UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2017 N° 034

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Interne

par

Aurélie Caristan
Née le *04 /12/1986*

_____

Présentée et soutenue publiquement le *24/04/2017*

_____

PRESENTATION CLINIQUE ET EVOLUTION A LONG TERME DES CRYOGLOBULINEMIES A COMPOSANTE MONOCLONALE SYMPTOMATIQUES SANS INFECTION NI CONNECTIVITE

_____

Président : Monsieur le Professeur HAMIDOU Mohamed

Directeur de thèse : Dr NEEL Antoine

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Antoine Néel pour avoir accepté de relever ce défi, pour m'avoir encadrée sur ce projet avec une patience à toute épreuve et une grande disponibilité. Je n'aurais pas réussi ce travail sans son soutien et ses conseils avisés.

Je remercie le Dr Dejoie et tout le service de biochimie sans lesquels cette thèse n'aurait pas été possible. Grâce à leur mise à jour des listes de patients atteints de cryoglobulinémie et la diffusion de leurs données, ils m'ont fourni un matériel de travail très précieux.

Merci au Professeur Hamidou de toujours partager avec passion et générosité son intérêt pour les patients et ses connaissances en médecine.

J'ai également une pensée pour tout le personnel médical ou paramédical que j'ai pu côtoyer tout au long de ma formation, chacun à sa manière a contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Un énorme merci à Pascal et à son amour des statistiques.

A Séverine et Malini, je peux enfin vous prouver que oui, les études de médecine ont une fin ! Merci les filles pour votre présence depuis plus de 10 ans maintenant!

Je fais de gros bisous à Alex, Marie G., Popo, Marie Jo, Cécé, Lolo. On a débuté ensembles, fraichement sorties de P1, puis on a fait nos armes sur les bancs de la fac et dans les différents services de KB. Nous voilà maintenant Docteur (ou presque), un peu éparpillées dans toute la France ! C'est passé vite, je n'en garde que des bons souvenirs !

De gros bisous également pour l'équipe de la Roche sur Yon : Marie bruck, Marie lugh, Marie urb, Hélène, Cécé, Clo, Pierre, Léa! Je me rappellerai toujours de cette arrivée un 1er novembre, à la Roche sur Yon, internat glauque, frigo vide… Ah mais ouf, ya des gens sympas !

Lindsay, on a rit (beaucoup), on a chouiné (un peu), on a voyagé (pas assez) et surtout, ça y'est on a survécu à ces longues années d'internat !

Merci à Jérôme pour son soutien, ses bons petits plats, sa présence tout simplement.

Et enfin, je remercie et j'embrasse ma famille, pour son soutien inconditionnel.

Sommaire

Remerciements 2
Sommaire 3
Abréviations 4
Introduction 5
Définition des cryoglobulinémies 5
Méthode de dosage et typage des cryoglubinémie 6
Physiopathologie 6
Manifestations cliniques 7
Prise en charge thérapeutique 9
Prise en charge commune à tous les types de cryoglobulinémie 9
Cryoglobulinémies type I 10
Cryoglobulinémies type II 11
Evolution et devenir des cryoglobulinémies 13
Cryoglobulinémies type I 13
Cryoglobulinémies type II 13
Objectif du travail 14
Matériel et méthode : 15
Sélection des patients : 15
Dosage et typage des cryoglobulines 15
Recueil de données 15
Analyse statistique 16
Résultats 18
Caractéristiques de la cohorte, étiologies des cryoglobulines 18
Manifestations cliniques des cryoglobulinémies 19
Manifestations hématologiques 21
Corrélation entre type de cryoglobulinémie et phénotype 22
Traitements 24
Traitements de première ligne 24
Traitements reçus au cours du suivi 25
Devenir des patients et survie globale 28
Discussion 32
Bibliographie 35

Abréviations

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score

CMV : Cytomegalovirus

EP : échange plasmatique

IgG : immunoglobuline de type G

IgM : immunoglobuline de type M

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LNH : lymphome non hodgkinien

GMSR : Gammapathie monoclonale de signification rénale

MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

MM : myélome multiple

MW : maladie de Waldenström

RTX : Rituximab

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Définition des cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémies sont des maladies caractérisées par des symptômes associés à la présence de cryoglobulines dans le sérum. Les cryoglobulines sont des immmuglobulines qui ont la particularité de précipiter à des températures inférieures à la température corporelle (<37°C). Elles se redissolvent après réchauffement. Elles peuvent être découvertes fortuitement, par exemple devant un artefact biologique, ou devant des manifestations cliniques évocatrices.

La classification des cryoglobulinémies a été établie il y a plus de 40 ans par JC. Brouet mais reste d'actualité aujourd'hui, elle permet d'accorder le plus possible les critères biologiques et cliniques (Brouet et al., 1974).

Les cryoglobulinémies de type I sont définies par la présence d'une cryoglobuline purement monoclonale, de type IgM ou IgG le plus souvent, de type IgA ou chaines légères libres plus rarement. Les cryoglobulines de type I sont la conséquence d'une dyscrasie lymphocytaire B monoclonale. Dans les séries les plus récentes celle-ci correspond en fait à une gammapathie de signification indéterminée (MGUS) dans 40% des cas. Les 60% restant sont le plus souvent liés à un myélome multiple (MM), une maladie de Waldenström (MW) ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC). On considère classiquement que les manifestations cliniques des cryogobulines de type I sont liées à des phénomènes hémorhéologiques (hyperviscosité).

Les cryoglobulinémies de type II sont définies par un cryoprécipité constitué d'IgG polyclonales associées à un composant monoclonal, généralement de type IgM, à activité facteur rhumatoïde. Quatre-vingt dix pourcents d'entre elles sont associées au virus de l'hépatite C (VHC), mais elles peuvent également être associées à d'autres infections (VHB, VIH, bactéries, parasites…). Elles se rencontrent également dans d'autres contextes immuno-hématologiques tels que les connectivites et les syndromes lymphoprolifératifs (Ramos-Casals et al., 2012). Environ 10% des cryoglobulinémies de type II restent idiopathiques.

Les cryoglobulinémies de type III sont constituées d'IgM polyclonales à activité facteur rhumatoïde dirigée contre des IgG polyclonales. Elles sont elles aussi très fréquemment associées au VHC ou aux connectivites. Les cryoglobulinémies de type II et de type III peuvent être regroupées sous le terme de cryoglobulinémies mixtes.

Méthode de dosage et typage des cryoglubinémie

La recherche de cryoglobuline est une technique qui requiert des précautions particulières afin de ne pas obtenir un résultat faussement négatif. Les cryoglobulines peuvent précipiter dès température ambiante, les prélèvements doivent donc être stockés et acheminés au laboratoire le plus rapidement possible et à une température maintenue à 37°C.

La recherche se fait sur prélèvement sanguin, recueilli chez un patient à jeûn depuis au moins 12 heures. Les tubes utilisés ne doivent pas contenir de gel ou tout autre additif. Dès leur arrivée au laboratoire, les tubes sont mis à l'étuve à 37°C et laissés à coaguler pendant 2 à 5h. Ils sont ensuite centrifugés pendant 15 minutes à 3500RPM. Le surnageant est ensuite réparti dans des aliquots à fond conique en plastique transparent. Le fond des aliquots est observé quotidiennement pendant 7 jours afin d'y détecter le cryoprécipité (opacité gélatineuse ou cristalline) qui peut se former en quelques heures pour les types I et II, en plusieurs jours pour les types III. Le cryoprécipité est ensuite isolé par centrifugation, rincé puis quantifié après re-solubilisation pendant 1 nuit à 37°C. Si la concentration est supérieure à 0,010g/l, le type de la cryoglobuline peut être défini par électrophorèse et immunofixation. Certaines études n'ont pas retrouvé de forte corrélation entre la concentration et le pronostic des cryoglobulinémies, bien qu'un taux fort augmente les risques d'avoir une maladie symptomatique (Bryce et al., 2006; Ferri et al., 2004). Pour d'autres auteurs en revanche le taux de cryoglobuline est un facteur pronostic (Tarantino, 1995). D'autres anomalies biologiques peuvent être associées à la présence de cryoglobuline. En effet, on peut observer une consommation du complément avec la diminution de la fraction C4 et du CH50%, la détection d'une immunoglobuline monoclonale, la présence de facteurs rhumatoïdes. L'existence d'une cryoglobuline peut interférer avec d'autres tests sanguins : accélération de la vitesse de sédimentation, fausse hyperleucocytose, pseudo-thrombocytose, pseudo-macrocytose.

Physiopathologie

Les mécanismes de formation du cryoprécipité ne sont pas entièrement compris, ils sont probablement différents entre les cryoglobulinémies de type I et les cryoglobulinémies mixtes. Dans le type I, la cryoglobuline cristallise et précipite à froid. Cependant le seuil thermique de cristallisation, dépendant au moins en partie du taux de cryoglobuline, peut être atteint même à température ambiante lorsque la concentration en cryoglobuline est élevée. Ceci pourrait expliquer l'atteinte préférentielle des extrémités (basse température), et l'atteinte rénale (augmentation locale de la concentration par la filtration glomérulaire). Le mécanisme

lésionnel des cryoglobulinémies de type I serait un phénomène d'occlusion des petits vaisseaux plus qu'une réelle réaction inflammatoire locale à l'inverse des cryoglobulinémies mixtes.

Dans les types II et III, le cryoprécipité découle de la formation de complexe entre IgM à activité rhumatoïde, IgG polyclonales et complément. La cryoprécipitation ne peut pas être induite par les IgM ou IgG prises séparément et requière des IgG (Sansonno and Dammacco, 2005). En cas de cryoglobulinémie liée au VHC, l'infection provoque une stimulation antigénique chronique et l'expansion d'un clone lymphocytaire B sécréteur d'une IgM monoclonale à activité facteur rhumatoïde. Cette IgM va se complexer aux IgG dirigées contre le VHC. Ce complexe immun va se lier au C1q puis être responsable d'une réaction inflammatoire vasculaire par la liaison du C1q à son récepteur endothélial.

Les cryoglobulines sont dans tous les cas la conséquence d'une activation et/ou d'une prolifération lymphocytaire B anormale en contexte de syndrome lymphoprolifératif et/ou de stimulation persistante du système immunitaire (infection chronique, maladie auto-immune). Les cryoglobulinémies à composante monoclonale (type I ou type II) résultent de l'expansion monoclonale d'un lymphocyte B, qui peut correspondre à une authentique hémopathie maligne B (myélome, lymphome de haut ou bas grade), agressive ou indolente, ou à une « simple » gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Le caractère bénin des MGUS est remis en cause depuis peu, avec le développement du concept de gammapathie monoclonale de signification clinique et notamment rénale (GMSR) (par exemple amylose AL, maladie de Randal ou de Fanconi). Les néphropathies liées aux gammapathies monoclonales sont liées à une toxicité de l'immunoglobuline produite par un clone B malin mais non tumoral (sans masse ou infiltration tumorale ni index de prolifération élevé) (Leung et al., 2012).

