglobulinémie à taux faible (13,3% vs. 20,9 % ;  $p = 0,03$ ) ; en outre, ces patients avaient, de manière moins habituelle, une protéinurie (11,4% vs. 19,3% ;  $p = 0,02$ ), une hématurie microscopique (6% vs. 13,9% ;  $p=0,005$ ) et une insuffisance rénale (7,9% vs. 16,6% ;  $p=0,006$ ). La fréquence des autres manifestations cliniques était superposable entre les deux groupes de patients (Tableau 1).

**Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques cliniques entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie ≥ 50 mg/L.**

	Groupe faible (n=265) (%)	Groupe fort (n=188) (%)	p
<b>• Type</b>			
- Type I	9 (3,4%)	12 (6,4%)	0,17
- Type II	120 (45%)	107 (57%)	<b>0,01</b>
- Type III	125 (47%)	66 (35%)	<b>0,01</b>
- échec d'identification	12 (4,5%)	3 (1,6%)	0,1
<b>• Âge (ans) [extrêmes]</b>	54 [15-91]	50 [16-92]	<b>0,04</b>
<b>• Cryoglobulinémies</b>	176 (66,4%)	134 (71,3%)	0,3
<b>• Signes généraux</b>	34 (12,8%)	34 (18,1%)	0,1
<b>• Atteinte dermatologique</b>	104 (39,3%)	85 (45,5%)	0,2
- Purpura vasculaire	36 (13,6%)	55 (29,4%)	<b>&lt;0,001</b>
- Phénomène de Raynaud	45 (17%)	27 (14,4%)	0,5
- Livédo	16 (6,0%)	14 (7,5%)	0,5
- Ulcères	16 (6,0%)	10 (5,4%)	0,8
- Nécroses digitales	10 (3,8%)	19 (10,2%)	<b>0,006</b>
- Urticaire au froid	7 (2,6%)	7 (3,7%)	0,6
<b>• Atteinte rhumatologique</b>	74 (27,9%)	50 (26,7%)	0,8
- Polyarthralgies	62 (23,4%)	38 (20,3%)	0,5
- Mono/oligo arthrites	12 (4,5%)	12 (6,3%)	0,6
<b>• Atteinte néphrologique</b>	35 (13,3%)	39 (20,9%)	<b>0,03</b>
- Hypertension artérielle	19 (7,2%)	13 (6,9%)	1
- Protéinurie > 0,5 g/24h	30 (11,4%)	36 (19,3%)	<b>0,02</b>
- Hématurie microscopique	16 (6,0%)	26 (13,9%)	<b>0,005</b>
- DFG < 60 ml/min/1,73m2	21 (7,9%)	31 (16,6%)	<b>0,006</b>
<b>• Atteinte Neurologique</b>	22 (8,3%)	30 (16,0%)	<b>0,01</b>
- Périphériques	19 (7,2%)	25 (13,4%)	<b>0,03</b>
- Centrales	3 (1,1%)	5 (2,7%)	0,3
<b>• Atteinte digestive/hépatique</b>	2 (0,8%)	2 (1,1%)	0,5
<b>• Atteinte pulmonaire</b>	4 (1,5%)	4 (2,1%)	0,7
<b>• Atteinte cardiaque</b>	1 (0,4%)	2 (1,1%)	0,5

Sauf lorsque cela est indiqué, les valeurs précisées sont les médianes (extrêmes). Les données ont été considérées significatives lorsque  $p < 0,05$

## 2. Caractéristiques biologiques

Le Tableau 2 illustre les données biologiques des patients.

Les patients avec une cryoglobulinémie à taux faible avaient un profil biologique moins inflammatoire avec des valeurs médianes moins élevées de la VS (18 vs. 34 mm/h ;  $p < 0,001$ ) et de la CRP (10 vs. 22 mg/l ;  $p = 0,001$ ). Le taux médian d'hémoglobine était plus élevé chez ces patients (12,5 vs. 12 g/dl ;  $p = 0,03$ ).

Par ailleurs, le groupe des patients avec une cryoglobulinémie à taux faible avait des valeurs sériques médianes moins élevées de TGO (23 vs. 29 UI/l ;  $p < 0,001$ ) et TGP (21 vs. 27 UI/l ;  $p < 0,001$ ). En revanche, dans ce groupe, les valeurs de C3 (1,11 vs. 0,94 ;  $p < 0,001$ ), C4 (0,21 vs. 0,12 ;  $p < 0,001$ ) et CH50 (111 vs. 90 ;  $p = 0,003$ ) étaient plus élevées.

## 3. Pathologies associées à la cryoglobulinémie

Les causes de cryoglobulinémie dans les deux groupes sont présentées dans le Tableau 3.

### 3-1 Infections

Parmi les causes de cryoglobulinémies, une infection était moins souvent observée chez les patients ayant un taux faible (17% vs. 25% ;  $p = 0,04$ ).

Cependant, la proportion des infections bactériennes ( $p = 0,6$ ), virales ( $p = 0,6$ ), et parasitaires ( $p = 0,1$ ) ne différait pas entre les deux groupes de patients. Le Tableau 4 précise les causes de cryoglobulinémie liées à une infection retrouvées dans chaque groupe.

### 3-2 Maladies auto-immunes

La prévalence était superposable chez les patients avec une cryoglobulinémie à taux faible, comparés aux sujets ayant une cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/L, pour les connectivites (29,1% vs. 26,1% ;  $p = 0,5$ ), et notamment pour (Tableau 3) :

- le syndrome de Gougerot-Sjögren (9,4% vs. 5,9% ;  $p = 0,21$ ) ;

**Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie ≥ 50 mg/L.**

Manifestations biologiques	Groupe < 50 mg/l (n=265)	Groupe ≥ 50 mg/l (n=188)	p
VS *	18 [1 - 115]	34 [2 - 150]	<0,001
CRP*	10 [0 -288]	22 [0 - 290]	<0,001
Hémoglobine (g/dl)	12,5 [3,4 - 17,0]	12,0 [7,2 - 17,5]	0,03
Plaquettes (G/L)	263 [25 - 890]	241 [33 - 775]	0,3
Créatinine (μmol/L)	75 [30 - 1012]	81 [30 - 850]	0,12
TGO* /TGP*	23[5 - 287]/21[3 - 235]	29[7 - 312]/27[5 - 891]	<0,001
GGT*/ph.alc *	33[4 - 864]/98[20 - 832]	54[5 - 997]/149[17 - 2224]	<0,001
C3* (g/L)	1,11 [0,09 - 1,9]	0,94 [0,01 - 2,2]	<0,001
C4* (g/L)	0,21 [0,03 - 0,97]	0,12 [0,02 - 0,64]	<0,001
CH50* (%)	111 [40 - 247]	90 [19 - 200]	0,003
FR** .n .(%)	28 (17,1%)	27 (26,2%)	0,08
AAN** .n . (%)	97 (40,9%)	79 (48,4%)	0,15
ANCA** .n.(%)	7 (4,5%)	11 (10,1%)	0,08

\*VS : vitesse de sédimentation (mm/h); CRP : C-réactive protéine (mg/L); TGO : alanine aminotransférase (UI/L); TGP: aspartate aminotransférase (UI/L); GGT : gamma glutamyl-transférase(UI/L); ph.alc : phosphatase alcaline (UI/L); C3 : fraction C3 du complément ; C4 : fraction C4 du complément ; CH50 : complément total ;

\*\*FR : facteurs rhumatoïdes ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Sauf lorsque cela est indiqué, les valeurs précisées sont les médianes [extrêmes]. Les données ont été considérées significatives lorsque  $p < 0,05$ .

**Tableau 3 : Comparaison des pathologies associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie  $\geq$  50 mg/L.**

<b>Pathologies associées</b>	<b>Groupe &lt; 50 mg/l (n=265) n (%)</b>	<b>Groupe <math>\geq</math> 50 mg/l (n=188) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>• Connectivites</b>	77(29%)	49 (26%)	0,5
- Lupus systémique	22 (8,3%)	24 (12,8%)	0,15
- Syndrome de Gougerot-Sjögren	25 (9,4%)	11 (5,8%)	0,21
- Polyarthrite rhumatoïde	12 (4,5%)	2 (1,1%)	0,05
- Sclérodermie systémique	8 (3,0%)	1 (0,5%)	0,07
- PM/DM*	4 (1,5%)	0 (0%)	0,14
- Connectivite mixte	0 (0%)	1 (0,5%)	0,41
<b>• Infections</b>	45 (17%)	47 (25%)	<b>0,04</b>
<b>• Hémopathies</b>	19 (7%)	28 (15%)	<b>0,01</b>
<b>• Cancers</b>	13 (5%)	7 (4%)	0,6
<b>• Idiopathiques</b>	87 (33%)	36 (19%)	<b>0,001</b>

\*PM/DM : Polymyosite/ Dermatomyosite

Les données ont été considérées significatives lorsque  $p < 0,05$ .

**Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des infections associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie ≥ 50 mg/L.**

	<b>Groupe &lt; 50 mg/l (n=45)</b> n (%)	<b>Groupe ≥ 50 mg/l (n=47)</b> n (%)	<b>p</b>
<b>Infections bactériennes</b>	<b>25 (55%)</b>	<b>29 (62%)</b>	0,6
- Endocardite	11 (24%)	19 (40%)	0,1
- Pneumopathie	3 (7%)	3 (6%)	
- Dermo-hypodermite	7 (15%)	2 (4%)	
- Sinusite	1 (2%)	0 (0%)	
- Ostéo articulaire	1 (2%)	2 (4%)	
- Diverticulite	1 (2%)	1 (2%)	
- Syphilis	1 (2%)	0 (0%)	
- Maladie de Lyme	0 (0%)	1 (2%)	
- Méningite	0 (0%)	1 (2%)	
<b>Infections virales</b>	<b>16 (36%)</b>	<b>14 (30%)</b>	0,6
- VIH*	11 (24%)	7 (15%)	
- VHB*	2 (4%)	1 (2%)	
- EBV*	1 (2%)	2 (4%)	
- CMV*	1 (2%)	2 (4%)	
- Parvovirus B19	0 (0%)	1 (2%)	
- non documentée	1 (2%)	1 (2%)	
<b>Infections parasitaires</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (8%)</b>	0,1
- Plasmodium	0 (0%)	3 (6%)	
- Pneumocystis	0 (0%)	1 (2%)	

\*VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VHB : virus de l'hépatite, EBV : virus d'Epstein Barr, CMV : cytomégalovirus

Les données ont été considérées significatives lorsque  $p < 0,05$ .

- le lupus systémique (8,3% vs. 12,8% ; p=0,15) ;
- les polymyosites/dermatomyosites (1,5% vs. 0% p=0,14) ;
- le syndrome de Sharp (0% vs. 0,5% ; p=0,42).

En revanche, les patients avec une cryoglobulinémie à taux faible avaient plus fréquemment une polyarthrite rhumatoïde (4,5% vs. 1,1% ; p=0,05) et une sclérodémie systémique (3% vs. 0,5% ; p=0,07).

Enfin, une vascularite systémique était observée chez 3,4% des patients avec une cryoglobulinémie à taux faible et 3,2% des sujets ayant une cryoglobulinémie  $\geq$  50 mg/L (p=1).

### **3-3 Hémopathies et néoplasies solides**

Une hémopathie était moins souvent trouvée chez les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (7,2% vs. 14,9% ; p=0,01). Le Tableau 5 indique les causes d'hémopathie dans chaque groupe.

La fréquence des tumeurs solides était similaire entre les 2 groupes (4,9% vs. 3,7% ; p=0,6) (Tableau 5).

### **3-4 Cryoglobulinémies idiopathiques**

Le diagnostic de cryoglobulinémie idiopathique était plus fréquemment posé chez les patients ayant une cryoglobulinémie à faible taux (32,8% vs. 19% ; p=0,001).

## **4. Types de cryoglobulinémie**

Les patients avec cryoglobulinémie à taux faible présentaient moins souvent une cryoglobulinémie de type II (45% vs. 57% ; p=0,01), mais plus fréquemment une cryoglobulinémie de type III (47% vs. 35% ; p= 0,01).

