

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1537

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Martin MICHAUD

Interne des Hôpitaux

le 27 septembre 2013

**« Cryoglobulinémie avec ou sans cryofibrinogénémie :
des phénotypes différents ?
Étude rétrospective au CHU de Toulouse »**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Laurent ALRIC
Assesseur :	Monsieur le Professeur Daniel ADOUE
Assesseur :	Monsieur le Professeur Jacques POURRAT
Assesseur :	Monsieur le Professeur Laurent SAILLER
Suppléant :	Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT
Invité :	Monsieur le Docteur Laurent BALARDY
Invité :	Monsieur le Docteur Francis GACHES



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1537

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Martin MICHAUD

Interne des Hôpitaux

le 27 septembre 2013

**« Cryoglobulinémie avec ou sans cryofibrinogénémie :
des phénotypes différents ?
Étude rétrospective au CHU de Toulouse »**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Laurent ALRIC
Assesseur :	Monsieur le Professeur Daniel ADOUE
Assesseur :	Monsieur le Professeur Jacques POURRAT
Assesseur :	Monsieur le Professeur Laurent SAILLER
Suppléant :	Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT
Invité :	Monsieur le Docteur Laurent BALARDY
Invité :	Monsieur le Docteur Francis GACHES





**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012**

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARRON
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROOUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTE	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	

M.C.U.

Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Laurent Alric,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury. Je tenais à vous remercier pour vos enseignements, votre disponibilité, votre rigueur dans la prise en charge de vos patients ainsi que pour vos encouragements.

Monsieur le Professeur Daniel Adoue,

Je vous remercie d'avoir pris le temps de juger ce travail. Vous êtes un personnage emblématique de la médecine interne toulousaine et j'ai été marqué dès mon arrivée à Toulouse par votre souci de l'enseignement, des grandes thématiques internistes aux raretés. Au cours de la dernière année de votre mandat de responsable du DES nous ne vous avons pas rendu ce que vous nous avez apporté pendant toutes ces années. Je tiens ici à m'en excuser.

Monsieur le Professeur Jacques Pourrat,

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. J'ai apprécié avant tout votre gentillesse et votre simplicité. Tous ceux que j'ai pu croiser le long de mon internat sont d'ailleurs unanimes sur ce point. Je regrette de n'avoir pas été interne quelques années plus tôt et de ne pas avoir pu vous côtoyer un peu plus du temps de la néphrologie purpanaise. Il reste toujours tant de choses à apprendre.

Monsieur le Professeur Laurent Sailer,

Merci d'avoir accepté la responsabilité de l'encadrement de ce travail. La boucle de l'internat est bouclée depuis mon 1^{er} semestre à Le Tallec jusqu'à cette thèse. Je garde le souvenir de ton flair, garderai en mémoire la traque de l'effet indésirable, la nécessité de s'appuyer sur des preuves pour prendre en charge au mieux les patients. J'ai aimé apprendre à être critique sur les publications et à rester au plus loin des conflits d'intérêt.

J'espère que nous continuerons à travailler ensemble, sur la thématique de ce travail et sur les nombreux autres sujets d'intérêt que nous avons en commun. Merci encore.

Madame le Docteur Bénédicte Puissant,

Je vous remercie pour tout l'aide que vous m'avez apportée pour ce travail. Vous avez toujours été disponible et à l'écoute. Les confrontations clinico-immunologiques sont essentielles dans l'exercice de la médecine interne. J'espère ainsi que nous aurons l'occasion de continuer à échanger ensemble. Merci de votre gentillesse.

Monsieur le Docteur Laurent Balardy,

Que dire que tu ne vas pas minimiser par la suite ! Tu m'as tout de suite impressionné. Ce ne fut pas ta carrure, rassures toi, mais ta gentillesse et la confiance que tu portes spontanément aux autres. Je ne parlerai donc pas de tes connaissances et de tes capacités, qui sont pourtant hors du commun. Tu es toujours à la recherche d'une initiative, comme en témoignent l'hospitalisation de semaine et l'oncogériatrie, Ce n'est jamais pour te mettre toi en avant, mais toujours quelqu'un d'autre. Surtout ne pas chercher à être dans la lumière ! Tes récompenses sont les passages successifs dans ton service depuis quelques années des futurs internistes. Ce n'est pas pour te rassurer que de te dire que tous ceux qui

sont passés ont adoré travailler avec Stéphanie, Clément, toi et toute l'équipe paramédicale. Que ce soit écrit ! Je ne reviendrai pas par contre sur tes performances footballistiques du jeudi soir même si elles te ressemblent : toujours en mouvement et jamais perso. Je suis content que nous ayons en commun dans les mois à venir le travail mais aussi les joies de la famille. Tu sais toute l'amitié que j'ai pour toi et à quel point je te suis reconnaissant.

Monsieur le Docteur Francis Gaches,

Je suis heureux de te faire participer à ce jury. En premier lieu pour te témoigner (si besoin il y a !) toute la considération que je te porte depuis mon passage à Ducuing. J'ai pu observer ton goût pour l'enseignement et fût bleuffé plus d'une fois par les connaissances et les réflexes que tu as su apprendre aux étudiants. Je sais que ca compte beaucoup pour toi. J'ai appris beaucoup sur la relation médecin-malade en assistant à tes entretiens, notamment avec les patient(e)s de médecine interne. Ta disponibilité est incroyable, tu penses avant tout aux patients, quitte à te faire passer après. J'espère qu'à ton âge (sans offense ni moquerie) je serai toujours aussi avide de connaissances, toujours aussi exalté par mon métier, comme tu peux l'être à ce jour et pour des années encore. Tous ceux qui sont passés dans le service gardent le souvenir de ta simplicité, de tes connaissances et de la joie simple du travail d'équipe en bonne entente. A nos collaborations futures sur les thèmes que nous aimons et aux discussions sur les cas excitants.

