

CRYOGLOBULINÉMIES

INTRODUCTION

- Cryoglobulinémie : présence dans le sérum d'immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement
- 3 types :
 - **Type I** : Immunoglobuline monoclonale
 - **Type II** : mixte monoclonale et polyclonale (association d'immunoglobulines monoclonales et polyclonales IgG et IgM souvent)
 - **Type III** : mixte polyclonale (IgM et IgG)
- Manifestations cliniques cutanées et viscérales

ASSOCIATIONS

- **Type I** associée aux lymphoproliférations B malignes (essentiellement maladie de Waldenström ou myélome multiple) ou associée aux proliférations lymphoplasmocytaires et plasmocytaires (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
- **Type II ou III** associées dans 40 % des cas à l'infection au VHC
- La production d'une cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestations extra hépatiques associées au virus de l'hépatite C (environ 50% des patients) même si elle est souvent asymptomatique
- Les types II ou III peuvent aussi être associées dans 60% des cas :
 - à d'autres pathologies infectieuses (virus de l'hépatite B, VIH entre autres) (*Cf cours sur les vascularites infectieuses*)
 - aux hémopathies malignes lymphoïdes B (lymphome de la zone marginale, maladie de Waldenström)
 - aux maladies auto-immunes (essentiellement le syndrome de Sjögren primitif et LES) (*Cf cours sur les vascularites liées aux connectivites*)

PHYSIOPATHOLOGIE : HÉPATITE C ET CRYOGLOBULINÉMIE

- Interaction antigènes VHC et cellules dendritiques via les Toll-like receptors conduisant à la libération de B cell activating factor (BAFF)
- Interaction également entre les lymphocytes B et les antigènes viraux et avec le BAFF ce qui conduit à la prolifération clonale des Lymphocytes B activés
- Production IgM à activité facteur rhumatoïde (FR)
- Fixation des IgM FR aux antigènes viraux VHC créant un complexe immun précipitant au froid et ayant une affinité pour le récepteur endothélial C1q
- La fixation au C1qR entraîne son clivage créant un complexe immun d'IgM FR avec les antigènes VHC à un pôle et le C1qR à l'autre
- De plus la fixation au C1qR entraîne l'activation de la cascade du complément recrutant des cellules de l'inflammation et notamment des PNN dans la paroi des vaisseaux entraînant une vascularite leucocytoclasique

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Les cryoglobulinémies mixtes sont responsables de vascularites systémiques, liées à une vascularite par dépôt de complexes immuns (et à moindre degrés les vascularites de type I)
- Les cryoglobulinémies de type I peuvent également être responsables de vasculopathie thrombosante par obstruction directe des vaisseaux par la cryoglobuline.
- Prédominance féminine (2 F/1 H)
- Les symptômes débutent le plus souvent entre la 5^{ème} et 6^{ème} décennie

CLINIQUE

- **Manifestations dermatologiques**
 - Purpura vasculaire le plus fréquent souvent inaugural, infiltré, d'aspect pétéchial, parfois ulcéro-nécrotique en particulier au cours des cryoglobulinémies de type I
 - Syndrome de Raynaud et acrocyanose (chez environ 30% des patients)
 - Livédo racemosa plus rare (environ 5% des patients, plus fréquemment au cours des cryoglobulinémies de type I)



