

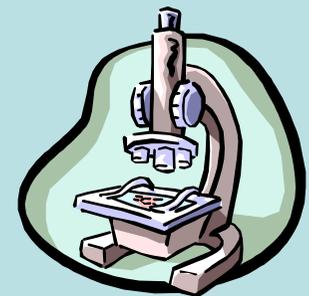


VASCULARITES CRYOGLOBULINEMIQUES

Avril 2018

CRYOGLOBULINES : DÉFINITION ET MISE EN EVIDENCE

- **Ig sériques** qui précipitent à $T^{\circ} < 37^{\circ}\text{C}$ et se resolubilisent après réchauffement.
- **Technique de recherche rigoureuse +++**
 - laboratoire et centrifugé à 37°C
 - $4^{\circ}\text{C} \times 10 \text{ j} \rightarrow \text{CRYOPRECIPITE}$
- **Typage de la cryoglobuline:**
 - lavages et réchauffement du cryoprécipité
 - immuno-électrophorèse ou immunofixation



CLASSIFICATION

**CRYO
MONOCLONALES**
($< 15\%$)

TYPE I

Ig monoclonale

CRYO MIXTES ($> 85\%$)

TYPE II (a,b)

IgM monoclonale
(FR)

+

IgG polyclonales

TYPE III

Ig polyclonales
(FR)

+

IgG polyclonales

Cryoglobulines type I (monoclonales)

Hémopathies lymphoïdes malignes

- Maladie de Waldenström
 - Myélome
- Leucémies lymphoïdes chroniques
 - Lymphomes non Hodgkiniens
 - MGUS

Cryoglobulines mixtes (type II ou III)

Infections

- **Virales** : **VHC**, VHB, CMV, EBV, VIH, PVB19,
- **Bactériennes** : infections bactériennes, lèpre,
- **Parasitaires** (paludisme, leishmaniose) **et candidosiques**

Cryoglobulines mixtes (type II ou III)

Connectivites

- Sjögren ++
- Lupus, Sclérodermie, Sharp,
- PR,
- RCH

Essentielles

CRYOGLOBULINES

Eléments de la pathogénie

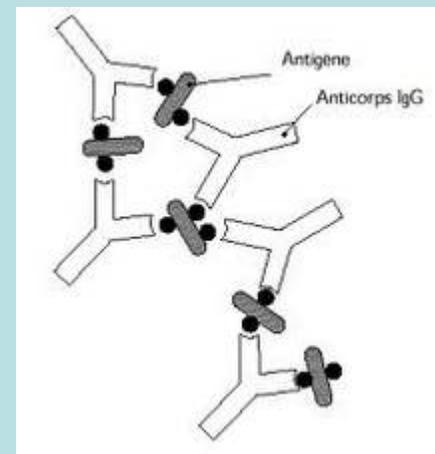
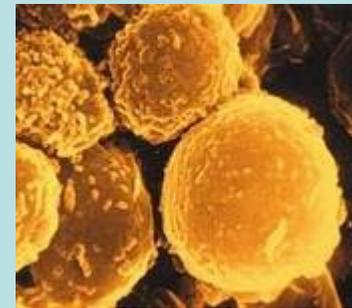
Cryoglobulines de Type I