Manifestations cliniques

Les présentations cliniques des cryoglobulinémies type II décrites dans la littérature sont très variables car elles dépendent de la période étudiée (avant la découverte du VHC à la fin des années 1980) et du type de recrutement. En effet, la plupart des séries couvrent les différents types de cryoglobulines (essentiellement mixtes) et des étiologies hétérogènes: VHC, maladie auto-immune et/ou hémopathie. Les manifestations cliniques des cryoglobulinémies de type I sont le plus souvent en rapport avec des mécanismes d'occlusion des petits vaisseaux par le cryoprécipité, même si des signes vascularitiques peuvent également être observés (neuropathie, purpura, glomérulonéphrite) (Harel et al., 2015; Néel et

al., 2014; Terrier et al., 2013). Les cryoglobulinémies mixtes sont plus souvent responsables de signes généraux tels que la fièvre, l'anorexie, l'asthénie, les arthromyalgies. Le purpura, l'asthénie et les arthralgies constituent la classique triade de Meltzer et Franklin, qui n'est pourtant présente que dans environ 30% des cas (Meltzer and Franklin, 1966).

Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes, touchant entre 58% et 86% des patients (Sansonno and Dammacco, 2005). Elles sont à type d'acrosyndrome (acrocyanose, phénomène de Raynaud), purpura, livedo reticularis, nécroses/ulcérations cutanées, ischémie digitale. Les lésions cutanées se situent principalement aux extrémités (mains, pieds) et aux zones exposées au froid (nez, oreilles), le seuil de température étant variable d'un patient à l'autre. Les zones de nécroses sont préférentiellement situées en périmalléolaire. Le purpura peut évoluer par poussée ou être permanent. Son apparition peut être favorisée par la station debout prolongée, l'exercice physique (Ramos-Casals et al., 2012). Le purpura atteint préférentiellement les membres inférieurs mais peut s'étendre au tronc ou aux membres supérieurs. L'analyse histologique des lésions cutanées met en évidence une vascularite leucocytoclasique avec de la nécrose fibrinoïde.

Les manifestations extra-cutanées peuvent atteindre le système nerveux périphérique dans 19 à 48% des cas, à type de polynévrite ou de multinévrite essentiellement, sensitive ou sensitivomotrice.

L'atteinte rhumatologique touche 19 à 28% des patients. Elle est essentiellement représentée par les arthralgies, d'horaires inflammatoires qui atteignent préférentiellement les genoux, coudes et poignets. Il n'y a que rarement d'authentiques arthrites cliniques.

L'atteinte rénale concerne environ 30% des patients. Elle peut être révélée par une hématurie, une protéinurie, une élévation de la créatininémie, et/ou une hypertension artérielle. L'analyse histologique met le plus souvent en évidence des lésions de glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à un infiltrat inflammatoire, des thrombi glomérulaires, de dépôts de cryoprécipité dans les microtubules. L'atteinte rénale des cryoglobulinémies de type II ressemble à celle des cryoglobulinémies de type I, même si à l'analyse histologique il y a plus d'obstruction par cryoprécipité dans le type I (Tarantino, 1995).

Dans les cryoglobulinémies de type I, des signes d'hyperviscosité peuvent apparaitre quand la protéine monoclonale est en forte concentration (>40g/l). Les signes d'alerte peuvent être des signes neuropsychologiques (céphalées, confusion, acouphènes, vertiges, déficits neurologiques focaux voire convulsion ou coma), des signes hémorragiques (épistaxis abondant ou récidivant, gingivorragies), des signes ophtalmologiques (flou visuel, diplopie),

une insuffisance cardiaque à débit élevé. L'imputabilité de l'hyperviscosité dans ces symptômes peu spécifiques peut être confirmée par mesure de la viscosité sanguine si celle-ci est supérieure à 4 ou 5 centipoises (cP). Cependant il existe des variabilités interindividuelles de la viscosité à partir de laquelle les patients deviennent symptomatiques (Dumas et al., 2015).

L'atteinte d'autres organes est possible et se rencontre plus fréquemment dans les cryoglobulinémies mixtes que dans les cryoglobulinémies de type I, ils sont des marqueurs de mauvais pronostic (Ramos-Casals et al., 2006). Une dyspnée et/ou une toux sèche peuvent révéler une atteinte pulmonaire telle qu'une fibrose pulmonaire, une hémorragie intra-alvéolaire ou une pneumopathie organisée. L'atteinte gastrointestinale peut se manifester par une douleur abdominale aiguë ou une hémorragie digestive compliquant une vascularite des vaisseaux digestifs avec ou sans perforation intestinale. L'atteinte neurologique centrale concerne moins de 10% de l'ensemble des cryoglobulinémies. Elle peut se manifester par des troubles cognitifs, des convulsions, un déficit neurologique focal révélant une atteinte ischémique du système nerveux central. L'atteinte cardiaque est rare, elle peut être responsable d'une ischémie myocardique et d'une cardiopathie dilatée.

Prise en charge thérapeutique

Prise en charge commune à tous les types de cryoglobulinémie

Le traitement de toutes les cryoglobulinémies reposent sur des mesures d'éviction du froid. Les patients doivent se protéger lorsqu'ils sont exposés à des températures basses, surtout les extrémités qui sont les plus exposées : port de gants, des chaussettes chaudes, éviter de rester trop longtemps devant un réfrigateur ou un congélateur ouvert. Certains patients déménagent dans des régions au climat tempéré, au moins pour les mois d'hiver. Il faut également éviter tous les microtraumatismes ou plaies qui peuvent cicatriser plus difficilement sur ce terrain. Les patients doivent être informés, qu'un épisode infectieux, une intervention chirurgicale, peut provoquer une poussée de cryoglobulinémie. Le calendrier vaccinal doit être mis à jour selon les recommandations nationales pour la population générale et pour les patients immunodéprimés en cas de traitement. Les patients asymptomatiques de la cryoglobulinémie ne requièrent pas de traitement, la prise en charge ne vise alors que le traitement la maladie sous-jacente si celle-ci en nécessite une. La prise en charge de ces patients asymptomatiques implique la même surveillance que ceux qui sont symptomatiques afin de dépister l'éventuelle évolution vers une hémopathie maligne d'une MGUS, d'une hémopathie de bas grade, d'une maladie auto-immune.

Cryoglobulinémies type I

Le traitement concerne les cryoglobulinémies symptomatiques et/ou celles dont l'étiologie sous-jacente nécessite une prise en charge. La découverte d'une cryoglobulinémie de type I impose la réalisation d'un bilan à la recherche d'une hémopathie sous-jacente. L'analyse de la numération formule sanguine, l'électrophorèse des protéines sériques, la créatininémie, la calcémie, la beta-2 microglobuline, l'analyse médullaire par myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire peuvent aider au diagnostic d'une hémopathie sous jacente. Un bilan d'extension par imagerie peut également être réalisé. Il n'y a pas de consensus sur les traitements à administrer en cas de cryoglobulinémie associée à une hémopathie. Le traitement repose sur le traitement de référence de l'hémopathie en tenant compte des éventuelles complications d'organe lié à la cryoglobulinémie.

En cas de myélome multiple, le traitement à base de Bortezomib pourrait être préféré en cas d'atteinte rénale, en effet son absence d'élimination rénale permet son utilisation même en cas d'insuffisance rénale terminale. L'efficacité du bortezomib passerait par son action directe sur le clone plasmocytaire et par son activité anti-angiogénique. Son efficacité a pu être observée pour 4 patients sur 6 dans une série de patients atteints de cryoglobulinémie de type I secondaire à un myélome multiple (Payet et al., 2013). L'endoxan et le melphalan présentent des résultats contradictoires selon les patients, et semblent plutôt décevants en traitement des cryoglobulinémies type I liées au myélome. La lenalidomide pourrait être utilisée en première intention en cas d'atteinte neurologique (Muchtar et al., 2017).

Pour le traitement d'une MW sous-jacente, le huitième atelier international sur la MW recommande l'utilisation du Bortezomib en première intention. L'utilisation du Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) en première intention est associée à un risque d'augmentation transitoire (durant quelques semaines à quelques mois) des IgM qui peut se compliquer d'une apparition ou majoration de l'hyperviscosité sanguine. Environ 50% des patients atteints de MW seraient concernés par cette augmentation transitoire des IgM. Pour les patients dont le taux d'IgM est élevé (>40g/l) des plasmaphérèses prophylactiques avant Rituximab doivent être discutées, ou une utilisation retardée du Rituximab après 1 ou 2 cures de traitement lorsque le taux d'IgM est descendu à des valeurs plus faible (Leblond et al., 2016). En cas de symptômes d'hyperviscosité, les échanges plasmatiques doivent être initiés en urgence, en association avec le traitement étiologique par chimiothérapie.

Pour le traitement des cryoglobulinémies liées à une MGUS, il n'existe aucun consensus compte tenu de la rareté de la maladie et des données disponibles. Une corticothérapie seule a été proposée en première intention en l'absence d'atteinte d'organe

sévère. Une réponse a pu être observée pour 74% des patients (Terrier et al., 2012, 2013) mais a été suivie d'une rechute pour la moitié des patients, conduisant à une seconde de ligne de traitement. Un traitement par Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) peut être proposé en seconde ligne en cas de prolifération monoclonale B, en association avec un traitement cytoréducteur. Le traitement par Rituximab en monothérapie ou en cas de prolifération plasmocytaire (cryoglobulinémie à IgG) semble décevant (Harel et al., 2015; Néel et al., 2014). Dans la plupart des MGRS, la suppression rapide de la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale par chimiothérapie cytoréductrice du clone monoclonal améliore le pronostic rénal et la survie du patient. En l'absence de suppression de l'immunoglobuline néphrotoxique, les lésions peuvent récidiver sur le greffon, habituellement dans l'année qui suit la transplantation (Bridoux et al., 2015).