**Tableau 5 : Caractéristiques des hémopathies et des cancers solides entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie ≥ 50 mg/L.**

	<b>Groupe &lt; 50 mg/l n (%)</b>	<b>Groupe ≥ 50 mg/l n (%)</b>
<b>• Hémopathies</b>	<b>19 (100%)</b>	<b>28 (100%)</b>
- Lymphome B non Hodgkinien	5 (26%)	8 (28%)
- Myélome multiple	1 (5%)	1 (3%)
- Maladie de Waldenström	2 (10%)	4 (14%)
- Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	4 (20%)	11 (39%)
- autres hémopathies	7 (37%)	4 (14%)
<b>• Cancers solides</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>7 (100%)</b>
- ORL (carcinome épidermoïde)	4 (31%)	1 (14%)
- Digestif	4 (31%)	3 (42%)
+ adénocarcinome colique	1 (8%)	2 (28%)
+ carcinome épidermoïde oesophagien	1 (8%)	1 (14%)
+ adénocarcinome gastrique	1 (8%)	0 (0%)
+ carcinome hépato-cellulaire	1 (8%)	0 (0%)
- Mammaire (adénocarcinome)	0 (0%)	1 (14%)
- Urologique	3 (23%)	0 (0%)
+ adénocarcinome prostatique	1 (8%)	0 (0%)
+ adénocarcinome rénal	1 (8%)	0 (0%)
+ carcinome urothélial	1 (8%)	0 (0%)
- Carcinome épidermoïde pulmonaire	1 (8%)	1 (14%)
- Mélanome	1 (8%)	1 (14%)



La prévalence de cryoglobuline de type I était identique entre les 2 groupes (3,4% vs. 6,4% ;  $p=0,17$ ).

### 5. Traitements et évolution

Les traitements reçus n'étaient pas différents chez les patients ayant une cryoglobuline à taux faible, comparés aux sujets avec un taux  $\geq 50$  mg/L, concernant :

- la corticothérapie (26,7% vs. 34,8%  $p=0,08$ ) ;
- les immunosuppresseurs (18,6% vs. 20,9%  $p=0,5$ ) ;
- les biothérapies (4,2% vs. 5,9%  $p=0,5$ ) ;
- les immunoglobulines intraveineuses (1,1% vs. 1,1%  $p=1$ ) ;
- les échanges plasmatiques (0,38% vs. 1,1%  $p=0,6$ ).

De même, la durée médiane de suivi des patients était superposable entre les 2 groupes (2,8 vs. 3,1 ans ;  $p=0,87$ ). Le taux de guérison de la cryoglobulinémie tendait à être plus élevé chez les patients avec une cryoglobuline à taux faible (19,8% vs. 12,8% ;  $p=0,07$ ). En revanche, les patients avaient un taux d'aggravation de la cryoglobulinémie moins important (4,9% vs. 13,4% ;  $p=0,005$ ).

La survenue des rechutes cliniques liées à la cryoglobuline tendait à être moins fréquente dans le groupe avec cryoglobuline à taux faible (4,9% vs. 9,7% ;  $p=0,07$ ).

Par ailleurs, la prévalence des décès était moins importante dans le groupe ayant un taux faible (13,6% vs. 21,3% ;  $p=0,04$ ). La proportion de décès liés à la cryoglobulinémie était moins élevée dans le groupe ayant un taux faible (1,4% vs. 4,9% ;  $p=0,06$ ). Les causes des décès dans les 2 groupes sont illustrées dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Comparaison des causes de décès associées aux cryoglobulinémies entre les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (< 50 mg/L) et les sujets avec une cryoglobulinémie  $\geq$  50 mg/L.**

	Groupe < 50 mg/l (n=223) n (%)	Groupe $\geq$ 50 mg/l (n=166) n (%)	p
<b>●Evolution</b>			
- Guérison	44 (19,8%)	21 (12,8%)	0,07
- Amélioration	120 (54%)	80 (48%)	0,35
- Stabilisation	48 (21,6%)	43 (26,2%)	0,3
- Aggravation	11 (4,9%)	22 (13,4%)	<b>0,005</b>
- Rechutes	11 (4,9%)	16 (9,7%)	0,07
<b>●Décès</b>	36 (13,6%)	40 (21,3%)	<b>0,04</b>
- Cryoglobuline	3/36 (8,3%)	8/40 (20%)	0,19
* Insuffisance rénale	2/36 (5,6%)	7/40 (17,5%)	
* Détresse respiratoire	1/36 (2,8%)	1/40 (2,5%)	
- Pathologie associée	16/36 (44,4%)	23/40 (57,5%)	0,06
* Infection	3/36 (8,3%)	7/40 (17,5%)	
* Connectivite	3/36 (8,3%)	1/40 (2,5%)	
* Vascularite	0/36 (0%)	1/40 (2,5%)	
* Hémopathie	4/36 (11,1%)	7/40 (17,5%)	
* Cancer	6/36 (16,7%)	7/40 (17,5%)	
- Autres causes	7/36 (19,4%)	7/40 (17,5%)	
* Cardiovasculaire	5/36 (13,9%)	2/40 (5%)	
* Cirrhose alcoolique	2/36 (5,6%)	5/40 (12,5%)	
* SLA**	0/36 (0%)	1/40 (2,5%)	
- Cause inconnue	10/36 (27,8%)	2/40 (5%)	

\*\* SLA : sclérose latérale amyotrophique

Les données ont été considérées significatives lorsque  $p < 0,05$ .

# **CHAPITRE V :**

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

De nombreuses études ont récemment étudié les caractéristiques cliniques et évolutives sous traitement des patients ayant une cryoglobulinémie non liée à l'infection par le virus de l'hépatite C ; en effet il a été clairement établi que le pronostic et la prise en charge thérapeutique de ces patients sont différents de ceux décrits chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C (28,45,12,31). En revanche, aucune équipe n'a jusqu'alors analysé la prévalence et le phénotype des patients ayant une cryoglobulinémie inférieure à 50 mg/L, dont le titre était considéré comme non significatif.