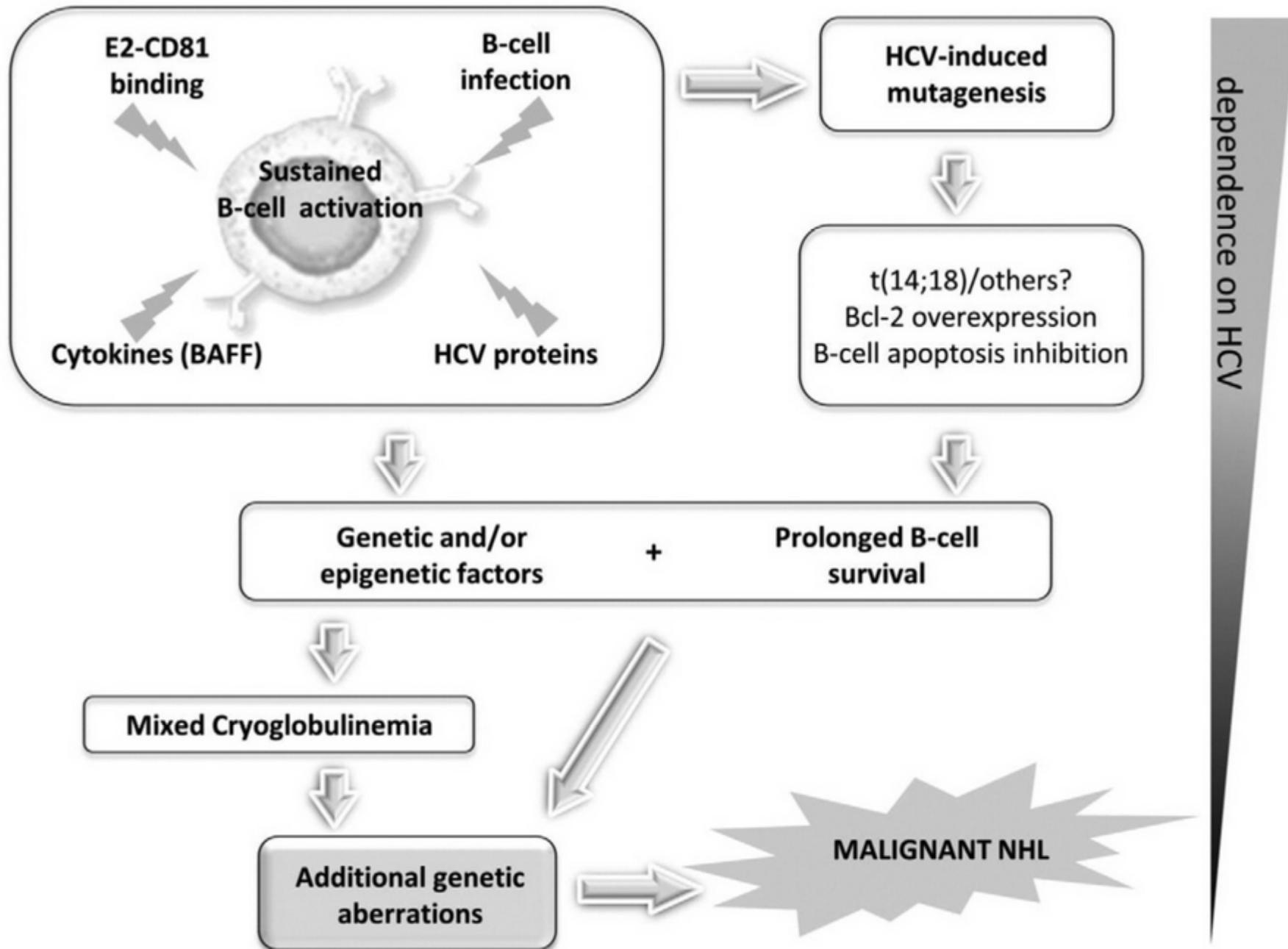
- Grosses quantités de cryoglobulines :
 - Hyperviscosité sanguine (SNC)
- Extrémités : baisse de la température et précipitation
 - Obstruction des capillaires et artérioles
 - Ischémie distale (nécroses cutanées)