Cryoglobulinémies type II

Il n'y a pas de conduite à tenir définie pour la prise en charge des cryoglobulinémies de type II non liées au VHC. En cas de cryoglobulinémie peu symptomatique (purpura isolé), ou liée à une maladie sous-jacente ne nécessitant pas un traitement spécifique, une abstention, un traitement par colchicine ou par cure courte de corticothérapie orale peuvent être proposés. En cas de cryoglobulinémie secondaire à un processus pathologique, le traitement de la cryoglobulinémie repose sur celui de la maladie sous-jacente. On traite une hémopathie sous-jacente par le traitement de référence de cette hémopathie en s'adaptant aux éventuelles atteintes d'organes compliquant la cryoglobulinémie. Un traitement par corticoïdes et/ou par immunosuppresseurs peut être indiqué en cas de pathologie autoimmune associée. Les principaux agents utilisés sont les corticoïdes, le Cyclophosphamide, le Rituximab. L'efficacité du Rituximab (utilisé en 4 injections hebdomadaires de 375mg/m²) a pu être rapportée dans l'étude CryoVas, enquête rétrospective multicentrique (Terrier et al., 2012). Cette étude analysait rétrospectivement les dossiers de 242 patients atteints de cryoglobulinémie mixte non liée au VHC. Le Rituximab associé aux corticoïdes a montré une plus grande efficacité que les corticoïdes seuls ou en association aux agents alkylants, pour obtenir une rémission clinique complète, une rémission rénale et immunologique. La rémission clinique était définie comme une amélioration de tous les symptômes présents initialement, une réponse partielle consistait en l'amélioration d'au moins la moitié des signes initialement présents, sinon les patients étaient considérés comme non répondeurs. La réponse rénale était définie par une protéinurie <0.5g/24h, et/ou la disparition d'une hématurie, et/ou l'amélioration du débit de filtration glomérulaire de plus de 20% (calcul MDRD). La réponse

immunologique était définie comme une diminution de plus de 50% du taux de cryoglobuline et/ou une augmentation de la fraction C4 du complément de plus de 50% par rapport aux taux initiaux. Le Rituximab permettait une décroissance plus rapide des corticoïdes, avec davantage de patients qui avaient une dose <10mg/j à 6 mois. Il était associé à davantage de complications infectieuses mais néanmoins sans augmentation de la mortalité. Un essai randomisé a évalué le Rituximab (1g à J1 et J15) par rapport aux traitements conventionnels (répartis en 3 groupes : corticoïdes ; Cyclophosphamide ou Aziathioprine ; plasmaphérèse) chez les patients atteints de cryoglobulinémies mixtes liées ou non au VHC (De Vita et al., 2012). Les cryoglobulinémies liées au VHC (concernant 53 sur les 57 patients inclus) étaient en échec ou contre indication aux agents antiviraux (interféron plus Ribavirine). La poursuite du traitement par Rituximab, à 12 mois concernait 64% des patients vs 3.5% pour les traitements conventionnels (p<0,0001). Il était le seul traitement ayant permis une amélioration du BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), reflétant ainsi une meilleure efficacité et une meilleure tolérance de ce traitement. Les essais thérapeutiques randomisés manquent encore pour les cryoglobulinémies non liées aux infections. Un essai randomisé Rituximab contre placebo est actuellement en cours (ESBAM) pour le traitement des cryoglobulinémies mixtes non virales. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement par prednisone plus Rituximab comparativement au traitement par prednisone plus placebo chez des patients ayant une cryoglobulinémie non virale active (naïve de traitement ou en rechute). Le critère de jugement principal sera la proportion de patients ayant une réponse clinique complète de la vascularite sans corticoïdes associés à la semaine (S)24. Cette étude inclue les patients atteints d'une vascularite cryoglobulinémique active associée à une maladie auto-immune, une hémopathie lymphoïde B de bas grade (ayant comme seule indication thérapeutique la cryoglobulinémie), ou une cryoglobulinémie essentielle.

Lorsque le Rituximab n'est pas utilisable, les agents alkylants, dont le Cyclophosphamide, restent des options thérapeutiques envisageables (Muchtar et al., 2017). Notamment en cas d'urgence thérapeutique et d'atteinte menaçant le pronostic vital, en association avec des bolus de corticoïdes (500 à 1000mg/j pendant 3 jours, puis dose décroissante).

Les échanges plasmatiques (EP) ont également leur place, seuls ou en association avec les traitements immunosuppresseurs, avec un taux de réponse entre 70 et 80% des patients en cas d'atteinte modérée ou sévère (neuropathie, arthralgies, GNMP, nécrose cutanée) ou d'atteinte menaçant le pronostic vital (hémorragie intra-alvéolaire, vascularite intestinale). Le mécanisme d'action de la plasmaphérèse est le retrait directement des cryoglobulines

circulantes. Le fluide de remplacement est généralement de l'albumine, il faut envisager la perfusion de plasma frais congelé en cas d'EP quotidien pour apporter des facteurs de la coagulation. D'autres techniques d'aphérèse peuvent être utilisées pour retirer les cryoglobulines. Au cours d'une double filtration, un premier filtre permet de séparer le plasma puis un second filtre retire les molécules de haut poids moléculaire telles que les IgM. Une autre modalité d'aphérèse est la cryofiltration, qui refroidit le plasma dans un circuit extracorporel où sont extraites les cryoglobulines puis le plasma est réchauffé et réinjecté au patient. La cryofiltration semble moins efficace que la double filtration pour épurer le plasma en cryoglobuline. La technique d'immunoadsorption a également une efficacité démontrée pour diminuer le taux de cryoglobuline (Schwartz et al., 2016).

Evolution et devenir des cryoglobulinémies

Cryoglobulinémies type I

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'évolution et le devenir à long terme des cryoglobulinémies de type I. Une série rétrospective multicentrique de 64 cas retrouvait des taux de survie de 97%, 94%, 94% et 87% à respectivement 1 an, 3 ans, 5 ans, et 10 ans (Terrier et al., 2013). Les cryoglobulinémies liée à des hémopathies malignes semblaient avoir un moins bon pronostic que celles liées à une MGUS. Le principal biais de cette étude est son caractère rétrospectif, avec un risque de biais de recrutement et de non exhaustivité. En 2014, la base de données du laboratoire de Biochimie du CHU a servi de point de départ pour constituer et étudier rétrospectivement une cohorte bicentrique Nantes-Rennes, de 36 cryoglobulinémies symptomatiques de type 1. Les cryoglobulinémies à IgG semblaient plus sévères que les IgM, en terme d'atteinte cutanée (55 % vs 8% d'atteinte à type d'ulcération, nécroses) et rénale (55% vs 20% d'insuffisance rénale). Paradoxalement, il n'y avait pas de différence observée en terme de survie entre MGUS et HM. Les taux de survie à 5 et 10 ans étaient respectivement de 82% et 60%. En analyse multivariée, les 2 facteurs associés à un moins bon pronostic étaient l'âge et l'atteinte rénale (Néel et al., 2014).

Cryoglobulinémies type II

L'évolution des cryoglobulinémies de type II est souvent marquée par des épisodes de rechutes et rémissions. Les rechutes peuvent être le reflet d'une récidive ou d'une aggravation de la pathologie sous-jacente à la cryoglobulinémie. Il peut s'agir par exemple de la transformation d'une MGUS en hémopathie. L'évolution de la cryoglobulinémie peut rejoindre celle d'une maladie auto-immune associée évoluant par poussées et rémissions. La présence d'une glomérulonéphrite, d'une vascularité intestinale, d'une hémorragie alvéolaire

et/ou d'une atteinte du système nerveux central est un facteur de mauvais pronostique. La survie à 10 ans des cryoglobulinémies mixtes non liées au VHC est de 65%, c'est-à dire similaire à celle des cryoglobulinémies mixtes liées au VHC (75%). Les taux de survie à 1 an, 2 ans et 5 ans étaient respectivement de 91%, 89% et 79%. La principale cause de décès est le sepsis, impliqué dans 50% des décès. Quatre vingt pourcents des décès par sepsis surviennent dans la phase de traitement d'attaque ou d'induction, dans un délai médian de 50j suivant le début des traitements. Dix-neuf pourcents des patients décèdent des suites d'une poussée de vascularite cryoglobulinémique, principalement par atteinte rénale (Terrier et al., 2012). Les facteurs de risques indépendants associés à une augmentation de la mortalité notés dans cette étude étaient la présence d'une atteinte pulmonaire et/ou intestinale, un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min, un âge >65 ans. Un score pronostique de la survie à 5 ans, le CryoVas Score (CVS), a été proposé en se basant sur ces 4 variables. Il attribue un point à chaque facteur pronostique. A 5 ans, les taux de décès étaient respectivement de 2.6%, 13.1%, 29.6% et 38.5% pour les scores CVS 0, 1, 2 et ⩾3. A 1 an, les taux de décès étaient respectivement de 0%, 3.2%, 18.5% et 30.8% pour les scores CVS 0, 1, 2 et ⩾3. Dans les cryoglobulinémies liées au VHC, les principales causes de décès sont les infections (35%), la défaillance hépatique (30%), la défaillance d'organe liée à la vascularite cryoglobulinémique (17%) (Landau et al., 2010).

Objectif du travail

Comme nous l'avons vu, la majorité des données disponibles à propos des cryoglobuliémies symptomatiques concernent les cryobulinémies mixtes liées au VHC, un ensemble hétérogène de cryoglobulinémies mixtes non infectieuses, y compris sur fond connectivite ou d'hémopathie, ou le cadre très restreint des cryoglobulines purement monoclonales.

A ce jour aucune donnée publiée n'existe concernant la présentation clinique et le devenir à long terme des cryoglobulinémies à composante monoclonale hors auto-immunité ou VHC.

L'objectif de notre travail était de décrire et d'étudier les déterminants du phénotype et du pronostic à long terme de ces cryoglobulinémies de type I et II sur dyscrasie lymphocytaire B clonale sans infection ni connectivite.

Matériel et méthode :

Sélection des patients :

A partir de données issues du laboratoire de biochimie du Centre Hospitalo-universitaire de Nantes, nous avons analysé les dossiers de patients pour lesquels un dosage de cryoglobulinémie de type I ou II était revenu positif. Seuls les patients présentant des symptômes attribués à la cryoglobulinémie ont été inclus. C'est-à-dire les patients présentant des manifestations cutanées (purpura, phénomène de Raynaud ou acrosyndrome paroxystique d'apparition récente, ulcération, nécrose cutanée), une neuropathie périphérique, des arthralgies, et/ou une atteinte rénale sans autre étiologie retrouvée. Nous avons exclu les patients asymptomatiques, ou présentant une cryoglobulinémie secondaire à une infection (Virus de l'immunodéficience humaine, hépatites B et C), ou à une maladie auto-immune.

Dosage et typage des cryoglobulines

Les prélèvements sanguins étaient recueillis par ponction intraveineuse sur tube sec, chez un patient à jeûn, puis acheminés jusqu'au laboratoire à une température maintenue à 37°C, dans des thermos. Après coagulation et centrifugation à chaud, les sérums sont aliquotés et stockés à 4°C pendant 7 jours. En cas de formation d'un cryoprécipité, celui-ci est réchauffé à 37°C pour être quantifié et typé par électrophorèse et immunofixation (classification de Brouet (Brouet et al., 1974)).