A ma famille :

A Caro : c'est difficile de te dire de ce que je ressens avec des mots qui n'atteindront jamais l'intensité (de ce que je ressens). Avec de plus la pudeur de ces phrases publiques. Tu es tout, et rien n'est plus sans toi. "You are one in a million and I love you so, let's watch the flowers grow". Comme en écoutant cette chanson qui nous fait penser l'un à l'autre sans savoir pourquoi. Naturellement, parce qu'il est ce qui devait être. Tu es parfaite, dans tes qualités et tes défauts, tu t'améliores, devient meilleure. Et j'espère faire autant que ce que tu me donnes chaque jour.

A notre garçon à venir, puisses-tu être plus calme que ce que l'on (surtout ta mère) perçoit de toi ! J'espère que nous saurons t'éduquer comme nos parents l'on fait pour nous. Que la famille soit le plus important dans ta vie, comme nos parents nous l'on appris. Nous t'aimons et t'aimerons plus que tout.

A mes parents : depuis mon arrivée ici bas jusqu'à maintenant, merci pour ce que vous nous avez inculqué dans l'enfance et d'avoir fait de nous les adultes que nous sommes. Vos valeurs, votre simplicité et votre façon de relativiser tous les petits tracas. En quoi ma voie professionnelle a-t-elle été influencée ? Sans doute par l'amour que vous avez gardé de votre métier et du travail en collaboration. J'espère être un jour aussi brillant que vous. A ce que vous avez su aussi instiller en nous dans notre vie personnelle. De l'harmonie d'être à deux et à la foi que vous avez spontanément en l'autre. Une nouvelle vie et une nouvelle génération commencera bientôt avec pour chacun un nouveau rôle. Merci pour tout et pour l'à venir. A Albin, Amandine et Benjamin. Même si nous sommes éloignés géographiquement vous ne l'êtes pas par le cœur. Je vous souhaite d'être heureux en tout.

A mes grands parents : à mamie Michaud, au top sur la toile. Merci pour tes petits mails toujours tendres. A La Bernerie et tous nos souvenirs entre cousins Michaud. Que de travail, de repas et d'activités ! A papi Michaud qui restera le pilier. A Mamie et Papi Beaupère à qui je pense souvent, aux souvenirs de leur tendresse, du riz au lait, de la belote, du potager qui

nous piétinions, à la casquette de facteur et à l'odeur de Saint Quentin qui m'empie de nostalgie. Aux cousins et cousines. A Alice.

A mes beaux parents : Gérard et Nicole. Merci de votre accueil si bienveillant, à tout ce que vous faites pour nous. J'espère que nous pourrons avoir autant de bonne humeur, de simplicité et d'énergie et d'amour que vous. Vous n'êtes pas ma belle famille mais faites parti de ma famille. A mamie Odette : votre énergie, vos rires et votre générosité sont incroyables. Annie et Christian, Brigitte et Philou : j'aime venir à St Céré également pour les repas et les moments partagés avec vous. Sandra et Eric : vous ne pourrez jamais imaginer à quel point vous m'avez touché en me proposant de parrainer Elisa (ne pas se fier à ce que je montre !). Tristan et Elisa, pour toutes les années qui viennent à vous voir grandir.

A mes amis :

A mes amis d'ici : Tony (forever young), Sonia (même si tu n'en as cure), Sophie et Corentin Peyrot de Billoux des Gachons. A mes amis de Strasbourg : Faustine et Thomas, Guillaume, Loic. A mes amis d'ailleurs : Sylvain et Edouard.

A mes collègues :

Je tiens à remercier par-dessus tout Guillaume Moulis. Guillaume, ce travail est au moins à moitié le tien, avec toute l'aide intellectuelle et matérielle, ainsi que les encouragements que tu m'as apporté. Merci de m'avoir poussé et d'avoir pris tout ce temps pour la soumission à l'ACR. J'espère que l'on aura le loisir de profiter un peu de quelques verres avec les amis Laurent et Francis. Très peu de personnes se proposent aussi spontanément d'aider, et surtout ce n'est aucunement par intérêt que tu le fais. Je te suis reconnaissant et je sais que nous aurons l'occasion de continuer dans les mois et les années à venir nos collaborations. Je te souhaite tout le bonheur possible sur le plan personnel et familial et toute la réussite que tu mérites sur le plan professionnel.

A tous les co-internes de médecine interne ou d'autres spécialités que j'ai connus dans les services tout au long de ces cinq années. Les journées de travail seraient si ternes sans rires et complicités.

A tous les services fréquentés. Aux infirmier(e)s, aides soignant(e)s et ASH qui ont égayé nos journées et nuits de travail.

Par ordre d'apparition depuis 2008 :

- Le service de Médecine Interne Le Tallec. Je remercie M. Arlet qui nous a accompagnés avec toute sa bienveillance et qui continue à le faire en me permettant d'aller à San Diego dans quelques semaines. A Mme Arlet que j'ai eu la chance de côtoyer, un exemple de relation au malade. A mon cher Léo Astudillo, tu sais le respect et l'amitié que j'ai pour toi. Tu as aiguisé ma soif de savoir, m'a montré qu'en médecine tout doit être remis en cause. Pour toutes nos discussions et les phrases qui m'ont touché sans que tu ne le saches. Aux filles du PUM qui nous ont beaucoup appris, Marie Tubery et Marie Escoffier.

- Au service de Rhumatologie du Professeur Cantagrel. A la sabatique Bénédicte Jamard, à Laurent Zabra, Arnaud Constantin et à l'atypique Michel Laroche.

- Au Secteur B de Casselardit. Quelle belle équipe : riante, sans prise de tête tout en abattant une charge de travail impressionnante. Je ne peux pas vous citer sans en oublier certains donc je ne le fais pas ! Mais c'est avec joie que je vous rejoins dans quelques semaines et que vous pourrez vous venger ! Aux géiatres, tous plus humains et sympathiques les uns que les autres : Julien Delrieu (coin coin), Stéphanie Lozano, Olivier Toulza, Bernard Fontan, Mlle Lafont, Anabel Castex, Stéphane Gérard, Fati Nourashemi, Yves Rolland, et tous ceux et toutes celles que j'oublie. Je remercie le Professeur Vellas pour sa confiance.