Cryoglobulinémies mixtes

MODELE VHC-CRYO

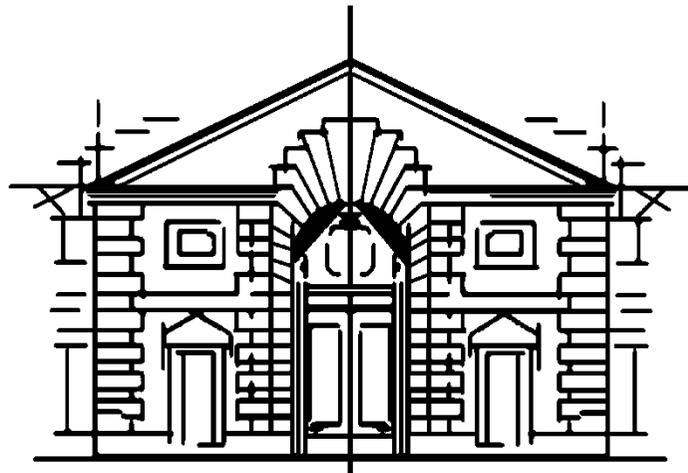
- Virus à ARN
 - Infection chronique (plusieurs années)
 - Stimulation immunitaire B prolongée ++
 - Emergence de clones B
 - Sécrétion de facteurs rhumatoïdes
 - Formation de complexes FR-IgG anti-VHC
 - Saturation en immuns complexes
 - Dépôts endothéliaux
 - Réaction inflammatoire
- **Vascularite**