Recueil de données

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées rétrospectivement pour chaque patient selon un formulaire standardisé. Les données étaient issues des dossiers médicaux des patients. Pour le suivi à long terme, les données étaient recueillies par appel auprès du médecin traitant.

L'acrosyndrome était défini comme l'apparition récente d'acrocyanose paroxystique ou d'un phénomène de Raynaud. L'atteinte cutanée était définie par la présence de purpura, ulcération cutanée, nécrose cutanée, livedo, et/ou urticaire au froid. L'atteinte rénale correspondait à une diminution du débit de filtration glomérulaire et/ou l'apparition d'une protéinurie >0.5g/24h, lorsqu'une biopsie rénale était réalisée celle-ci retrouvait des lésions en lien avec l'immunoglobuline. En l'absence de biopsie, la néphropathie était attribuée à la cryoglobulinémie si elle était accompagnée d'autres manifestations de cryoglobulinémie (atteinte cutanée) ou s'il n'y avait pas d'autre étiologie identifiable. La neuropathie était définie par l'apparition de troubles sensitifs avec ou sans déficit moteur, un

electroneuromyogramme anormal, ou une biopsie neuromusculaire compatible avec une cryoglobulinémie. Les manifestations de la maladie étaient classées en sévères (néphropathie, neuropathie avec atteinte motrice, atteinte cutanée sévère) ou non sévères.

Les diagnostics de lymphome B non Hodgkinien, maladie de Waldenström, leucémie lymphoide chronique, myélome multiple reposaient sur la mise en évidence d'une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire médullaire, ganglionnaire, et/ou extraganglionnaire répondant aux critères de la World Health Organisation. Le diagnostic de gammapathie monoclonale de signification indéterminée était défini par la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique à un taux <30g/l ; l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale liée à la prolifération plasmocytaire monoclonale ; un pourcentage de plasmocytes médullaires <10%.

Les traitements reçus ont été catégorisés selon 3 groupes. Le premier groupe rassemblait les traitements non cytoréducteurs : les échanges plasmatiques, la corticothérapie, la colchicine, la dapsone, l'hydroxychloroquine, le rituximab en monothérapie, le cyclophosphamide en monothérapie. Le deuxième groupe correspondait aux traitements cytoréducteurs de faible intensité : le melphalan ou le chloraminophène en monothérapie, le rituximab associé à un agent alkylant. Le troisième concernait les poly-chimiothérapies comprenant plusieurs agents alkylants ± rituximab et/ou auto- ou allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques, et/ou fludarabine, thalidomide, lenalidomide, doxorubicine, vincristine.

La réponse au traitement était déterminée selon l'évolution des symptômes de la cryoglobulinémie. Une réponse complète correspondait à l'amélioration de tous les symptômes d'activité de la maladie, et une réponse partielle à l'amélioration d'au moins 50% des symptômes présents avant traitement. Dans les autres cas, on considérait qu'il n'y avait pas de réponse au traitement. La maladie était considérée comme inactive en cas d'atteinte neurologique stabilisée.

Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage puis comparées en utilisant le test exact de Fisher ou le test du Chi². Les variables quantitatives ont été analysées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les tests étaient bilatéraux et considéraient une valeur de $p<0,05$ comme statistiquement significative. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meïer et comparées par le test du log-rank. Un modèle à risque proportionnel de Cox a été utilisé pour l'analyse multivariée qui

incluait des paramètres dont l'analyse univariée préalable retrouvait un $p<0,2$ (c'est-à-dire l'âge, le taux d'hémoglobine, l'atteinte rénale, la neuropathie, l'atteinte sévère, l'isotype de cryoglobuline, la maladie hématologique sous jacente, l'atteinte sévère) Les données ont été analysées grâce au logiciel R.

Résultats

Caractéristiques de la cohorte, étiologies des cryoglobulines

Il y a eu 208 dosages positifs de cryoglobulines de type II entre 1990 et 2016, dont 89 étaient symptomatiques. Parmi ces cryoglobulinémies symptomatiques, 38 étaient associées à la présence de l'hépatite C et ont donc été exclues de l'analyse. Parmi les 51 cryoglobulinémies de type II symptomatiques restantes, nous en avons exclues 17 liées à une maladie autoimmune (7 syndromes de Gougerot Sjogren primitifs, 5 lupus érythémateux systémiques (dont 1 associé à une polyarthrite rhumatoide et 1 associé à une cirrhose biliaire primitive), 3 polyarthrites rhumatoïdes, 2 sclérodermies systémiques. Nous avons également exclu 2 dossiers dont le purpura était rattaché à un traitement par fludarabine ; 4 tableaux de cryglobulinémies secondaires à une infection autre que VHC (1 toxocarose, 1 réactivation CMV chez un patient infecté par le VIH au stade SIDA, 2 épisodes de virose hivernale non documentée) ; 2 dossiers de cryoglobulinémies associées à un cancer solide (1 adénocarcinome gastrique, 1 carcinome bronchique épidermoïde) ; 1 patient pour lequel la cryoglobuline n'était symptomatique que par l'atteinte neurologique et associée à la présence d'anticorps antigangliosides ; 3 dossiers avec trop de données manquantes. Nous avons ainsi analysé 22 dossiers de cryoglobulinémies de type II symptomatiques.

Nous avons repris les données des cryoglobulinémies de type I (Nantes+Rennes) publiées en 2014 (Néel et al., 2014) et y avons ajouté les données des cryoglobulinémies de type I diagnostiquées entre 2011 et 2016. Entre 2011 et 2016, il y a eu 23 dosages retrouvant des cryoglobulinémies de types I. Nous avons exclu les patients déjà présents dans la série publiée en 2014 ; 1 patient uniquement symptomatique sur le plan neurologique mais en présence d'anticorps anti-MAG ; et 3 patients qui présentaient un diagnostic de maladie auto-immune associée (2 lupus éryhtémateux systémiques et une polyarthrite rhumatoïde), et 1 patiente infectée par le VHC, et 8 patients asymptomatiques. Nous avons ainsi ajoutés à la série de 36 patients déjà publiée, 5 nouveaux dossiers de cryoglobulinémie de type I symptomatiques, permettant l'analyse de 63 dossiers de cryoglobulinémies à composant monoclonal (22 types II et 41 types I) (Figure 1).

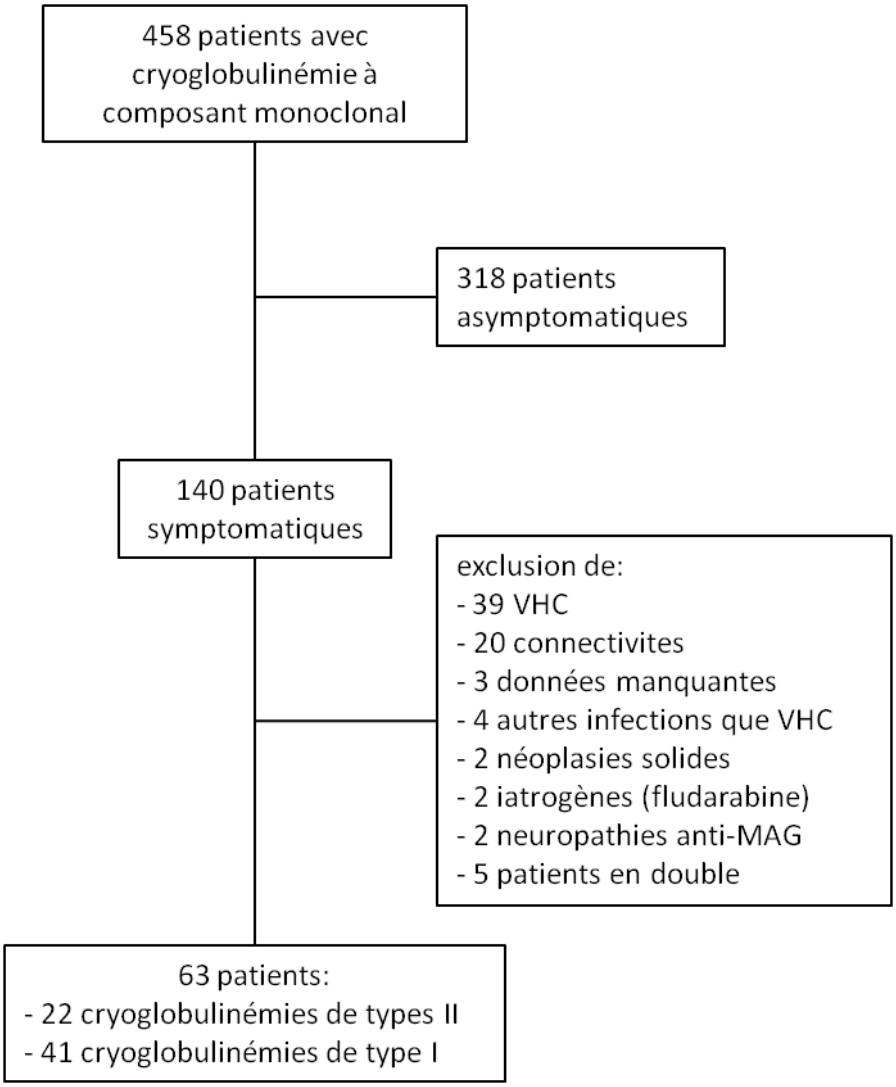

Figure 1 : Diagramme de flux des 63 cryoglobulinémies.

Il y avait 32 femmes et 31 hommes, l'âge médian au diagnostic était de 65,8 ans (de 29,7 à 86,3 ans) pour toutes les cryoglobulines confondues. La durée médiane de suivi était de 66,3 mois (de 0 à 328,7 mois). La cryoglobuline était de type IgG pour 16 patients (25%). Elle était de type IgM pour 47 patients (76%). La chaine légère était de type kappa dans 81% des cas. Le taux moyen de cryoglobuline au diagnostic était de 2,1 g/l, la médiane de 0,67g/l. Vingt sept cryoglobulinémies étaient secondaires à une MGUS, 36 à une hémopathie maligne. Parmi les hémopathies malignes, 6 étaient des myélomes, 16 des maladies de Waldenström, 14 des syndromes lymphoprolifératifs de bas grade (12 LNH, 2 LLC).

Manifestations cliniques des cryoglobulinémies

L'atteinte cutanée était la plus fréquente des manifestations de cryoglobulinémies, concernant 51 patients (81%). Il s'agissait principalement de purpura (54%), puis d'acrosyndrome (29%) et était sévère dans 23% des cas (ulcères, nécrose cutanée).

