Le dossier – Vascularites de l'adulte

Aspects cliniques et thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques

RÉSUMÉ : Les vascularites cryoglobulinémiques se manifestent par des signes généraux, des lésions cutanées à type de purpura (voire d'ulcères ou de nécroses distales), des arthralgies, des neuropathies périphériques, des glomérulonéphrites membrano-prolifératives et, plus rarement, des atteintes cardiaques ou digestives. Les cryoglobulines de type I sont le plus souvent liées à une hémopathie (myélome, lymphome B) ou à une MGUS (gammapathie monoclonale de signification indéterminée). Les cryoglobulines mixtes (types II et III) sont le plus souvent associées à une hépatite C (> 90 % des cas), moins fréquemment à des maladies auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren) ou à une hémopathie lymphoïde B.

Le traitement des vascularites cryoglobulinémiques dépend de l'étiologie sous-jacente (virus de l'hépatite C, myélome, lymphome, connectivite…), du type de cryoglobulinémie (type I *versus* types II et III) et de la sévérité des symptômes. Dans les cryoglobulinémies mixtes, le traitement d'éradication du virus de l'hépatite C (VHC) doit toujours se discuter. Le rituximab est l'agent immunomodulateur le plus efficace et doit être réservé aux formes sévères.

Dans les cryoglobulinémies de type I, le traitement sera celui de la maladie hématologique sous-jacente. Les traitements comprenant en particulier le bortézomib, le thalidomide, le lénalidomide ou un agent alkylant semblent intéressants dans le cadre des MGUS et sont à discuter en fonction de la sévérité de la vascularite. Les plasmaphérèses sont un traitement d'appoint intéressant dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères et/ou réfractaires.

D. SAADOUN
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de Médecine interne et d'Immunologie clinique, Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, DHU i2B, Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, RHU iMAP, Université Pierre et Marie Curie, Inserm U959, PARIS.

Les cryoglobulinémies : introduction et définition

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) anormales qui ont la propriété de précipiter au froid et de se solubiliser à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines : les cryofibrinogènes (CF) et les agglutinines froides.

Depuis 1974, la classification de Brouet *et al.* [1] est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies permettant de définir trois types :

– les cryoglobulinémies de type I composées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent de type IgM ou IgG ;

– les cryoglobulinémies de type II composées d'immunoglobulines polyclonales associées à un ou plusieurs constituants monoclonaux. Le plus souvent, l'Ig monoclonale est une IgM associée à des IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte monoclonale). Isolée séparément, aucune de ces Ig ne précipite au froid. L'IgM monoclonale a une activité facteur rhumatoïde et se lie à la fraction Fc des IgG. Ces nombreuses interactions chimiques confèrent une grande stabilité au complexe IgG-IgM. Ce complexe forme un complexe immun, l'IgM étant fixée au fragment Fc des IgG

Le dossier – Vascularites de l'adulte

polyclonales, elles-mêmes liées à un antigène (par exemple, génome viral de l'hépatite C) ;
– les cryoglobulinémies de type III sont composées uniquement d'immunoglobulines polyclonales et peuvent être constituées d'une association d'IgM et d'IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte polyclonale). Elles sont fréquentes, parfois détectées chez des sujets sains, à des taux faibles et de signification clinique incertaine en dehors de tout contexte particulier.

Cette classification immunochimique permet en partie de guider les recherches étiologiques. Les cryoglobulinémies de type I (10-15 % des vascularites symptomatiques) sont souvent associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (80-85 %) sont associées aux maladies infectieuses (en particulier l'hépatite C, caractérisée par la persistance à long terme de l'agent pathogène viral), aux hémopathies lymphoïdes B mais aussi aux maladies auto-immunes. Pour certaines cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n'est retrouvée et la cryoglobulinémie est dite mixte "essentielle" (15 %).