Purpura



Phénomène de Raynaud

Photos Pr Philippe Berbis
Dermatologie
Hôpital Nord Marseille



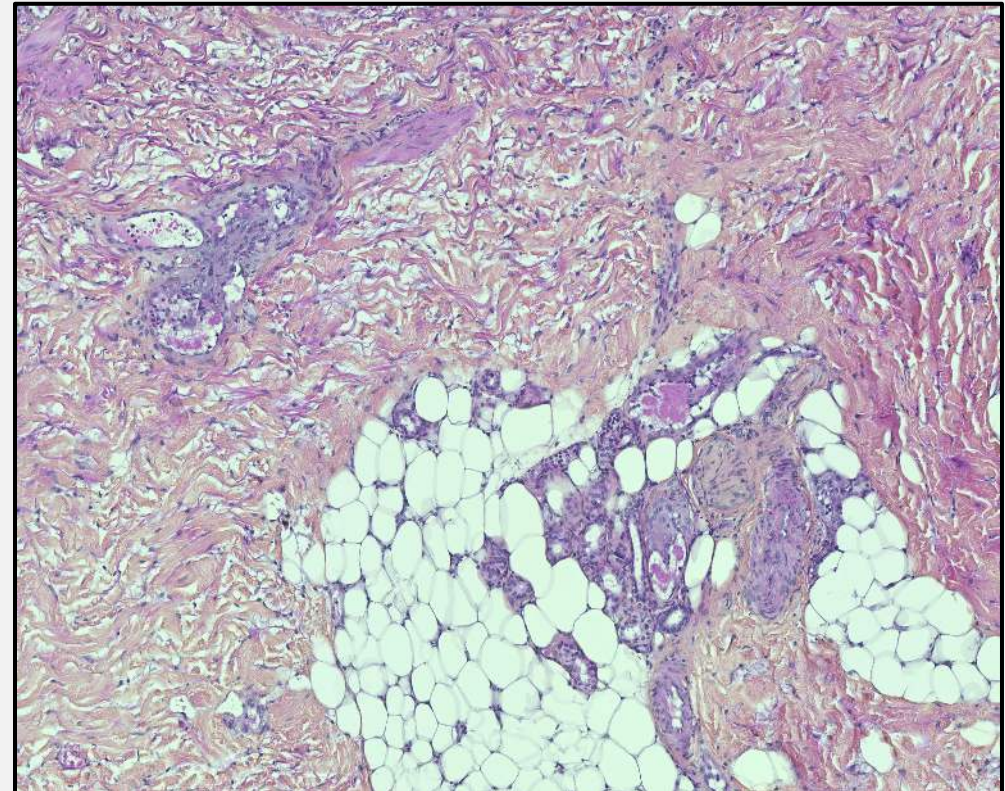
Livedo racemosa

Photos Pr Delaporte, dermatologie Hôpital Nord Marseille

HISTOLOGIE

Histologie cutanée sans spécificité

- Vascularite leucocytoclasique avec atteinte des capillaires, des veinules et des artérioles
- En IF on retrouve un dépôt d'immunoglobulines (les même que la cryoglobuline) et de complément
- Occlusion vasculaire plutôt que vascularite dans le type I



CLINIQUE

- **Manifestations neurologiques périphériques (50 à 75% des cas)**
 - Polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs chez 2/3 des patients
 - Mononeuropathie multiple chez 1/3 des patients
 - Atteinte sensitive initialement puis motrice parfois retardée de quelques mois à années, prédominant sur les loges antéro-externes des membres inférieurs
 - EMG : lésions de dégénérescence axonale, sensitive ou sensitivo-motrice
- **Manifestations neurologiques centrales**
 - Vascularite cérébrale : déficits neurologiques aigus ou subaigus, céphalées, crises comitiales, atteinte des nerfs crâniens, voire AVC
 - IRM : hypersignaux T2, uniques ou multifocaux, irrégularités de calibre ou occlusions sur les segments distaux
 - Encéphalopathie par hyperviscosité décrite au cours des cryoglobulinémies de type I car concentrations de cryoglobuline peuvent être élevées

CLINIQUE

- **Manifestations articulaires (30 à 50% des patients)**
 - Arthralgies d'horaire inflammatoire touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes
 - Bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices
 - Arthrites vraies rares

CLINIQUE

- **Manifestations rénales**
 - Protéinurie souvent néphrotique, hématurie microscopique et/ou insuffisance rénale chronique
 - Surtout chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type II avec IgM kappa monoclonale
 - *Histologie* : glomérulonéphrite membranoproliférative, vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocyttaire
 - *IF* : dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux d'Ig identiques à celles du cryoprécipité et de C3

CLINIQUE

- **Manifestations digestives**
 - Douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales pouvant conduire à l'hémorragie digestive ou la perforation
 - Conséquence d'une vascularite mésentérique distale
 - Endoscopies digestives : parfois muqueuse colique ischémique visualisable, parfois pétéchies
- **Manifestations cardiaques**
 - Rare, 4% des patients avec cryoglobulinémie associée au VHC
 - Atteinte diffuse des artérioles coronaires, pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque congestive sévère
 - Tableau de cardiomyopathie dilatée avec douleurs thoraciques, anomalies ECG ou ETT à type de dilatation ventriculaire gauche avec hypokinésie ventriculaire, élévation des enzymes cardiaques

CLINIQUE

- **Atteinte pulmonaire**
 - Rare et souvent asymptomatique
 - Peut se traduire par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou une hémoptysie
 - Hémorragie intra-alvéolaire très rarement, aggravant le pronostic des patients

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Présence d'une cryoglobuline qui précipite au froid (à des températures différentes)
- Diminution CH50 et C4 avec concentration plasmatique normale de C3 (témoins de l'activité de la cryoglobuline)
- Activité facteur rhumatoïde souvent retrouvée, liée dans certaines cryoglobulinémies (dont la quasi-totalité des cryoglobulinémies associées au VHC) à la présence d'une IgM avec activité anti-IgG
- EPP : hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal
- Variations de la protidémie ou du taux des gammaglobulines ou vitesse de sédimentation faussement normale, pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose ou pseudo-macrocytose globulaire induits par la cryoglobuline