- A la néphro 51 : Dominique Chauveau pour votre expertise et votre minutie dans le soin, Antoine Huart toujours gentil, simple et disponible (avec 3 téléphones ca aide). Je remercie également Claire Courtellemont et Nassim Kamar. Sans oublier M. Pourrat bien sûr.

- Aux explorations neurophysiologiques de Purpan, annexe de la Salpé. Merci Angelique pour ta gentillesse, tes explications dans une discipline qui paraît tellement ésotérique lors des premiers jours. Merci pour ta confiance et m'avoir laissé m'autonomiser. Ce fût important dans mon cursus interniste d'avoir pu faire ces 6 mois de nerf périphérique comme on dit, bien que le nerf le soit tout le temps... J'espère pouvoir continuer, dans les années à venir, à pouvoir manier l'électrode et l'aiguille. Enfin, je te souhaite tout le bonheur dans ta vie extra-hospitalière. A Nanou, pour tes sourires...

- A la neurologie de Montauban. Ce fut un semestre qui a eu une saveur particulière. J'ai adoré cette équipe paramédicale et médicale si atypique. A Philippe Martinez, tu as une place à part parmi tous ceux que j'ai croisé tout au long de l'internat. A Antoine Danielli, le flamboyant ! Aux filles : Anne Sempé, quel tempérament ! A Laure Dagrassa et Céline Bardou : je resterai votre premier interne. Les visites étaient un régal de simplicité et d'apprentissage.

- Au SMIT : Muriel Alvarez, Alexa Debard, Lydie Porte et Karen Delavigne pour les filles, Pierre Delobel et Guillaume Martin-Blondel pour les mecs et Bruno Marchou et Patrice Massip pour les professeurs. Semestre intensif ! J'ai énormément appris, surtout en rigueur dans cette discipline ou il en faut (de la discipline). J'espère avoir été supportable...

- A la médecine interne de Joseph Ducuing. A Stéphanie Broussaud, Corinne Couteau et Marie Jo Ferro, Daniel Garipuy, Sébastien Fontaine, et au tuberculogues du sous sol Jean Le Grusse. Vous êtes tous si brillants dans vos spécialités, et surtout tout aussi adorables.

- Au secteur B : commentaires inchangés.

- A la médecine interne du BIM : Julia Moeglin, Sylvie Ollier, Odile Beyne Rauzy, Pierre Cougoul. Semestre final en médecine interne. Toujours la recherche de la petite bête, les remises en questions mais aussi les situations difficiles des patients connus depuis des années que vous accompagnez avec humanité.

- A l'équipe 3 Inserm de l'I2MC : merci pour votre accueil, je pense sincèrement avoir eu de la chance de tomber avec vous pour cet apprentissage des sciences dures ! Le travail de groupe, d'entraide, la vie en dehors du boulot, le tout avec sérieux et pleins de projets. Merci à toutes (Claire, Aurélie, maman Karine) et tous (Simon, Cédric Dray et Philippe Valet). A nos projets, réunions et gouters à venir !

TRAVAIL DE THESE

« Cryoglobulinémie avec ou sans cryofibrinogénémie : des phénotypes différents ? Étude rétrospective au CHU de Toulouse »

I. Introduction :

Le cryofibrinogène est une cryoprotéine méconnue décrite pour la première fois en 1955 par Korst et Kratochvil [1]. Contrairement à la cryoglobuline, elle précipite dans le plasma et non dans le sérum. Le cryofibrinogène est un complexe insoluble précipitant au froid composé de fibronectine et de fibrinogène, pouvant également contenir de l'albumine et/ou des immunoglobulines. Sa prévalence serait de 0 à 7% chez les sujets sains et de 8 à 13% dans diverses populations de patients hospitalisés et atteints de diverses maladies (cancer, connectivite, maladie thrombotique) [2-9]. La présence d'un cryofibrinogène circulant peut être asymptomatique mais sa fréquence en cas de tableau clinique de cryopathie varie de 12 à 51% selon les études [3, 7, 10].

La présentation clinique est celle d'une vasculopathie des petits vaisseaux, dominée par l'atteinte cutanée qui est la manifestation la plus fréquente et qui est souvent inaugurale. Les lésions cutanées peuvent être sévères avec des ulcérations et nécroses pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale. Il s'agit d'un diagnostic différentiel de nombreuses pathologies systémiques puisque la cryofibrinogénémie peut également donner lieu à des atteintes rhumatologiques et rénales.

La physiopathologie est incomplètement élucidée. Cependant l'hypothèse principale fait intervenir un défaut de la fibrinolyse en raison d'une augmentation de l' α 1-antitrypsine et de l' α 2-macroglobuline qui sont des inhibiteurs de la plasmine et donc de la fibrinolyse [8, 11]. Ceci peut se traduire indirectement sur l'électrophorèse des protides plasmatiques par une hyper α -1- et une α -2-globulinémie et expliquerait aussi la fréquence des manifestations

thrombotiques artérielles et veineuses au cours des cryofibrinogénémies et l'efficacité rapportée de traitements pro-fibrinolytiques [12-14].

Comme la cryoglobulinémie, la cryofibrinogénémie peut être essentielle ou secondaire. L'association aux néoplasies est fréquente, notamment aux lymphomes dont le risque de survenue est de 50% à 5 ans chez les patients ayant une cryofibrinogénémie initialement considérée comme essentielle [15].