La mise en évidence d'une cryoglobulinémie nécessite plusieurs précautions importantes. Le non-respect de ces précautions peut mener à des résultats faussement négatifs. Afin d'éviter la formation prématurée du cryoprécipité, le prélèvement sanguin doit obligatoirement être acheminé à 37 °C jusqu'au laboratoire, où la centrifugation sera effectuée à 37 °C.

Les vascularites cryoglobulinémiques : présentation clinique

Les cryoglobulinémies peuvent être responsables de vascularites (surtout pour les cryoglobulinémies mixtes) qui font partie des vascularites systémiques à complexes immuns. Il s'agit d'une maladie à prédominance féminine (2 F/1H) dont les symptômes débutent entre la 4e et 5e décennie [2, 3], sans caractéristique particulière en fonction des ethnies.

Type immunochimique	I	II-III
Peau		
Purpura	25 %	75-90 %
Raynaud	30-40 %	20-30 %
Ulcères/nécroses distales	30 %	5-15 %
Symptômes au froid/urticaire au froid	90-100 %	0-10 %
Livedo	10-15 %	5-10 %
Arthralgie/arthrite	30 %	50-80 %
Atteinte neurologique		
Neuropathie périphérique	40-50 %	50-75 %
Atteinte centrale	Exceptionnelle	5-10 %
Atteinte rénale	20-30 %	30-40 %
Atteinte digestive	Exceptionnelle	Rare
Atteinte cardiaque	Exceptionnelle	Rare
Atteinte pulmonaire	Exceptionnelle	Rare
Types de cryoglobulinémie : type I = monoclonale pure ; type II = mixte avec un composant monoclonal ; type III = mixte polyclonale.		

Tableau I : Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologies associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique.

Tout d'abord, les signes généraux sont fréquents, avec une asthénie importante. Une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, peut s'associer au tableau. Les différentes manifestations cliniques ainsi que leur fréquence en fonction du type de cryoglobulinémie sont indiquées dans le ***tableau I***.

1. Atteintes cutanées

Le purpura vasculaire est souvent révélateur, évoluant par poussées successives intermittentes, débutant toujours aux membres inférieurs et pouvant parfois s'étendre jusqu'à l'abdomen. Le tronc et les membres supérieurs sont plus rarement touchés, et la face est respectée. Le purpura vasculaire survient volontiers au cours des périodes hivernales. Il s'agit d'un purpura non prurigineux, infiltré, d'aspect pétéchial ou papulaire, pouvant être nécrotique notamment dans les cryoglobulinémies de type I. On peut également observer, surtout dans les cryoglobulinémies de type I, des nécroses distales au niveau des membres supérieurs ou inférieurs. Les symptômes liés au froid (syndrome de Raynaud et acrocyanose…) se voient chez 25 % des patients, en particulier chez ceux qui ont une cryoglobulinémie de type I.

L'urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique, d'évolution chronique, dont les plaques restent fixées au-delà de 24 heures, sans prurit. Elle est déclenchée par une baisse relative de la température extérieure, voire par le test du glaçon sur l'avant-bras.

2. Atteintes articulaires

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations – mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes – bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles peuvent mimer une polyarthrite rhumatoïde débutante. Elles sont trouvées chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Les arthrites vraies sont possibles mais plus rares et ne sont pas destructrices. L'atteinte rachidienne est beaucoup plus rare.

3. Atteintes rénales

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie,

une hématurie microscopique parfois associée à une insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie.

L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients ayant une cryoglobulinémie de type II [4]. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative globale et diffuse, associée à une prolifération mésangiale qui peut avoir un aspect nodulaire et parfois à une prolifération extracapillaire. La présence de thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles et d'une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre (25 %) avec nécrose fibrinoïde de la paroi sont des facteurs de mauvais pronostic. En immunofluorescence, on trouve des dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. L'analyse en microscopie électronique retrouve des dépôts sous-endothéliaux et endoluminaux organisés, microtubulaires, de 10-25 nm de large, pouvant prendre des aspects très variables selon les patients, en faveur d'une glomérulonéphrite liée à une cryoglobulinémie.

