

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Cryoglobulinémies



Ce PNDS a été  
actualisé sous la  
coordination du

Pr Patrice CACOUB

Sous l'égide du

**Centre de référence des  
maladies auto-immunes  
systémiques rares d'Ile-de-  
France**

Et de la

**Filière des maladies  
auto-immunes et  
auto-inflammatoires rares**

## Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Cryoglobulinémie »

Patrice CACOUB<sup>1</sup>, Laurent ALRIC<sup>2</sup>, Bertrand ARNULF<sup>3</sup>, Vincent JAVAUGUE<sup>4</sup>, Isabelle KONE-PAUT<sup>5</sup>, Laurent MAGY<sup>6</sup>, Lucile MUSSET<sup>7</sup>, Gaétane NOCTURNE<sup>8</sup>, Stanislas POL<sup>9</sup>, David SAADOUN<sup>1</sup> et collaborateurs\*

1. médecine interne, Pitié Salpêtrière, Paris, France
2. médecine interne, Toulouse, France
3. immunohématologie, Saint-Louis, Paris, France
4. néphrologie, Poitiers, France
5. pédiatrie, Kremlin Bicêtre, France
6. neurologie, Limoges, France
7. immunobiologie, Pitié Salpêtrière, Paris, France
8. rhumatologie, Kremlin Bicêtre, France
9. hépatologie/addictologie, Cochin, Paris, France

\*Collaborateurs : Jean-David BOUAZIZ, dermatologie, Paris, France ; Olivier DECAUX, médecine interne, Rennes, France ; Jeanne ERARD, médecine générale, Paris, France ; Gilles KAPLANSKI, médecine interne, Marseille, France ; Alexandre KARRAS, néphrologie, HEGP, Paris, France ; Xavier MARIETTE, rhumatologie, Kremlin Bicêtre, France ; Henri PARTOUCHE, médecine générale, Paris, France ; Emmanuelle PLAISIER, néphrologie, Saint Joseph, Paris, France ; Damien SENE, médecine interne, Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France ; Patricia SENET, dermatologie, Tenon, Paris, France ; Benjamin TERRIER, médecine interne, Cochin, Paris, France.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI<sup>2</sup>R.

## Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

### Informations destinées aux professionnels de santé

FAI<sup>2</sup>R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)

Orphanet, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Filière MARIH – Filière de santé des maladie rares en Immuno-hématologie, [contact@marih.fr](mailto:contact@marih.fr)

Filière ORKID – Filière de santé des maladies rénales rares, [Home - Orkid \(filiereorkid.com\)](http://Home-Orkid(filiereorkid.com))

### Informations destinées aux patients

Alliance maladies rares, [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

FAI<sup>2</sup>R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)

FMO – Fédération des maladies orphelines, [www.maladies-orphelines.fr](http://www.maladies-orphelines.fr)

Maladies Rares Info Services, [www.maladiesraresinfo.org](http://www.maladiesraresinfo.org)

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>

Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>

Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30

AFVD Association Francophone pour Vaincre les douleurs, [www.association-afvd.com](http://www.association-afvd.com)

## Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS  
« Cryoglobulinémie »

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Sommaire

Liste des abréviations .....	1
Synthèse à destination du médecin traitant.....	2
1. Introduction.....	7
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	9
2.1. Objectifs .....	9
2.2. Méthode de travail.....	9
3. Diagnostic et évaluation initiale .....	10
3.1. Données générales.....	10
3.2. Circonstances de découverte.....	11
3.3. Suspicion diagnostique et principales manifestations .....	13
3.3.1. Les manifestations cutanées et muqueuses.....	13
3.3.2. Les manifestations articulaires .....	14
3.3.3. Les manifestations rénales .....	14
3.3.4. Les manifestations neurologiques .....	16
3.3.5. Les manifestations plus rares.....	17
3.4. Confirmation du diagnostic de cryoglobuline par le laboratoire .....	18
3.5. Diagnostic positif de vascularite cryoglobulinémique .....	24
3.6. Diagnostic différentiel.....	26
3.7. Evaluation de la sévérité, recherche de comorbidités et approche pronostique .....	27
3.8. Recherche de contre-indications au traitement .....	31
3.9. Annonce du diagnostic et information du patient.....	33
4. Prise en charge thérapeutique .....	35
4.1. Objectifs .....	35
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	36
4.3. Prise en charge thérapeutique .....	36
4.3.1. Mesures générales.....	36

<b>4.3.2. Démarche thérapeutique (Annexe 5) .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3.2.1. Cryoglobulinémies type I.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3.2.2. Cryoglobulinémies mixtes.....</b>	<b>41</b>
<b>4.3.2.2.1. Vascularites cryoglobulinémiques mixtes associées au virus de l'hépatite C (Annexe 6) .....</b>	<b>41</b>
<b>4.3.2.2.2. Vascularites cryoglobulinémiques mixtes non associées au virus de l'hépatite C (Annexe 5).....</b>	<b>44</b>
<b>4.3.3. Autres mesures thérapeutiques.....</b>	<b>46</b>
<b>4.3.4. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3.5. Recours aux associations de patients .....</b>	<b>48</b>
<b>5. Suivi .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1. Objectifs .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....</b>	<b>50</b>
<b>5.3. Rythme et contenu des consultations .....</b>	<b>51</b>
<b>5.4. Examens complémentaires .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Cryoglobulinémie de l'enfant .....</b>	<b>56</b>
<b>6.1. Epidémiologie.....</b>	<b>56</b>
<b>6.2. Etiologies.....</b>	<b>56</b>
<b>6.3. Clinique.....</b>	<b>57</b>
<b>6.4. Examens paracliniques .....</b>	<b>57</b>
<b>6.5. Traitement.....</b>	<b>57</b>
<b>Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI<sup>2</sup>R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires.....</b>	<b>59</b>
<b>Annexe 2 - Principales différences entre les types de cryoglobulinémie .....</b>	<b>67</b>
<b>Annexe 3 – Critères de classification des vascularites cryoglobulinémiques (De Vita et al 2011 ; Quartuccio et al, 2014).....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 4 - Biopsies nerveuse et rénale au cours d'une cryoglobulinémie de type II associée à une infection par le virus de l'hépatite C .....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe 5 - Traitement des cryoglobulinémies symptomatiques.....</b>	<b>71</b>
<b>Annexe 6 - Stratégie thérapeutique au cours des vascularites cryoglobulinémiques associées à une infection par le virus de l'hépatite C, selon le type d'atteintes clinico-biologiques.....</b>	<b>72</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>73</b>

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARA	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine
ARN	Acide Ribonucléique
CRP	Protéine C Réactive
DAA	Antiviraux d'Action Directe
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DMO	Densitométrie Osseuse
EBV	Epstein-Barr Virus
ECBU	Examen Cytobactériologique Urinaire
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
FC	Fragment Constant
FR	Facteur Rhumatoïde
GMSC	= MGCS ; Gammapathie monoclonale de signification clinique
GMSI	= MGUS ; Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Virus de l'Hépatite B
HTA	Hypertension Artérielle
HR	Hazard ratio
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
Ig	Immunoglobuline
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TDM	Tomodensitométrie
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de Sédimentation
RVS	Réponse Virologique Soutenue

## Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Cryoglobulinémies », disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Les cryoglobulinémies sont un groupe hétérogène de maladies systémiques, inflammatoires et/ou thrombotiques, définies par la présence dans le sérum du patient d'immunoglobulines particulières par leur propriété à précipiter *in vitro* à une température inférieure à 37°C. La présence de cette cryoglobulinémie entraîne, par des mécanismes soit pro-thrombogènes, soit inflammatoires, l'oblitération partielle ou complète des vaisseaux sanguins de moyen ou petit calibre (artères, artérioles, capillaires, veinules) à l'origine des manifestations cliniques de la maladie.

Les maladies traitées dans ce PNDS, qui entrent dans le grand cadre des vascularites systémiques des petits vaisseaux, sont :

- Les cryoglobulinémies monoclonales pures (type I) caractérisées par une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), à l'origine de phénomènes micro-thrombotiques, toujours associées à une hémopathie lymphoïde B ;
- Les cryoglobulinémies mixtes (type II ou type III) à l'origine de véritables vascularites inflammatoires systémiques, conséquences du dépôt de cette cryoglobuline à activité auto-anticorps dans la paroi des vaisseaux. Ces cryoglobulinémies mixtes sont associées à une infection chronique (surtout virus de l'hépatite C), ainsi qu'aux maladies auto-immunes (surtout lupus et Gougerot-Sjögren), et à des hémopathies lymphoïdes B.

### 1. Evaluation initiale

Du fait de leur hétérogénéité et de la multiplicité des atteintes d'organe, l'évaluation initiale est volontiers multidisciplinaire, adaptée à chaque profil de patients et aux atteintes de la maladie, coordonnée par un médecin hospitalier expert dans le domaine de ce type de vascularite.

Elle peut être réalisée par :

- Les médecins des Centres de Référence et/ou Centres de Compétence labélisés des filières de santé maladies rares FAI<sup>2</sup>R, MARIH ou ORKID.
- Les spécialistes d'organe, en fonction des différentes atteintes cliniques.
- Le médecin généraliste dont le rôle est important dans la détection des premiers signes évocateurs de la maladie, dans la recherche d'une pathologie sous-jacente causale, ainsi que dans le suivi thérapeutique et l'accompagnement du patient.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont :

- D'identifier les signes cliniques qui doivent faire évoquer le diagnostic de cryoglobulinémie ;
- Confirmer ce diagnostic par les prélèvements sanguins ou tissulaires ;
- Préciser le type de la cryoglobulinémie (I, II ou III)
- Ecarter les diagnostics différentiels ;
- Identifier la cause sous-jacente ;
- Préciser les premiers éléments de gravité de la maladie pour établir un premier pronostic ;
- Avoir toutes les informations nécessaires (type d'atteintes d'organe, sévérité des atteintes d'organe, pathologie causale, contre-indication....) guidant le choix des traitements à prescrire.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association plus ou moins complète d'anomalies cliniques et/ou biologiques, notamment atteintes cutanées (purpura vasculaire, acrosyndrome vasculaire, livedo pathologique voire nécrose cutanée), articulaires (arthralgies plus qu'arthrites), neurologiques (neuropathie périphérique distale sensitive, voire sensitivo-motrice), rénales (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie microscopique), voire plus rarement digestives, cardiaques, neurologiques centrales ou pulmonaires. Lors des poussées, il y a souvent des signes généraux non spécifiques tels que asthénie intense, fièvre modérée, amaigrissement. Certaines anomalies biologiques, dans un contexte clinique, sont également évocatrices telles que la présence d'une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), d'un facteur rhumatoïde, d'une fraction C4 basse du complément.



L'affirmation du diagnostic passe par la mise en évidence de la présence dans le sérum des patients d'une cryoglobulinémie et de son typage immunologique qui guidera l'enquête étiologique. Cette recherche de cryoglobulinémie, cruciale pour affirmer le diagnostic, nécessitera souvent l'implication d'un laboratoire spécialisé du fait de certaines particularités pré-analytiques et analytiques.

Le diagnostic de certitude est posé en coopération avec un Centre de Référence ou un Centre de Compétence Maladies Rares, FAI<sup>2</sup>R ou MARIH ou ORKID.

La gravité potentielle des atteintes viscérales justifie leur recherche systématique par un interrogatoire ciblé, un examen clinique complet et des explorations complémentaires dirigées, parfois en l'absence de symptôme évocateur. Tous ces éléments sont cruciaux pour apprécier la gravité et décider d'une stratégie thérapeutique adaptée.

## **2. La prise en charge thérapeutique**

La prise en charge thérapeutique des cryoglobulinémies est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un Centre de Référence ou un Centre de Compétence et avec les différents spécialistes d'organe, ainsi que les équipes paramédicales impliquées dans la prise en charge du patient.

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- D'obtenir la rémission des atteintes de la vascularite cryoglobulinémique ;
- De diminuer le risque de rechute ;
- De limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- Dans certains cas, d'aboutir à une guérison complète et définitive ;
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liées aux traitements ;
- D'améliorer la qualité de vie ;
- De maintenir l'insertion socio-professionnelle en permettant un retour rapide à une vie sociale ou socio-professionnelle.
- L'information et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de cette prise en charge.

### **3. Traitement des cryoglobulinémies**

Les stratégies thérapeutiques sont adaptées en fonction de plusieurs paramètres :

- Type de la cryoglobulinémie : monoclonale pure (type I) versus mixtes (type II ou type III) ;
- De l'extension de la maladie, notamment du nombre et du type d'organes touchés ;
- De la pathologie sous-jacente causale ou associée à la cryoglobulinémie (infection notamment par le virus de l'hépatite C, hémopathie lymphoïde B, maladie auto-immune...);

Dans les cryoglobulinémies monoclonales pures de type I, les stratégies thérapeutiques utilisent des combinaisons variables incluant une corticothérapie, des traitements immunosuppresseurs, des échanges plasmatiques, voire une chimiothérapie.

Dans les cryoglobulinémies mixtes, en cas d'infection par le virus de l'hépatite C, les traitements antiviraux à action directe sont extrêmement efficaces ; ils peuvent être associés, en cas de forme sévère, à des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, des échanges plasmatiques, rarement des corticoïdes.

Dans les cryoglobulinémies mixtes non liées au virus de l'hépatite C, le traitement est généralement adapté à la pathologie causale, notamment lupus, Gougerot-Sjögren ou hémopathie B.

D'autres traitements sont associés, en fonction du type d'atteinte d'organe et de l'évolution :

- Des traitements préventifs de certaines complications : ostéoporose cortico-induite, infection (agenda des vaccinations), pathologies cardiovasculaires, séances d'épuration extra-rénale,
- Traitement de l'hypertension artérielle, correction de la surcharge hydrosodée.
- Soins cutanés des nécroses et ulcérations...

### **4. Le suivi :**

Des consultations et examens paracliniques doivent être programmés régulièrement qui incluront notamment :

- Un interrogatoire et un examen clinique complet orientés vers l'apparition de symptômes ou signes de poussée de la maladie ;
- Biologiquement, un contrôle du taux de la cryoglobulinémie et de la fraction C4 du complément, du syndrome inflammatoire biologique, de la fonction rénale, de la protéinurie et de l'évolution de l'immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal) (en cas de présence initiale).
- La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la maladie :
  - o dans les formes graves, les patients sont revus de façon mensuelle au début, puis tous les 3 à 6 mois, et une fois par semestre dès que la rémission est obtenue.
  - o Dans les formes plus quiescentes, une consultation annuelle est souhaitable.
  - o Une évaluation spécialisée est souhaitable à chaque modification de traitement ou en cas de poussée évolutive de la maladie.

## **5. Informations utiles**

PNDS complet disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr>, rubrique ALD.