Les principales études récentes (essentiellement françaises) se sont intéressées surtout aux cryofibrinogénémies essentielles et/ou secondaires, en excluant généralement les patients ayant une cryoglobulinémie associée [10, 11, 15, 16], à la comparaison entre cryofibrinogénémie isolée ou associée à une cryoglobulinémie [3], à la recherche de cryofibrinogénémie en cas de maladie intestinale inflammatoire chronique [4], en cas de néphropathie [6, 17] ou d'ostéonécrose non traumatique [18]. Une seule étude, incluant uniquement des patients atteints d'une hépatite C, a comparé des patients ayant une cryoglobulinémie avec ou sans cryofibrinogénémie associée [19]. Dans cette étude, sur les 143 patients ayant eu une recherche concomitante de cryofibrinogénémie et cryoglobulinémie, l'association des deux précipités (n=47) était significativement plus fréquente que la présence isolée d'une cryoglobuline (n=37) et la présence du cryofibrinogène était statistiquement associée à la présence d'une vascularite (présent chez 47% des patients avec vascularite vs 29% des patients sans vascularite). En revanche, l'atteinte rénale était significativement plus fréquente chez les patients présentant une cryoglobulinémie sans cryofibrinogénémie (40% vs 11%).

Nous rapportons ici les résultats d'une étude destinée à déterminer si la présence d'une cryofibrinogénémie est à l'origine de différences phénotypiques chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie.

II. Patients et méthode

II.1. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective monocentrique au CHU de Toulouse, réalisée sur 2 ans, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012.

II.2. Objectifs

Objectif principal :

L'objectif principal était de définir si la présence d'une cryofibrinogénémie est associée à des manifestations cliniques et/ou biologiques particulières chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient :

- a) de définir si la présence d'une cryofibrinogénémie est associée à des manifestations cliniques et/ou biologiques particulières chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique.
- b) de définir si la présence d'une cryofibrinogénémie est un facteur indépendamment associé à la présence d'une vascularite des petits vaisseaux chez les patients ayant une cryoglobulinémie.
- c) de définir si la présence d'une cryofibrinogénémie est un facteur indépendamment associé au recours aux corticostéroïdes, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique.

II.3. Critères d'inclusion, d'exclusion et sélection des patients

La recherche des patients éligibles pour l'étude a été faite à partir de la base de données du laboratoire d'Immunologie du CHU de Toulouse.

Les critères d'inclusions sont :

- une recherche concomitante de cryofibrinogénémie et de cryoglobulinémie
- un âge de plus de 15 ans
- un dossier suffisamment renseigné pour permettre une analyse des données.

Les critères de vascularite cryoglobulinémique utilisés dans notre étude sont ceux utilisés dans la cohorte CryoVas [20-22], à savoir la présence d'un cryoprécipité associé à une vascularite prouvée par un examen anatomopathologique et/ou la présence d'un purpura ou d'ulcérations ou de nécrose cutanée. Critère d'exclusion : patients ayant un diagnostic de vascularite autre que de vascularite cryoglobulinémique (défini par avis d'expert).

.

II.4. Méthodes de recherche des cryoprécipités

Prélèvements

- Les prélèvements destinés à la recherche de cryofibrinogène ont été effectués dans deux tubes citratés (bouchon bleu), remplis de la façon la plus complète possible. Les prélèvements destinés à la recherche de cryoglobuline ont nécessité deux tubes secs (bouchon jaune).

- Dans les deux cas, après prélèvement, les tubes devaient être placés dans un dispositif isotherme et transportés à 37°C jusqu'au laboratoire le plus rapidement possible.
- Les tubes citratés étaient placés immédiatement à 37°C puis centrifugés à 37°C dans l'heure suivant le prélèvement. Le plasma était ensuite décanté et placé à 4°C.
- Les tubes secs étaient placés immédiatement à 37°C jusqu'à coagulation complète (2 heures minimum, toute la nuit maximum) puis centrifugés à 37°C. Le sérum était ensuite décanté, réparti en 2 tubes et placé à 4°C

Recherche de cryoprécipité

- La lecture de la recherche de cryofibrinogénémie était réalisée 72h après le prélèvement. La lecture de recherche de cryoglobulinémie était réalisée au 8^{ème} jour suivant le prélèvement.
- Dans les deux cas, un des 2 tubes a servi de témoin en ayant été placé une heure à 37°C
- Le tube témoin et le tube resté à 4°C étaient visualisés comparativement :
 - i) Si les 2 tubes étaient limpides : absence de cryoprécipité
 - ii) A été conclu à la présence d'un cryoprécipité s'il était observé un trouble ou un précipité disparaissant à 37°C,
 - iii) S'il était observé la présence d'un trouble ou d'un précipité ne disparaissant pas à 37°C : il ne pouvait être conclu à la présence ou à l'absence d'un cryoprécipité et l'examen était jugé ininterprétable. Ceci pouvait être dû à un plasma lactescent ou à une contamination microbienne.

Lavage du cryoprécipité

Le plasma (recherche de cryofibrinogène) et le sérum (recherche de cryoglobuline) ont été centrifugés à 4°C à 2000g, puis lavés par centrifugation avec du chlorure de sodium.

Dosage du cryoprécipité

La quantification était estimée par l'absorbance de la densité optique à 280 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Une gamme étalon était réalisée à l'aide d'immunoglobulines polyclonales (Tégéline®)

Identification de la nature du cryoprécipité par immunofixation

Les étapes successives nécessaires pour l'identification étaient automatisées sur un appareil réalisant les étapes de migration électrophorétique des échantillons (Western Blot), de dépôt des anticorps, d'incubation, de lavage et de coloration (Hydrasys, société SEBIA).

La présence au sein du cryoprécipité de fibrinogène était affirmée à l'aide d'un anticorps polyclonal anti-fibrinogène humain.

La confirmation de la présence et le type de cryoglobulinémie était réalisés à l'aide d'antisérums anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-kappa et anti-lambda.

Interprétation – Rendu des résultats

- Pour la recherche de cryofibrinogénémie : un témoin positif (plasma dans un tube EDTA) était placé avec chaque série de patients afin de valider la manipulation (présence d'une bande en bêta)
- Pour la recherche de cryoglobulinémie : un témoin positif (contenant des anomalies monoclonales avec présence des chaînes lourdes et des chaînes légères) était placé avec chaque série de patients.