4. Atteintes neurologiques périphériques

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale prédominant aux membres inférieurs chez 2/3 des patients, ou mononeuropathies multiples chez 1/3 des patients [5]. L'atteinte commence par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs neuropathiques et paresthésies. Le déficit moteur est plus rare et retardé (de quelques mois à quelques années), s'installant progressivement, prédominant sur les loges antéro-externes des membres inférieurs, plutôt asymétrique [6]. L'électromyogramme permet d'évoquer des lésions de dégénérescence axonale, en cas de diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées, et la présence de signes de dénervation ou de réinnervation dans les muscles distaux.

5. Les autres manifestations sont beaucoup plus rares (< 5 %)

>>> Atteinte digestive

L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, une hémorragie digestive ou encore une perforation. Elle est la conséquence d'une vascularite mésentérique distale intéressant les artérioles et capillaires. Pour d'autres auteurs, qui se fondent sur des données autopsiques, l'ischémie serait due à l'obstruction des petits vaisseaux par le cryoprécipité. La tomodensitométrie (TDM) montre un aspect de colite. L'examen endoscopique peut retrouver une muqueuse colique ischémique, parfois des pétéchies évocatrices de vascularite, mais les données histologiques sont le plus souvent non spécifiques avec des lésions de vascularite observées sur la pièce opératoire. Les pancréatites ischémiques sont exceptionnelles.

En cas d'hépatite C, on peut retrouver évidemment des signes cliniques d'hépatopathie : hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale.

>>> Atteinte neurologique centrale

L'atteinte du système nerveux central (vascularite cérébrale), bien que rare, a probablement été sous-estimée. Elle se manifeste par des déficits neurologiques aigus ou subaigus, des céphalées, des crises comitiales, une atteinte des nerfs crâniens, voire un accident vasculaire cérébral. Les preuves histologiques de vascularite cérébrale sont exceptionnellement obtenues. La présomption ne repose que sur l'imagerie – en particulier sur l'angio-IRM (imagerie par résonnance magnétique) ou la TDM – qui peut montrer des lésions de nature ischémique uniques ou multiples, des irrégularités de calibre ou des occlusions sur les segments distaux. Le liquide céphalorachidien est en règle générale normal, mais une pléiocytose voire une hyperprotéinorachie ont été signalées. Un mécanisme ischémique passant par la précipitation intravasculaire de cryoglobulines dans les petits vaisseaux cérébraux indemnes de vascularite a également été évoqué.

>>> Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare. Elle se manifeste par une atteinte microvasculaire pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque sévère. C'est une des causes de mortalité et 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 plus fréquente, mais rarement compliquée.

>>> Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est rare et souvent asymptomatique. Elle peut se traduire par une dyspnée d'effort, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies. Des observations de pneumonie organisée par bronchiolite oblitérante, d'hémorragie intra-alvéolaire vraisemblablement due à une vascularite et d'alvéolites lymphocytaires infracliniques ont été rapportées au cours des cryoglobulinémies mixtes.

Les autres cryoprotéinémies

Les cryoglobulinémies sont les cryoprotéinémies les plus fréquentes. Les cryofibrinogénémies représentent environ 10 % des cryoprotéinémies [7]. Il s'agit de vasculopathies des vaisseaux de petit et moyen calibre méconnues, pouvant

Le dossier – Vascularites de l'adulte

mettre en jeu le pronostic vital. Les manifestations liées à la présence de cryofibrinogène (CF) peuvent être assez proches des manifestations liées aux cryoglobulines, notamment pour les manifestations cutanées. En effet, la présence de cryofibrinogène est responsable d'ulcères cutanés nécrotiques, de purpura, de symptômes déclenchés au froid (syndrome de Raynaud, livedo, sensibilité au froid…), parfois de neuropathies périphériques, d'atteintes rénales et de thromboses artérielles et veineuses. La présence de cryofibrinogène est volontiers associée aux cryoglobulinémies. Les patients ayant une cryofibrinogénémie associée à une cryoglobulinémie présentent très souvent des thromboses associées (environ 60 %) et ont plus fréquemment un cancer ou une hémopathie sous-jacente (environ 40 % *versus* 0 %). Les cryofibrinogénémies sans cryoglobulinémie sont également souvent secondaires (30-70 %) et sont associées à une maladie néoplasique (20 %), infectieuse (10 %), auto-immune ou autre vascularite (65 %).