Dans notre travail, la prévalence d'une cryoglobulinémie < 50 mg/L a ainsi été estimée à 4% de l'ensemble des sérums adressés pour recherche de cryoglobulinémie au Laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier universitaire de Rouen, et à 58,6% des sérums avec cryoglobulinémie. Ainsi, notre étude confirme que les cryoglobulinémies < 50 mg/L constituent une entité clinico-biologique qu'il est important de ne pas méconnaître et de mieux documenter.

Notre population peut être considérée comme représentative des patients hospitalisés ; en effet, l'essentiel des patients était issu de différents services hospitaliers de Médecine Interne, Néphrologie, Rhumatologie, Dermatologie et Maladies Infectieuses. Cependant, les patients vus en consultation dermatologique et rhumatologique de ville n'ont pas été inclus, mais ils n'ont probablement pas une atteinte aussi marquée que ceux hospitalisés ; ainsi notre cohorte de patients ayant une cryoglobulinémie a concerné le sous-groupe ayant une forme plus sévère.

Dans cette étude, nous avons observé que les résultats de cryoglobulinémie à taux faible ont été souvent « négligés ». En effet, nous avons constaté que la présence d'une cryoglobuline à taux faible n'a été prise en compte par les cliniciens que dans un tiers des cas. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées, qui expliquent en partie ces données : 1) le délai de réponse incompressible de 10 à 14 jours par le Laboratoire d'Immunologie aux cliniciens.

Il est fréquent que le résultat définitif de dosage de cryoglobuline parvienne au clinicien après la sortie du patient du service, en particulier dans le cadre du bilan étiologique d'un purpura vasculaire et/ou de polyarthralgies ; et 2) l'absence de données dans la littérature concernant spécifiquement les cryoglobulinémies de faible taux.

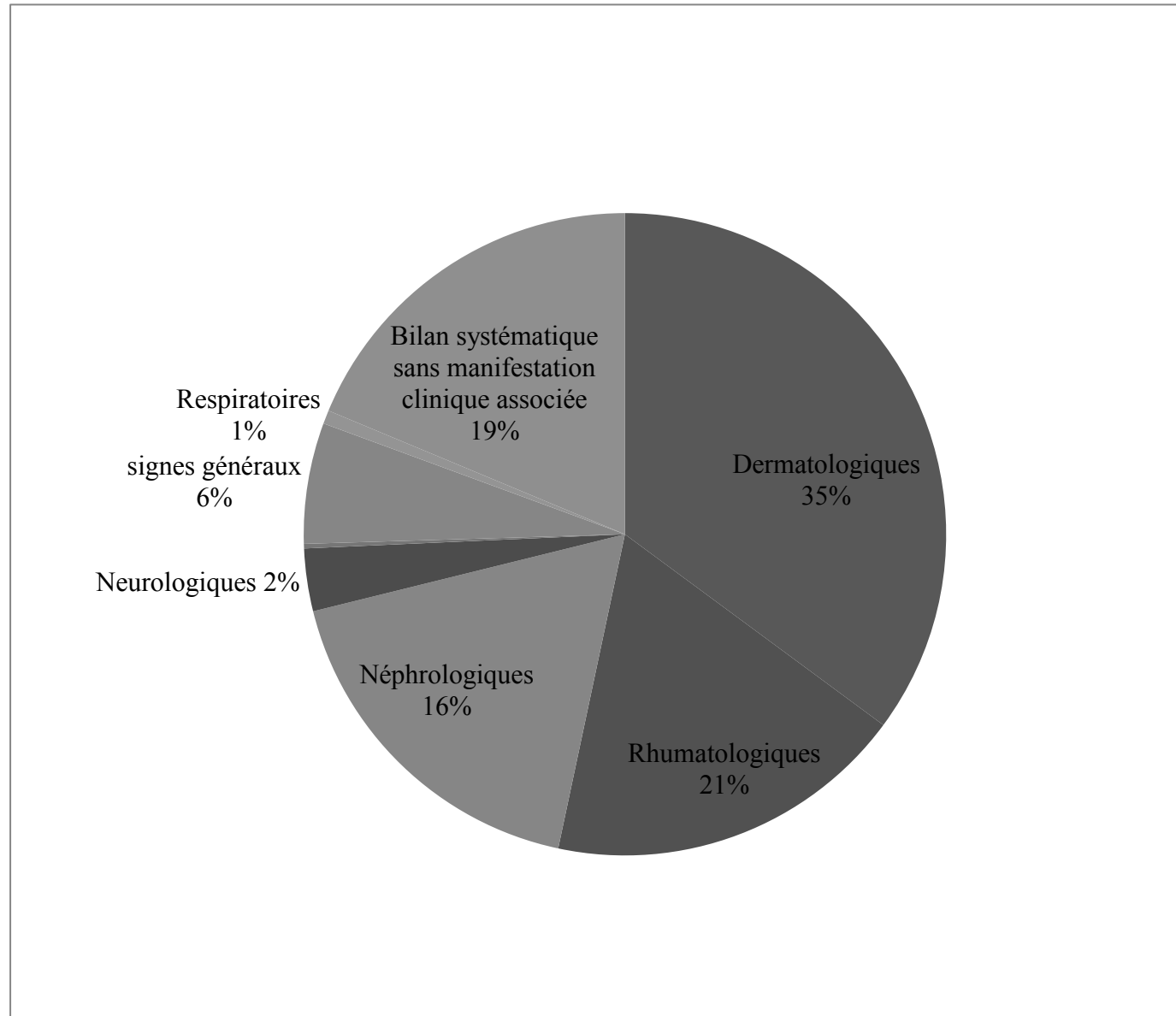
Par ailleurs, l'accent doit être mis sur le fait que la détection de la cryoglobulinémie ainsi que sa titration dépendent des conditions de transport et de prélèvement. Ainsi, un transport à 37°C et une centrifugation rapide des prélèvements sont cruciaux (délai inférieur à une heure), de même que l'utilisation de tubes préchauffés. Enfin, dans notre travail, la cryoglobulinémie a été identifiée 8 jours après la réalisation du prélèvement sanguin, conformément aux recommandations de Musset et al (1).