La classification de Brouet était appliquée pour typer la cryoglobuline en cryoglobuline de type I (cryoglobuline monoclonale), de type II (cryoglobuline mixte avec composant monoclonal) ou de type III (immunoglobulines polyclonales) [23].

II.5. Critères de jugement

Les critères de jugement pour l'objectif principal étaient les caractéristiques cliniques et biologiques associées à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie.

Les critères de jugements pour les objectifs secondaires étaient les caractéristiques cliniques et biologiques associées 1) à la présence d'une vascularite cryoglobulinémique ; 2) à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients présentant une vascularite cryoglobulinémique ; 3) aux recours à un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques.

II.6. Recueil des données

Les données ont été recueillies en janvier 2013 puis mises à jour au 31 juin 2013 afin de juger de l'évolution des patients sur une période plus longue. Le délai de suivi était défini par le délai entre la date de la recherche des deux cryoprécipités et la date de la dernière consultation ou hospitalisation.

Ont été recherchés dans les dossiers : l'âge et le genre, les manifestations cliniques à l'aide d'une fiche de recueil standardisée. Celle-ci tenait compte des manifestations cutanées (purpura, syndrome de Raynaud, livedo reticularis, urticaire ainsi que la présence d'ulcération ou de nécrose), rhumatologiques (arthralgies, myalgies), neurologiques périphériques (clinique et/ou électro-physiologique) et la présence d'une fièvre ($T^{\circ} > 38.2^{\circ}\text{C}$).

Les données biologiques retenues devaient être prélevées moins de 7 jours autour de la recherche du cryoprécipité. Si plusieurs bilans étaient réalisés, les valeurs chronologiquement les plus proches de la recherche du cryoprécipité ont été retenues.

L'atteinte rénale était définie par une créatininémie > 130 $\mu\text{mol/l}$ et/ou un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/minutes/1.73m² (formule MDRD) et/ou une protéinurie > 500 mg/24h (ou >500mg/g de créatininurie) et/ou la présence d'une hématurie.

Les pathologies associées prises en considération étaient les pathologies infectieuses au moment de la recherche du cryoprécipité, le diabète, les maladies auto-immunes, les vascularites, les cancers et hémopathies (évolutives ou en rémission depuis moins de 5 ans).

Les manifestations thrombo-emboliques artérielles ou veineuses (confirmées par une imagerie) ont été relevées. Il s'agissait de manifestations passées datant, comme les néoplasies, de moins de 5 ans ou qui sont survenues au cours du suivi. Ce délai de 5 ans était justifié par le fait qu'une cryofibrinogénémie peut avoir été présente et symptomatique mais ne pas avoir été recherchée durant cette période compte tenu de la méconnaissance de cette anomalie biologique, qui n'était d'ailleurs pas recherchée dans notre CHU avant janvier 2011.

II.7. Analyses statistiques

Les différences entre les variables qualitatives ont été comparées par le test du χ^2 en cas d'évènements théoriques supérieurs à cinq et par le test de Fisher en cas d'évènements théoriques inférieurs à cinq. Les variables quantitatives ont été comparées grâce au t-test de Student en cas de distribution paramétrique et par le test de Wilcoxon en cas de distribution non paramétrique. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type ou par la médiane \pm Intervalle Interquartile en fonction de la normalité de la distribution. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

L'analyse multivariée a fait appel à des modèles de régression logistique pas à pas descendants. Les paramètres retenus étaient ceux ayant atteint un seuil de significativité de

$p < 0.2$ en analyse univariée. Les résultats ont été exprimés en rapport de cote, ou *odds ratio* (OR) assorti de l'intervalle de confiance à 95%. Le traitement des données pour les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS®.

III. Résultats :

III.1. Sélection des patients

Le processus de sélection des patients est représenté sur la **figure 1**.

Les données ont été extraites grâce à l'interrogation de la base de données du laboratoire d'Immunologie du CHU de Toulouse sur une période de 2 ans (entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012).

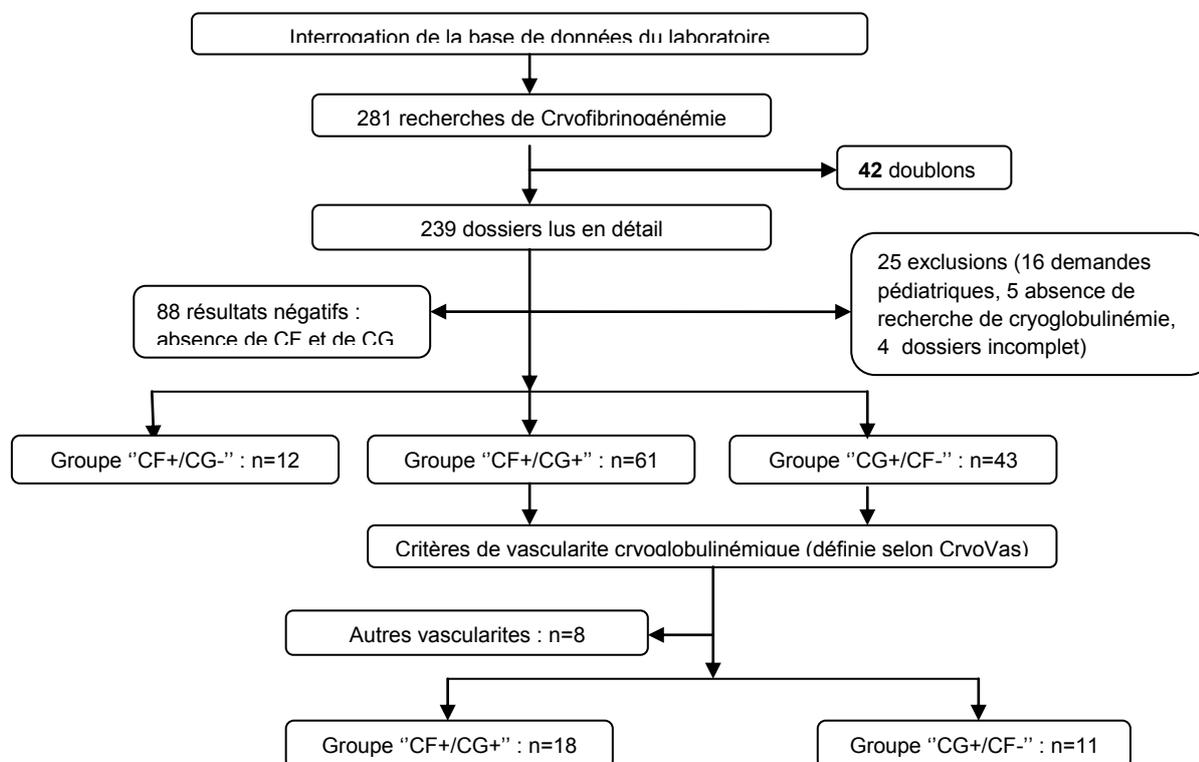
L'interrogatoire de la base de données du laboratoire d'Immunologie contenait 281 recherches consécutives de cryofibrinogénémie. Celles-ci correspondaient à 239 patients.