Le diagnostic de cryofibrinogénémie est basé sur des signes cliniques suggestifs, la détection de cryofibrinogène (plasmatique) en l'absence de cryoglobuline. Il faut noter que la présence de cryofibrinogène n'est mise en évidence que dans le plasma, à l'inverse des cryoglobulines qui se dosent dans le sérum. Des mesures simples, visant à éviter l'exposition au froid et à maintenir les patients symptomatiques dans un environnement réchauffé, sont à mettre en place systématiquement. Le traitement symptomatique des complications infectieuses cutanées par antibiotiques et soins locaux ne diffère pas de la prise en charge habituelle. La plupart des données concernant le traitement des CF proviennent de cas cliniques isolés ou de petites séries de patients. En l'état actuel des connaissances, leur traitement repose sur les anti-fibrinolytiques, les corticoïdes et les antiagrégants plaquettaires.

Les cryocrystalglobulinémies sont une complication très rare des gammapathies monoclonales (IgG le plus souvent) et souvent dans le cadre du myélome. Leurs manifestations sont proches des cryoglobulinémies de type I.

Les patients présentant des ulcères cutanés ou une gangrène ont un nombre important de diagnostics différentiels incluant les artériopathies périphériques athéromateuses, les cardiopathies emboligènes (endocardites), les emboles de cholestérol, septiques ou les thromboses liées à un état d'hypercoagulabilité génétique, ou les atteintes microvasculaires, (microangiopathies thrombotiques, syndrome des antiphospholipides, coagulation intravasculaire disséminée, vascularites…).

Les anomalies biologiques et anatomopathologiques

Associées à la cryoglobuline, d'autres anomalies biologiques sont évocatrices de la présence d'une cryoglobulinémie. 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. Une activité facteur rhumatoïde est souvent identifiée au cours des cryoglobulinémies mixtes, contrairement aux cryoglobulinémies de type I (***tableau II***). L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal. Le diagnostic typique de vascularite cryoglobulinémique mixte repose sur l'association d'un purpura vasculaire, d'une cryoglobulinémie et d'une baisse du C4. Cependant, une authentique vascularite cryoglobulinémique peut exister en l'absence de détection de la cryoglobuline. Il existe, en effet, souvent des faux négatifs du dosage de la cryoglobuline, en raison de sa grande instabilité thermique et de sa tendance à précipiter dans le tube si la température baisse au-dessous des 37 °C avant que le prélèvement soit conditionné au laboratoire. Dans ce cas, la présence d'un C4 bas et/ou d'une activité facteur rhumatoïde dans un contexte clinique évocateur doivent faire évoquer ce diagnostic. Il ne faut pas hésiter à doser 3 jours de suite la cryoglobuline ou, le cas échéant, envoyer le prélèvement dans un laboratoire expert.

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. Celle-ci est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique

	Cryoglobulinémie de type I	Cryoglobulinémie mixte
Mécanisme	"Obstruction" intracapillaire, vascularite rare	Vascularite des petits vaisseaux ++, "obstruction" intracapillaire plus rare
Clinique	Nécroses cutanées/ischémies distales +++, symptômes déclenchés au froid	Purpura, arthralgies, atteinte rénale glomérulaire
Biologie	Activité facteur rhumatoïde rare, hypocomplémentémie inconstante	Activité rhumatoïde positive, consommation C4
Type Ig monoclonale	IgM > IgG > IgA	IgM +++ (Kappa >> Lambda)

Tableau II : Différences en fonction du type de cryoglobulinémie.

virale C et beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie, de la vitesse de sédimentation (VS) ou du taux des gammaglobulines (hypogammaglobulinémie artéfactuelle liée à la précipitation de la cryoglobuline).