Concernant le mode de présentation clinique associée à la cryoglobulinémie à taux faible (Figure 2), nous avons noté que la symptomatologie était variée. Le caractère rétrospectif de notre travail génère les biais habituels de ce type d'étude, notamment en termes de recueil des données manquantes ou non renseignées. Cela peut conduire à minimiser nos résultats. Cependant, il est très difficile de mener une étude prospective sur une affection rare.

De manière intéressante, nous avons trouvé que les caractéristiques cliniques de nos patients avec cryoglobulinémie à titre élevé ( $\geq 50$  mg/L) étaient comparables à celles rapportées par les séries publiées récemment qui évaluaient des patients avec cryoglobuline non associée à l'infection par le virus de l'hépatite C (30). De fait, nous avons observé que la cryoglobulinémie à taux faible était responsable d'une symptomatologie clinique dans 66% des cas. Nos données concordent avec les résultats des précédents auteurs chez les patients avec une cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/L, qui signalaient des manifestations cliniques dans 2 à 50% des cas (45,29).

Dans notre revue de la littérature concernant les patients ayant une cryoglobuline  $\geq 50$  mg/L, nous avons trouvé que les principales manifestations cliniques associées à la

**Figure 2 : Répartition par manifestations révélatrices**



cryoglobulinémie étaient : un purpura vasculaire (54-90%), des arthralgies (17-80%), une hypertension artérielle (70%) et un syndrome néphrotique pur ou impur (35%) (29). Dans cette étude, nous avons également objectivé que les principaux signes d'appel clinique chez les patients avec cryoglobulinémie de faible taux symptomatique étaient : le purpura vasculaire (31%), les arthralgies (21%), la neuropathie périphérique (2%) et une atteinte rénale (16%).

En définitive, notre travail montre que le phénotype clinique des patients avec cryoglobulinémie de faible taux est moins sévère concernant les manifestations suivantes : purpura vasculaire, nécrose cutanée, néphropathie glomérulaire et neuropathie périphérique. Par contraste, les patients avec cryoglobulinémie à taux faible ne différaient pas des sujets ayant une cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/l pour les autres manifestations cutanées et microcirculatoires (phénomène de Raynaud, livedo, ulcères, nécrose, urticaire), articulaires (arthralgies, arthrites), digestives, pulmonaires, et cardiaques. Cependant, il faut relever que la symptomatologie clinique rencontrée au cours des cryoglobulinémies à taux faible ou fort est aspécifique ; il a été ainsi parfois difficile de distinguer les symptômes liés à la cryoglobuline et ceux secondaires à la pathologie sous-jacente, notamment en cas :

- de polyarthralgies inflammatoires chez une patiente porteuse d'un lupus systémique et d'une cryoglobulinémie sans élévation des anticorps anti-ADN natif,
- ou encore de purpura vasculaire des membres inférieurs chez un patient ayant une virose et une cryoglobuline.

Dans ces circonstances, puisque nous n'avons pas pu écarter le caractère pathogène de la cryoglobulinémie, nous l'avons considérée comme responsable des symptômes cliniques.

En définitive, nous suggérons qu'il pourrait y avoir une surévaluation des cryoglobulinémies symptomatiques dans notre travail, mais qui concerne en proportion égale les cryoglobulinémies à taux faible et à taux plus élevé. Ainsi, nous avons constaté que la

fréquence des différentes manifestations cliniques est comparable aux données de la littérature chez les patients ayant une cryoglobulinémie.

Notre travail souligne ainsi qu'une prise en charge diagnostique et thérapeutique de même qu'un suivi sont indispensables chez les patients porteurs de cryoglobulinémie à taux faible, afin d'éviter la survenue de complications viscérales graves voire létales.

Les paramètres biologiques suivants étaient associés au taux de cryoglobulinémie < 50 mg/L, i.e. : des valeurs médianes moins élevées de la VS, de la CRP ainsi qu'une anémie moins fréquente. Ces résultats s'expliquent par l'intensité moins importante du syndrome inflammatoire chez ces patients. De plus, il est établi que les taux plus faibles de complément (C3, C4, CH50) chez ces patients sont corrélés aux cryoglobulinémies  $\geq 50$  mg/L (28). De fait, les patients porteurs de cryoglobulinémie à taux faible avaient une hypocomplémentémie moins profonde.

Par ailleurs, de manière intéressante, nous avons observé que les taux médians de TGO et de TGP étaient moins élevés dans le groupe des patients à taux faible. Notre étude ne nous permet pas d'expliquer ces résultats. Cependant, des auteurs ont constaté que 2 à 6% des patients cryoglobulinémiques présentaient une atteinte digestive, incluant surtout une vascularite gastro-intestinale (45,28). Une observation de vascularite cryoglobulinémique prouvée histologiquement au niveau de la vésicule biliaire a été rapportée (29). Nous suggérons que l'élévation modérée des transaminases chez les patients avec cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/L pourrait être liée à une vascularite « à minima » chez des patients qui ne présentaient pas d'hépatite virale ou médicamenteuse. En l'absence d'histologie hépatique chez nos patients, ces données restent à prouver.

Les causes majeures de cryoglobulinémie chez les patients non infectés par le virus de l'hépatite C sont les connectivites, et en particulier le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus systémique (10%), et les lymphomes B non hodgkiniens (72–74). Les



cryoglobulinémies essentielles représentent 10 à 30% des cas (45,29,31). Dans une étude de 242 patients ayant une cryoglobulinémie non infectieuse, une connectivite et une hémopathie étaient relevées dans 30% et 22% des cas, respectivement (11). Ces patients présentaient : un syndrome de Gougerot-Sjögren (83,6% des cas), un lupus systémique (6,8% des cas), une sclérodermie systémique (2,7% des cas), un syndrome de Sharp (2,7% des cas), une rectocolite hémorragique (2,7% des cas) et une polyarthrite rhumatoïde (1,4% des cas) (11). Chez les patients porteurs d'hémopathie associée à la cryoglobuline, il s'agissait de lymphome : de la zone marginale (42,3%), lymphome B de bas grade (21,2%), lymphome lympho-plasmocytaire (19,2%), lymphome folliculaire (3,8%), lymphome du manteau (3,8%), lymphome lymphocytaire chronique (3,8%) et d'autres lymphomes B (5,8%) (11). Dans une autre série regroupant 64 patients porteurs d'une cryoglobulinémie associée à une hémopathie, les patients étaient atteints de gammapathie monoclonale de signification indéterminée dans 28 cas (43,8%) (13).