VASCULARITES

CRYOGLOBULINEMIQUES



MANIFESTATIONS CLINIQUES

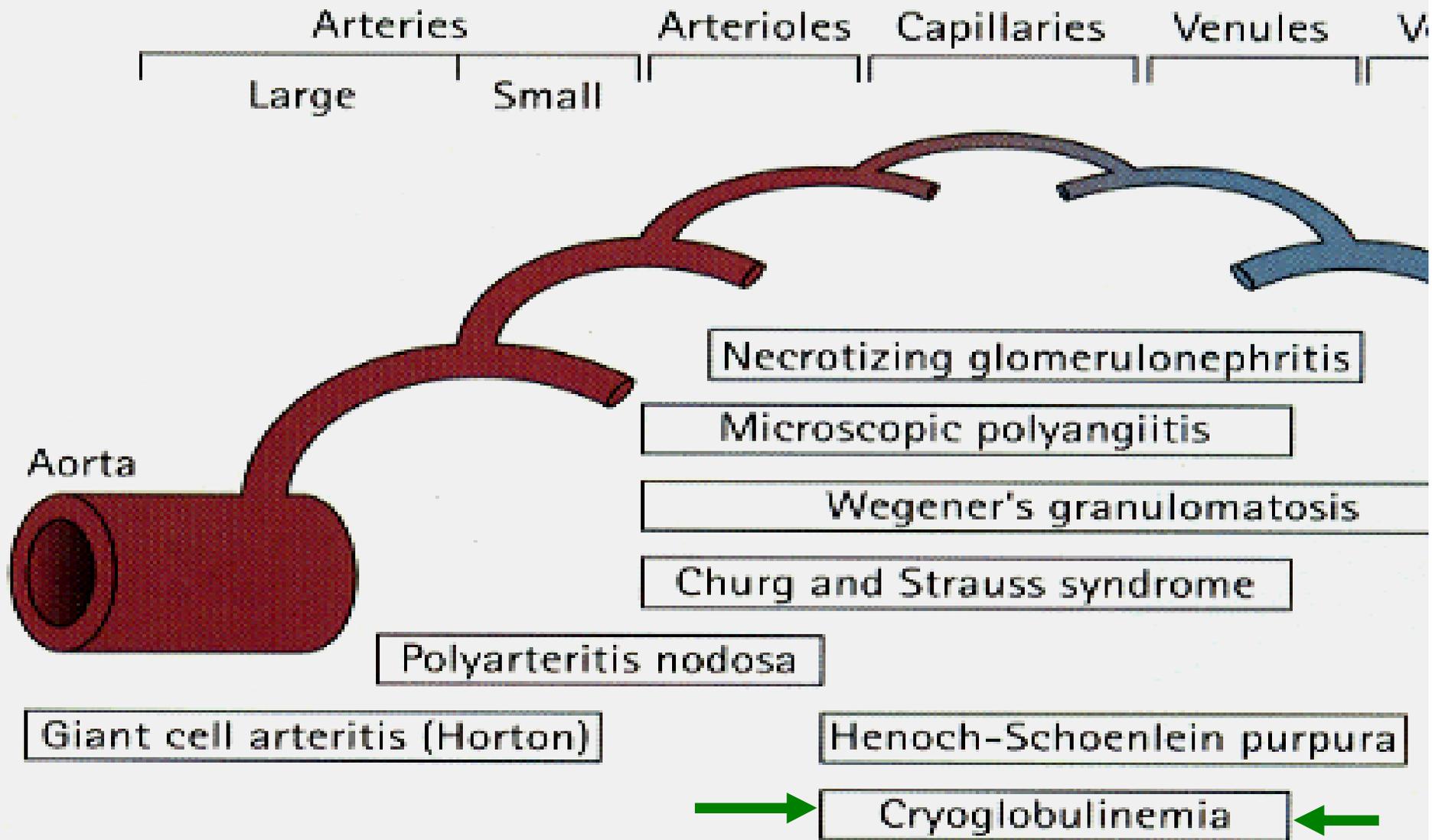
Vascularite systémique

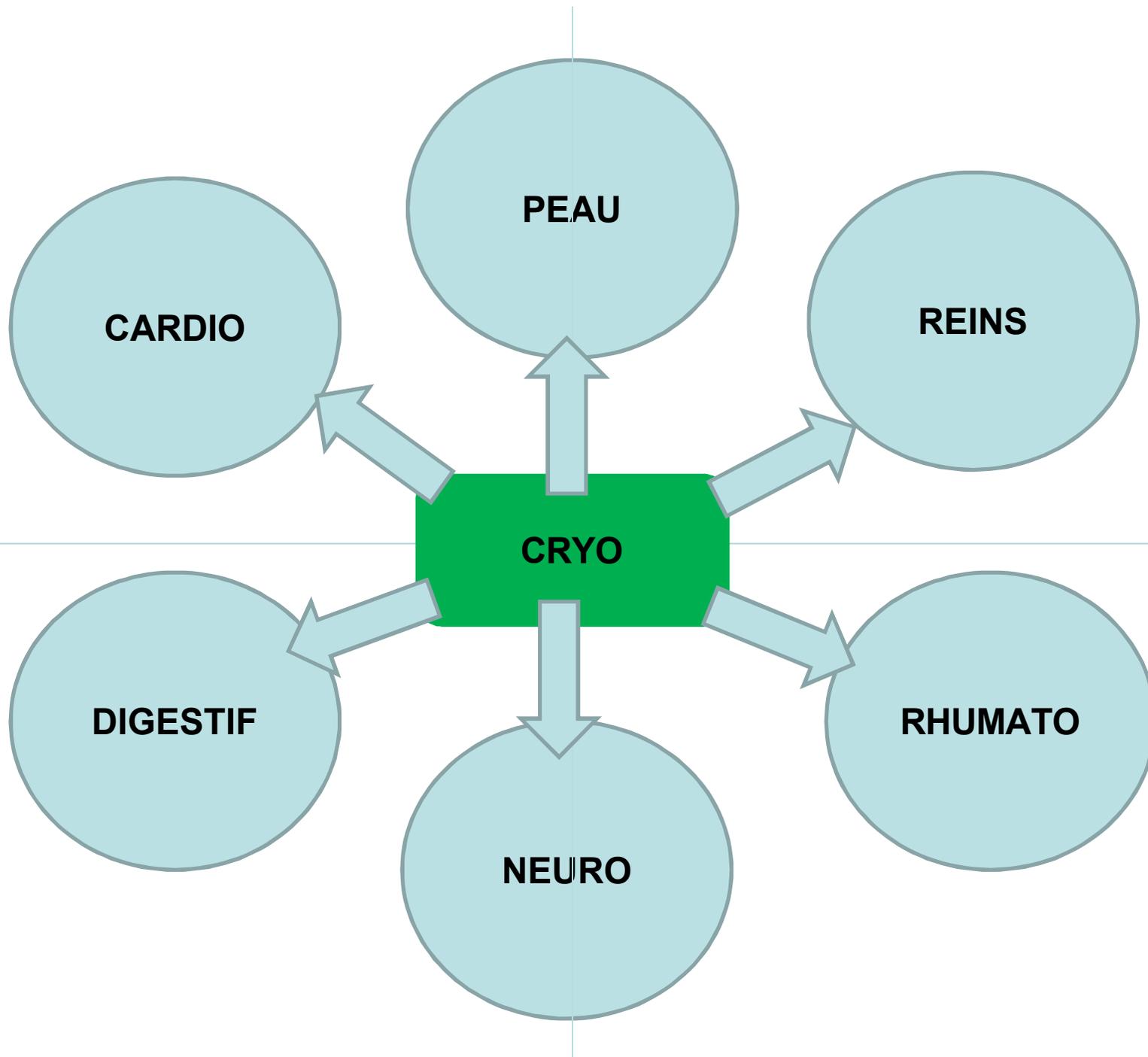
à dépôts d'immuns complexes

des artères de petit (et moyen) calibre.

CHAPEL HILL NOMENCLATURE

Classification of the Vasculitides





MANIFESTATIONS CUTANÉES

75 à 100 %

Poussées Purpura vasculaire déclive +++

Purpura nécrotique ++

Ulcères cutanés (douloureux, chroniques, MI)

Nécroses digitales

(Phénomène de Raynaud, Livedo, Urticaire)







MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

50 à 75 %

Poly-arthralgies non destructrices

(mains, poignets, chevilles et genoux)

Myalgies diffuses

(CPK normales)

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE : fréquente (10 à 60%)

- **Polyneuropathie** distale bilatérale et symétrique, sensitive, subaiguë-chronique (**> 2/3**)
- **Mono ou multinévrites**, début aigu (**< 1/3**)

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

**NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE : fréquente
(10 à 60%)**

**Polyneuropathie distale
bilatérale et
symétrique, sensitive**

(> 2/3)

subaiguë-chronique

**Mono ou
multinévrites,**

(< 1/3)

début aigu

POLYNEUROPATHIE

- Installation lentement progressive