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (FAI<sup>2</sup>R), [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)

## 1. Introduction

Les cryoglobulinémies sont un groupe hétérogène de maladies systémiques, inflammatoires et/ou thrombotiques, définies par la présence dans le sérum du patient d'immunoglobulines particulières par leur propriété à précipiter *in vitro* à une température inférieure à 37°C. La présence de la cryoglobuline entraîne, par des mécanismes soit pro-thrombogènes, soit inflammatoires, l'oblitération partielle ou complète des vaisseaux sanguins de moyen ou petit calibre (artères, artérioles, capillaires, veinules) à l'origine des manifestations cliniques de la maladie. Les maladies traitées dans ce PNDS, qui entrent dans le grand cadre des vascularites systémiques des petits vaisseaux, sont :

- Les cryoglobulinémies monoclonales pures (type I) caractérisées par une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), à l'origine de phénomènes micro-thrombotiques, toujours associées à une hémopathie lymphoïde B ;
- Les cryoglobulinémies mixtes (type II ou type III) à l'origine de véritables vascularites inflammatoires systémiques conséquences du dépôt de la cryoglobuline à activité auto-anticorps dans la paroi des vaisseaux. Ces cryoglobulinémies mixtes sont associées à une infection chronique (surtout virus de l'hépatite C), ainsi qu'aux maladies auto-immunes (surtout lupus et Gougerot-Sjögren), et à des hémopathies lymphoïdes B.

Le diagnostic de cryoglobulinémie doit être évoqué devant l'association plus ou moins complète d'anomalies cliniques et/ou biologiques, notamment atteintes cutanées (purpura vasculaire, acrosyndrome vasculaire, livedo pathologique voire nécrose cutanée), articulaires (arthralgies plus qu'arthrites), neurologiques (neuropathie périphérique distale sensitive, voire sensitivomotrice), rénales (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie microscopique), voire plus rarement digestives, cardiaques, neurologiques centrales ou pulmonaires. Lors des poussées, il y souvent des signes généraux non spécifiques tels que asthénie intense, fièvre modérée, amaigrissement. Certaines anomalies biologiques, dans un contexte clinique, sont également évocatrices telles que la présence d'une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), d'un facteur rhumatoïde, d'une fraction C4 basse du complément.

L'affirmation du diagnostic passe par la mise en évidence de la présence dans le sérum des patients d'une cryoglobuline et de son typage immunologique qui guidera l'enquête

étiologique. Cette recherche de cryoglobulinémie, cruciale pour affirmer le diagnostic, nécessitera souvent l'implication d'un laboratoire spécialisé du fait de certaines particularités pré-analytiques et analytiques. Le diagnostic de certitude est posé en coopération avec un Centre de Référence ou un Centre de Compétence FAI<sup>2</sup>R, MARIH ou ORKID. La gravité potentielle des atteintes viscérales justifie leur recherche systématique par un interrogatoire ciblé, un examen clinique complet et des explorations complémentaires dirigées, parfois en l'absence de symptôme évocateur. Tous ces éléments sont cruciaux pour apprécier la gravité et décider d'une stratégie thérapeutique adaptée.

Les stratégies thérapeutiques sont adaptées en fonction de plusieurs paramètres : type de la cryoglobulinémie [monoclonale pure (type I) versus mixtes (type II ou type III)], extension de la maladie, notamment du nombre et du type d'organes touchés, et pathologie sous-jacente causale ou associée à la cryoglobulinémie (infection notamment par le virus de l'hépatite C, hémopathie lymphoïde B, maladies auto-immunes...).

## 2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

### 2.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de cryoglobulinémie. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de cryoglobulinémie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

### 2.2. Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 3. Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1. Données générales

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines particulières par leur capacité à précipiter *in vitro* à une température inférieure à 37°C et à se resolubiliser avec le réchauffement du sérum. La classification des cryoglobulines est basée sur la composition immunochimique du cryoprécipité, permettant de définir trois types de cryoglobulinémies, qui est assez bien corrélée aux étiologies.

Dans les cryoglobulinémies de type I (ou cryoglobulinémies monoclonales pures), l'immunoglobuline qui porte l'activité cryoglobuline est monoclonale de type IgG ou IgM, plus rarement IgA. La cryoglobulinémie de type I est toujours liée à une maladie hématologique lymphocytaire B le plus souvent maligne comme le myélome, la maladie de Waldenström, les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes B, ou non maligne s'intégrant alors dans le groupe des gammopathies monoclonales de signification clinique.

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

Dans les cryoglobulinémies de type II, le cryoprécipité est constitué d'une immunoglobuline monoclonale, souvent de type IgM avec une activité facteur rhumatoïde, et d'IgG polyclonales. Elle est particulièrement fréquente au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C et peut être retrouvée au cours de certaines maladies auto-immunes (lupus ou maladie de Gougerot-Sjögren) et des syndromes lymphoprolifératifs B.

Dans les cryoglobulinémies de type III, le cryoprécipité est constitué d'immunoglobulines polyclonales (IgM, IgG voire IgA). Elles s'observent au cours des infections virales (VHC, VHB, VIH) ou bactériennes, des maladies auto-immunes, beaucoup plus rarement dans les syndromes lymphoprolifératifs B.

Les mécanismes physiopathologiques et les manifestations cliniques des cryoglobulinémies sont très différents en fonction de leur type (I versus II ou III). Les cryoglobulinémies de type I sont responsables d'une obstruction des artères de petit calibre entraînant une ischémie d'aval. Les symptômes en rapport sont la survenue d'un livedo, d'un syndrome de Raynaud, d'une érythrocyanose, voire de nécroses cutanées volontiers distales (doigts, orteils, nez, oreilles) déclenchées par le froid ou le brusque changement de température. Les cryoglobulines de type I peuvent plus rarement être responsables d'un syndrome d'hyperviscosité qui associe troubles neurologiques, sensoriels et signes hémorragiques. Au cours des cryoglobulines mixtes (type II et type III), c'est la formation de complexes immuns et leur précipitation dans la paroi des artères de petit et moyen calibre qui sont à l'origine des manifestations de la vascularite systémique.

### 3.2. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'une cryoglobulinémie sont multiples : symptômes évocateurs, ou recherche systématique dans des situations à risque. Dans la plupart des cas, ce sont les manifestations cliniques qui révèlent la présence d'une cryoglobulinémie. Le tableau le plus typique est l'association de la triade purpura, arthralgies et asthénie. Le type de symptômes sera variable en fonction du type de cryoglobulinémie. Un tableau de vascularite systémique cryoglobulinémique plus ou moins complet se voit dans les cryoglobulinémies mixtes de type II ou de type III. Les manifestations quasi constantes associent un purpura vasculaire avec arthro-myalgies, asthénie, et parfois des signes généraux. Les arthralgies touchent les mains, les poignets et les chevilles et sont rarement associées à des signes inflammatoires locaux. Le purpura vasculaire est la manifestation la plus caractéristique de la cryoglobulinémie : il se présente comme des lésions infiltrées pétéchiales ou en plaques, des jambes voire des cuisses. Dans les formes les plus sévères, des lésions de nécrose, un livedo et des ulcères cutanés peuvent apparaître. Environ 20 à 30 % des patients avec une cryoglobulinémie ont une atteinte rénale qui peut être symptomatique ou le plus souvent dépistée par les examens complémentaires. Elle associe une protéinurie glomérulaire (constituée majoritairement d'albumine), une hématurie microscopique quasi constante, et une hypertension artérielle. Dans les formes rénales sévères, il existe un syndrome néphrotique responsable d'œdèmes périphériques, et/ou d'une insuffisance rénale aiguë. L'évolution vers



l'insuffisance rénale terminale, nécessitant l'épuration extrarénale ou la transplantation, est observée dans 14 % des cas avec atteinte rénale. La troisième manifestation est une neuropathie périphérique, révélée par l'apparition progressive de paresthésies des membres inférieurs pouvant évoluer secondairement vers une neuropathie motrice. Une mononévrite ou une multinévrite est beaucoup plus rare que la polyneuropathie sensitive. Dans les vascularites cryoglobulinémiques mixtes (surtout de type II, beaucoup plus rarement type III), d'autres organes peuvent être touchés comme le tube digestif, les poumons, le cœur voire le système nerveux central. Un syndrome d'hyperviscosité lié à une cryoglobulinémie de type I est rare, survenant uniquement au cours des hémopathies malignes. Le tableau clinique associe céphalées avec confusion, épistaxis et insuffisance rénale rapidement progressive pouvant entraîner le décès du patient.

Dans certaines situations, la recherche systématique d'une cryoglobulinémie est justifiée, notamment :

- Pathologies infectieuses chroniques : la grande majorité des cryoglobulinémies mixtes longtemps étiquetées « essentielles » (sans cause identifiée) ont été rattachées à une infection par virus de l'hépatite C (VHC) à partir de 1989 (date de l'identification du VHC). Actuellement, le VHC est en cause dans 40 à 60 % des formes de cryoglobulinémies mixtes en France et Italie. La présence d'une cryoglobulinémie mixte est rapportée plus rarement au cours d'autres infections chroniques virales (VHB, VIH), bactériennes ou parasitaires (leishmaniose, paludisme).
- Maladies auto-immunes : la détection d'une cryoglobulinémie mixte est fréquente au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren et est prédictive de l'évolution vers un lymphome B. La présence d'une cryoglobuline est observée dans moins de 10 % des lupus systémiques ou des polyarthrites rhumatoïdes, voire d'autres maladies auto-immunes.
- Hémopathies malignes : les cryoglobulines de type I surviennent chez les patients ayant un lymphome B, une maladie de Waldenström ou une leucémie lymphoïde chronique.
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS des anglosaxons) : la présence d'une cryoglobulinémie de type I peut être détectée même lors d'une GMSI avec un faible taux d'immunoglobuline monoclonale. En fait, cette propriété confère à la gammopathie une signification clinique (GMSC). Sa recherche

doit être orientée par les signes cliniques notamment cutanés comme un acrosyndrome, surtout s'il est sévère.

### 3.3. Suspicion diagnostique et principales manifestations

#### 3.3.1. Les manifestations cutanées et muqueuses

Les signes cutanés qui doivent faire évoquer une cryoglobulinémie sont nombreux et polymorphes. Certains témoignent d'une vasculopathie thrombosante (cryoglobulines type I) ou d'une vascularite inflammatoire (cryoglobulines mixtes type II ou III), même s'il existe un chevauchement entre les présentations cliniques des cryoglobulines monoclonales ou mixtes.

- Un purpura vasculaire, dont il existe plusieurs variétés sémiologiques :
- Un purpura palpable, siégeant surtout aux membres inférieurs, mais pouvant remonter sur l'abdomen. Il correspond sur le plan anatomopathologique à une vascularite leucocytoclasique caractéristique des cryoglobulinémies mixtes ;
- Un purpura pétéchial monomorphe, parfois palpable, surtout estival lorsqu'il fait chaud, favorisé par l'orthostatisme, également apanage des cryoglobulinémies mixtes ;
- Un purpura en carte de géographie, le plus souvent plan, rarement palpable, à centre foncé et à bords irréguliers, volontiers à évolution nécrotique, déclenché par le froid ou des variations rapides de température, caractéristique des cryoglobulinémies de type I (plus rarement d'une cryoglobulinémie type II avec un fort composant monoclonal). Histologiquement, on retrouve des thromboses intra-vasculaires ;
- Le purpura peut prendre un aspect ulcéro-nécrotique .
- Il peut s'associer à des macules érythémateuses et des nodules dermiques. Il survient par poussées de 3 à 10 jours qui laissent une hyperpigmentation ocre. Il débute toujours aux membres inférieurs pouvant s'étendre à l'abdomen. La survenue d'ulcère, typiquement péri malléolaire, complique la prise en charge.
- Une hyperpigmentation maculeuse pétéchiale en tête d'épingle des membres inférieurs de couleur ocre (« dermite ocre »), témoin d'une poussée de purpura vasculaire antérieur peut être le signe révélateur d'une cryoglobulinémie.
- Un acrosyndrome vasculaire : phénomène de Raynaud typique ou acrocyanose, des mains et orteils, ainsi que du nez et des oreilles ; mais aussi des douleurs des extrémités déclenchées par le froid ;

- Ulcère de jambe, volontiers récidivant, surtout si un bilan vasculaire (artériel et veineux) est normal ;
- Un livedo pathologique, à grandes mailles irrégulières, ouvertes, asymétriques (surtout cryoglobulines type I), et parfois des taches de Bier (macules hypochromiques entourées d'un halo érythémateux)
- Les signes cutanés les plus évocateurs de cryoglobuline de type I sont les ulcères, les croûtes hémorragiques, les lésions nécrotiques des oreilles, des doigts et des orteils, voire de la muqueuse buccale et nasale, le livedo et parfois des urticaires au froid associé au purpura des membres inférieurs.
- Des plaques angiomateuses parfois érosives, correspondant histopathologiquement à une angiomatose gloméruloïde réactionnelle à l'ischémie chronique ;
- Le syndrome sec, avec xérophtalmie et xérostomie, présent chez environ 50 % des malades avec une cryoglobulinémie mixte (type II ou III).

### 3.3.2. Les manifestations articulaires

- Il s'agit d'arthralgies inflammatoires touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles et coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices.
- La présence de véritables arthrites est beaucoup plus rare.
- Les radiographies osseuses sont en général normales, en particulier ne montrant pas de destruction articulaire.
- Dans les cryoglobulinémies mixtes de type II et III, les facteurs rhumatoïdes sont généralement positifs mais les anti-CCP sont négatifs.

### 3.3.3. Les manifestations rénales

Une atteinte rénale peut compliquer les 3 types de cryoglobulinémies, mais elle est le plus souvent associée aux cryoglobulinémies de type II. Chez les patients avec une cryoglobulinémie de type I (monoclonale pure), des manifestations rénales sont présentes dans environ 25 % des cas. Ces cryoglobulinémies monoclonales avec atteinte rénale sont le plus souvent de type IgG (plus rarement IgM voire IgA). L'atteinte glomérulaire est exceptionnelle au cours des cryoglobulinémies de type III.

Deux situations cliniques sont à distinguer :

- La cryoglobulinémie est connue et s'associe à un syndrome glomérulaire associant protéinurie et hématurie. La maladie évolue par poussées qui se manifestent par l'association d'une hématurie parfois macroscopique, une protéinurie significative de débit néphrotique > 3g/24h, une hypertension artérielle souvent sévère et résistante, voire d'une insuffisance rénale aiguë.
- La cryoglobulinémie n'est pas connue mais des lésions évocatrices de glomérulonéphrite membranoproliférative cryoglobulinémique sont observées sur une biopsie rénale réalisée pour l'exploration d'un syndrome glomérulaire. L'activation de la voie classique du complément (C4 constamment abaissé, parfois C3 normal ou bas) et/ou la présence de facteur rhumatoïde doivent faire rechercher la présence d'une cryoglobulinémie. L'hypocomplémentémie prédominant sur la voie classique (C4, C1q) est un signe fréquent des cryoglobulinémies mixtes actives et symptomatiques mais on peut observer de réelles vascularites cryoglobulinémiques sans consommation du complément. L'absence de cryoglobuline détectable dans le sérum ne permet pas d'éliminer complètement le diagnostic de glomérulonéphrite cryoglobulinémique, lorsque celle-ci est peu abondante et lorsque les conditions de prélèvement ne sont pas optimales (cf [chapitre 3.4](#)).