Dans notre étude, une hémopathie maligne était décelée chez 7% des patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible. Nos résultats concordent avec les données des auteurs précédents puisque les lymphomes B non Hodgkiniens étaient prédominants (26% des cas) ; les autres hémopathies étaient moins habituelles et notamment le myélome multiple et la maladie de Waldenström (5% et 10% des cas respectivement). De surcroît, les gammapathies monoclonales n'étaient pas rares chez les patients avec une cryoglobulinémie de faible taux (20% des cas). Nous avons relevé que les patients porteurs d'hémopathies avaient une cryoglobulinémie de type I (16%), II (58%) et III (16%).

Notre travail indique que la détection d'une cryoglobulinémie de type I mais aussi de type II doit faire rechercher une hémopathie sous-jacente au premier rang desquelles un lymphome B chez les patients avec une cryoglobulinémie < 50 mg/L.

Ensuite, Ramos-Casals et al (29) ont noté une association des cryoglobulinémies de type III avec les tumeurs solides comme les : carcinome hépatocellulaire, cancer papillaire de la thyroïde, adénocarcinome pulmonaire, carcinome rénal et nasopharyngé.

Dans notre travail, les tumeurs solides étaient décelées chez 5% des patients présentant une cryoglobulinémie de faible taux. Il s'agissait le plus souvent de cancers de la sphère ORL (31%) et digestive (31%). Les autres cancers étaient variés : pulmonaire (8%), prostatique (8%), rénal (8%), vésical (8%) ; un patient était porteur d'un mélanome. De manière intéressante, nous avons relevé que 75% des patients étaient âgés de plus de 50 ans. Ces patients avaient surtout une cryoglobulinémie de type II (66% des cas). Ainsi, notre étude suggère que la recherche de cancer doit être systématique chez les sujets de plus de 50 ans ayant une cryoglobulinémie de taux inférieur à 50 mg/L.

Par ailleurs, dans une série incluant 324 patients ayant une cryoglobulinémie non associée au virus de l'hépatite C, une infection était retrouvée dans 5,6% des cas (10). Les causes d'infections étaient nombreuses : bactériennes (38,9%), virales (44,4%), parasitaires (11,1%) et fongiques (5,6%) (10). Dans la revue de la littérature englobant 34 patients porteurs de cryoglobulinémies non associées au virus de l'hépatite C, les infections étaient :

- bactériennes : endocardite (18%), infections à pyogènes (11%), brucellose (9%), lèpre (2%) ;
- virales : virus de l'hépatite B (22%), CMV (7%), VIH (5%), parvovirus B19 (5%), EBV (2%), hépatite virale A (2%) ;
- parasitaires : leishmaniose (13%), ascaridiose (2%) ;
- fongiques : candidose (2%) (10).

Des observations de cryoglobulinémies associées à d'autres infections ont été décrites, telles que les infections à *Coxiella* spp, *Klebsiellas* spp, *Chlamydia* spp, Hantavirus, *Plasmodium*, *Toxoplasma* (29)

Notre travail montre que les infections étaient très fréquemment associées à une cryoglobulinémie <50 mg/L, leur prévalence étant estimée à 17% chez ces patients. Nous avons constaté la prépondérance des infections bactériennes (55% des patients infectés) et virales (36% des cas). De plus, parmi les patients ayant une infection bactérienne, une endocardite était relevée dans 44% des cas ; les autres sites les plus souvent touchés étaient cutanés (15% des cas) et pulmonaires (7% des cas). La cryoglobulinémie était de type I dans 2,2% des cas, de type II dans 51% des cas et de type III dans 46% des cas. Nos données montrent qu'un bilan infectieux doit être systématiquement réalisé chez les patients ayant une cryoglobulinémie < 50mg/L ; en effet l'instauration d'un traitement anti-infectieux spécifique permettra la guérison dans la majorité des cas.

En outre, les patients atteints d'une cryoglobulinémie ont un taux de mortalité plus élevé que dans la population générale (18,29). Chez les patients avec cryoglobulinémie non liée au virus de l'hépatite C, le taux de survie à 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans a été estimé à 91%, 89%, 79% et 65%, respectivement (11,12,31,44).

Des facteurs prédictifs d'un pronostic péjoratif ont été identifiés chez ces patients et notamment : le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une néphropathie glomérulaire, d'une atteinte gastro-intestinale et pulmonaire, la présence d'une cryoglobulinémie de type II (11,12,18,29,75,76)

Dans une série regroupant 242 patients ayant une cryoglobulinémie non associée au virus de l'hépatite C, le taux de mortalité était de 16,9% (12). Les causes principales de ces décès étaient représentées par les infections (n=21/41 ; 51,2%), la vascularite cryoglobulinémique (n=8/41; 19,5%) et les complications cardiovasculaires (n=5/41 ; 12,2%) (12).

Dans notre travail, le taux de mortalité était également élevé chez les patients ayant une cryoglobulinémie à taux faible (13,6%), même s'il était moins important que celui des sujets avec cryoglobulinémie  $\geq 50$ mg/L (21,3%). Dans le groupe avec cryoglobulinémie à taux faible, les décès étaient surtout dus aux : infections (n= 3; 8,3%), complications rénales et/ou pulmonaires de la cryoglobulinémie (n=3/36 ; 8,3%), connectivites (n=3 ; 8,3%), hémopathies (n=4 ; 11,1%), cancers (n=6 ; 16,6%), comorbidités cardiovasculaires (n=5 ; 13,8%) et aux complications de cirrhose alcoolique (n=2 ; 5,5%).