L'atteinte neurologique était la deuxième par ordre de fréquence, elle concernait 32 patients (51%). Elle représentait la seule manifestation de cryoglobulinémie chez 8 patients. L'atteinte était sensitivomotrice pour 13 patients (21%). Il s'agissait d'une polyneuropathie sensitive pour 15 patients, de type polyneuropathie sensitivomotrice pour 10, multinévrite sensitive ou polyneuropathie sensitive asymétrique pour 3, multinévrite sensitivomotrice pour 2, polyradiculonévrite sensitive pour 1, polyradiculonévrite sensitivomotrice pour 1. Une atteinte neurologique était associée à la présence d'anticorps anti-MAG mais la cryoglobuline était par ailleurs symptomatique par l'atteinte cutanée. Quatre patients ont bénéficiés d'une biopsie neuromusculaire. Trois d'entre elles retrouvaient une vascularite nécrosante de petits vaisseaux, 1 objectivait une dégénérescence axonale au stade terminal.

L'atteinte articulaire concernait 18 patients, soit 28% des patients. Elle se manifestait pas des arthralgies sans arthrite dans tous les cas, 1 patient présentait également des myalgies.

Vingt patients (32%) ont présenté une atteinte rénale, inaugurale dans 17 cas et au cours du suivi dans 3 cas. On notait une altération de la fonction rénale pour 16 patients (80%), et les 4 autres patients présentaient une hématurie et/ou une protéinurie sans altération de la fonction rénale. Douze biopsies rénales ont été réalisées, 9 ont révélés une glomérulonéphrite membranoproliférative (dont 1 avec infiltration lymphomateuse), 2 biopsies ont mis en évidence des lésions de microangiopathie thrombotique (dont 1 présentait des lésions de glomérulosclérose focale). L'analyse de ces 11 prélèvements révélait des dépôts de cryoglobuline. Pour un patient, la biopsie montrait une néphropathie à cylindre myélomateux, le diagnostic de cryoglobulinémie étant confirmé par biopsie cutanée et nerveuse.

Vingt trois patients (36%) ont présentés une atteinte sévère, c'est-à-dire une atteinte neurologique motrice et/ou une atteinte rénale, et/ou une atteinte cutanée sévère (ulcère, nécrose) (Tableau I).

Tableau I : Données clinico-biologiques au diagnostic et au cours du suivi.

	total au diagnostic	total au cours du suivi
	n(%)	n(%)
neuropathie	28 (44)	32 (51)
neuropathie sensitivo-motrice	11 (17)	13 (21)
neuropathie sensitive	17 (27)	19 (30)
Atteinte rénale	17 (27)	20 (32)
insuffisance rénale	13 (21)	16 (25)
néphropathie	4 (6)	4 (6)
arthralgies	18 (28)	18 (28)
cutanée	51 (81)	51 (81)
acrosyndrome	18 (29)	18 (29)
purpura	34 (54)	34 (54)
cutanée sévère	12 (19)	12 (19)
sévères	23 (36)	23 (36)

Atteinte cutanée sévère : ulcération, nécrose
Manifestation sévères : atteinte neurologique motrice, atteinte rénale, atteinte cutanée sévère.

Le diagramme de Venn ci-dessous montre la répartition de l'ensemble des atteintes présentées par les 63 patients (Figure 2).

Manifestations hématologiques

Pour 9 patients, la cryoglobulinémie est apparue au cours du suivi de l'hémopathie, de 3 à 12 ans après le diagnostic d'hémopathie (2 LNH, 4MW, 2 LLC, 1 MM). Pour 7 de ces patients le diagnostic cryoglobulinémie était concomitant d'une poussée de l'hémopathie. Le diagnostic de cryoglobulinémie accompagnait celui de l'hémopathie dans 27 cas (12 MW, 5MM, 10LNH). Aucun des patients avec myélome n'avait de douleurs osseuses ou d'hypercalcémie, 1 patient avait des lésions osseuses. Parmi les 12 MW, seulement 2 (15%) avaient un syndrome tumoral (adénomégalies ou insuffisance médullaire). Parmi les LNH, seulement 4 (40%) avaient un syndrome tumoral. Au cours du suivi, 1 MGUS a évolué vers une hémopathie maligne de type LNH de bas grade après 26 ans de suivi. Il n'y avait pas de

différence phénotypique significative entre les patients avec MGUS et HM. Il y avait respectivement pour les MGUS et les HM, 52% et 50% d'atteintes sévères, 50% et 44% d'atteinte rénale (p=0,81), 44% et 55% d'atteintes neurologiques (p=0,38).

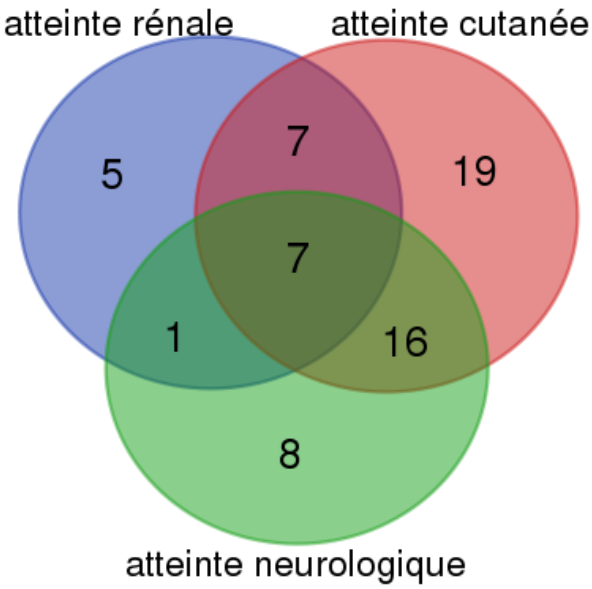

Figure 2 : Diagramme de Venn. Présentation clinique des 63 patients atteints de cryoglobulinémie.

Corrélation entre type de cryoglobulinémie et phénotype.

Il n'y a pas eu de différence clinique significative observée entre les cryoglobulines de type I et de type II. L'âge médian était respectivement de 70,2 ans et 63,0 ans pour les types II et les types I (p=0,06). Il y avait en revanche une différence significative concernant l'isotype de la cryoglobuline avec davantage d'IgG dans le type I (p 0,036). La cryoglobuline était de type IgG pour 2 patients de type II (4% des types II) et 14 patients de type I (34% des types I). Elle était de type IgM pour 20 cryoglobulines de type II et 27 cryoglobulines de type I. Le taux de CRP était significativement plus élevé dans le groupe des cryoglobulinémies de type II (18mg/l vs 7mg/l, p 0,03). Parmi les 27 cryoglobulinémies secondaires à une MGUS 13 étaient de type II et 14 de type I. Parmi les 36 cryoglobulinémies secondaires à une hémopathie maligne, 9 étaient de type II et 27 de type I. Les cryoglobulinémies de type I tendaient à être plus souvent liées à une HM que les types II, sans que cela n'atteigne la significativité statistique (66% vs 41%, p 0,06)(Tableau II).

Alors que la présentation clinique était comparable entre type I et type II, elle paraissait davantage dépendante de l'isotype de la cryoglobuline, les manifestations sévères étant plus fréquentes en cas d'IgG qu'avec les IgM (88% vs 42%, p=0,01), et ce du fait d'une plus grande fréquence d'atteinte cutanée sévère (50% vs 9%, p=0,005), et/ou d'atteinte rénale (56% vs 23%, p=0,027). En revanche la fréquence des hémopathies, les taux de CRP et

d'hémoglobine et l'âge au diagnostic étaient comparables entre IgG et IgM. Nous n'avons pas observé de différence significative en comparant les cryoglobulinémies IgM de type I aux IgM de type II (Tableau III).

Au total, nos résultats montrent que la présentation clinique de cryoglobulinémies de type I/II est davantage corrélée à l'isotype du composé monoclonal qu'au caractère mixte ou « pur » du cryoprécipité.

Tableau II : données clinicobiologiques globales des cryoglobulinémies type I et II

	Type I		Type II	
	n	%	n	%
neuropathie	20	49	12	55
atteinte rénale	12	29	8	36
arthralgies	10	24	8	36
cutanée	31	76	20	91
cutanée sévère	10	24	2	9
sévères	20	49	13	59
MGUS	14	34	13	59
IgM*	27	66	20	91
Age (médiane)	70,2 (41-86)		63 (29-86)	
CRP mg/l (médiane)*	7 (1-52)		18 (2,8-400)	
taux de cryoglobuline g/l (médiane)	0,23 (0,006-15)		0,74 (0,06-8,9)	
Hb g/dl (médiane)	12,3 (7,9-15,6)		12,9 (7,8-15,5)	

* $p<0,05$

Tableau III comparaison IgG vs IgM, et comparaison IgM type 1(IgM_1) vs IgM type 2(IgM_2)

	IgG (n= 16)		**IgM**			
			IgM type 1(n=27)		**IgM type 2** (n=20)	
	n	%	n	%	n	%
neuropathie	6	38	15	56	11	55
atteinte rénale	9	56*	5	19	6	30
arthralgies	8	50	4	15	6	30
cutanée	13	81	20	74	18	90
cutanée sévère	8	50***	2	7	2	10
sévères	14	88**	10	37	9	45
MGUS	6	38	8	30	13	65
Age (médiane)	58,4 (44-86)		63,5 (41-81)		70,8 (29-86)	
CRP mg/l (médiane)	13,5 (3-39,6)		5,6 (1-52)		13,8 (2,8-400)	
taux de cryoglobuline g/l (médiane)	0,86 (0,01-15)		0,78 (0,006-12)		0,18 (0,06-8,9	
Hb g/dl (médiane)	11,6 (7,9-15)		13 (8,3-15,6)		12,4 (7,8-15,5)	

comparaison IgG versus IgM : * p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001,

Traitements

Traitements de première ligne

Pour les 36 patients présentant une hémopathie maligne, les données concernant le traitement de 1ere ligne étaient disponibles dans 35 cas. Vingt patients on reçu d'emblée un traitement cytoréducteur (6 cytoréducteurs légers, 14 chimiothérapies). Quinze patients ont bénéficié d'un traitement non cytoréducteur (corticoides, cyclophosphamide ou rituximab en monothérapie). L'abstention thérapeutique a été retenue dans 2 cas. Les 27 patients avec MGUS ont tous bénéficiés en première intention d'un traitement non cytoréducteur, ou d'une abstention thérapeutique (7/27).

Ainsi le recours à une chimiothérapie cytoréductrice était significativement plus rare en cas de MGUS (p<0,0001). Pourtant, parmi les 27 patients avec MGUS, 13 présentaient au moins une atteinte sévère (rénale dans 6 cas, neurologique et/ou cutanée sévère sans néphropathie dans 7 cas). La plupart des patients atteints d'hémopathie traités par polychimiothérapie présentaient des signes d'infiltration tumorale (10/15, 66%). Parmi les patients sans manifestations hématologiques, ceux avec un diagnostic d'HM sous jacente avaient tendance à être traités plus agressivement même en l'absence d'atteinte sévère liée à la cryoglobulinémie. A l'inverse, les patients présentant une MGUS avaient tendance à

recevoir en première intention un traitement non cytoréducteur ou un traitement cytoréducteur léger même lorsque des signes de gravité de la cryoglobuline était présents (Tableau IV).