La biopsie rénale reste indispensable pour confirmer le diagnostic d'atteinte rénale. La lésion rénale la plus caractéristique est une glomérulonéphrite membranoproliférative avec afflux de macrophages et de lymphocytes, présence de dépôts endomembraneux souvent volumineux formant des thrombi obstruant les lumières capillaires glomérulaires. Des lésions de vascularite des artères de petit et moyen calibre peuvent être présentes, principalement au cours des cryoglobulinémies de type II. L'étude en immunofluorescence sur la biopsie rénale peut objectiver :

- Dans les cryoglobulinémies de type I : les dépôts sont monoclonaux le plus souvent IgG ( $\kappa > \lambda$ ), parfois IgM ( $\kappa > \lambda$ ), beaucoup plus rarement IgA. En présence d'une IgG, il convient de typer la sous-classe (IgG3 > IgG1 > IgG2) démontrant la monoclonalité.
- Au cours des cryoglobulinémies mixtes de type II : les dépôts réagissent de manière variable avec les anticorps anti-IgM, anti-IgG, anti- $\kappa$  et anti- $\lambda$ , suggérant la nature mixte

de la cryoglobuline. Ces dépôts peuvent fixer également les anticorps anti-C3 et C1q témoignant d'une activation de la voie classique du complément.

L'atteinte rénale est très rare au cours des cryoglobulinémies de type III. Elle se présente comme une glomérulonéphrite mésangiale ou proliférative segmentaire, souvent cliniquement pauci symptomatique (protéinurie isolée). Elle peut parfois être caractéristique de la maladie sous-jacente, en particulier au cours des maladies auto-immunes (lupus, Gougerot-Sjogren). L'aspect de dépôts organisés en microscopie électronique de type « finger prints » a été bien décrite au cours du lupus systémique.

Lorsque l'on suspecte une glomérulonéphrite cryoglobulinémique de type I, un échantillon de la biopsie rénale doit si possible être fixé dans la glutaraldehyde pour éventuelle analyse complémentaire en microscopie électronique, parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic. Dans de telles situations, le recours à un centre expert est nécessaire.

#### 3.3.4. Les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques des cryoglobulinémies (principalement dans les cryoglobulinémies de type II et III) sont majoritairement périphériques, et très rarement centrales.

- Les neuropathies périphériques se présentent comme des polyneuropathies sensitives ou sensitivomotrices longueur dépendante distales, douloureuses, ascendantes fréquemment asymétriques. Elles peuvent se compliquer d'un syndrome des jambes sans repos. L'atteinte est initialement sensitive et les signes moteurs surviennent généralement dans un second temps. Elles touchent préférentiellement les loges antéro-externes des membres inférieurs. L'électroneuromyogramme montre le plus souvent une axonopathie distale. Elles surviennent généralement dans le cours évolutif d'une cryoglobulinémie connue, mais peuvent révéler la cryoglobulinémie dans 10 % des cas environ, même si un examen attentif retrouvera fréquemment d'autres stigmates de cryoglobulinémie chez ces patients.
- Une mononeuropathie multiple est possible, beaucoup plus rarement, révélant alors une vascularite nécrosante mimant une périartérite noueuse.

- Devant des douleurs neuropathiques isolées, éventuellement associées à une hypoesthésie distale, la possibilité d'une neuropathie des petites fibres doit être évoquée.

L'atteinte du système nerveux central (vascularite cérébrale), bien que rare (moins de 10 % des cas), est probablement sous-estimée.

- Elle se manifeste par des déficits neurologiques aigus ou subaigus, des céphalées, des crises comitiales éventuellement accompagnées d'un état encéphalopathique, une atteinte des nerfs crâniens, voire un accident vasculaire cérébral. Des troubles cognitifs sont possibles, de mécanisme peu clair. Ont été décrits exceptionnellement des tableaux d'ischémies de la moelle épinière.
- Les preuves histologiques de vascularite cérébrale sont exceptionnellement obtenues. La présomption repose sur l'imagerie, en particulier sur l'angio-IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou TDM, qui peut montrer des lésions ischémiques uniques ou multiples, des irrégularités de calibre ou des occlusions sur les segments distaux.
- Le liquide céphalorachidien est en règle normal, mais une pléiocytose, voire une hyperprotéinorachie ont été rapportées.
- Un mécanisme ischémique par la précipitation intravasculaire de cryoglobuline dans les petits vaisseaux cérébraux indemnes de vascularite a été évoqué dans les cryoglobulines de type I.
- Les complications neurologiques centrales touchent principalement les sujets porteurs d'une infection VHC.

### 3.3.5. Les manifestations plus rares

- Dans le cadre d'une hépatopathie, la cryoglobulinémie (principalement de type II, rarement type III) est recherchée soit de façon systématique dans le cadre d'un bilan d'une infection VHC, soit devant une symptomatologie évocatrice (purpura des membres inférieurs plus souvent que polyneuropathie périphérique ou polyarthralgies). Cette cryoglobulinémie s'inscrit dans le cadre de l'évaluation d'une maladie hépatique. L'infection active par le VHC est confirmée par la positivité de l'ARN du VHC dans le sérum du patient, habituellement recherché du fait d'anticorps anti-VHC [détectés du fait de facteurs de risque parentéraux, ou de découverte fortuite lors d'un bilan

systematique ou motivé par une symptomatologie évocatrice (asthénie, troubles cognitifs, purpura, fourmillements des membres inférieurs, anomalies biologiques hépatiques ...)]. La détection de l'ARN du VHC doit conduire à la recherche systématique d'une cryoglobulinémie, retrouvée chez plus de la moitié des patients ; elle sera typée et quantifiée. L'existence d'une infection virale C justifie la recherche systématique de manifestations extra-hépatiques dont celles attribuables à une vascularite cryoglobulinémique (purpura, neuropathie périphérique, polyarthrite, glomérulonéphrite membrano-proliférative...). Au maximum, il peut s'agir d'un lymphome B non Hodgkinien lié à la sélection clonale de lymphocytes directement infectés par le VHC ou chroniquement stimulés dans le cadre de l'inflammation chronique. Les cryoglobulinémies détectées au cours du VHC restent néanmoins majoritairement asymptomatiques. Beaucoup plus rarement, il s'agira d'une hépatopathie d'autre étiologie, particulièrement hépatopathies auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren), voire infection VHB.

- L'atteinte digestive peut se manifester par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, une hémorragie digestive ou une perforation. L'atteinte digestive est la conséquence d'une vascularite mésentérique distale intéressant les artérioles et capillaires. Elle est un facteur de gravité.
- L'atteinte cardiaque est rare et associée à un excès de mortalité. Elle se manifeste par une atteinte micro-vasculaire pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque sévère. L'autopsie met en évidence des lésions de vascularite nécrosante des artérioles coronaires. Un infarctus du myocarde par atteinte des gros troncs coronaires est également possible. La péricardite aiguë est décrite, rarement compliquée. On voit souvent une hypertrophie ventriculaire gauche, secondaire à l'hypertension artérielle, fréquente au cours de la cryoglobulinémie.
- L'atteinte pulmonaire est extrêmement rare et peut se présenter sous forme de pneumonie organisée par bronchiolite oblitérante, d'hémorragies intra-alvéolaires volontiers récidivantes dues à une vascularite pulmonaire, ou d'alvéolites lymphocytaires.

### 3.4. Confirmation du diagnostic de cryoglobuline par le laboratoire

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sérum d'une immunoglobuline structurellement normale mais qui a la propriété de précipiter *in vitro* au froid et de se re-solubiliser lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, notamment les cryofibrinogènes et les agglutinines froides.

### **Mise en évidence de la cryoglobuline**

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

Il n'existe pas de test commercial standardisé pour la recherche d'une cryoglobuline sérique. L'étude des cryoglobulines est un examen de laboratoire particulièrement contraignant car deux particularités essentielles conditionnent leur recherche :

- Les cryoglobulines étant des protéines qui perdent leur solubilité au froid, il est nécessaire de respecter des conditions pré-analytiques particulières afin de ne pas minimiser leur taux voire ne pas rendre un résultat faussement négatif.
- Leurs taux étant souvent faible (< 1g/L), et la première étape de leur recherche étant uniquement visuelle, il est nécessaire de prélever un volume de sang suffisant pour effectuer leur recherche.

### **Le prélèvement pour la recherche d'une cryoglobuline implique une communication étroite entre les cliniciens et les équipes techniques :**

- Le matériel de prélèvement doit être pré-incubé à 37°C.
- Le matériel de transport à 37°C doit être prêt avant le prélèvement pour y déposer immédiatement les tubes.
- Les dispositifs de transport à chaud sont des valisettes ou caissons thermostatés, travel-bag, pochettes isothermes....
- Le patient doit être à jeun (de graisse) depuis au moins 4 à 6 heures.
- 2 à 3 tubes secs de 5 mL sans gel pour la recherche de cryoglobuline sont nécessaires.



- Les tubes sont maintenus à environ 37°C dans le dispositif de transport et immédiatement acheminés au laboratoire qui effectuera la recherche.
- L'acheminement au laboratoire doit être le plus rapide possible. Ce délai est donc fonction du dispositif de transport utilisé pour le maintien à 37°C.

### **Recommandations pré-analytiques pour les laboratoires ne réalisant pas l'analyse**

- Lorsque le clinicien ne dispose pas localement d'un laboratoire réalisant ces examens, il est possible de transmettre les consignes pré-analytiques aux laboratoires préleveurs et sous-traitants la recherche des cryoglobulines.
- Une fois les prélèvements effectués selon les conditions précédemment décrites, le laboratoire devra incuber les tubes au minimum 2h à 37°C (étuve, ou bloc chauffant). Il pourra alors centrifuger le tube à 2200 g pendant 15 minutes, idéalement à 37°C puis décanter immédiatement dans des tubes à hémolyse.
- A ce stade, le prélèvement peut être expédié à température ambiante jusqu'au laboratoire spécialisé destinataire.
- Si les conditions pré-analytiques ne peuvent pas être respectées, il faut mieux ne pas effectuer le prélèvement. Le patient doit être adressé à un laboratoire pouvant respecter ces conditions.

### **Détection du cryoprécipité au laboratoire**

Le sérum utilisé pour la recherche de cryoglobuline est obtenu après séparation des éléments figurés par centrifugation selon des conditions particulières définies par le laboratoire exécutant.

La lecture se fait après 7 jours de conservation du sérum à +4°C. Une première lecture à 24-48h peut être effectuée pour visualiser les cryoglobulines « précoces ». Après lecture, les tubes doivent être rapidement remis à +4°C pour éviter la dissolution des cryoprécipités par réchauffement.

Différents aspects du cryoprécipité sont possibles : aspect de mie de pain, de farine, de flocons et parfois de gel voire une gélification complète du sérum. Ces aspects de cryoprécipités ne permettent pas de différencier les pathologies sous-jacentes.

Des interférences sont possibles. Avec les lipides chez les sujets non à jeun ou recevant un traitement (intralipid). Une centrifugation à 4°C peut éliminer cette interférence, les chylomicrons remontant à la surface. Interférence également possible en présence d'une hémolyse.

#### **Rendu des résultats :**

- La recherche d'une cryoglobuline est rendue négative si aucun précipité n'est apparu au fond des tubes après conservation pendant 7 jours à +4°C.
- La recherche systématique, 3 jours consécutifs, n'est plus pratiquée sauf dans un contexte clinique évocateur, lorsqu'une première recherche a été négative.
- Un résultat positif ou douteux sera complété par le laboratoire (après l'isolement et la purification du cryoprécipité), par son dosage et son identification.

#### **Suivi de la cryoglobuline**

- Les variations du taux des cryoprotéines doivent être appréciées avec une variation de  $\pm 25\%$  par rapport au taux initial pour affirmer une augmentation ou une baisse. Ceci est en lien avec le métabolisme propre à ces cryoprotéines, qui sont le plus souvent des complexes immuns, et aux nombreuses variables techniques lors de leurs manipulations.
- La définition d'un seuil de positivité pathologique de la cryoglobulinémie a été longtemps discutée. Les concentrations supérieures à 50 mg/L sont considérées comme pathologiques par la plupart des équipes.
- Il n'y a pas de parallélisme strict entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline sérique, même si les patients symptomatiques ont des taux plus élevés que les non symptomatiques. Ainsi même des cryoglobulines de très faibles concentrations doivent être interprétées en cas de symptômes cliniques évocateurs, et donc conduire au même bilan diagnostique.
- Compte tenu des difficultés techniques à mettre en évidence la cryoglobuline dans certains cas (du fait de sa grande instabilité thermique à risque de précipitation dans le tube si la température baisse sous les 37°C avant que le prélèvement soit conditionné

au laboratoire), il est important de rechercher les signes biologiques associés qui suggèrent indirectement la présence d'une cryoglobuline. Des anomalies du complément relativement spécifiques mais inconstantes sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration habituellement normale du C3, et augmentation des composants tardifs (C5 et C9) et du C1 inhibiteur. En pratique clinique, on cherche (et on trouve) le plus souvent une baisse du C4 avec un C3 normal ou peu abaissé. On ne retrouve le plus souvent pas d'anomalies du complément dans les cryoglobulinémies de type I. Une activité facteur rhumatoïde est souvent identifiée au cours des cryoglobulinémies mixtes, contrairement aux cryoglobulines de type I ([Annexe 2](#)).

- L'électrophorèse et l'immunofixation, impérativement réalisées à 37°C retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic étroit traduisant la présence d'une immunoglobuline monoclonale.
- Lorsque les symptômes cliniques sont peu marqués, certaines anomalies biologiques non spécifiques peuvent aider le médecin généraliste, car témoignent indirectement de la présence d'une cryoglobuline : une vitesse de sédimentation erythrocytaire fluctuante d'un jour à l'autre, une fausse hyperleucocytose ou thrombocytose, des variations inattendues de la protidémie (prise dans le cryoprécipité des protéines) ou du taux des gammaglobulines, dosage erroné du facteur rhumatoïde (par embolisation des analyseurs suite au dépôt du cryoprécipité).

### **Apport du laboratoire pour le diagnostic différentiel**

Les cryofibrinogènes sont, comme les cryoglobulines, des protéines précipitant à une température inférieure à 37°C. Ils sont constitués principalement de fibrinogène mais le précipité peut contenir également de la fibrine et de la fibronectine. En pratique, seul le fibrinogène sera recherché par le laboratoire. La recherche de cryofibrinogène obéit aux mêmes conditions techniques contraignantes que la recherche de cryoglobuline (maintien à 37°C).

### **On ne peut pas faire à la fois la recherche de cryofibrinogène et de cryoglobuline sur le même prélèvement**

- La recherche de cryofibrinogène s'effectue sur tube citraté. Certaines cryoglobulines nécessitent du calcium pour précipiter, or le citrate chélate le calcium.
- Une recherche de cryofibrinogène doit donc toujours être faite sur un tube différent de celui utilisé pour la recherche de cryoglobuline.
- Ceci explique qu'un résultat de cryofibrinogène puisse ne pas être associé à la présence de cryoglobuline alors que celle-ci a été décelée dans le sérum (prélèvement sans anticoagulant ou tube sec).
- En cas de cryofibrinogénémie positive avec présence d'une cryoglobuline, les dosages respectifs de chaque type de cryoprécipité sont rarement égaux à la somme des deux pris séparément.

### **Classification clinico-immunologique**

Il est important de considérer le type de cryoglobuline selon la classification de Brouet car certaines manifestations et les étiologies de ces types de cryoglobuline diffèrent. Cette classification repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies, permettant d'en définir trois types ([Annexe 2](#)) :

- L'immunoglobuline du cryoprécipité peut être purement monoclonale. On parle alors de cryoglobulinémie monoclonale pure ou cryoglobulinémie type I. Les cryoglobulines de type I sont toujours associées à des lymphoproliférations B (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, myélome, lymphome B non Hodgkinien, gammopathie monoclonale de signification clinique...).
- Les cryoglobulines peuvent être composées d'une association d'immunoglobulines formant des complexes immuns par reconnaissance du fragment constant (Fc) via une activité facteur rhumatoïde. On parle alors de cryoglobulinémies mixtes. Il existe 2 types de cryoglobulinémies mixtes : type II en cas d'association d'une immunoglobuline monoclonale (le plus souvent IgM kappa) et d'IgG polyclonales ; type III en cas d'association d'IgM polyclonales et d'IgG polyclonales. Ces cryoglobulinémies mixtes sont associées à des maladies auto-immunes (Gougerot-Sjögren, lupus), maladies infectieuses (surtout VHC) et des lymphoproliférations B. Elles peuvent également être primitives, appelées « essentielles ».