- Bilatérale, distale et symétrique
- Essentiellement sensitive
- Douleurs neuropathiques chroniques

- **EMG** : atteinte axonale distale +/- symétrique
- Etudes des petites fibres ?

Mononévrite multiple

- Installation rapide voire soudaine
- Sensitif et souvent moteur
- Territoires les plus fréquents: SPE et SPI, mais aussi Ulnaire, Radial et Médian
- Handicap variable, parfois important
- **EMG**: atteinte axonale, multifocale et systématisée.

EMG: Neuropathie axonale

- Distale bilatérale et symétrique (PN)
ou
- Systématisée aux troncs (MN)

- Atteinte des grandes fibres sensibles
- Rarement, neuropathie des petites fibres
- Pas de tracé myogène

Quand faire la biopsie ?

- Seul moyen de prouver le diagnostic de vascularite,
- Si pas d'autre preuve histologique de vascularite,
- Si isolée cliniquement.

BNM : Histologie

Nerf sensitif musculo-cutané et muscle court péronier

- **Vascularite de l'épinèvre +++ des vasa nervorum**
- **Infiltrat inflammatoire de la paroi des petits vaisseaux souvent modeste**
- **Cellules mononuclées essentiellement**
- **Avec ou sans nécrose fibrinoïde**
- **Parfois lésions anciennes**
- **Dégénérescence axonale Wallerienne**
- ***Atrophie neurogène du muscle***
- ***Vascularite des petits vaisseaux du muscle***