Tableau IV : Traitement de première ligne selon l'étiologie et la présentation clinique.

		hémopathie maligne				MGUS	
	manifestation(s) de cryoglobulinemie	**non sévère**		**sévère**		**non sévère**	**sévère**
	infiltration tumorale	**oui**	**non**	**oui**	**non**	**non**	**non**
Traitement	polychimiothérapie cytoreductrice	2	3	2	7	0	0
	Agent alkylant monothérapie et / ou RTX	4	2	3	4	2	3
	non cytoreducteur	5	0	1	2	12	10

Parmi les 7 patients avec une MGUS qui ont bénéficiés d'une abstention thérapeutique, 2 patients présentaient des signes de gravités (1 atteinte rénale sans insuffisance rénale, 1 atteinte cutanée sévère à type d'ulcères). Le patient avec l'atteinte cutanée est décédé 5 mois après le diagnostic de cryoglobulinémie, le patient avec l'atteinte rénale 60 mois plus tard. Aucun patient avec une MGUS n'a eu recours à une intensification thérapeutique au cours du suivi. La présentation initiale, le suivi de la maladie et la réponse aux traitements des MGUS sont présentées dans le Tableau V .

Traitements reçus au cours du suivi

Au total, parmi les 16 patients atteints de MW, 9 ont reçu une polychimiothérapie cytoréductrice, 3 un traitement cytoréducteur léger, et 4 un traitement non cytoréducteur. Les 2 patients atteints de LLC ont reçu une polychimiothérapie cytoréductrice (1 a reçu Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab ; et 1 a reçu Rituximab-Bendamustine). Seulement 3 LNH ont reçu une polychimiothérapie cytoréductrice, les autres ont été traités par un traitement non cytoréducteur (1 plaquenil, 3 RTX en monothérapie, 1 immunoglobulines intraveineuses, 1 Cyclophosphamide en monothérapie), 2 abstentions thérapeutiques.

Tableau V : Présentation clinique, suivi, et réponse au traitement des cryoglobulinémies secondaires à une MGUS.

Sexe	Age	MG	Manifestations cliniques	Traitement	Réponse, devenir	Suivi
F	30	IgM Kappa	arthralgies, purpura, urticaire neuropathie sensitivomotrice atteinte rénale (Cr 372µmol/L, Bx : GNMP).	Col+Cs Cs, EP rituximab 375mg/m²/sem	RC RC RC, vivante en rémission	328,7
M	79	IgM Kappa	purpura	abstention	Vivant peu symptomatique	57,2
F	73	IgM Kappa	neuropathie sensitivomotrice	Cs	RC, décédé cause non renseignée	100,5
M	69	IgM kappa	acrosyndrome, paresthésies mains	abstention	Vivant peu symptomatique	159,6
F	70	IgM kappa	purpura	abstention	Décédé, sepsis sur moignon d'amputation	15,0
F	78	IgM Kappa	purpura, neuropathie sensitivomotrice	col	RC, vivante peu symptomatique	10,7 60,3
M	82	IgM kappa	purpura purpura	abstention abstention	Décédé, cause non renseignée	
F	52	IgM kappa	purpura, ulcères, atteinte rénale (Cr 105µmol/L), neuropathie sensitive purpura, ulcères purpura, ulcères, atteinte rénale (Cr 99µmol/l, protéinurie 4,18g/j)	EP+cyc Col Cs	Non renseignée non renseignée décédée cause non renseignée	75,3
F	72	IgM Kappa	arthralgies, urticaire, atteinte rénale rechute rénale rechute rénale	HD, Cs HD, Cs, 9 EP Rtx 375mg/m²/sem	RP RP non répondeur	131,8
M	74	IgM Kappa	arthralgies, purpura	colchicine	RC	20,4
M	84	IgM Kappa	purpura, atteinte rénale (Cr 292µmol/L), neuropathie sensitive	Cs	RP, pas répondeur sur le plan rénal	11,5
M	80	IgM Kappa	purpura, ulcères, neuropathie sensitive	Cs	RP, décédé	4,9
F	66	IgM Kappa	arthralgies, purpura	abstention		119,7
F	86	IgG lambda	arthralgies, myalgies, acrocyanose paroxystique, neuropathie sensitivomotrice	Cs	RC	1,37

Sexe	Age	MG	Manifestations cliniques	Traitement	Réponse, devenir	Suivi
M	51	IgGκ	purpura et ulcères cutanés purpura et ulcères cutanés Atteinte rénale,(Cr=860uM, pU=0.53g/j ; Bx : MAT), neuropathie et arthralgies	Cs+ Col Rtx-Dex Thal-Dex + EP	RP NR TBRP (arrêt HD) Décès (pneumonie)	70m
F	81	IgGκ	atteinte rénale (Cr=350uM, pU=4,15g/j ; Bx : GNMP)	Cs	Décès (hémorragie / biopsie)	1mo
M	61	IgMκ	atteinte rénale (Cr=253uM, pU=5,12g/j ; Bx : GNMP)	Cs+Cyc	NR ; IRT à +40mo Décès (AVC)	77mo
F	73	IgMκ	purpura, neuropathie, embolie pulmonaire, ulcérations coliques et bronchiques, atteinte rénale (Cr=54uM, pU=0,6g/d, Bx : MPGN) purpura, aggravation neuropathie, purpura, aggravation neuropathie , réapparition protéinurie (5,4g/j)	Cyc+IgIV Cyc+IgIV Cyc+IgIV puis MMF	RC x 21mo ; Septicémie, CMV RC x 3mo ; Pneumonie RC puis symptômes modérés Décès (Insuffisance cardiaque)	66mo
F	85	IgGκ	purpura	Abstention	Symptômes stables Décès (Insuffisance cardiaque)	34mo
M	49	IgGκ	purpura	Cyc EP x 8y	RP TBRP vivant, symptômes modérés	141mo
F	44	IgGλ	purpura, nécrose cutanée, arthralgies, neuropathie sensitive lésions cutanées et arthralgies lésions cutanées et arthralgies lésions cutanées et arthralgies lésions cutanées et arthralgies lésions cutanées et arthralgies	Col Cs + EP x 1y Cyc Rtx EP x 18mo MP	NR RP x 1y RP x 6mo RP RP x 18mo RP Vivant, maladie stable	84mo
M	80	IgMκ	acrocyanose paroxystique, arthralgies	Abstention	vivant, symptômes modérés	18mo
M	63	IgMκ	acrocyanose paroxystique, purpura	Rtx	NR Vivant, maladie stable	8mo
M	51	IgMκ	purpura, neuropathie sensitive	Abstention	Vivant, maladie stable	153mo
M	65	IgMκ	purpura, ulcères cutanés, neuropathie sensitive	Refus traitment	Vivant, maladie stable	19mo
F	63	IgMκ	urticaire au froid, arthralgies	Petite dose de Cs	RP vivant, symptômes modérés	60mo
F	62	IgMκ	purpura, urticaire, arthralgies	Disulone	RP vivant, symptômes modérés	47mo

Bx : biopsie, Col ; colchicine, Cr : creatininémie, Cs : corticosteroides, Cyc : cyclophosphamide, Dex : dexamethasone, IRT : insuffisance rénale terminale, IgIV : immunoglogulines intraveineuses,
MG : gammapathie monoclonale, MMF : mycophenolate mofetil, MP : melphalan+prednisone, GNMP : glomérulonéphrite membranoproliferative, NR : non répondeur, RP : réponse partielle, pU : protéinurie, HD : hémodialyse,
Rtx : rituximab, Thal : thalidomide, MAT : microangiopathie thrombotique, TBRP : très bonne réponse partielle, EP : échange plasmatique

Un patient atteint de MM a d'abord été traité par Cyclophosphamide en monothérapie pendant 3 mois. Il a ensuite bénéficié d'un traitement par Melphalan et prednisone permettant une réponse complète mais suivi d'une rechute 4 ans plus tard, traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est décédé 2 ans plus tard d'une complication digestive infectieuse ou en lien avec une réaction du greffon contre l'hôte. Un patient a reçu du Bortezomib associé au Thalidomide suivi d'une autogreffe conditionnée par Melphalan, le patient est décédé d'une pancolite en cours de traitement. Parmi les 4 autres patients atteints de myélomes, 2 ont bénéficiés d'une autogreffe conditionnée par melphalan permettant une très bonne réponse partielle, 1 patient a été traité par Melphalan-Prednisone puis perdu de vue, 1 par Melphalan–Prednisone–Thalidomide permettant une réponse partielle (patient décédé à 10 mois de suivi d'une insuffisance cardiaque).

Devenir des patients et survie globale

Au total, 13 patients ont souffert d'au moins une complication infectieuse liée au traitement. Treize patients ont été traités pour des infections opportunistes. L'issue a été fatale pour 6 d'entre eux, 2 colites infectieuses, 1 pneumonie, 1 sepsis sans étiologie retrouvée, 1 maladie à CMV, 1 cas d'abcès cérébral à fusobacterium. Parmi les 7 patients dont les complications infectieuses n'ont pas été fatales, 2 patients ont présenté des pneumopathies à répétition, pour l'un d'entre eux une supplémentation par immunoglobulines intraveineuses a du être mise en place ; 1 patient a présenté un épisode unique de pneumopathie, 3 patients ont développé un zona, 1 patient a présenté une gingivostomatite herpétique.

Un patient a développé un syndrome myélodysplasique, un patient une leucémie myéloïde aigue, tous les 2 avaient reçu au moins 3 lignes de polychimiothérapie cytoréductives. Deux patients sont décédés suite à une transformation agressive d'un lymphome de bas grade. Un patient a présenté un lymphome T, 6 ans après avoir été traité par 15 cures de Cyclophosphamide puis mycophénolate mofetil pour une cryoglobulinémie sévère.

Vingt patients présentaient une atteinte rénale, la réponse rénale n'était disponible que pour 13 patients. Un patient a reçu une simple corticothérapie sans efficacité sur la fonction rénale. Il s'agissait d'un patient âgé de 84 ans au diagnostic avec des comorbidités cardiovasculaires et perdu de vue au bout de 11 mois. Un autre patient a reçu une corticothérapie seule en première ligne permettant une réponse partielle, il a rechuté 8 ans plus tard sur une atteinte rénale mise en rémission par corticoïdes et échanges plasmatiques,

puis Rituximab. Au total 13 patients ont reçu une polychimiothérapie cytoréductive, 3 patients ont reçu du Rituximab en monothérapie, 1 patient du Cyclophosphamide en monothérapie, 5 patients des échanges plasmatiques associés à un autre traitement, 1 patient une corticothérapie. Pour 1 patient l'attitude a été l'abstention thérapeutique. A la fin du suivi, 10 patients ont obtenu une réponse complète ou une très bonne réponse partielle, 3 patients n'ont pas répondu. Dix patients avec une atteinte rénale sont décédés au cours du suivi, dont 4 dans l'année suivant le diagnostic de cryoglobulinémie (1 complication de biopsie rénale, 1 pneumonie, 1 pancolite infectieuse, 1 infarctus du myocarde).