### 3.5. Diagnostic positif de vascularite cryoglobulinémique

- Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique repose sur l'association de manifestations clinico-biologiques et la présence d'une cryoglobulinémie dans le sérum des patients.
- Des critères diagnostiques internationaux ont été définis, qui recherchent des éléments d'interrogatoire, d'examen physique et des données biologiques chez des patients positifs à deux reprises et à trois mois d'intervalle pour la recherche de cryoglobulinémie. Intéressants pour les essais cliniques, ils sont peu utilisés en pratique courante ([Annexe 3](#)). De plus, une authentique vascularite cryoglobulinémique peut exister en l'absence de détection de la cryoglobuline (cf [chapitre 3.4](#)).
- 
- La biopsie cutanée peut apporter des informations précieuses.
  - o En microscopie optique :
    - en cas de cryoglobuline de type II ou III, on trouve une vascularite leucocytoclasique plus ou moins thrombosante touchant les capillaires dermiques. L'infiltrat péri-vasculaire est à prédominance de cellules mononucléées et de polynucléaires neutrophiles avec différents degrés de leucocytoclasie.
    - en cas de cryoglobulinémie de type I, on trouve une occlusion des capillaires dermiques par un matériel éosinophile coloré par le PAS, parfois associée à un infiltrat modéré péri-vasculaire (vasculopathie thrombosante sans vascularite). Ces aspects sont souvent indissociables d'autres causes de coagulopathie ou microangiopathie thrombosante.
  - o L'étude de l'immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée est d'une valeur diagnostique limitée. L'identification des dépôts vasculaires d'immunoglobulines et de complément dépend de la cause et de l'âge de la lésion. Leur absence n'élimine pas le diagnostic de vascularite. Inversement, leur présence sans lésion de vascularite histologique n'a aucune valeur diagnostique. Des dépôts vasculaires d'immunoglobulines IgG, IgM, IgA et/ou C3 sont observés dans la vascularite cryoglobulinémique.

- Les biopsies dans d'autres organes atteints par la maladie (rein, nerf périphérique...) peuvent aussi apporter des informations décisives.
  - Il existe un infiltrat inflammatoire très particulier car à prédominance lymphocytaire et monocytaire, avec peu ou pas de polynucléaires ou de macrophages.
  - Cet infiltrat cellulaire fait de lymphocytes Th1 est situé majoritairement autour des vaisseaux, engainant ceux-ci en manchon, n'altérant ou n'infiltrant que peu ou pas leur paroi ([Annexe 4](#)). Tous ces éléments, sans être spécifiques, sont très évocateurs de vascularite cryoglobulinémique et ne sont pas retrouvés dans d'autres formes de vascularites systémiques.
  - Dans 20 % des cas, on observe des lésions de vascularite nécrosante avec présence de nécrose fibrinoïde touchant plus volontiers les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires, veinules) et moyen calibre, réalisant un tableau proche de celui de la périartérite noueuse.
  - Contrairement aux vascularites associées aux ANCA qui sont pauci-immunes, l'étude en immunofluorescence montre ici la déposition granuleuse d'immunoglobulines et de complément, dont la composition correspond habituellement à celle de la cryoglobulinémie circulante. A contrario, la positivité d'IgA et de complément doit faire évoquer une vascularite à IgA (purpura rhumatoïde). D'autres pathologies comme le lupus ou les endocardites infectieuses, peuvent donner un aspect de glomérulonéphrite extracapillaire avec des dépôts, en l'absence de cryoglobuline.
  - L'histologie rénale montre dans 70 % des cas une glomérulonéphrite membranoproliférative particulière par une importante infiltration endocapillaire glomérulaire par des monocytes/macrophage CD68<sup>+</sup>, inconstamment associée à des thrombi intra-capillaires. L'immunofluorescence révèle des dépôts endo-membraneux d'IgM, d'IgG (identiques à celles du cryoprécipité) et de C3 et C1q.
  - La biopsie nerveuse (ou neuromusculaire), de façon générale, ne se justifie pas si la cryoglobuline est identifiée par les méthodes conventionnelles. A contrario, la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires ou plus rarement d'une

vascularite nécrosante sur la biopsie nerveuse ou neuromusculaire, doit faire rechercher systématiquement une cryoglobuline, dont la présence peut être démontrée dans le nerf par un examen ultrastructural.

- La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie, de la NFS, de la vitesse de sédimentation ou du taux des gammaglobulines (hypogammaglobulinémie artéfactuelle liée à la précipitation de la cryoglobuline).
- Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Elles ne sont pas secondaires à la cryoglobulinémie mais le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique virale C (beaucoup plus rarement VHB).

### 3.6. Diagnostic différentiel

- Pour les cryoglobulinémies monoclonales de type I
  - o Le diagnostic différentiel d'une cryoglobulinémie type I inclut surtout les pathologies systémiques micro-thrombotiques notamment micro-angiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome des antiphospholipides, cryofibrinogénémie ...
  - o L'aspect histologique peut être équivoque et les marqueurs biologiques aideront à faire la différence notamment le dosage de l'activité ADAMTS13, la recherche d'un anticoagulant circulant, d'anticardiolipines, de cryofibrinogène.
- Pour les cryoglobulinémies mixtes, type II ou III :
  - o Les diagnostics différentiels d'une vascularite cryoglobulinémique mixte (type II ou type III) sont les autres causes de vascularites systémiques des vaisseaux de petit et moyen calibre : vascularites à ANCA (en particulier micropolyangéite), périartérite noueuse, syndrome de Goodpasture, purpura rhumatoïde, vascularite hypocomplémentémique urticarienne ...
  - o Il peut aussi s'agir de vascularite au cours d'un syndrome de Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde ou lymphome B.

- Penser à écarter également une possible endocardite bactérienne
- La difficulté réside dans le fait qu'il existe une association entre la présence d'une cryoglobulinémie et ces pathologies.
- L'aspect histopathologique peut orienter entre une lésion tissulaire spécifique de la cryoglobulinémie ou satellite d'une autre pathologie.

### 3.7. Evaluation de la sévérité, recherche de comorbidités et approche pronostique

Un bilan initial d'extension de la maladie et une analyse de sa sévérité doivent être faits systématiquement, quel que soit le type de cryoglobulinémie. Toutefois, il existe quelques particularités en fonction du type de la cryoglobulinémie I versus II-III.

Le bilan initial d'une cryoglobulinémie comporte un examen clinique complet et certaines explorations complémentaires.

- Hémogramme,
- Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire
- Tests hépatiques : ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- CRP, fibrinogène
- TSH us
- Bilan lipidique, glycémie, calcémie, vitamine D
- Facteur rhumatoïde, C3, C4, CH50
- Anticorps antinucléaires, anti-ENA, ANCA, anti-LKM, anti-muscle lisse, anti-mitochondries
- Immunofixation des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Marqueurs virologiques VHC, VHB, VIH
- Recherche, dosage et typage des cryoglobulines
- Dans les urines : ECBU, ratio protéinurie/créatininurie, albumine/créatininurie, immunofixation des protides urinaires (cryoglobulinémie de type I)
- ECG, radio ou scanner du thorax, échographie abdominale



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

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

Pour les cryoglobulinémies mixtes, en particulier de type II, de nombreux organes vitaux peuvent être atteints comme le tube digestif (nécroses, perforations), le poumon (pneumopathies organisées, hémorragies intra-alvéolaires), le coeur (myocardite ischémiques, cardiopathies dilatées) et le système nerveux central (accidents vasculaires ischémiques). La sévérité est liée à l'intensité de la vascularite ainsi qu'aux co-morbidités associées.

- Sur le plan cutané, un simple purpura vasculaire peut évoluer dans 4 à 12,5 % des cas vers des ulcères nécrotiques. Une prise en charge précoce avec une diminution rapide du taux de cryoglobulinémie par un traitement systémique associé à des soins locaux voire des échanges plasmatiques permettent le plus souvent la cicatrisation.
- La recherche d'une atteinte rénale doit être systématique par la mesure de la pression artérielle, le dosage de la créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire, et la recherche et la quantification d'une protéinurie et d'une hématurie par l'examen cytologique des urines. La biopsie rénale permettra d'évaluer les lésions et leur pronostic.

- La neuropathie périphérique doit être dépistée par l'interrogatoire à la recherche de dysesthésie, de troubles sensitifs, d'abolition des réflexes ostéo-tendineux, en particulier achilléens, et dans les formes plus évoluées d'un déficit moteur. Un complément par électroneuromyographie pourra permettre de préciser l'étendue des lésions en cas de difficultés diagnostiques.
- L'atteinte digestive se manifeste par une atteinte ischémique avec un risque de perforation digestive. Devant une situation clinique souvent grave, c'est l'exclusion des autres causes d'ischémie digestive ou de vascularite des petits vaisseaux sur la pièce de résection chirurgicale qui devra faire rechercher une cryoglobulinémie.
- L'atteinte pulmonaire réalise un tableau d'alvéolite pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire. La révélation peut se faire par une dyspnée ou des hémoptysies. Dans les formes diffuses avec atteinte rénale, réalisant un syndrome pneumo-rénal, un tableau initial peut évoquer un syndrome de Goodpasture dont le diagnostic sera redressé par les analyses immunologiques et les biopsies.
- L'atteinte du système nerveux central reste rare, et il s'agit dans la plupart des cas de forme inaugurale sévère. Il s'agit surtout de penser au diagnostic de cryoglobulinémie devant une atteinte du système nerveux central se révélant par un déficit moteur, un coma, ou une crise d'épilepsie non expliquée pouvant faire évoquer une vascularite des petits vaisseaux cérébraux. Dans ce cadre, c'est la mise en évidence d'une cryoglobulinémie, après exclusion des autres causes d'accident vasculaire cérébral, associée à un aspect de vascularite des petits vaisseaux à l'angio-IRM qui permettra de porter le diagnostic.
- L'atteinte cardio-vasculaire sous forme de myopéricardite liée à une cryoglobulinémie est rare, rapportée dans seulement 4 % des cas. Une évaluation cardiologique intégrera un dosage du NT-proBNP, un électrocardiogramme, une échocardiographie et une IRM myocardique. Ceci est particulièrement important dans la phase pré-thérapeutique, surtout si les fortes doses de corticoïdes sont utilisées. L'atteinte vasculaire périphérique

doit également être évaluée, en particulier depuis que l'association entre hépatite C et morbidité cardio-vasculaire a été établie.

Pour les cryoglobulinémies de type I, la diversité des atteintes d'organes est moins grande, avec des atteintes essentiellement cutanées, rénales et neurologiques.

- La gravité de la maladie est surtout liée aux manifestations ischémiques sévères des extrémités (doigts, orteils, nez, oreilles), allant parfois jusqu'à la nécrose/gangrène qui peuvent nécessiter une amputation.
- De façon exceptionnelle, un syndrome d'hyperviscosité peut être constaté nécessitant la réalisation d'un ou plusieurs échanges plasmatiques.
- Le pronostic est surtout lié à la nature du clone lymphocytaire B à l'origine de la gammopathie monoclonale qui porte l'activité cryoglobuline et à l'efficacité de son traitement. Dans cette situation, l'intensité des symptômes est bien coréélée au taux de l'immunoglobuline monoclonale.

#### Facteurs pronostiques

- Au cours des vascularites mixtes cryoglobulinémiques liées au VHC :
  - o avant l'utilisation large des traitements anti-viraux, les principales causes de décès étaient les infections bactériennes (favorisées par les immunosuppresseurs), la cirrhose et ses complications, les atteintes cardiovasculaires et l'insuffisance rénale sévère. Le poids de ces facteurs de mauvais pronostic a été estimé : fibrose hépatique sévère (METAVIR  $\geq 3$ , HR 5,31), atteinte du système nerveux central (HR 2,74), atteinte rénale (HR 1,91) ou une atteinte cardiaque (HR 4,2).
  - o d'autres facteurs ont été retrouvés par certains, notamment le taux de la cryoglobuline et la profondeur de la baisse de la fraction C4 du complément.
  - o une étude plus récente a identifié comme principaux facteurs pronostiques la présence d'une atteinte pulmonaire, d'une atteinte gastro-intestinale, un débit de filtration glomérulaire  $< 60$  ml/min et un âge  $> 65$  ans avec des survies à 1, 2, 5 et 10 ans respectivement de 91 %, 89 %, 79 % et 65 %.

- Pour les vascularites cryoglobulinémiques mixtes non infectieuses :
  - o une étude rétrospective portant sur 242 patients a montré que les patients ayant une cryoglobuline de type II comparés à ceux ayant une cryoglobuline de type III avaient plus de purpura, d'atteinte rénale, d'atteinte neurologique périphérique, des taux plus élevés de cryoglobuline et des taux plus bas de C4.
- Dans les cryoglobulinémies de type I :
  - o le pronostic, très hétérogène, dépend du type de l'hémopathie sous jacente et de la sévérité de l'atteinte des organes.
  - o dans les hémopathies indolentes, le pronostic reste globalement favorable avec une survie à 5 ans et à 10 ans de 83 % et 68 %, respectivement.

### 3.8. Recherche de contre-indications au traitement

Il faudra tenir compte à la fois de la pathologie causale associée à la cryoglobulinémie et de la nécessité de diminuer rapidement le taux de cryoglobulinémie. Le traitement doit être adapté à la sévérité de la maladie, aux comorbidités et à l'état général du patient. Il sera également évalué la sévérité de l'atteinte d'organe liée à la cryoglobulinémie en particulier rénale mais également de la fonction hépatique.

- S'il s'agit d'une cryoglobulinémie mixte associée au VHC :
  - o les traitements antiviraux directs sont utilisés d'emblée. Il existe des antiviraux directs pan-génotypiques, comme l'association glecaprevir + pibrentasvir ayant montré une bonne tolérance chez l'insuffisant rénal mais à utiliser de façon prudente pour les patients avec une cirrhose Child B et une contre-indication pour les patients Child C.
  - o l'association grazoprevir + elbasvir a également une bonne tolérance rénale, mais avec une limitation au génotype 1b ou au génotype 4.
  - o bien qu'aucune étude randomisée n'ait été réalisée, les combinaisons thérapeutiques à base de sofosbuvir peuvent être utilisées chez l'insuffisant rénal ou hépatique en privilégiant les formulations pan-génotypiques.