Ces données sont pertinentes, car elles soulignent la sévérité des infections chez ces patients. Ainsi, les mesures de prévention des infections semblent cruciales chez les patients ayant une cryoglobulinémie à faible taux, englobant : un suivi stomatologique régulier, des soins de la peau et des muqueuses, et la mise à jour du calendrier vaccinal. Chez les sujets ayant séjourné dans des zones d'endémie d'anguillulose, la prévention de l'anguillulose disséminée repose sur un traitement antiparasitaire systématique par le thiabendazole.

En raison de la fréquence élevée des pneumopathies infectieuses, la vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique (Prevenar 13 et Pneumo 23) est également utile chez ces patients.

De plus les complications cardiovasculaires étant associées à une mortalité élevée chez les patients ayant une cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est indispensable chez les patients, comme : l'arrêt de l'intoxication tabagique, l'équilibration d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'un diabète.

En conclusion, les cryoglobulinémies de faible taux ( $< 50$  mg/L) ne sont pas rares en pratique clinique. Notre travail souligne que les cryoglobulinémies à faible taux ( $< 50$  mg/L), non associées au VHC, sont responsables de complications viscérales graves, rénales et neurologiques ainsi que d'une mortalité élevée chez les patients. De fait, nos données suggèrent que ces patients justifient d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique aux stades précoces, de même que d'un suivi régulier.

# **CHAPITRE VI :**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM, et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem.* juin 1992;38(6):798-802.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* nov 1974;57(5):775-88.
3. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev.* avr 2014;13(4-5):359-62.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.
5. Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, Novati P, Sollima S, Riva A, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun Rev.* juin 2014;13(6):609-14.
6. Wintrobe JT, Buell MV Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1933, 52, 156-165.
7. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 1999;13(6):1315-49.
8. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia--a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* juin 1966;40(6):837-56.
9. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: Data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res.* déc 2010;62(12):1787-95.
10. Terrier B, Marie I, Lacraz A, Belenotti P, Bonnet F, Chiche L, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *Journal of Autoimmunity* (2015)
11. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood.* 21 juin 2012;119(25):5996-6004.
12. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2013;72(3):374-80.

13. Terrier B, Karras A, Kahn J-E, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. mars 2013;92(2):61-8.
14. Terrier B, Karras A, Cluzel P, Collet J-P, Sène D, Saadoun D, et al. Presentation and Prognosis of Cardiac Involvement in Hepatitis C Virus-Related Vasculitis. *Am J Cardiol*. janv 2013;111(2):265-72.
15. Bonnet F, Pineau J-J, Taupin J-L, Feyler A, Bonarek M, de Witte S, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol*. sept 2003;30(9):2005-10.
16. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2001;30(5):366-73.
17. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Fornés X, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemia: Clinical and Immunological Characterization of 29 Cases. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2006;36(3):189-96.
18. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. juin 2004;33(6):355-74.
19. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM Mon J Assoc Physicians*. févr 1995;88(2):115-26.
20. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. déc 1999;42(12):2507-16.
21. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol*. 1988;10(1):1-19.
22. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 30 juin 1977;296(26):1501-4.
23. Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol*. janv 2001;28(1):109-18.
24. Le Carrer, Cryoglobulinémies : proposition d'un protocole d'exploration biologique. Actualisation de leur classification. *Les feuillets de biologie* 221 1998 55-65.
25. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, Perrin M, Frangeul L, Leger JM, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med*. févr 1994;96(2):124-32.



26. Sasso EH, Ghillani P, Musset L, Piette JC, Cacoub P. Effect of 51p1-related gene copy number (V1-69 locus) on production of hepatitis C-associated cryoglobulins. *Clin Exp Immunol.* janv 2001;123(1):88-93.
27. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* oct 1999;42(10):2204-12.
28. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* juill 2001;80(4):252-62.
29. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet Lond Engl.* 28 janv 2012;379(9813):348-60.
30. Terrier B, Marie I, Lacraz A, Launay D, Plaisier E, de Saint-Martin L, et al. Caractéristiques des vascularites cryoglobulinémiques mixtes d'origine non-infectieuse : données de l'enquête nationale CryoVas. *Rev Médecine Interne.* déc 2010;31:S386.
31. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette J-C, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 23 oct 2006;166(19):2101-8.
32. Giannini C, Gragnani L, Piluso A, Caini P, Petrarca A, Monti M, et al. Can BAFF promoter polymorphism be a predisposing condition for HCV-related mixed cryoglobulinemia? *Blood.* 15 nov 2008;112(10):4353-4.
33. De Re V, De Vita S, Sansonno D, Gasparotto D, Simula MP, Tucci FA, et al. Type II mixed cryoglobulinaemia as an oligo rather than a mono B-cell disorder: evidence from GeneScan and MALDI-TOF analyses. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2006;45(6):685-93.
34. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2007;46(8):1234-42.
35. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* janv 2002;55(1):4-13.
36. Fornasieri A, Li M, Armelloni S, de Septis CP, Schiaffino E, Sinico RA, et al. Glomerulonephritis induced by human IgMK-IgG cryoglobulins in mice. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* nov 1993;69(5):531-40.
37. Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon P, Piette JC. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 15 avr 1993;328(15):1121-2; author reply 1123-4.
38. Cacoub P. Rein et cryoglobulinémies mixtes : quel traitement ? *Presse Médicale.* mars 2012;41(3):254-9.
39. Olivier M, Les cryoglobulinémies; annales de biologie clinique. Volume 62, Numéro , 521-8, Septembre-Octobre 2004, revue générale.