ATTEINTE RENALE

GLOMÉRULONÉPHRITE : fréquente

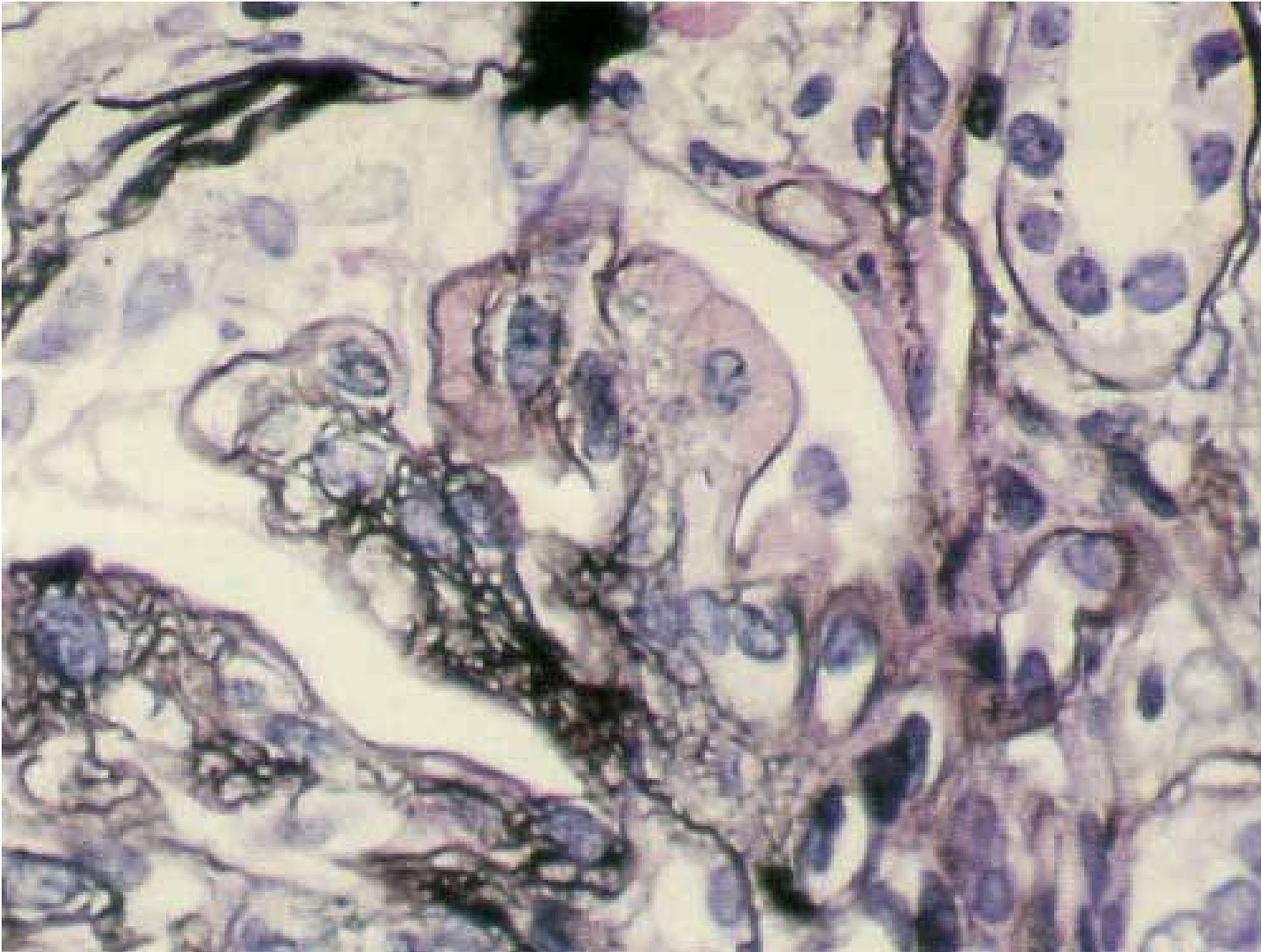
- Hématurie microscopique ++
- Protéinurie faible débit ++
 - HTA,
- insuffisance rénale modérée

BIOPSIE RENALE

Glomérulonéphrite membrano-proliférative

+++

- Cellules mononucléées,
- Aspect en double contours de la MBG,
- Vascularite des artérioles glomérulaires,
 - Thrombi intraluminaux
(matériel hyalin en ME : cryoglobulines)



MANIFESTATIONS ABDOMINALES

RARES

- Douleurs non systématisées,
- Vascularite mésentérique diffuse et distale,
- Pas de micro-anévrismes en artériographie,
 - Tableaux chirurgicaux ++
 - **Gravité +++**