Sur le plan anatomopathologique, ce sont des vascularites leucocytoclasiques non nécrosantes touchant les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires, veinules) et de moyen calibre, composées d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire et monocytaire avec peu de polynucléaires situé majoritairement autour des vaisseaux, engainant ceux-ci en manchon et infiltrant peu ou pas leur paroi. Les précipités de cryoglobulines apparaissent sous la forme de thrombi hyalins qui occluent la lumière des petits vaisseaux sanguins. Les thrombi hyalins sont surtout observés lorsque la composante monoclonale est abondante. Dans 20 % des cas, il existe des lésions de vascularite nécrosante avec présence de nécrose fibrinoïde touchant plus volontiers les vaisseaux de moyen calibre et réalisant un tableau proche de la périartérite noueuse.

Étiologies des cryoglobulinémies

Les pathologies associées à la production de cryoglobuline sont nombreuses et très hétérogènes, même si elles peuvent être groupées en grands cadres : hépatite virale chronique C et pathologies infectieuses, maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren et lupus) et hémopathies malignes lymphoïdes B [8].

1. Les cryoglobulinémies de type I

Les cryoglobulinémies monoclonales pures (type I) sont associées aux hémopathies malignes lymphoïdes B, le plus souvent une maladie de Waldenström, un myélome ou à une MGUS. La protéine monoclonale a alors l'activité cryoprécipitante. Les lésions observées sont volontiers liées à une précipitation et "obstruction" intravasculaire de l'immunoglobuline monoclonale dans les vaisseaux de petit calibre. Une cryoglobulinémie composée d'une Ig monoclonale IgM oriente vers la maladie de Waldenström ou autre lymphome et une IgG vers le myélome ou une MGUS. Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie peuvent précéder de plusieurs mois ou années le diagnostic de la maladie de Waldenström.

Les cryoglobulinémies de type I peuvent également être observées au cours des lymphomes non hodgkiniens ou des leucémies lymphoïdes chroniques B, bien que les cryoglobulinémies mixtes de type II y soient plus fréquentes.

2. Les cryoglobulinémies mixtes (types II ou III)

La principale étiologie des cryoglobulinémies mixtes (types II et III) est l'infection par l'hépatite C (70 à 90 % des cryoglobulinémies mixtes). La présence d'une cryoglobulinémie mixte est identifiée chez 25 à 30 % des patients ayant une hépatite C, mais elle reste le plus souvent asymptomatique. En effet, seulement 10-15 % des patients ayant une hépatite C ont une vascularite symptomatique. Dans les différentes études de plusieurs zones géographiques, 56-95 % des patients porteurs d'une cryoglobulinémie mixte présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum. La grande majorité d'entre eux possède de l'ARN viral dans le sérum et dans le cryoprécipité.

Pour les cryoglobulinémies mixtes (types II et III), non liées à l'hépatite C (10 à 30 % des cryoglobulinémies mixtes), le cadre étiologique est vaste : autres pathologies infectieuses, hémopathies malignes lymphoïdes B ou maladies auto-immunes. Dans une étude récente, portant sur 242 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique non infectieuse, 30 % avaient une connectivite (syndrome de Gougerot-Sjögren le plus fréquemment, lupus, sclérodermies), 22 % une hémopathie B sous-jacente (lymphome de la zone marginale, lymphome non hodgkinien B, lymphome lymphoplasmocytaire principalement) et 48 % une cryoglobulinémie dite essentielle. Au cours du syndrome de Sjögren primitif, il n'est en effet pas rare d'observer une cryoglobulinémie mixte de type II ou III, qui reste cependant longtemps asymptomatique. La présence d'une vascularite avec atteinte cutanée ou neurologique périphérique doit faire rechercher un lymphome.