- les traitements anti-viraux directs doivent être systématiquement introduits dès le début d'un éventuel traitement immunosuppresseur associé. De rares hépatites cholestatiques fibrosantes rapides sévères et parfois mortelles ont été décrites chez des patients avec une hépatite virale C traités par polychimiothérapie ou rituximab sans introduction conjointe d'anti-viraux directs.
- Chez les patients avec une hépatite C, en raison du contexte épidémiologique proche, une sérologie du VHB doit être réalisée car la présence d'un Ac anti-HBc, y compris sans AgHBs, justifie un traitement pré-emptif de la réactivation virale du VHB, en particulier en cas de traitement par rituximab.
- En cas de cryoglobulinémie associée à une hémopathie maligne :
  - une prise en charge hémato-oncologique spécialisée par chimiothérapie est nécessaire avec la recherche de contre-indications relatives ou une adaptation posologique prenant en compte la fonction hépatique et rénale.
- En cas d'insuffisance rénale :
  - la plupart des traitements immunosuppresseurs sont utilisables
  - le profil de tolérance du rituximab n'est pas modifié.
  - l'utilisation des agents alkylants (cyclophosphamide, bendamustine) est possible même en situation d'insuffisance rénale terminale, en ajustant les doses.
- Pour les cryoglobulinémies monoclonales de type I :
  - on recherchera une contre indication aux traitements anti-plasmocytaires (Imids, inhibiteurs du protéasome) ou anti-lymphoplasmocytaires (rituximab, alkylant, inhibiteur de BTK).
- Concernant le Rituximab :
  - le risque infectieux sera précisé par des évaluations sérologiques préalables et pris en compte dans le suivi ultérieur du patient.

- Pour les glucocorticoïdes :
  - o les effets secondaires habituels seront prévenus, notamment le diabète, le risque infectieux (vaccinations) et l'ostéoporose.

### 3.9. Annonce du diagnostic et information du patient

Le diagnostic doit être clairement explicité au malade pour favoriser son confort et son adhésion au plan de soin.

En dehors des cryoglobulinémies d'origine infectieuse (notamment virales), l'origine est une maladie chronique, qu'elle soit systémique auto-immune, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire. Il faut expliquer que les manifestations surviennent par poussées qui sont contrôlées par les traitements, avec la nécessité d'une surveillance clinico biologique entre les poussées.

Il est essentiel d'expliquer au patient les mécanismes qui sous-tendent les manifestations de la maladie. Pour les cryoglobulinémies de type I, les manifestations cutanées sont favorisées par le froid ou les variations de température, et sont le plus souvent provoquées par la précipitation d'immunoglobulines qui forment des « bouchons » obstruant les capillaires et les vaisseaux. Pour les cryoglobulinémies mixtes (type II et type III), les manifestations sont favorisées par la station debout prolongée ou l'activité physique, et sont liées aux dépôts de complexes immuns dans les vaisseaux entraînant une inflammation de sa paroi et donc une vascularite.

Le patient doit être informé, selon la gravité des symptômes, de la possibilité d'une simple surveillance, d'un traitement des poussées et/ou d'un traitement de fond de type immunosuppresseur ou chimiothérapie.

Le patient est averti qu'en cas de survenue de complications menaçant le pronostic vital ou les organes vitaux, un traitement doit être initié en urgence.

En cas d'atteinte rénale, le patient doit savoir que les nouveaux antiviraux de dernière génération dirigés contre le virus de l'hépatite C mais aussi l'utilisation de rituximab ont significativement amélioré le pronostic rénal des patients atteints de vascularite

cryoglobulinémique. L'évolution rénale des cryoglobulinémies de type I est également le plus souvent favorable avec l'utilisation de traitements ciblant le clone B sous-jacent. On peut observer une amélioration de la fonction rénale et une disparition des anomalies du sédiment urinaire si le diagnostic est fait précocement avant l'installation d'une fibrose interstitielle rénale. Dans les formes sévères, il est toutefois nécessaire d'informer le patient sur le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale même si le recours à la dialyse chronique est rare.

Le patient peut également disposer des informations auprès de l'équipe multidisciplinaire qui le prend en charge et auprès des centres de référence et centres de compétence.

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1. Objectifs

L'objectif du traitement est la baisse rapide du taux de cryoglobulinémie en agissant de manière combinée sur la maladie causale (à l'origine de la production de la cryoglobuline) et sur la clairance de la cryoglobuline (épuration).

À court terme :

- Permettre le confort quotidien,
- Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital,
- Dépister les atteintes potentiellement graves.

À moyen terme :

- S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment rénales, neurologiques et digestives,
- Prévenir les poussées,
- Prévenir les manifestations thrombotiques,
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle,
- Préserver l'intégrité des organes vitaux et contrôler la survenue des poussées,
- Prévenir les atteintes ischémiques entraînant nécrose, gangrène et parfois amputation,
- Prévenir les complications sévères liées aux vascularites rénales, du système nerveux central et du tube digestif,
- Prévenir les complications infectieuses liées au traitement immunosuppresseur ou à la chimiothérapie,
- Assurer le maintien des activités socio-professionnelles du patient.

À long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie,
- Limiter les effets délétères différés du traitement immunosuppresseur ou de la chimiothérapie.



## 4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le traitement est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans les cryoglobulinémies, le plus souvent un interniste, un dermatologue, un hématologue, un rhumatologue ou un néphrologue, et par le médecin généraliste qui optimisera la coordination des soins proposés.
- D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans la prise en charge des patients : neurologue, médecin vasculaire...
- Le rôle du médecin généraliste est essentiel dans l'évaluation du patient en première intention, dans le repérage des symptômes évocateurs et des premières anomalies biologiques devant faire adresser le patient dans un centre expert, ainsi que dans l'accompagnement du traitement et du suivi ainsi que des mesures préventives.
- D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social...

## 4.3. Prise en charge thérapeutique

### 4.3.1. Mesures générales

- La corticothérapie et les immunosuppresseurs, très utilisés dans le traitement des cryoglobulinémies, augmentent le risque infectieux et peuvent faire émerger des infections latentes qu'il convient de prévenir par la vaccination ou des traitements anti-infectieux prophylactiques.
- Vaccins :
  - o Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués pour lesquels existe une contre indication théorique à l'administration sous immunosuppresseurs .
  - o Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur, la

vaccination annuelle contre la grippe et la vaccination contre les infections à pneumocoque.

- La vaccination contre les infections à pneumocoques doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).
  - On ajoutera chez l'adolescente et même dès 9 ans, la vaccination contre le papillomavirus.
  - Les vaccins vivants atténués sont théoriquement contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive. Toutefois en contexte épidémique une discussion au cas par cas est recommandée notamment pour des vaccins vivants très atténués comme le vaccin anti-varicelle ou rougeole chez les patients sans immunité protectrice. En effet, ces vaccins ont été associés à des complications sévères dans certains déficits immunitaires primitifs mais pas chez des patients dont le seul facteur de risque est un traitement immunosuppresseur peu intensif, une biothérapie et/ou une corticothérapie modérée.
  - Pour la prévention des infections à SARS-COV2, il faut privilégier des vaccins à ARNmessenger.
- Pour la tuberculose : un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, une intradermo-réaction à la tuberculine  $\geq 10$  mm en l'absence de vaccination par le BCG ou un test Quantiféron® positif doivent faire discuter une prophylaxie antituberculeuse parallèlement à l'instauration de la corticothérapie. En cas de prescription de rifampicine, les doses de corticoïdes doivent être majorées d'environ 30 % pour contrebalancer l'effet d'induction enzymatique hépatique de la rifampicine.
- L'anguillulose d'hyper-infestation ou anguillulose maligne doit être prévenue par un traitement antiparasitaire éradicateur avant l'introduction de la corticothérapie chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe).

- La prévention des effets métaboliques liés à une corticothérapie prescrite au long cours représente un volet majeur de l'accompagnement thérapeutique.
  - Les diabètes cortico-induits sont fréquents dans une population âgée et doivent être dépistés dès l'initiation de la corticothérapie. L'intervention d'un(e) diététicien(ne) doit être proposée systématiquement pour la mise en place d'un régime alimentaire adapté en termes d'apports glucidiques et protéiques, mais aussi pour prévenir la prise de poids ou la rétention hydrosodée (conseils sur les apports caloriques et sodés).
  - Pour la prévention de la myopathie cortisonique, il est conseillé aux patients de pratiquer une activité physique régulière (marche rapide 30 à 45 minutes par jour), et des séances de kinésithérapie de renforcement musculaire en cas d'amyotrophie avérée.
  
- L'importance de la prévention de l'ostéoporose cortisonique est souvent sous-estimée. Son objectif est de limiter le risque de fracture chez les patients recevant une corticothérapie au long cours ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois). Des recommandations françaises ont été émises ; elles envisagent le cas des femmes non ménopausées et des hommes de moins de 50 ans (la conduite à tenir en prévention de l'ostéoporose cortisonique est moins évidente que pour une population plus âgée) :
  - La réalisation d'une densitométrie osseuse est recommandée pour les patients débutant une corticothérapie prolongée ou chez ceux recevant une corticothérapie depuis plus de 3 mois sans densitométrie osseuse initiale.
  - Le dépistage de fractures infracliniques par des radiographies du rachis doit être réalisé en cas de perte de taille  $\geq 4$  cm par rapport à la taille à l'âge de 20 ans, ou de perte de taille  $\geq 2$  cm au cours du suivi, ou de douleurs rachidiennes, ou chez l'enfant.
  - L'utilisation du score FRAX® (détermination du risque fracturaire à 10 ans) n'est pas validée chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans.
  - La mesure des marqueurs de remodelage osseux n'a pas d'intérêt.
  - Prescrire la dose minimale efficace de corticoïdes.

- Encourager des apports suffisants quotidiens en calcium, de préférence via l'alimentation.
  - Mesure du taux de 25-OH-vitamine D (à maintenir > 30 ng/mL).
  - Encourager l'activité physique.
  - Encourager le sevrage tabagique.
  - Éviter une consommation excessive d'alcool.
- 
- Le recours à l'avis d'un psychiatre peut être utile pour les patients aux antécédents psychiatriques afin d'évaluer le risque de décompensation psychiatrique sous traitement corticoïde.
  
  - La tension artérielle doit faire l'objet d'un contrôle selon les recommandations en vigueur.
  
  - Le tabagisme est un facteur de risque de complication vasculaire et l'arrêt du tabac s'impose chez tous les patients.

#### 4.3.2. Démarche thérapeutique ([Annexe 5](#))

##### 4.3.2.1. Cryoglobulinémies type I

Principes généraux :

- Le traitement des cryoglobulines symptomatiques de type I repose avant tout sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente.
- Une éviction du froid est toujours recommandée en raison de son rôle aggravant sur les manifestations de la cryoglobulinémie.
- Certaines atteintes sévères rénales, les ulcères nécrotiques extensifs de jambes ou les nécroses des extrémités justifient d'un traitement par échanges plasmatiques.
- Chez les patients avec peu de symptômes et un clone B sous-jacent de bas grade, une surveillance seule est recommandée avec en particulier un suivi de la fonction rénale (protéinurie et recherche d'hématurie), car une atteinte rénale peut survenir à distance.
- Dans tous les cas, la diminution de l'immunoglobuline monoclonale est associée à la régression des symptômes. Bien que la disparition complète de l'immunoglobuline monoclonale ne soit pas nécessaire pour la disparition des symptômes, l'objectif est d'obtenir sa diminution la plus profonde, témoignant du contrôle du clone B.

Le traitement dépend de l'intensité des symptômes, de la nature plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire du clone sécrétant l'immunoglobuline monoclonale, et de l'hémopathie lymphoïde sous-jacente [(GMSI alors appelée GMSC) indolente, myélome multiple ou maladie de Waldenström].

- Chez les patients pauci-symptomatiques, avec un clone non évolutif et sans critère hématologique de traitement : simples mesures de protection des extrémités vis à vis du froid associées à une surveillance régulière.
- Chez les patients symptomatiques ou avec atteinte rénale progressive : le traitement doit être adapté au clone B sous-jacent.
  - Si le clone est plasmocytaire (le plus souvent d'isotype IgG ou IgA) :
    - le traitement repose sur l'utilisation de médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple, associant un inhibiteur du protéasome (surtout en cas d'insuffisance rénale) comme le Bortezomib, un immunomodulateur (Imid) comme le lénalidomide (en cas de neuropathie), et/ou des agents alkylants associés à la dexaméthasone hebdomadaire à fortes doses.
    - parmi la classe des immunomodulateurs, le lenalidomide nécessite une adaptation posologique à la fonction rénale contrairement aux thalidomide et pomalidomide.
    - chez certains patients très sélectionnés, réfractaires aux traitements de première ligne, avec forte masse tumorale, l'utilisation de melphalan à haute dose (posologie adaptée à la fonction rénale) suivie d'une autogreffe de cellules souches peut se discuter.
    - l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) est en cours d'évaluation.
    - le Rituximab n'a pas d'indication ici.
    - Si le clone est lymphoplasmocytaire (le plus souvent isotype IgM) :
      - le traitement repose sur l'association Rituximab-agents alkylants
      - ou Rituximab-inhibiteur du protéasome,
      - ou Rituximab-inhibiteurs de la BTK.
    - Si le clone est une leucémie lymphoïde chronique ou un autre lymphome B :

- le traitement sera adapté aux caractéristiques hématologiques
- Initiation et durée du traitement :
  - en absence d'une forte masse tumorale (GMSC), la première phase du traitement comprend environ 6 cures mensuelles.
  - un traitement d'urgence peut être nécessaire en cas d'atteinte viscérale sévère et/ou nécrose cutanée extensive. Il comporte des échanges plasmatiques associés à des bolus de corticoïdes et un début de chimiothérapie précoce, dans le but de diminuer de façon importante et rapide le taux de l'immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante.
  - Chez les patients symptomatiques, le traitement spécifique du clone est indiqué en cas d'atteinte d'organe aiguë ou récurrente avec retentissement fonctionnel. Ce traitement doit être initié après discussion en RCP auprès d'un centre expert (centre de référence ou centre de compétence).

#### 4.3.2.2. Cryoglobulinémies mixtes

##### 4.3.2.2.1. Vascularites cryoglobulinémiques mixtes associées au virus de l'hépatite C ([Annexe 6](#))

- La connaissance du lien éventuel entre la vascularite cryoglobulinémique et le VHC est primordiale pour guider la prise en charge thérapeutique.
- Le traitement est également conditionné par la sévérité des atteintes d'organes et par la mise en évidence d'un syndrome lymphoprolifératif sous-jacent.
- En fonction de la sévérité des atteintes :
  - en cas d'atteinte viscérale modérée : les traitements antiviraux directs sans interféron peuvent être utilisés seuls.
  - dans les formes plus sévères : le rituximab, avec ou sans échanges plasmatiques, est associé aux antiviraux directs. Les corticoïdes, par leur rapidité d'action sur les symptômes de vascularite, n'ont une place que dans les formes sévères notamment dans les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques. Leur utilisation doit être limitée dans le temps pour prévenir le risque de complications en particulier infectieuses.