40. Le Carrer, Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique; *Revue française des laboratoires* 279 1995 43-51.
41. Karras A, Atteinte rénale des cryoglobulinémies. EMC- néphrologie ; vol 11> n°3> Juillet 2014.
42. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, Grandaliano G, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol.* juin 2005;140(3):498-506.
43. Fornasieri A, Armelloni S, Bernasconi P, Li M, de Septis CP, Sinico RA, et al. High binding of immunoglobulin M kappa rheumatoid factor from type II cryoglobulins to cellular fibronectin: a mechanism for induction of in situ immune complex glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 1996;27(4):476-83.
44. Della Rossa A, Marchi F, Catarsi E, Tavoni A, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2008;26(5 Suppl 51):S105-8.
45. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* sept 2015;128(9):950-5.
46. Cacoub P, Sène D, Saadoun D. Les cryoglobulinémies. *Rev Médecine Interne.* mars 2008;29(3):200-8.
47. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol.* nov 2004;31(11):2199-206.
48. Zaidan M, Terrier B, Pozdzik A, Frouget T, Rioux-Leclercq N, Combe C, et al. Spectrum and Prognosis of Noninfectious Renal Mixed Cryoglobulinemic GN. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 10 août 2015
49. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* août 1998;54(2):650-71.
50. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2007;49(1):69-82.
51. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury--facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant.* 20 avr 2007;22(7):1840-8.
52. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int.* avr 1989;35(4):1004-14.
53. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzanini M, Manni M, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* août 1998;30(4):391-5.

54. Maisonobe T, Neurological manifestations in cryoglobulinemia, *rev neurol (Paris)* 2002; 158: 10, 920-924.
55. Cacoub P, Sbaï A, Hausfater P, Papo T, Gatel A, Piette JC. [Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection]. *Gastroentérologie Clin Biol.* juill 1998;22(6-7):631-3.
56. Terrier B, Saadoun D, Sene D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut.* 1 déc 2010;59(12):1709-15.
57. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med.* févr 1992;82(298):101-24.
58. Cacoub P, Musset L. [Mixed cryoglobulinemia]. *Rev Prat.* 1 févr 2000;50(3):276-80.
59. Szymanowicz A et al, Détection, caractérisation et interprétation des cryoglobulines, recommandations du groupe de travail « Cryoglobulines » du Collège National de Biochimie des Hôpitaux; *Spectra Biologie* 161 octobre 2007.
60. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* juill 2011;70(7):1183-90.
61. Scarpato S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Brucato A, Quartuccio L, Pietrogrande M, et al. Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2015;29(1):77-89.
62. Brignoli A, Musset L, Miyara M. Vascularite cryoglobulinémique et traitement par rituximab. *Immuno-Anal Biol Spéc.* févr 2013;28(1):66-9.
63. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* déc 2009;60(12):3848-55.
64. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev.* oct 2015;14(10):889-96.
65. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* août 1980;69(2):287-308.
66. Landau D-A, Saadoun D, Calabrese LH, Cacoub P. The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders. *Autoimmun Rev.* sept 2007;6(8):581-7.
67. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Manzini CU, Antonelli A, Ferri C. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: Our experience with overlapping syndrome of

- scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* sept 2013;12(11):1058-63.
68. Blain H, Cacoub P, Musset L, Costedoat-Chalumeau N, Silberstein C, Chosidow O, et al. Cryofibrinogenaemia: a study of 49 patients. *Clin Exp Immunol.* mai 2000;120(2):253-60.
  69. Brouet JC. [Cryoglobulinemias]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 24 déc 1983;12(47):2991-6.
  70. De Vecchi A, Montagnino G, Pozzi C, Tarantino A, Locatelli F, Ponticelli C. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. *Clin Nephrol.* mai 1983;19(5):221-7.
  71. Shihabi ZK. Analysis and general classification of serum cryoglobulins by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis.* oct 1996;17(10):1607-12.
  72. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(1):36-41.
  73. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: Prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* déc 1998;28(3):200-5.
  74. Trejo O, Ramos-Casals M, López-Guillermo A, García-Carrasco M, Yagüe J, Cervera R, et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum.* août 2003;33(1):19-28.
  75. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* juill 2006;81(7):511-8.
  76. Saccardo E, Novati P, Sironi D, Castelnovo L, Rinaldi G, Monti G. Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* sept 2007;39 Suppl 1:S52-4.

# **CHAPITRE VII :**

## **RESUME**

**Introduction :** Les différents travaux publiés sur les cryoglobulinémies, non associées au virus de l'hépatite C, ont concerné des patients ayant un taux de cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/L. Ainsi, l'objectif de notre étude a été d'évaluer les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients porteurs de cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L.

**Patients et méthodes :** Entre 2004 et 2012, une cryoglobulinémie non associée au virus de l'hépatite C a été détectée, par le Laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier universitaire de Rouen, chez 453 patients. Les données cliniques, biologiques, étiologiques ont été analysées chez ces patients.

**Résultats :** 265 patients (58,6%) présentaient un taux de cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L. La cryoglobulinémie était symptomatique dans 66% des cas. Les patients ayant une cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L, comparés aux sujets avec cryoglobulinémie  $\geq 50$  mg/L avaient : 1) moins souvent un purpura vasculaire ( $p < 0,001$ ), une nécrose cutanée ( $p = 0,006$ ), une neuropathie périphérique ( $p = 0,03$ ), une néphropathie ( $p = 0,03$ ) ; 2) des taux moins élevés de vitesse de sédimentation ( $p < 0,001$ ), de C-réactive protéine ( $p = 0,001$ ) ; et 3) une hypocomplémentémie moins fréquente ( $p < 0,001$ ). L'association de la cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L à des infections (17% vs. 25% ;  $p = 0,04$ ) et des hémopathies était moins fréquente (7,2% vs. 14,9% ;  $p = 0,01$ ), la cryoglobulinémie étant plus souvent idiopathique (32,8% vs. 19% ;  $p = 0,001$ ). Le taux de mortalité était élevé chez les patients avec cryoglobulinémie  $< 50$  mg/L (13,6%), les principales causes de décès étaient représentées par les cancers (16,6%), les hémopathies (11,1%), les comorbidités cardiovasculaires (13,8%) et les infections (8,3%).

**Conclusions:** Les cryoglobulinémies de faible taux ( $< 50$  mg/L) ne sont pas rares en pratique clinique. Notre travail souligne que les cryoglobulinémies à faible taux ( $< 50$  mg/L), non associées au VHC, sont responsables de complications viscérales graves, rénales et neurologiques ainsi que d'une mortalité élevée chez les patients. De fait, nos données suggèrent que ces patients justifient d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique aux stades précoces, de même que d'un suivi régulier.

**Mots clés :** cryoglobulinémies ; diagnostique ; étiologie ; pronostic ; traitements