Après application des critères de sélection, 116 patients ont finalement été inclus.

Soixante-treize patients avaient une recherche de cryofibrinogénémie positive : douze avaient une cryofibrinogénémie isolée (groupe CF+/CG-) et soixante et un avaient simultanément une cryofibrinogénémie et une cryoglobulinémie (groupe CF+/CG+). Enfin, quarante trois patients avaient une cryoglobulinémie isolée, définissant le groupe CG+/CF-.

Après application des critères de vascularite cryoglobulinémique et exclusion des autres vascularites (trois PAN, une vascularite à ANCA, deux vascularites à IgA, une maladie de Buerger et une vascularite hypocomplémentémique), dix huit patients ont été inclus dans le groupe « CF+/CG+ » et onze patients ont été inclus dans le groupe « CG+/CF- ». Deux patients ont été inclus sur la présence d'une vascularite sur un examen anatomopathologique rénal dans le groupe CF+/CG+ (sans purpura ni ulcération ou nécrose cutanée associée).

Figure 1. Flow-Chart : processus de sélection des patients



III.2. Objectif principal

Les caractéristiques des patients des groupes « CF+/CG+ » et « CG+/CF- » sont indiquées dans le **tableau 1.1**. Nous donnons aussi à titre purement descriptif les données concernant les patients porteurs d'une cryofibrinogénémie isolée. Ce groupe est trop petit pour autoriser des comparaisons pertinentes. La valeur du p concerne la comparaison entre les patients des groupes "CF+/CG+" et "CG+/CF-".

Les deux groupes sont homogènes sur l'âge et le sexe ainsi qu'en termes de manifestations cliniques. Les atteintes cutanées et rhumatologiques sont les plus fréquentes et présentes chez la moitié des patients. La fièvre est en revanche une manifestation rare (<10%).

Les atteintes neurologiques périphériques et rénales sont présentes dans un tiers des cas. Les événements thrombotiques sont plus fréquents dans le groupe "CF+/CG+" mais sans que la différence ne soit significative.

Tableau 1.1. : caractéristiques cliniques des 116 patients inclus et comparaison des groupes « CF+/CG+ » et « CG+/CF- »

	Groupe CF+/CG-	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=12	N=61	N=43	
Données épidémiologiques				
- Age, année, Moy ± ET	58,6 ± 19	57,2 ± 16,3	55,3 ± 16,5	0,91
- Sexe féminin, n (%)	7 (58,3)	36 (59)	29 (67,4)	0,38
- Durée de suivi, mois, Med ± IIQ	8,0 ± 11,0	10,0 ± 10,0	7,0 ± 11,0	0,06
Manifestations cliniques, n (%)				
Atteinte cutanée	6 (50)	32 (52,5)	22 (51,2)	0,89
- Purpura	3 (25)	11 (18)	8 (18,6)	1
- Ulcération/Nécrose	4 (33,3)	11 (18)	9 (20,9)	0,71
- Acrocyanose/Raynaud	2 (16,6)	18 (29,5)	14 (32,6)	0,94
- Livedo	1 (8,3)	4 (6,6)	2 (4,6)	1
- Urticaire	1 (8,3)	4 (6,6)	2 (4,6)	1
Neuropathie périphérique	5 (41,6)	16 (26,2)	12 (27,1)	0,56
Atteinte Rhumatologique	4 (33,3)	29 (47,5)	20 (46,5)	1
- Arthralgies	4 (33,3)	27 (44,3)	17 (39,5)	0,51
- Myalgies	3 (25)	17 (27,9)	13 (30,2)	0,59
Fièvre	4 (33,3)	5 (8,2)	4 (9,3)	1
Atteinte rénale	5 (41,6)	20 (32,8)	11 (25,6)	0,36
Evénements thrombotiques	7 (58,3)	18 (29,5)	8 (18,6)	0,15
- Evénements veineux	3 (25)	9 (14,7)	3 (7)	0,20
- Evénements artériels	4 (33,3)	10 (13,4)	6 (13,9)	0,87

Moy : moyenne. Med : médiane. IIQ : intervalle inter-quartile. Tests statistiques comparant uniquement les groupes "CF+/CG+" et "CG+/CF-"

Les données biologiques des patients sont indiquées dans le **tableau 1.2**. Les concentrations médianes de cryoglobulinémie ainsi que leur type sont équivalentes dans les groupes "CF+/CG+" et "CG+/CF-". Dans le groupe "CF+/CG+" : 2 cryoglobulines sont de type I, 23 de type II, 34 de type III et 2 sont indéterminées. Dans le groupe "CG+/CF-" : 11 cryoglobulines sont de type II, 31 de type III et 1 indéterminée.