- chez les patients sans réplication virale C détectable (virémie VHC négative) : le traitement de choix en situation d'atteinte rénale ou d'atteinte multiviscérale est le rituximab.
  - l'administration de rituximab peut parfois être associée à une augmentation brutale de la cryoglobulinémie (effet « *flare* ») avec risque d'aggravation des lésions de vascularite ou apparition d'un syndrome d'hyperviscosité. Ce risque peut être réduit par l'utilisation préalable d'échanges plasmatiques.
- L'obtention d'une réponse virologique soutenue (virémie VHC négative 3 mois après la fin des traitements antiviraux) est associée à un taux significativement plus élevé de réponse clinique complète de la vascularite cryoglobulinémique. Dans les années 2000, un traitement antiviral associant interféron alpha pégylé et ribavirine pendant douze mois permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue chez 50 à 60 % des patients. Les rechutes virologiques survenaient chez 40 à 50 % des patients et étaient généralement associées à une rechute de la vascularite. Puis, l'utilisation de l'association interféron alpha pégylé, ribavirine et un antiviral à action directe (inhibiteur de la protéase NS3/5A, bocéprévir ou télaprévir) a permis d'améliorer les taux de réponse virologique soutenue. Cependant, ces associations devaient être administrées pendant une longue période (48 semaines), uniquement en cas de VHC de génotype 1, et étaient associées à des événements indésirables sévères chez la moitié des patients.
- Au début des années 2010, la révolution thérapeutique est venue du développement de combinaisons d'antiviraux d'action directe (DAA) en prise orale.
- Ces nouveaux DAA oraux ont permis de raccourcir les durées de traitement (8 à 12 semaines), sans utiliser l'interféron alpha et généralement sans ribavirine, avec une activité antivirale sur tous les génotypes du VHC (pan-génotypique), permettant d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue chez plus de 95 % des patients, avec une très bonne tolérance.
  - Ces DAA entraînent une rémission complète ou partielle des manifestations de vascularite cryoglobulinémique chez 70 à 90 % des patients et des taux de réponse virale élevés et soutenus chez plus de 95 % des patients.

- La persistance de symptômes neurologiques tels que douleur neuropathique et paresthésie peut fluctuer et mettre plus de temps à disparaître.
  - En cas d'atteinte rénale, les taux de créatinine peuvent rester élevés et une protéinurie modérée peut persister.
  - Le taux de la cryoglobuline diminue généralement en quelques mois après l'arrêt des antiviraux à action directe. Cependant, à long terme, la clairance complète de la cryoglobuline n'est rapportée que dans 29 à 66% des cas. Ceci témoigne de la persistance d'un clone de lymphocytes B chez certains patients, dont le suivi à long terme est important pour surveiller l'apparition d'un lymphome B.
- La prise en charge peut inclure une combinaison d'agents antiviraux directs avec soit des plasmaphérèses (pour éliminer la cryoglobuline), soit du rituximab (pour éliminer les cellules B productrices de cryoglobuline), ou les deux. Le traitement doit être individualisé en fonction de la sévérité de la vascularite cryoglobulinémique.
- Les patients présentant des manifestations légères à modérées (arthralgie, fatigue et purpura cutané) sont traités seulement avec des DAA.
  - Pour les cas plus graves (glomérulonéphrite, neuropathie sévère, nécroses cutanées sévères, ou vascularite multi-systémique) : le rituximab doit être administré, avec plasmaphérèse si nécessaire, et toujours associé aux DAA. Le rituximab (schéma 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine, 4 semaines consécutives) a montré une efficacité supérieure comparé aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ou un placebo. L'ajout de rituximab à la combinaison Peg-IFN plus ribavirine, dans des études plus anciennes, permettait de réduire le délai d'obtention de la rémission clinique, d'améliorer le taux de réponse rénale et d'augmenter les taux de clairance de la cryoglobuline.
  - Les glucocorticoïdes à faible dose peuvent permettre de contrôler les symptômes inflammatoires mineurs.
  - Les immunosuppresseurs conventionnels (cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate...) ne doivent être administrés que dans les cas réfractaires (qui sont fréquemment associés à un lymphome sous-jacent de bas grade).



- Les plasmaphérèses sont indiquées dans les formes réfractaires et/ou dans les atteintes viscérales graves (glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite digestive, mono-neuropathie multiple sévère ou myocardite) ou cutanées sévères (ulcères extensifs, ischémies distales...).
- Les perfusions intraveineuses de méthylprednisolone et les immunosuppresseurs conventionnels (cyclophosphamide notamment) doivent être envisagés uniquement dans ces formes très sévères et/ou réfractaires.

Lors de l'utilisation du rituximab, ou chez des patients devant recevoir une chimiothérapie, il existe un risque d'hépatite cholestatique fibrosante ; ceci nécessite l'introduction simultanée d'un traitement par DAA.

Il est indispensable de prévenir le risque de réactivation du VHB en cas d'utilisation du rituximab, en associant un traitement pré-emptif du VHB si Ac HBc positif.

L'élimination du VHC par les DAA est associée à une amélioration significative de la survie globale ou sans récurrence en cas de lymphome B de la zone marginale ou à grande cellule.

#### 4.3.2.2.2. Vascularites cryoglobulinémiques mixtes non associées au virus de l'hépatite C ([Annexe 5](#))

- Pour les cryoglobulinémies mixtes symptomatiques non liées au VHC, le traitement est adapté aux symptômes et aux atteintes d'organe ainsi qu'à la cause de la cryoglobuline.
- Au cours des maladies auto-immunes, notamment syndrome de Sjögren ou lupus :
  - pour certaines formes pauci-symptomatiques et avec atteintes limitées à la peau ou aux articulations, la colchicine, la disulone voire l'hydroxychloroquine peuvent avoir un effet intéressant.
  - Dans les formes avec atteintes plus sévères (nécroses cutanées, neuropathie, atteinte rénale ...), le rituximab (schéma 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine, 4 semaines consécutives) représente le traitement de première ligne en association avec les corticoïdes. En cas d'immunisation contre le rituximab, d'autres anti-CD20

comme l'obinituzumab ou l'ofatumumab (non disponible en France) peuvent être utilisés.

- En cas d'infection :
  - o le traitement anti-infectieux est requis.
  - o Il peut être complété dans les formes modérées par l'utilisation de la colchicine, la disulone voire l'hydroxychloroquine.
  - o dans les formes les plus sévères, les échanges plasmatiques peuvent être envisagés.
  
- En cas de formes réfractaires ou rapidement récidivantes plusieurs options peuvent être proposées, après discussion avec un centre de référence ou de compétence :
  - o le rituximab en traitement d'entretien (500 mg/6 mois)
  - o le cyclophosphamide (en perfusion mensuelle)
  - o l'association rituximab plus bélimumab
  - o l'association rituximab plus cyclophosphamide.
  
- En cas de cryoglobulinémie mixte en rapport avec une prolifération lymphoïde ou plasmocytaire, le traitement sera adapté à la nature du clone (selon un schéma proche de celui utilisé dans les cryoglobulinémies de type I):
  - o Si le clone est plasmocytaire (le plus souvent IgG), le traitement repose sur l'utilisation de médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple, associant un inhibiteur du protéasome (surtout en cas d'insuffisance rénale) comme le Bortezomib, un immunomodulateur (Imids) comme le lénalidomide (en cas de neuropathie), et/ou des agents alkylants avec la dexaméthasone à forte dose hebdomadaire. Le Rituximab n'a pas d'indication dans ce cas.
  - o Si le clone est lymphoplasmocytaire (le plus souvent IgM), le traitement repose sur l'association Rituximab-agents alkylants ou Rituximab-inhibiteur du protéasome.
  - o Chez les patients avec une hémopathie B sous-jacente symptomatique (maladie de Waldenström ou lymphome B), l'utilisation d'une chimiothérapie adaptée au

clone est recommandée (rituximab, autres anti-CD20 dont l'obinutuzumab, les inhibiteurs de BTK, les anti-Bcl2, cyclophosphamide, bendamustine, fludarabine...).

#### 4.3.3. Autres mesures thérapeutiques

- La réalisation d'échanges plasmatiques est recommandée lorsqu'il existe un syndrome d'hyperviscosité (qui peut survenir si le taux de cryoglobuline est très élevé), une atteinte rénale sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive (avec présence massive de thrombi sur la biopsie rénale), ou des nécroses ischémiques extensives.
- Les mesures symptomatiques sont importantes : traitement de l'hypertension artérielle en privilégiant la classe des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARAI) qui ont une action anti-protéinurique et néphroprotectrice supérieure aux autres anti-hypertenseurs ; correction des signes de surcharge hydrosodée (régime sans sel, diurétiques de l'anse).
- Les stratégies de prophylaxies infectieuses seront à adapter aux traitements et à la présence d'une hypogammaglobulinémie.
- Les soins cutanés des nécroses et des ulcérations peuvent nécessiter des soins quotidiens.
- Les patients présentant une cryoglobulinémie symptomatique peuvent bénéficier de l'ALD 21 dont l'intitulé « Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie » doit être interprété. L'esprit des dispositions du décret de limiter le bénéfice de l'exonération du ticket modérateur aux malades atteints de vascularite comportant des manifestations ou symptômes extra-cutanés et aux malades atteints de vascularite cutanée dont l'évolution est marquée par des rechutes multiples et des lésions tissulaires importantes justifiant des traitements locaux répétés et importants entre parfaitement dans le cadre des manifestations associées aux cryoglobulinémies.

- En raison des difficultés diagnostiques, la preuve histologique ne doit pas être exigée, certains malades étant traités sur un faisceau convergent d'arguments cliniques (dont les principaux, diversement associés, sont fièvre, altération de l'état général, amaigrissement, myalgies, arthralgies, arthrites, purpura infiltré, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, HTA sévère...), biologiques (syndrome inflammatoire, insuffisance rénale, présence dans le sérum de cryoglobuline, baisse du C4...).

#### 4.3.4. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

- L'éducation thérapeutique dépend du type de cryoglobulinémie et des pathologies causales. Ainsi, les programmes d'éducation thérapeutiques sont propres à chaque groupe de pathologie à l'origine de la cryoglobuline.
- Le patient sera encouragé à identifier et éviter les facteurs déclenchant des poussées : pour les cryoglobulinémies mixtes, marche ou station debout prolongées ; pour les cryoglobulinémies monoclonales pures, exposition au froid ou aux variations thermiques brusques.
- Une protection vestimentaire adaptée contre le froid est impérative dans les formes monoclonales à évolution nécrotique. Souvent une baisse rapide de la température déclenche les poussées, sans même que la température soit très basse (expliquant les poussées souvent importantes en automne).
- Le port d'une compression veineuse, après bilan angéiologique, est souhaitable dans les cryoglobulinémies non monoclonales.
- En situation d'insuffisance rénale chronique, l'éducation thérapeutique portera sur certains points spécifiques :
  - o signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation urgente : prise de poids avec majoration brutale des œdèmes des membres inférieurs, modification de la couleur des urines (aspect coca-cola), déséquilibre de la pression artérielle, diminution de la quantité d'urine.

- profil évolutif de la glomérulonéphrite cryoglobulinémique avec risque de rechutes plus ou moins bruyantes.
- planification du suivi néphrologique qui sera adapté à la gravité de l'atteinte rénale et aux traitements reçus.

#### 4.3.5. Recours aux associations de patients

- Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement.
- Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, le centre de compétence, la filière, les sites Internet institutionnels et Orphanet.
- Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

## 5. Suivi

Des consultations et examens systématiques sont nécessaires. Des consultations supplémentaires auprès de médecins hospitaliers, libéraux et/ou du médecin traitant doivent être réalisées en cas d'aggravation de la maladie, de complications ou d'effets indésirables liés aux traitements.

### 5.1. Objectifs

- S'assurer du bon contrôle de l'activité de la maladie ;
- Dépister le plus précocement possible les signes de rechute, notamment pour prévenir la dégradation de la fonction rénale ;
- S'assurer de l'observance et de la décroissance du traitement chez les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée ;
- Vérifier la tolérance des traitements ;
- Dépister les complications précoces et tardives de la maladie ou des traitements ;
- Dépister les complications infectieuses et les complications au long cours ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

Le suivi sera adapté au tableau initial et aux atteintes d'organes.

- Par exemple, en cas d'atteinte rénale initiale, le suivi néphrologique est indispensable.
- En cas d'hépatite virale C, en particulier si la fibrose hépatique initiale est sévère (Metavir F3 ou F4), il sera réalisé chaque année un dépistage des complications hépatiques. Une réduction des comorbidités susceptibles d'aggraver la fibrose hépatique comme le syndrome dysmétabolique ou la consommation d'alcool sera mise en place.
- Le risque propre à certaines étiologies (VHC, VHB, Gougerot-Sjogren, lupus) sera également pris en compte pour le risque ultérieur de développement de lymphome B.
- Une attention particulière sera portée au dépistage du carcinome hépatocellulaire en cas de fibrose hépatique initiale ou de comorbidités hépatiques.

Les complications des traitements utilisés à base de corticoïdes ou de rituximab nécessiteront également un suivi spécifique pour le risque infectieux ou d'ostéoporose ou la mise à jour des vaccinations.

## 5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire, intégrant le médecin traitant et les spécialistes hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

S'agissant d'une maladie systémique, la coordination de l'ensemble du tableau se fera par un médecin interniste, rhumatologue ou hématologue, en collaboration avec les spécialistes d'organe. En particulier le néphrologue, s'il existe une atteinte rénale, le neurologue, s'il existe une polyneuropathie ou une atteinte neurologique centrale, et l'hépto-gastroentérologue en cas d'hépatite virale.

La prise en charge des malades atteints de cryoglobulinémies se fait en coordination avec le médecin traitant et comprend :

- du fait du caractère systémique des manifestations, consultations avec des spécialistes (interniste, immunologiste, hématologue, dermatologue, néphrologue).
- d'autres spécialistes peuvent être consultés à la demande du médecin traitant ou du médecin spécialiste référent.
- des consultations auprès du médecin traitant.
- une prise en charge avec un psychologue, diététicien, assistante sociale au besoin.
- en situation d'insuffisance rénale, le recours à une diététicienne est nécessaire : limiter les apports en sel, régime pauvre en potassium en situation d'hyperkaliémie.
- l'implication des centres de référence et de compétence.

Le rôle du médecin généraliste est essentiel dans le repérage des premières manifestations et l'évaluation du patient en première intention.

D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social...

### 5.3. Rythme et contenu des consultations

L'activité de la maladie n'est pas facile à mesurer au cours d'une cryoglobulinémie. Ceci est notamment dû au profil évolutif des cryoglobulinémies qui ont une évolution chronique, avec des symptômes articulaires et cutanés permanents ou récurrents. Cette symptomatologie peut être entrecoupée d'événements majeurs comme l'apparition d'une glomérulonéphrite, une neuropathie, ou une nécrose cutanée.

Les consultations doivent prendre en compte la sévérité de l'atteinte initiale et des organes atteints. Une prise en charge spécifique en collaboration avec chaque médecin spécialiste sera mise en place en fonction de l'atteinte d'organe initiale.

Du point de vue clinique :

- L'interrogatoire doit être orienté vers la recherche de symptômes, principalement sensitifs, évocateurs d'une neuropathie périphérique. Un examen neurologique recherchant une hypoesthésie, un déficit moteur distal, une aréflexie achilléenne notamment.
- Un examen clinique complet est indiqué : prise de la pression artérielle (HTA ?), auscultation pulmonaire (crépitant dans le cadre d'une pneumopathie interstitielle ?), recherche de signes de neuropathie (mononeuropathie ?), de manifestations articulaires, palpation thyroïdienne (nodule ?), lésions cutanées (ulcères ? purpura ?), syndrome sec, adéno- et/ou hépatosplénomégalie...
- Un purpura stellaire à évolution nécrotique impose souvent une hospitalisation ou au minimum des contrôles cliniques réguliers, adaptés à l'évolution ; la surveillance cutanée sera faite jusqu'à cicatrisation des lésions.
- En cas de troubles cognitifs, un bilan neuropsychologique peut être pratiqué pour authentifier ces troubles et les quantifier pour le suivi.