Un patient est décédé d'une embolie pulmonaire dans un contexte de découverte de carcinome épidermoide bronchique. Une patiente est décédée d'une insuffisance cardiaque en lien avec une insuffisance aortique et une pneumopathie interstitielle. Une patiente pour laquelle une abstention thérapeutique avait été décidée est décédée d'un sepsis sur moignon d'amputation pour complication d'une artérite oblitérante des membres inférieurs.

Les probabilités de survie globales à 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 92%, 88%, 83% et 59%. Après un suivi médian de 66,3 mois (de 0 à 328,7 mois), 19 patients sont décédés (Figure 3). La moyenne d'âge au décès était de 73 ans (56 à 88 ans), 8 patients étaient âgés de 80 ans et plus. En analyse multivariée, les facteurs associés à une moins bonne survie étaient l'atteinte rénale (p=0,044 ; HR ajusté 2,97; IC [1,03-8,56]), l'âge>75ans au diagnostic (p<0,001, HR ajusté 11,83, IC [2,99-46,80]). La maladie sous jacente a également un impact sur la survie puisque les patients avec une MW ou un LNH ont paradoxalement un meilleur pronostic que les patients avec MGUS (p= 0,044; HR ajusté 0,27, [0,07-0,999]) (Figure 4).

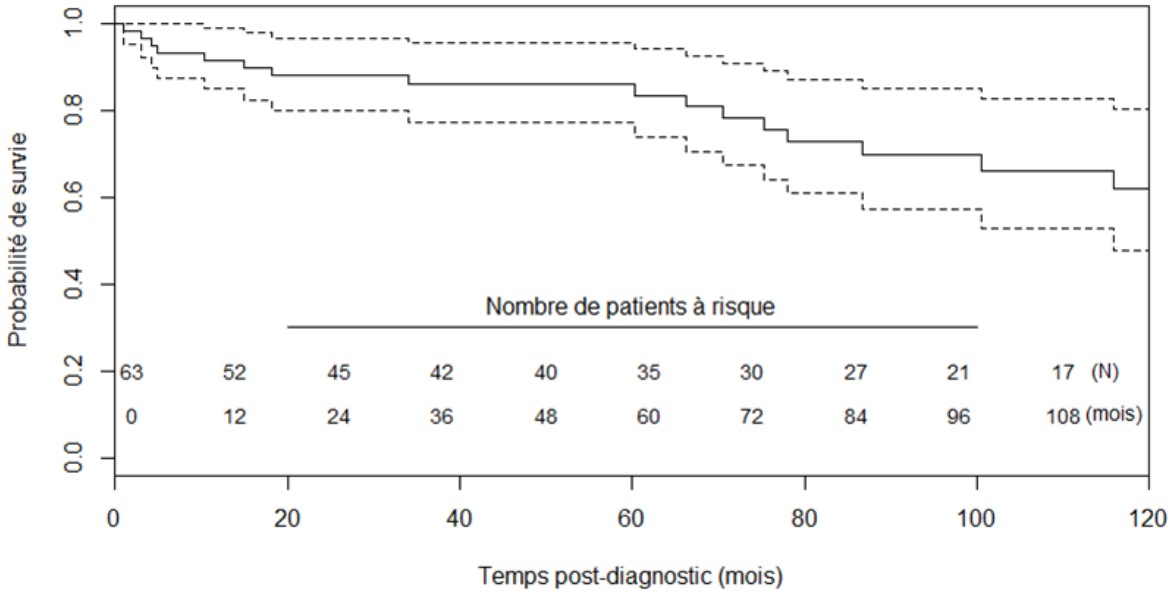

Figure 3 : Analyse de survie de 63 patients atteints de cryoglobulinémie à composante monoclonale. Survie globale (méthode de Kaplan–Meier).

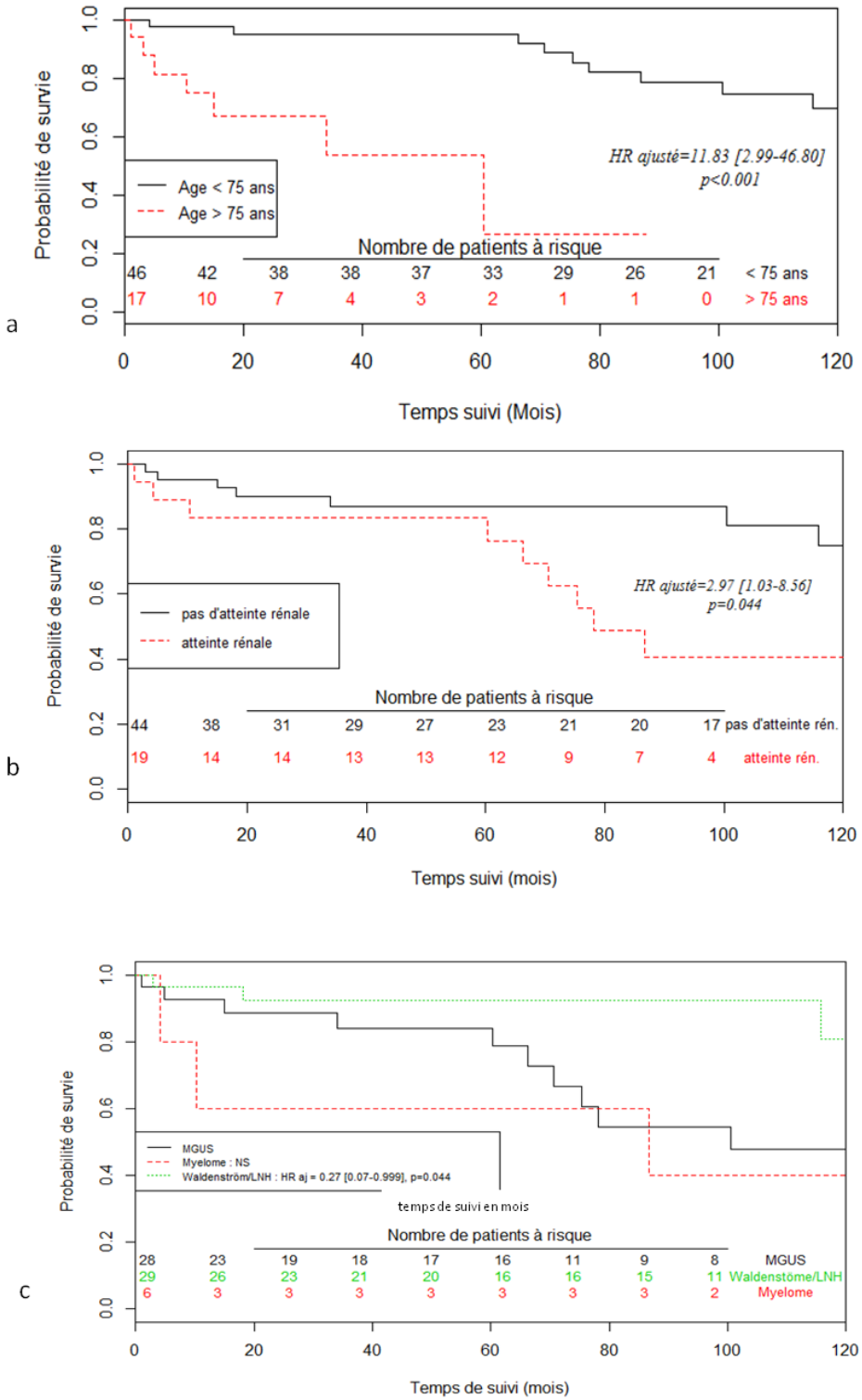

Figure 4 : Analyse de survie des 63 patients atteints de cryoglobulinémie. a. b. et c. analyses multivariées utilisant le modèle de Cox (HR: Hazard ratio). Les tirets indiquent les individus censurés. a : survie en fonction de l'âge au diagnostic ; b : analyse en fonction de l'existence d'une atteinte rénale ; c : analyse selon le type de maladie sous jacente.

Discussion

Notre objectif était de présenter les caractéristiques cliniques, biologiques, pronostiques d'une cohorte de 63 patients atteints de cryoglobulinémies de type I et II non liées à une infection ou une maladie auto-immune. Il y a peu d'études dans la littérature qui analysent ce groupe de cryoglobulinémies. La plupart des études décrivent les 3 types de cryoglobulinémie toutes causes confondues (Cohen et al., 1991; Monti et al., 1995; Trejo et al., 2001). Les études publiées avant la fin des années 1980 datent d'avant la découverte du VHC (Choo et al., 1989). Ces cryoglobulinémies requièrent une prise en charge spécifique basée sur un traitement antiviral dirigé contre le VHC (Dammacco and Sansonno, 2013).

Nous avons recruté les patients via les résultats du laboratoire de biochimie, nous avons ainsi eu accès aux dossiers de patients dont les modes d'entrée dans la maladie et la présentation clinique étaient variés (services d'hématologie, néphrologie, dermatologie, médecine interne). Il s'agit d'un recueil rétrospectif et nous avons donc certaines données manquantes pour l'analyse, mais cela nous a permis de recueillir des données sur une très longue période de suivi allant jusqu'à 26 ans.

Le mode d'entrée dans la maladie ainsi que l'évolution de la maladie étaient variables selon les patients allant d'un purpura peu invalidant évoluant par rechute à la défaillance d'organe par atteinte cryoglobulinémique. L'atteinte cutanée était la manifestation la plus fréquente (81% des patients), suivie par les signes neurologiques (51%) puis l'atteinte néphrologique (32%). Ces résultats sont concordants avec la littérature ciblant les cryoglobulinémies de type I (Terrier et al., 2013; Harel et al., 2015) ou regroupant tous les types de cryoglobulinémie (Monti et al., 1995; Trejo et al., 2001). L'équipe de Monti retrouvait cependant moins d'atteinte neurologique (20%). L'atteinte rénale concernait 20 patients, dont 3 en cours de suivi, rappelant l'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale et du sédiment urinaire. Comme attendu, l'histologie la plus fréquente était la glomérulonéphrite membranoproliférative (75%). Elle était plus fréquemment retrouvée avec l'isotype IgG en accord avec la littérature. En effet, l'isotype IgG est retrouvé dans 78% des cryoglobulines de type I compliquée d'une atteinte rénale (Relia et al., 2012; Harel et al., 2015). L'isotype IgG est également associé dans notre étude à une plus grande fréquence des atteintes cutanées sévères concordant avec la littérature (Harel et al., 2015).