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

RARES

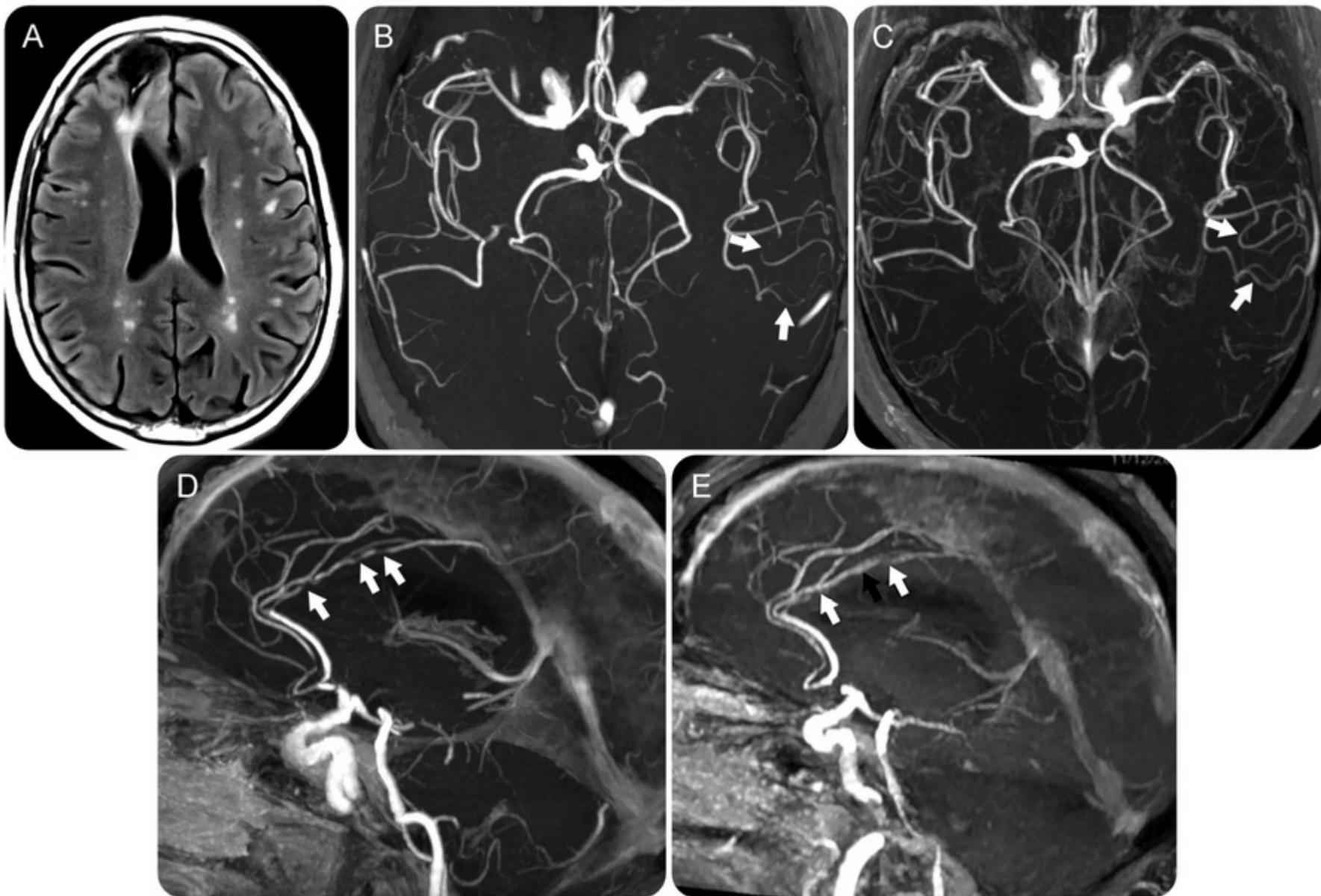
- Myocardiopathie ischémique
(vascularite de la micro circulation coronaire)
- Infarctus du myocarde (artère coronaire!)

- Péricardite non spécifique

COMPLICATIONS CENTRALES

Rares et mal documentées (1.4 – 3%)

- Apport de l'IRM
 - Contexte de vascularite systémique souvent sévère
 - Lésions ischémiques éparses ou multiples
 - Mécanisme incertain: vascularite probable
 - Altération des fonctions cognitives
- pas de traitement spécifique : immunosuppresseur ?