- La protéinurie et hématurie par bandelette seront systématiquement évaluées à chaque consultation.

Un bilan biologique, à trois mois, six mois, puis chaque année pendant 5 ans sera réalisé avec une mesure :

- Du taux de cryoglobulinémie : pour s'assurer qu'il baisse, voire que celle-ci disparaît.
- Du taux du C4 (bas initialement et qui doit se normaliser) et du facteur rhumatoïde.
- De la créatininémie (pour estimation du débit de filtration glomérulaire) et du rapport protéinurie/créatininurie, recherche d'une hématurie à l'ECBU.
- Du syndrome inflammatoire biologique, comme une élévation de la protéine C réactive (CRP) ; toutefois insuffisamment sensible pour pouvoir être en corrélation à une éventuelle activité à bas bruit.
- En cas d'immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), une électrophorèse des protéides sériques avec mesure de l'immunoglobuline monoclonale (réalisée sur un sérum maintenu à 37°C jusqu'à la réalisation de l'examen car l'immunoglobuline monoclonale précipite souvent rapidement et son taux est sous-estimé). Pour cela il est important que le médecin prescripteur informe le laboratoire de la nature de la demande afin que celui-ci garantisse la gestion optimale pré-analytique et analytique du prélèvement.
- Calcémie et hémogramme-plaquettes seront réalisés pour dépister une éventuelle évolution lymphomateuse d'apparition parfois retardée.

La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la cryoglobulinémie.

- Dans les formes graves, les patients sont revus de manière mensuelle au début. Une fois la rémission obtenue, un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est recommandé.
- Une consultation annuelle peut suffire quand la cryoglobulinémie est quiescente.

En cas d'atteinte rénale, la fréquence des évaluations néphrologiques doit être adaptée à la sévérité et au profil évolutif de la maladie :

- Au minimum mensuelle en situation d'atteinte rénale grave
- Au minimum trimestrielle en situation d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 ml/min)

- Tous les 6 mois voire tous les ans en période de quiescence.
- Une attention particulière doit être portée au suivi de la pression artérielle, du poids et des signes de surcharge hydrosodée.

En cas d'atteinte hépatique initiale sévère (Metavir F3 ou F4) au cours des hépatites virales, un suivi spécifique sera réalisé selon les recommandations habituelles avec :

- évaluation de la fonction hépatique annuelle pour les patients Child A, tous les six mois pour les patients Child B, et tous les trois mois pour les patients Child C
- une échographie hépatique de dépistage précoce des tumeurs hépatiques de l'hépatocarcinome et cholangio-carcinome tous les six mois,
- une évaluation du risque d'hypertension portale par élastographie (Fibroscan) et mesure du taux de plaquettes une fois par an selon les critères de Baveno (sachant que la réalisation de ces tests n'est pas recommandée après guérison virologique mais peut aider à identifier les patients dont la situation hépatique s'aggrave) ;
- contrôle annuel de la cryoglobulinémie après la guérison de l'infection virale C par un traitement antiviral oral. Avec les antiviraux directs oraux, environ 50 % des patients cryoglobulinémiques infectés par le VHC ont une cryoglobulinémie indétectable 12 mois après la fin du traitement. La persistance de la cryoglobulinémie après guérison virologique témoigne d'une sélection clonale de lymphocytes B qui justifie le maintien d'une surveillance annuelle jusqu'à disparition de la cryoglobulinémie. Cette surveillance inclura la numération formule sanguine (une lymphocytose croissante devra être un élément d'alerte pour cette sélection clonale), et une échographie abdominale pour surveiller la structure du foie et l'absence d'apparition d'adénopathies significatives.
- quelques patients infectés par le VHC et sans cryoglobulinémie initiale, traités efficacement par les antiviraux oraux, peuvent développer après la guérison virologique une cryoglobulinémie détectable avec une symptomatologie associée (asthénie, douleurs musculo-tendineuses ou articulaires...). Beaucoup de ces patients ont développé un lymphome indolent.

L'appréciation d'un retentissement sur la qualité de vie est essentielle pour pouvoir juger de la nécessité de faire des ajustements thérapeutiques.

## 5.4. Examens complémentaires

Les examens complémentaires dépendent du contexte clinique.

- Lorsque le diagnostic n'est pas encore établi, il conviendra de faire le bilan causal du signe d'appel : un phénomène de Raynaud, une vascularite leucocytoclasique, un purpura à évolution thrombosante... qui permettra d'établir le diagnostic.
- Le bilan initial dépend du type de cryoglobulinémie, en particulier la recherche d'une hémopathie sous-jacente devra être poussée s'il existe un composant monoclonal et pourra inclure un myélogramme, une biopsie ostéomédullaire et un scanner TAP. Il faudra chercher une cause infectieuse, auto-immune, et/ou un syndrome lymphoprolifératif.

Les examens complémentaires régulièrement pratiqués incluent :

- recherche de protéinurie par bandelette urinaire ou sur échantillon, complétée si positive d'une évaluation quantitative précise (rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24h).
- recherche d'une hématurie par bandelette urinaire ou ECBU (le compte d'Addis n'a pas d'utilité).
- créatininémie et estimation du DFG.
- albuminémie, si présence d'une protéinurie.
- dosage des fractions C3 et C4 du complément.
- évaluation cardiologique annuelle puisque la principale cause de mortalité chez les patients avec glomérulonéphrite cryoglobulinémique est d'origine cardio-vasculaire.
- fond d'œil au cas par cas.

**Tableau 1 : Le bilan de suivi d'une cryoglobulinémie intègre un examen clinique complet et certaines explorations**

<b>Examens systématiques</b>	
Hémogramme, créatininémie et DFG estimé, tests hépatiques	
CRP	
Facteurs rhumatoïdes, C3, C4, CH50	
Electrophorèse des protéines sériques	
Recherche, dosage et typage des cryoglobulinémies	
Bilan lipidique, glycémie	
ECBU, albuminémie/créatininémie	
Albuminémie présence d'une protéinurie	
<b>Examens à discuter au cas par cas</b>	
GMSI	Hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, créatininémie, calcémie, dont le rythme sera fonction du taux de l'immunoglobuline monoclonale (pic) (1/an si < 15 g/L, 2/an si < 30 g/L, et tous les 3 mois si > 30 g/L), LDH
Glomérulonéphrite	Bilan rénal sang et urines, biopsie rénale ; évaluation cardiologique annuelle si DFG < 60 mL/min
Nodule thyroïdien	Bilan hormonal, Ac anti-thyroïde, échographie et cyto-ponction
Ulcères de jambe	Echodoppler artériel et veineux des membres inférieurs
Fibrose hépatique sévère (Métavir F3/F4)	Echographie hépatique, alpha foeto-protéine

## 6. Cryoglobulinémie de l'enfant

Les deux types de cryoglobulines vues chez l'enfant sont soit de type II (mixtes, avec une IgM à activité facteur rhumatoïde), soit de type III (IgM et IgG polyclonales).

### 6.1. Epidémiologie

Les observations de cryoglobulinémies chez l'enfant sont exceptionnelles. A part quelques cas rapportés, la plus importante cohorte de patients inclue 18 enfants, avec une prédominance féminine importante (F/G 2,6), un âge de début autour de 7 ans ( $6.69 \pm 3.08$ ), et un délai de reconnaissance du diagnostic d'environ 7 mois.

### 6.2. Etiologies

- Les cryoglobulinémies de l'enfant sont essentiellement primitives (environ 70 % des cas).
- Les cause virales (EBV, parvovirus et VHB) et auto-immunes (lupus, sclérodermie) représentent respectivement 17 % des cas.
- D'autres maladies ont été associées avec des cryoglobulines comme le syndrome de Di George, la thalassémie, la drépanocytose et le purpura rhumatoïde.
- Un cas de transmission transplacentaire a été rapporté et un cas après un traumatisme rénal.
- Les associations avec des hémopathies malignes (lymphomes, leucémies) ne sont pas rapportées.
- Les cryofibrinogénémies peuvent donner des signes cliniques très proches et sont associées à des infections peu ou pas rapportées chez l'enfant, et des maladies auto-immunes [arthrite juvénile idiopathique, lupus, dermatomyosite, maladie de Behçet, mastocytose et interféronopathies (3 familles avec un syndrome d'Aicardi Gouttière avec mutation de TREX 1)].

### 6.3. Clinique

Cliniquement, les cryoglobulinémies mixtes de type II et III de l'enfant se présentent comme des vascularites leucocytoclasiques.

La manifestation initiale la plus fréquente est un purpura vasculaire distal (75 % des cas), souvent précipité par une exposition au froid, et qui peut évoluer vers l'ulcération/nécrose. Les autres signes rencontrés fréquemment sont des arthralgies plus que des arthrites, une mononeuropathie, une atteinte hépatique et une atteinte rénale dans 50 % des cas (qui peut donner une hypertension artérielle si elle correspond à une glomérulonéphrite membrano-proliférative) (Tableau 2).

Chez les enfants comparativement aux adultes, il a été rapporté significativement plus de fièvres prolongées (16,7 % vs. 3,13 %;  $p = 0,018$ ), d'arthralgies (66,67 % vs. 16,67 %;  $p < 0,001$ ), d'arthrites (66,67 % vs. 15,63 %;  $p < 0,001$ ) et de signes cutanés (syndrome de Raynaud, pétéchies, ulcérations des jambes) (77,78 % vs. 50 %;  $p = 0,03$ ).

### 6.4. Examens paracliniques

Sur le plan biologique, il existe un taux sérique de complément C4 abaissé et un facteur rhumatoïde (les deux dans 70 % des cas).

Sur le plan histopathologique, on retrouve une vascularite leucocytoclasique avec dépôts de complément, d'IgG et d'IgM.

### 6.5. Traitement

Le traitement suit les grandes lignes de celui des cryoglobulinémies mixtes non infectieuses de l'adulte : immunosuppresseurs conventionnels (corticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide, plasmaphérèses) ou biothérapies anti-cellules B. Comme chez l'adulte, c'est surtout l'atteinte rénale qui domine le pronostic (Hashkes P).

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des cryoglobulinémies pédiatriques

Caractéristiques cliniques	18 patients (Lyou 2013)	1 patient (Rao 2010)	1 patient (Gimenez-Roca 2016)	1 patient (Kone 1990)	2 patients (Paut)	1 patient
<b>Sexe ratio M/F</b>	5/13	0/1	1/0	1/0	0/2	1
<b>Age début moyen (SD), ans</b>	6,69 (3,08)	10	2	7	-	14
<b>Fièvre prolongée, n</b>	3	1	1	1	0	1
<b>Ulcère de jambe</b>	5	1	1	0	Ecchymoses 1	0
<b>Pétéchies/purpura</b>	12	0	0	0	1	0
<b>Arthralgies</b>	12	0	0	0	0	0
<b>Arthrites</b>	14	1	1	1	2	0
<b>Signes cutanés</b>	6	0	1	0	2	0
<b>Syndrome de Raynaud</b>	3	Mononévrite	0	0	0	0
<b>Signes neurologiques</b>	2	e	0	0	HTA/néphrotique 0	1*
<b>Atteinte rénale</b>	3	0	0	0	ue 0	0
<b>Atteinte hépatique</b>	0/0	0	0	0	Hépatomégalie 0	0
<b>Faiblesse musculaire</b>	1	0	1	0	Hépatomégalie 0	0
<b>Thrombose A/V</b>		0		0		

\* Hématurie, GNMP

## Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI<sup>2</sup>R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe



Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David
<b>Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES</b>			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
<b>Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES</b>			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CHU	MESBAH	Rafik
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	KIEFFER	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	HARLE	Jean-Robert
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	HAMIDOU	Mohamed
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	QUEYREL	Viviane
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	MAHR	Alfred
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	LEVESQUE	Herve

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
<b>Centres de compétence PEDIATRIQUES</b>			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre

Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	BOTTOLLIER	Élodie
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Tours	HOARAU	Cyrille

## Annexe 2 - Principales différences entre les types de cryoglobulinémie

	Cryoglobulinémie Type I	Cryoglobulinémie Type II	Cryoglobulinémie Type III
<b>Taux sérique, g/L</b>	Elevé : 1 – 30	Modéré : 0,5 – 2	Faible : 0,05 – 0,5
<b>Composition de la cryoglobuline</b>	Ig monoclonale unique	Ig monoclonale principalement IgM avec activité facteur rhumatoïde et Ig polyclonales (principalement IgG)	IgM avec activité facteur rhumatoïde et IgG polyclonales
<b>Immunofixation</b>	IgM > IgG > IgA	IgM k	négative
<b>Facteur rhumatoïde</b>	absent	présent	absent
<b>Taux de C4</b>	Souvent normal	bas/très bas	variable
<b>Etiologies</b>	IgM : lymphome non hodgkinien B (Waldenström, zone marginale...), GMSC IgG > IgA : myélome, lymphome non hodgkinien B, leucémie lymphoïde chronique, GMSC	Infection chronique (VHC +++) Hémopathie lymphoproliférative B Maladie auto-immune (lupus, Sjögren) « Essentielle »	



## Annexe 3 – Critères de classification des vascularites cryoglobulinémiques (De Vita et al 2011 ; Quartuccio et al, 2014)

	Chez des patients ayant une cryoglobulinémie positive à au moins deux reprises à trois mois d'intervalle
Questionnaire (Au moins deux parmi les trois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avez-vous eu un ou plusieurs épisodes de taches rouges sur la peau, en particulier des membres inférieurs ?</li> <li>• Avez-vous eu des taches rouges sur les membres inférieurs qui ont laissé une couleur brune après leur disparition ?</li> <li>• Un docteur vous a déjà-t-il dit que vous aviez une hépatite virale ?</li> </ul>
Données cliniques (Au moins trois parmi les quatre grands types de manifestations)	<p>Symptômes généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Fièvre modérée (37-37.9) pendant &gt; 10 jours, inexplicquée</li> </ul> <p>Atteinte articulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromyalgia</li> <li>• Arthralgies</li> <li>• Arthrite</li> </ul> <p>Atteinte vasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Purpura</li> <li>• Ulcérations cutanées</li> <li>• Vascularite nécrosante</li> <li>• Syndrome d'hyperviscosité</li> <li>• Phénomène de Raynaud</li> </ul> <p>Atteinte neurologique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Atteinte des nerfs crâniens</li> <li>• Atteinte du système nerveux central</li> </ul>
Données du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C4 bas</li> <li>• facteur rhumatoïde positif</li> </ul>