Les fractions C3 et C4 du complément, ainsi que le test fonctionnel du complément total CH50 sont statistiquement plus fréquemment abaissées dans le groupe "CF+/CG+" alors que les concentrations sont équivalentes dans les deux groupes. L' α 1-globulinémie est plus élevée dans le groupe "CF+/CG+" ($p=0.02$) alors que l' α 1-globulinémie est similaire dans les deux groupes.

Tableau 1.2. : caractéristiques biologiques des 116 patients inclus et comparaison des groupes « CF+/CG+ » et « CG+/CF- »

	Groupe CF+/CG-	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=12	N=61	N=43	
Cryoglobulinémie, mg/l, Med \pm IIQ	NA	89 \pm 124	68 \pm 82	0,37
Cryofibrinogénémie, mg/l, Med \pm IIQ	254 \pm 304	70 \pm 174	NA	NA
Cryofibrinogénémie type I, n (%)	NA	2 (3,3)	0 (0)	-
Cryofibrinogénémie type II, n (%)	NA	23 (38)	11 (25,6)	0,14
Cryofibrinogénémie type III, n (%)	NA	34 (57,7)	31 (72)	
C3, g/l, Moy \pm ET	1,22 \pm 0,31	1,03 \pm 0,28	0,99 \pm 0,30	0,69
C3 abaissé, n (%)	1 (8,3)	11 (18)	7 (16,3)	0,02
C4, g/l, Med \pm IIQ	0,23 \pm 0,10	0,19 \pm 0,13	0,19 \pm 0,13	0,86
C4 abaissé, n (%)	2 (12,6)	27 (44,3)	12 (27,9)	0,03
CH 50, %, Med \pm IIQ	93,5 \pm 21,3	86 \pm 44	92 \pm 22	0,078
CH 50 abaissé, n (%)	0 (0)	16 (26,3)	1 (2,3)	0,0003
Créatininémie, μ mol/l, Med \pm IIQ	89 \pm 62	76 \pm 43	69 \pm 29	0,32
DFG (MDRD), ml/min, Moy \pm ET	78,6 \pm 32,7	75,4 \pm 31,67	83,55 \pm 28,5	0,47
Fibrinogène, g/l, Moy \pm ET	3,2 \pm 0,76	3,36 \pm 1,75	3,29 \pm 1,12	0,09
α 1-globulinémie, g/l, Med \pm IIQ	3,9 \pm 1,62	3,4 \pm 1,2	2,9 \pm 0,8	0,02
α 2-globulinémie, g/l, Moy \pm ET	8,80 \pm 0,80	8,01 \pm 1,51	7,04 \pm 1,78	0,35
CRP, mg/l, Moy \pm ET	19,9 \pm 21,8	5,25 \pm 22,5	5 \pm 10,5	0,47

Moy : moyenne. ET : écart-type. Med : médiane. IIQ : intervalle interquartile. MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease.

NA : non applicable. Tests statistiques comparant uniquement les groupes "CF+/CG+" et "CG+/CF-"

Concernant les pathologies associées (**tableau 1.3.**) : les fréquences des maladies auto-immunes, infectieuses et du diabète sont équivalentes dans les deux groupes.

Par contre, les néoplasies sont présentes chez un tiers des patients du groupe "CF+/CG+" contre 7% dans le groupe "CG+/CF-" (p=0.002). La différence entre les deux groupes est significative sur la fréquence des hémopathies ainsi que des cancers solides.

Tableau 1.3. : pathologies associées chez les 116 patients inclus et comparaison des groupes « CF+/CG+ » et « CG+/CF- »

	Groupe CF+/CG- N=12	Groupe CF+/CG+ N=61	Groupe CG+/CF- N=43	p
Diabète, n (%)	2 (16,6)	6 (9,8)	5 (11,6)	0,76
Maladie auto-immune, n (%)	3 (25)	32 (52,5)	21 (48,8)	0,72
- Connectivite	0 (0)	23 (37,7)	10 (23,3)	0,12
- Vascularite cryoglobulinémique	NA	18 (29,5)	11 (25,6)	0,66
- Autre Vascularite	2 (16,6)	5 (8,2)	6 (13,9)	0,36
Néoplasie, n (%)	3 (25)	20 (32,8)	3 (7)	0,002
- Tumeur Solide	1 (8,3)	8 (13,1)	0 (0)	0,02
- Hémopathie	2 (16,6)	15 (24,6)	3 (7)	0,02
Pathologie infectieuse, n (%)	2 (16,6)	9 (14,7)	4 (9,3)	0,73
- VHC	1 (8,3)	6 (9,8)	1 (2,3)	0,23

NA : non applicable. Tests statistiques comparant uniquement les groupes "CF+/CG+" et "CG+/CF-"

Dans le groupe "CF+/CG+", les 15 hémopathies comprennent 7 gammopathies de signification indéterminée (MGUS), 2 myélomes, 5 lymphomes (B, T, lympho-plasmocytaire) et 1 leucémie aigue myéloïde. Les néoplasies solides sont variées (prostate, col de l'utérus, thyroïde, amygdale, mélanome, cortico-surrénalome, pancréas). Dans le groupe "CG+/CF-" les 3 hémopathies sont des MGUS.

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée afin de déterminer quels étaient les facteurs indépendamment associés à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie. Dans un premier temps ont été analysées les caractéristiques associées à la présence d'une cryofibrinogénémie détectable. Les résultats sont indiqués dans le **tableau 1.4**. Les néoplasies sont indépendamment associées à la présence d'une cryofibrinogénémie avec un Odds Ratio à 4,41 (IC 95% [1.01-19.28]).

La présence associée d'une connectivite est à la limite de la significativité ($p=0,07$). Par contre, aucune des manifestations cliniques ou biologiques n'est associée de façon indépendante à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients ayant une cryoglobulinémie.