BIOLOGIE EVOCATRICE

- **Baisse du CH50
et de la fraction C4 (et C3) du complément
*et***
- **Facteur rhumatoïde**
- Hypogammaglobulinémie possible

Evoquer la cryoglobulinémie

- **Purpura vasculaire déclive récidivant +++**
 - **Purpura nécrotique**
 - **Arthro-myalgies**
 - **Atteinte glomérulaire (Protéinurie et hématurie)**

 - **C4 bas et F Rhumatoïde +++**
- Infection par le VHC ?
- Hémopathie lymphoïde de bas grade ?
- Syndrome de Sjögren ? Autre connectivite ?

THÉRAPEUTIQUE

Corticothérapie
Echanges plasmatiques

Immunosuppresseur:

Anti-CD20 > cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate

Spécifique :

Antiviraux si VHC ou Chimiothérapie si LNH

Symptomatique :

Douleurs neuropathiques et rééducation

CORTICOTHERAPIE

- Pas toujours indispensable
- Durée mal codifiée
- Bolus IV (15 mg/kg): 1 à 3, surtout si formes aiguës déficitaires (multinévrites)
- **PO : 1 mg/kg/j pendant 1 à 3 semaines**
- **Décroissance rapide sur moins de 3 mois**
- Mesures adjuvantes des CT +++

ECHANGES PLASMATIQUES

Si multinévrite extensive

Ou

si aggravation précoce sous corticoïdes

- **7 À 10 SÉANCES SUR 2 OU 3 SEMAINES**

IMMUNOSUPPRESSEURS

Si échec des CT

ou

Si forme sévère

(digestive, cardiaque, insuffisance rénale, nécroses cutanées rebelles)

RITUXIMAB (anti-CD20):

4 perfusions hebdomadaires (375 mg/m²)

SPECIFIQUES au VHC

Eradiquer le VHC +++

- **Traitement Antiviral C par voie orale**
(ex: sofosbuvir + telaprevir, ribavirine)
- Beaucoup plus efficace que l'ancienne association Interferon-ribavirine (abandonnée)

Cas particulier : Cryo de type I

= Hémopathie

- Pic monoclonal important (> 40 g/l)
- Cryoglobulines importantes (>> 1 g/l)

→ Hyperviscosité sanguine

- Ralentissement psychomoteur
- Coma
- Pas d'ischémie sur IRM

- Bolus SMD ou Echange plasmatique
- relais par le traitement de l'hémopathie

Cryo. monoclonales de type I = Hémopathies

Cryo. Mixtes de type II et III = VHC, Sjogren, LNH, ...

**Vascularite des petits vaisseaux
à dépôts d'immuns complexes**

Purpura vasculaire récidivant, voire nécrotique
Neuropathie périphérique, arthro-myalgies
Glomerulonephrite membrano-proliférative
CH50, C4 bas; FR +

**Corticothérapie +/- rituximab si échec ou forme sévère
Echanges plasmatiques discutés**

Traitement étiologique si possible (VHC, LNH)

	SF	CRYO	Foie	Traitement	2018	2018
HM 78 A	VHC 2002 Purpura MI PNP MI	Type II IgM kappa C4, CH50 bas	A1F1 Pas de dysmorphie	CT Echec IFNa Sofosbuvir 12S	Séquelles PNP	VHC éradiqué C4 et CH50 normalisés
FC 85 A	VHC 1998 Purpura MI Arthralgies, Livedo, PNP MI	Type II IgM kappa C4, CH50 bas	A1F3 Dysmorphie	CT + anti-CD20 Sofosbuvir 12S	Séquelles PNP et Livedo	VHC éradiqué C4 et CH50 toujours bas Cryo type II
DA 84 A	VHC 2005 Purpura MI PNP MI	Type II IgM kappa C4, CH50 bas	A1F4 Dysmorphie	Echec INFa/Riba Anti-CD20 Sofosbuvir 12S	Séquelles PNP	VHC éradiqué C4 et CH50 normalisés



**Centre National de Référence des
Vascularites
Hôpital Cochin**