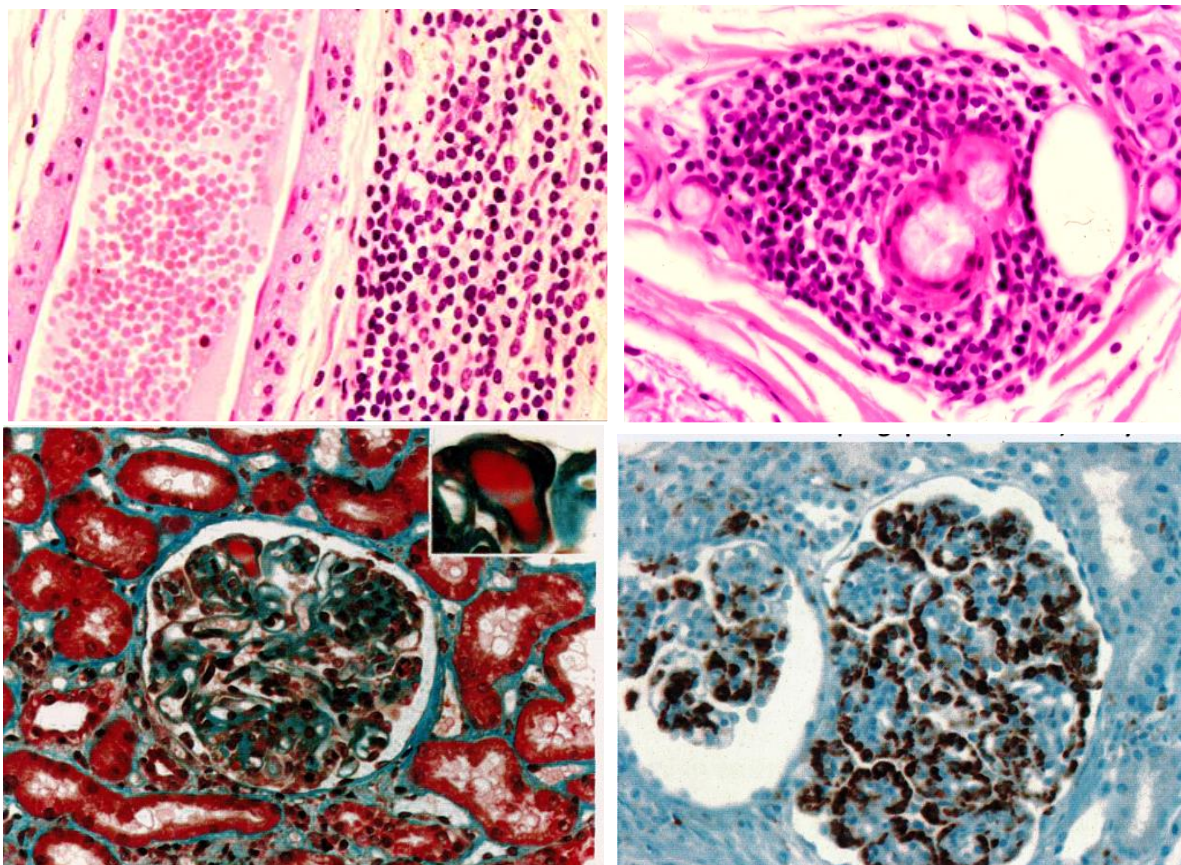
(Au moins deux parmi  
les trois)

- Immunoglobuline monoclonale

## Annexe 4 - Biopsies nerveuse et rénale au cours d'une cryoglobulinémie de type II associée à une infection par le virus de l'hépatite C

En haut à gauche : coupe longitudinale objectivant un abondant infiltrat inflammatoire dans le périnèvre.

En haut à droite : coupe transversale objectivant autour des artérioles et veinules un abondant infiltrat inflammatoire, quasi exclusivement composé de lymphocytes T CD4. Noter que ces cellules engainent « en manchon » la paroi des vaisseaux de petit calibre en respectant l'intégrité de cette paroi.

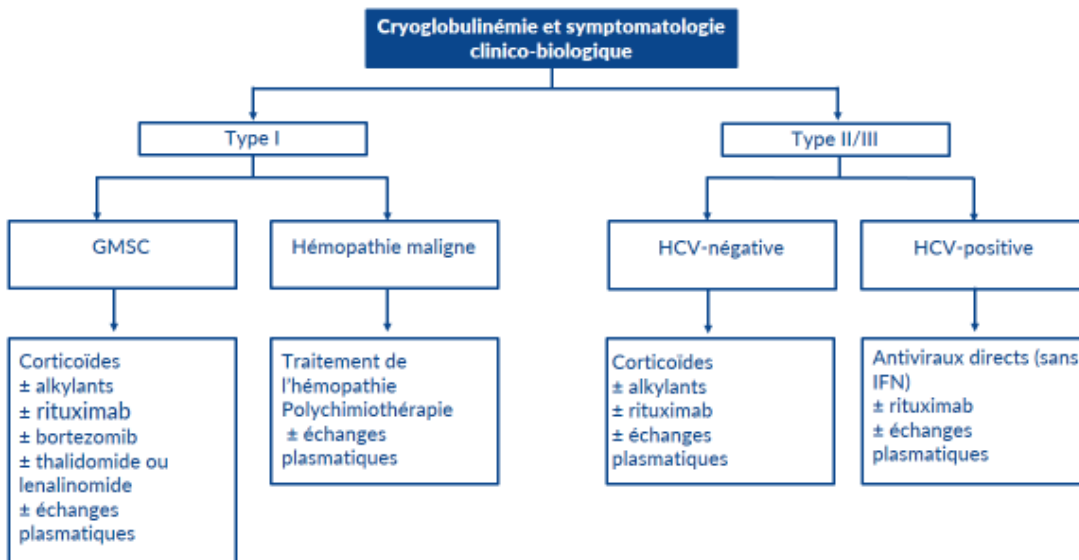


En bas à gauche : Microscopie optique: glomérulonéphrite membrano-proliférative cryoglobulinémique avec aspect lobulaire, prolifération cellulaire endocapillaire, doubles contours, un thrombi intracapillaire (agrandissement).

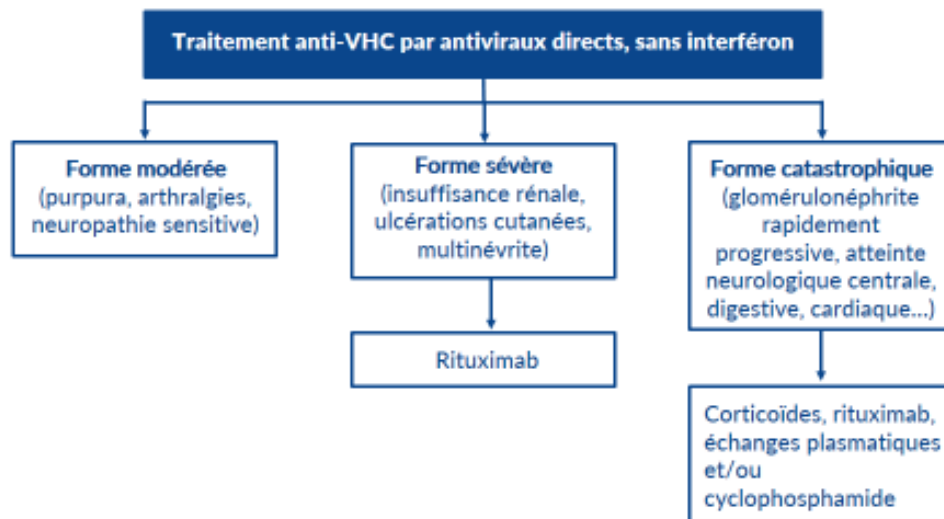
En bas à droite : Immunohistochimie avec un anticorps anti CD68 : infiltrat inflammatoire glomérulaire fait majoritairement de macrophages.

## Annexe 5 - Traitement des cryoglobulinémies symptomatiques

### TRAITEMENTS DES CRYOGLOBULINÉMIES SYMPTOMATIQUES



## Annexe 6 - Stratégie thérapeutique au cours des vascularites cryoglobulinémiques associées à une infection par le virus de l'hépatite C, selon le type d'atteintes clinico-biologiques



## Bibliographie

Alric L, Besson C, Lapidus N, Jeannel J, Michot J-M, Cacoub P, et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162965.

Alric L, Plaisier E, Thébault S, Péron J-M, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis*. avr 2004;43(4):617-23.

Boleto G, Ghillani-Dalbin P, Musset L, Biard L, Mulier G, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum*. août 2020;50(4):695-700.

Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño M-C, Rodriguez-Tajes S, Sánchez-Tapias JM, et al. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure. *Gastroenterology*. août 2018;155(2):311-315.e6.

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.

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.

Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. sept 2015;128(9):950-5.

Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. nov 2018;67(11):2025-34.

Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol*. oct 2016;65(1 Suppl):S82-94.

Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 18 mars 2021;384(11):1038-52.

Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. oct 2005;19 Suppl 3:S128-134.

Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. oct 2005;19 Suppl 3:S128-134.

Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;17(3):518-26.

Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol*. mars 2005;32(3):484-8.

Chang AD, Tachdjian R, Gallagher K, McCurdy DK, Lassman C, Stiehm ER, et al. Type III mixed cryoglobulinemia and antiphospholipid syndrome in a patient with partial DiGeorge syndrome. *Clin Dev Immunol*. déc 2006;13(2-4):261-4.

Charmot G, Reynaud R, Bergot J. CRYOGLOBULINAEMIA AND COLD AGGLUTININS IN PAINFUL CRISES OF SICKLE-CELL ANAEMIA. *Lancet*. 14 sept 1963;2(7307):540.

Chou H-F, Wu Y-H, Ho C-S, Kao Y-H. Clinical study of children with cryofibrinogenemia: a retrospective study from a single center. *Pediatr Rheumatol Online J*. 24 avr 2018;16(1):31.

Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol*. juill 1991;25(1 Pt 1):21-7.

Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois A-C, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. juin 2017;152(8):2052-2062.e2.

Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: how to handle. *Curr Opin Rheumatol*. juill 2017;29(4):343-7.

Desbois AC, Biard L, Sène D, Brocheriou I, Rouvier P, Lioger B, et al. Rituximab-associated Vasculitis Flare: Incidence, Predictors, and Outcome. *J Rheumatol*. 1 juin 2020;47(6):896-902.

Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis*. avr 2013;61(4):623-37.

Fernand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 21 nov 2013;122(22):3583-90.

Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. nov 2011;11(1):48-55.

Garcia-Fuentes M, Chantler C, Williams DG. Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J*. 16 juill 1977;2(6080):163-5.

Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2005;76(10):1410-4.

Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst*. mars 2002;7(1):59-64.



Giménez-Roca C, Iglesias E, Vicente MA, Bou R, Calzada-Hernández J, Prat C, et al. Pediatric cryoglobulinemic vasculitis successfully managed with rituximab. *Dermatol Ther.* mars 2017;30(2).

Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol.* mars 2015;168(5):671-8.

Harel S, Talbot A. [Cryoglobulinemia for use]. *Rev Prat.* déc 2018;68(10):1107-12.

Hsu J-L, Liao M-F, Hsu H-C, Weng Y-C, Lo A-L, Chang K-H, et al. A prospective, observational study of patients with uncommon distal symmetric painful small-fiber neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183948.

Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* févr 2006;69(3):436-9.

Karras A. [Renal involvement of cryoglobulinemia]. *Nephrol Ther.* avr 2018;14(2):118-26.

Kiran O, Berkel AI, Say B. Cryoglobulinemia in thalassemia major: a preliminary report. *Turk J Pediatr.* oct 1972;14(4):135-40.

Kone-Paut I, Uring-Lambert B, Berbis P, Goldstein MM, Palix C, Bernard D, et al. [Cold urticaria, cutaneous vasculitis and C4B homozygote deficiency. Apropos of 2 cases with a familial study]. *Arch Fr Pediatr.* avr 1992;49 Suppl 1:245-8.

Landau D-A, Rosenzweig M, Saadoun D, Trébeden-Negre H, Klatzmann D, Cacoub P. Correlation of clinical and virologic responses to antiviral treatment and regulatory T cell evolution in patients with hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2897-907.

Landau D-A, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol.* mars 2010;37(3):615-21.

Laugel V, Goetz J, Wolff S, Beladdale J, Sibilia J, Messer J. Neonatal management of symptomatic transplacental cryoglobulinaemia. *Acta Paediatr.* avr 2004;93(4):556-8.

Liou Y-T, Huang J-L, Ou L-S, Lin Y-H, Yu K-H, Luo S-F, et al. Comparison of cryoglobulinemia in children and adults. *J Microbiol Immunol Infect.* févr 2013;46(1):59-64.

Magy L, Richard L, Vallat J-M. [Usefulness of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy]. *Presse Med.* juin 2012;41(6 Pt 1):575-9.

Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougnot B, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore).* nov 2009;88(6):341-8.

Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, et al. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 mai 2018;5:CD011403.

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.

Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 19 janv 2017;129(3):289-98.

Nester CM, Benner EJ, Latour M, Nickleit V, Hamrick H, Primack W. Cryoglobulinemia and glomerular rhomboid inclusions in a child with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* mai 2009;53(5):866-70.

Paradis C, Cadieux-Dion M, Meloche C, Gravel M, Paradis J, Des Roches A, et al. TREG-1-Related Disease Associated with the Presence of Cryofibrinogenemia. *J Clin Immunol*. janv 2019;39(1):118-25.

Petty GW, Duffy J, Houston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc*. juill 1996;71(7):671-8.

Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2014;53(12):2209-13.

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 28 janv 2012;379(9813):348-60.

Rao AG. Cryoglobulinemia in a child. *Indian J Dermatol*. oct 2010;55(4):381-3.

Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez M-E, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2013;92(5):273-84.

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*. janv 2007;49(1):69-82.

Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Ferverza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2 août 2018;4(1):11.

Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Solfiatti L, Fenoglio R, Menegatti E, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*. 20 juin 2017;8(25):41764-77.

Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)*. août 2007;46(8):1234-42.

Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, Karras A, Choquet S, Jego P, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. avr 2013;65(4):643-7.

Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Delluc A, Cacoub P. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med*. déc 2009;122(12):1128-35.

Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *J Autoimmun*. janv 2021;116:102577.

Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2067-77.

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.

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.

Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. juill 2017;92(7):668-73.

Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. févr 2016;63(2):408-17.

Taieb G, Maisonobe T, Musset L, Cacoub P, Léger J-M, Bouche P. [Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2010;166(5):509-14.

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 (Hoboken)*. déc 2010;62(12):1787-95.

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*. mars 2013;72(3):374-80.

Terrier B, Chhara W, Dufat L, Geri G, Rosenzweig M, Musset L, et al. Serum biomarker signature identifies patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma associated with cryoglobulinemia vasculitis in chronic HCV infection. *Autoimmun Rev*. mars 2014;13(3):319-26.

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*. 15 janv 2013;111(2):265-72.

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.

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.

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. *J Autoimmun.* déc 2015;65:74-81.

Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun Rev.* juin 2014;13(6):630-4.

Terrier B, Nagata S, Ise T, Rosenzweig M, Pastan I, Klatzmann D, et al. CD21(-/low) marginal zone B cells highly express Fc receptor-like 5 protein and are killed by anti-Fc receptor-like 5 immunotoxins in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* févr 2014;66(2):433-43.

Terrier B, Saadoun D, Sène D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut.* déc 2010;59(12):1709-15.

Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* juin 2011;63(6):1748-57.

Terrier B, Sène D, Dechartres A, Saadoun D, Ortonne N, Rouvier P, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol.* janv 2011;38(1):104-10.

Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A. Cryoglobulinemic neuropathy: ultrastructural study of the nerve capillaries. *Acta Neuropathol Suppl.* 1981;7:252-4.

Vital C, Deminière C, Lagueny A, Bergouignan FX, Pellegrin JL, Doutre MS, et al. Peripheral neuropathy with essential mixed cryoglobulinemia: biopsies from 5 cases. *Acta Neuropathol.* 1988;75(6):605-10.

Zaidan M, Plasse F, Rabant M, Javaugue V, Knebelmann B, Alyanakian M-A, et al. [Renal involvement during type 1 cryoglobulinemia]. *Nephrol Ther.* avr 2016;12 Suppl 1:S71-81.

Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.