Dans notre étude se concentrant donc sur les cryoglobulinémies hors infections ou maladies auto-immunes, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans la présentation clinique ou dans la survie entre les cryoglobulines de type I et de type II. Seule la présence

d'un isotype IgG semblait influencer le phénotype de la maladie avec alors davantage d'atteintes sévères (lésions cutanée sévères et atteinte rénale).

Les symptômes de cryoglobulinémie étaient le plus souvent au premier plan même chez les patients atteints d'une hémopathie maligne sous-jacente. Ces hémopathies n'avaient qu'une faible masse tumorale pour la majorité d'entre eux. Le fait d'avoir une MW ou un LNH de bas grade semble avoir un effet protecteur sur la survie lorsque l'on compare aux patients avec une MGUS sous-jacente. Nous manquons de précision sur les étiologies des décès mais ce moins bon pronostic pourrait refléter une prise en charge insuffisamment agressive des cryoglobulinémies secondaires à une MGUS même en présence de signe de gravité. Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur le nombre d'atteinte sévère entre les MGUS et HM, cependant les patients avec une hémopathie maligne sous jacente ont reçu plus souvent un traitement à visée cytoréductrice que les MGUS. En effet aucune MGUS n'a reçu de polychimiothérapie cytoréductive en première intention. A noter que la catégorie de traitement de première ligne n'était pas corrélée à la survie en analyse univariée. Nous avons tout de même inclus cette variable dans l'analyse multivariée, qui n'a pas mis en évidence d'effet lié au traitement. Nos résultats ne permettent donc pas de dire que le traitement intensif précoce améliore la survie ni de conclure que les patients avec MGUS on été sous-traité. Ils soulignent cependant qu'une lymphoprolifération B minime peut avoir, par la pathogénicité d'un composant monoclonal, un pronostic au moins aussi péjoratif que celui d'une hémopathie maligne, en particulier en cas d'atteinte rénale. On rejoint ici le concept de gammapathie de signification rénale. Ce cadre se rapporte aux atteintes rénales dues à un composant monoclonal lié à une dyscrasie B n'entrant pas dans les critères d'une hémopathie avérée (notamment de myélome ou d'amylose). Ces néphropathies sont souvent sous-traitées sans indication posée pour un traitement intensif en l'absence d'hémopathie maligne sous jacente. Pourtant l'utilisation de traitement cytoréducteur semble bénéfique pour la fonction rénale (Leung et al., 2012).

Le suivi de ces cryoglobulinémies confirme qu'il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées et rechutes, une atteinte sévère pouvant survenir à tout moment du suivi. Les facteurs de risque de mortalité que nous avons identifiés sont un âge >75 ans au diagnostic, une atteinte rénale et une dyscrasie B de type MGUS. Les patients atteints de myélomes semblent avoir un moins bon pronostic que les autres mais sans atteindre le seuil de significativité dans notre étude.

Les cryoglobulinémies représentent un groupe de maladie très hétérogènes par leurs caractéristiques immuno-chimiques, leurs étiologies et leur présentation clinique. Les cryoglobulinémies à composant monoclonal, non liées à une infection ou a une connectivite ont une évolution chronique et à rechute, dont la prise en charge n'est pas codifiée. La prise en charge des patients présentant une cryoglobulinémie sévère dans un contexte d'hémopathie avérée « pose » peu de question contrairement aux MGUS, qui « posent » le risque d'un sous traitement. Des études prospectives multicentriques seraient souhaitables afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Bibliographie

Bridoux, F., Leung, N., Hutchison, C.A., Touchard, G., Sethi, S., Fermand, J.-P., Picken, M.M., Herrera, G.A., Kastritis, E., Merlini, G., et al. (2015). Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. *87*, 698–711.

Brouet, J.-C., Clauvel, J.-P., Danon, F., Klein, M., and Seligmann, M. (1974). Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Am. J. Med. *57*, 775–788.

Bryce, A.H., Kyle, R.A., Dispenzieri, A., and Gertz, M.A. (2006). Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. Am. J. Hematol. *81*, 511–518.

Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.J., Overby, L.R., Bradley, D.W., and Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science *244*, 359–362.

Cohen, S.J., Pittelkow, M.R., and Su, W.P. (1991). Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. J. Am. Acad. Dermatol. *25*, 21–27.

Dammacco, F., and Sansonno, D. (2013). Therapy for Hepatitis C Virus–Related Cryoglobulinemic Vasculitis. N. Engl. J. Med. *369*, 1035–1045.

De Vita, S., Quartuccio, L., Isola, M., Mazzaro, C., Scaini, P., Lenzi, M., Campanini, M., Naclerio, C., Tavoni, A., Pietrogrande, M., et al. (2012). A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. *64*, 843–853.

Dumas, G., Merceron, S., Zafrani, L., Canet, E., Lemiale, V., Kouatchet, A., and Azoulay, E. (2015). Syndrome d'hyperviscosité plasmatique. Rev. Médecine Interne *36*, 588–595.

Ferri, C., Sebastiani, M., Giuggioli, D., Cazzato, M., Longombardo, G., Antonelli, A., Puccini, R., Michelassi, C., and Zignego, A.L. (2004). Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin. Arthritis Rheum. *33*, 355–374.

Harel, S., Mohr, M., Jahn, I., Aucouturier, F., Galicier, L., Asli, B., Malphettes, M., Szalat, R., Brouet, J.-C., Lipsker, D., et al. (2015). Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. Br. J. Haematol. *168*, 671–678.

Landau, D.-A., Scerra, S., Sene, D., Resche-Rigon, M., Saadoun, D., and Cacoub, P. (2010). Causes and Predictive Factors of Mortality in a Cohort of Patients with Hepatitis C Virus-related Cryoglobulinemic Vasculitis Treated with Antiviral Therapy. J. Rheumatol. *37*, 615–621.

Leblond, V., Kastritis, E., Advani, R., Ansell, S.M., Buske, C., Castillo, J.J., García-Sanz, R., Gertz, M., Kimby, E., Kyriakou, C., et al. (2016). Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood *128*, 1321–1328.

Leung, N., Bridoux, F., Hutchison, C.A., Nasr, S.H., Cockwell, P., Fermand, J.-P., Dispenzieri, A., Song, K.W., and Kyle, R.A. (2012). Monoclonal gammopathy of renal significance: when

MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood *120*, 4292–4295.

Meltzer, M., and Franklin, E.C. (1966). Cryoglobulinemia—A study of twenty-nine patients: I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am. J. Med. *40*, 828–836.

Monti, G., Galli, M., Invernizzi, F., Pioltelli, P., Saccardo, F., Monteverde, A., Pietrogrande, M., Renoldi, P., Bombardieri, S., Bordin, G., et al. (1995). Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. QJM Int. J. Med. *88*, 115–126.

Muchtar, E., Magen, H., and Gertz, M.A. (2017). How I treat cryoglobulinemia. Blood *129*, 289–298.

Néel, A., Perrin, F., Decaux, O., Dejoie, T., Tessoulin, B., Halliez, M., Mahé, B., Lamy, T., Fakhouri, F., Jego, P., et al. (2014). Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. Am. J. Hematol. *89*, 156–161.

Payet, J., Livartowski, J., Kavian, N., Chandesris, O., Dupin, N., Wallet, N., Karras, A., Salliot, C., Suarez, F., Avet-Loiseau, H., et al. (2013). Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare entity: analysis of clinical and biological characteristics of seven cases and review of the literature. Leuk. Lymphoma *54*, 767–777.

Ramos-Casals, M., Robles, A., Brito-Zerón, P., Nardi, N., Nicolás, J.M., Forns, X., Plaza, J., Yagüe, J., Sánchez-Tapias, J.M., and Font, J. (2006). Life-Threatening Cryoglobulinemia: Clinical and Immunological Characterization of 29 Cases. Semin. Arthritis Rheum. *36*, 189–196.

Ramos-Casals, M., Stone, J.H., Cid, M.C., and Bosch, X. (2012). The cryoglobulinaemias. The Lancet *379*, 348–360.

Relia, N., Gokden, N., Kulshrestha, S., and Swaminathan, S. (2012). Monoclonal cryoglobulinemia, livedo reticularis, and renal failure. Kidney Int. *82*, 118.

Sansonno, D., and Dammacco, F. (2005). Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect. Dis. *5*, 227–236.

Schwartz, J., Padmanabhan, A., Aqui, N., Balogun, R.A., Connelly-Smith, L., Delaney, M., Dunbar, N.M., Witt, V., Wu, Y., and Shaz, B.H. (2016). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice–Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J. Clin. Apheresis *31*, 149–338.

Tarantino, A. (1995). Kidney International - Abstract of article: Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int *47*, 618–623.

Terrier, B., Krastinova, E., Marie, I., Launay, D., Lacraz, A., Belenotti, P., Saint-Martin, L. de, Quemeneur, T., Huart, A., Bonnet, F., et al. (2012). Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood *119*, 5996–6004.

Terrier, B., Karras, A., Kahn, J.-E., Le Guenno, G., Marie, I., Benarous, L., Lacraz, A., Diot, E., Hermine, O., de Saint-Martin, L., et al. (2013). The spectrum of type I cryoglobulinemia

vasculitis: new insights based on 64 cases. Medicine (Baltimore) *92*, 61–68.

Trejo, O., Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., Yagüe, J., Jiménez, S., de la Red, G., Cervera, R., Font, J., and Ingelmo, M. (2001). Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine (Baltimore) *80*, 252–262.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : CARISTAN PRENOM : Aurélie

Titre de Thèse :

Présentation clinique et évolution à long terme des cryoglobulinémies à composante monoclonale symptomatiques sans infection ni connectivite

---

RESUME

Nous présentons le phénotype initial et l'évolution d'une cohorte de 63 patients atteints de cryoglobulinémies à composante monoclonale (type I et II), sans infection ni connectivite. Les données de 22 cryoglobulines de type II et 41 cryoglobulines de type I ont été analysées rétrospectivement. La maladie sous jacente était une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pour 27 patients (43%) et une hémopathie pour 36 (57%). L'isotype IgG semblait influencer le phénotype initial avec plus d'atteintes sévères. La probabilité de survie à 10 ans était 59%. Les facteurs de mauvais pronostic étaient un âge au diagnostic>75ans, une atteinte rénale. Les lymphomes de bas grade ou les maladies de Waldenström semblent avoir un pronostic paradoxalement plus favorable que les MGUS.

MOTS-CLES

Cryoglobulinémie, vascularite, gammapathie monoclonale de signification indéterminée.