Pronostic et traitement

Les cryoglobulinémies mixtes, de type II ou III, ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II) et de la sévérité des atteintes (digestive, cardiaque, neurologique…).

Parmi les manifestations propres à la vascularite cryoglobulinémique, les atteintes gastro-intestinale et myocardique exposent à un plus haut risque de mortalité. Des séries anciennes ont notamment rapporté un âge supérieur à 65 ans et la présence d'une atteinte rénale comme facteurs pronostiques. Ces données ont été confirmées dans une étude plus récente sur les cryoglobulinémies non infectieuses qui retrouvait comme facteurs de mauvais pronostic : la présence d'une atteinte pulmonaire, gastro-intestinale, une clairance rénale < 60 mL/min et un âge > 65 ans. Les survies à 1, 2, 5 et 10 ans étaient respectivement de 91, 89, 79 et 65 %.

Au cours de l'hépatite C, les principales causes de décès sont les infections, la cirrhose, les atteintes cardiovasculaires et l'insuffisance rénale sévère. Les facteurs de mauvais pronostic principalement rapportés sont en effet : une fibrose hépatique sévère (METAVIR ≥ 3), une atteinte du système nerveux central

Le dossier – Vascularites de l'adulte

(HR [*hazard ratio*] : 2,74), rénale (HR : 1,91) ou cardiaque (HR : 4,2).

Le traitement des cryoglobulinémies symptomatiques de type I repose sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente : polychimiothérapie du lymphome ou traitement d'un myélome sous-jacent (comprenant en particulier le bortézomib, le thalidomide, le lénalidomide ou un agent alkylant) [9]. Une autogreffe peut également être indiquée pour les myélomes. En cas de MGUS liée à une IgG (prolifération plasmocytaire), les traitements du myélome sont utilisés, alors qu'en cas d'IgM (prolifération lymphoplasmocytaire) le rituximab est plus volontiers utilisé. Certaines atteintes sévères rénales ou les ulcères nécrotiques extensifs de jambes justifient également un traitement par échanges plasmatiques. Une éviction du froid est recommandée.

Pour les cryoglobulinémies mixtes symptomatiques au VHC, le traitement est, là encore, celui de la cause de la cryoglobulinémie, c'est-à-dire l'éradication définitive du VHC. Actuellement, nous disposons de nouvelles combinaisons antivirales sans interféron (sofosbuvir, daclatasvir, lédipasvir…) extrêmement efficaces et très bien tolérés [10]. Les plasmaphérèses sont indiquées dans les formes réfractaires et/ou dans les atteintes viscérales graves (glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite digestive, mononeuropathie multiple sévère ou myocardite) ou cutanées sévères (ulcères extensifs, ischémies distales…). Le rituximab, qui cible la population lymphocytaire B clonale en amont de la production de la cryoglobuline, est également utilisé dans les formes sévères décrites ci-dessus et/ou en cas d'échec du traitement antiviral [11].

BIBLIOGRAPHIE

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*, 1974;57:775-788.
2. Cacoub P, Comarmond C, Domont F *et al.* Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med,* 2015;128:950-955.
3. Saadoun D, Delluc A, Piette JC *et al.* Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2008;20:23-28.
4. Matignon M, Cacoub P, Colombat M *et al.* Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)*, 2009;88:341-348.
5. Saadoun D, Terrier B, Semoun O *et al.* Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2011;63:427-435.
6. Cacoub P, Saadoun D, Limal N *et al.* Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *Aids*, 2005;19 Suppl 3:S128-134.
7. Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P *et al.* Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med*, 2009;122:1128-1135.
8. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P *et al.* Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med*, 2006;166:2101-2108.
9. Harel S, Mohr M, Jahn I *et al.* Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*,168:671-678.
10. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:1777-1782.
11. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D *et al.* Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 2010;116:326-334; quiz 504-325.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.