➡ **Et toujours : examens complémentaires pour rechercher la cause de la cryoglobulinémie orientés en fonction du type de cryoglobulinémie !**

	Type I	Type II	Type III
Causes	Lympho-prolifération B	Infections (VHC+++), maladies auto immunes, lymphomes B, idiopathiques	
Cryoglobuline, g/l	1-30	0,5-2	0,05-0,5
Immunofixation	IgM>IgG>IgA	IgM kappa	-
Facteur rhumatoïde	-	+	+ ou -
Fraction C4	normale	↑ ou ↓↓	Normale ou ↓

CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE (type I) :

Occlusion vasculaire >> vascularite

- Phénomène de Raynaud
- Ulcères, nécroses digitales
- Œdèmes et douleurs des extrémités
- Syndrome d'hyperviscosité

CRYOGLOBULINEMIE MIXTE (types II et III)

Vascularite ++

- Purpura vasculaire +++
- Neuropathie périphérique
- Arthralgies, arthrites
- Atteinte rénale

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Cryoglobulinémies de type I

- Étaient considérées comme particulièrement sévères
- Mais taux de survie à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans de 97%, 94%, 94% et 87% (enquête *CryoVas*)
- Chiffres peu alarmants car la moitié étant associé à une MGUS
- Pronostic plus mauvais si associées à une hémopathie maligne

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Cryoglobulinémies mixtes (Type II et III)

- Chez les patients VHC positifs
 - Survie globale à 1, 2, 5 et 10 ans de 96%, 89%, 75% et 63% respectivement
 - Causes de décès principales liées à l'atteinte hépatique et les infections sévères
 - Facteurs pronostiques péjoratifs : existence d'une fibrose hépatique sévère et d'une vascularite sévère

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Cryoglobulinémie mixtes de (Type II et III)

- Chez les patients VHC négatifs
 - Survie globale à 1, 2, 5 et 10 ans de 91, 89, 79 et 65%, respectivement
 - Infections sévères principales causes de décès
 - Les facteurs pronostiques péjoratifs : âge supérieur à 65 ans, présence d'une atteinte digestive, d'une atteinte pulmonaire, sexe masculin et DFG inférieur à 60 ml/min

TRAITEMENTS

CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE (TYPE I)

- **Si atteinte cutanée nécrotique extensive**
 - Echanges plasmatiques
 - Iloprost
- + **Traitement de l'hémopathie sous jacente !!**

TRAITEMENTS

Cryoglobulinémies mixtes de type II ou III

- Associées au VHC

(Cf cours sur les vascularites infectieuses)

- Infectieuses non associées au VHC

(Cf cours sur les vascularites infectieuses)

TRAITEMENTS

Cryoglobulinémies mixtes de type II et III

- Non infectieuses
 - *Formes mineures* : éviter l'exposition au froid, éradication des foyers infectieux, repos en cas de poussée purpurique, antalgiques, voire AINS en cas d'arthralgies ou d'arthrites
Thérapeutiques vasodilatatrices en cas de lésions ischémiques distales
 - *Formes sévères ou récidivantes* (neuropathie périphérique sévère, nécrose ou gangrène distale des membres, glomérulonéphrite membrano prolifératives, atteinte digestive) : corticothérapie générale +/- rituximab ou agents alkylants
 - *Formes particulièrement sévères* (Glomérulonéphrite avec insuffisance rénale, ulcères ou nécroses cutanées, mononeuropathie multiple progressive) : ajouts d'échanges plasmatiques mais intérêt controversé
- + Traitement de la cause sous jacente

CONCLUSION

- Plusieurs types de cryoglobulinémies associées à des pathologies différentes à rechercher systématiquement
- L'association VHC et cryoglobulinémies mixtes fréquente !
- Association possible avec d'autres agents infectieux dans le cadre des cryoglobulinémies de type II ou III
- L'identification de la cause et la sévérité du tableau vont orientées le traitement

BIBLIOGRAPHIE

Groupe Français d'étude des vascularites :Vascularites cryoglobulinémique. <https://www.vascularites.org/vascularites-des-petits-vaisseaux/vascularite-cryoglobulinemique/>

Goncalo Boleto, Pascale Ghillani-Dalbin, Lucile Musset et al : Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2020 ; 50 : 695-700

Dario Roccatello, David Saadoun, Manuel Ramos, et al : Cryoglobulinemia. Nature Reviews Disease Primers 2018 ; 4(1) : 11