Dans une analyse *post hoc*, nous avons pu mettre en évidence un effet de la concentration du cryofibrinogène : en effet, le risque d'évènements thrombotiques veineux est très fortement associé à la présence d'une cryofibrinogénémie ≥ 100 mg/L ($n=24$), avec un OR à 18,6 (IC 95% [2,06-167,73]) (**tableau 1.5**.) Une concentration de cryoglobuline ≥ 130 mg/L (quatrième quartile) et la baisse du CH50 sont aussi indépendamment associés à ce taux de cryofibrinogène. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence d'effet seuil à la concentration de 50 mg/L de cryofibrinogénémie, alors que ce seuil a été proposé dans la littérature pour définir la « positivité » de la recherche du cryofibrinogène.

Tableau 1.4. : Caractéristiques associées à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie.

	Analyse Univariée		Analyse multivariée	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
<u>Caractéristiques cliniques</u>				
Age (par quartiles)	-	0.6	-	-
< 45 ans	1	-	-	-
≥ 45 ans et < 55 ans	2.00 [0.63-6.36]	0.2	-	-
≥ 55 ans et < 65 ans	1.76 [0.52-6.00]	0.4	-	-
≥ 65 ans	2.14 [0.69-6.63]	0.2	-	-
Sexe masculin	1.43 [0.64-3.26]	0.4	-	-
Atteinte cutanée	1.05 [0.48-2.30]	0.9	-	-
Purpura	0.95 [0.35-2.62]	0.9	-	-
Ulcération/nécrose	0.83 [0.31-2.22]	0.7	-	-
Atteinte rhumatologique (arthralgies/myalgies)	1.08 [0.49-2.36]	0.8	-	-
Neuropathie périphérique	0.89 [0.37-2.14]	0.8	-	-
Atteinte rénales *	1.74 [0.69-4.42]	0.2	0.71 [0.20-2.47]	0.6
Evenement thrombotique *	1.97 [0.76-5.08]	0.2	1.41 [0.37-5.39]	0.6
Thrombose veineuse	2.45 [0.62-9.65]	0.2	-	-
Thrombose artérielle	1.23 [0.41-3.70]	0.7	-	-
<u>Caractéristiques biologiques</u>				
Cryoglobulinémie (par quartiles)	-	0.5	-	-
< 40 mg/L	1	-	-	-
≥ 40 mg/L et < 80 mg/L	0.58 [0.19-1.72]	0.3	-	-
≥ 80 mg/L et < 130 mg/L	1.11 [0.35-3.51]	0.9	-	-
≥ 130 mg/L	1.33 [0.43-4.13]	0.6	-	-
C3 diminué	0.87 [0.30-2.51]	0.8	-	-
C4 diminué	1.57 [0.65-3.79]	0.3	-	-
CH50 diminué *	11.70 [1.47-93.14]	0.02	6.00 [0.66-54.81]	0.1
<u>Pathologies associées</u>				
Connectivite *	1.99 [0.83-4.80]	0.1	3.49 [0.90-13.54]	0.07
Cancer *	6.50 [1.79-23.61]	0.004	4.41 [1.01-19.28]	0.01
Tumeur solide	-	0.9	-	-
Hémopathie	4.35 [1.17-16.11]	0.03	-	-
Hépatite C ou B	1.45 [0.34-6.17]	0.6	-	-

* : caractéristiques utilisés pour l'analyse multivariée en raison d'une p<0.2 en analyse univariée

Tableau 1.5. : Caractéristiques associées à la présence d'une cryofibrinogémie ≥ 100 mg/L chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie.

	Analyse Univariée		Analyse Multivariée	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
<u>Caractéristiques cliniques</u>				
Age (par quartiles)	-	0,8	-	-
< 45 ans	1	-	-	-
≥ 45 ans et < 55 ans	1,19 [0,30-4,80]	0,8	-	-
≥ 55 ans et < 65 ans	0,88 [0,19-4,16]	0,9	-	-
≥ 65 ans	1,69 [0,43-6,54]	0,4	-	-
Sexe masculin	1,04 [0,40-2,70]	0,9	-	-
Atteinte cutanée	1,76 [0,68-4,52]	0,2	-	-
Purpura	1,84 [0,60-5,69]	0,3	-	-
Ulcération/nécrose	1,93 [0,67-5,60]	0,2	-	-
Atteinte rhumatologique (arthralgies/myalgies)	1,11 [0,44-2,80]	0,8	-	-
Neuropathie périphérique	1,17 [0,42-3,26]	0,8	-	-
Atteinte rénales *	1,17 [0,37-3,70]	0,8	-	-
Evenement thrombotique *	1,44 [0,51-4,08]	0,5	-	-
Thrombose veineuse	3,10 [0,85-11,33]	0,09	18,57 [2,06-167,73]	0,009
Thrombose artérielle	0,77 [0,20-3,02]	0,7	-	-
<u>Caractéristiques biologiques</u>				
Cryoglobulinémie (par quartiles)	-	0,001	-	0,003
< 40 mg/L	1	-	1	-
≥ 40 mg/L et < 80 mg/L	0,56 [0,08-3,67]	0,5	0,32 [0,03-3,95]	0,4
≥ 80 mg/L et < 130 mg/L	2,06 [0,43-9,87]	0,4	7,39 [0,91-60,26]	0,06
≥ 130 mg/L	8,91 [2,10-37,78]	0,003	24,50 [3,06-196,33]	0,003
C3 diminué	0,88 [0,25-3,06]	0,8	-	-
C4 diminué	1,58 [0,59-4,22]	0,4	-	-
CH50 diminué *	7,31 [2,18-26,56]	0,001	8,58 [1,23-59,83]	0,03
<u>Pathologies associées</u>				
Connectivite *	1,41 [0,54-3,72]	0,5	-	-
Cancer *	2,14 [0,77-6,00]	0,1	-	-
Tumeur solide	3,5 [0,80-15,26]	0,09	-	-
Hémopathie	2,13 [0,68-6,66]	0,2	-	-
Hépatite C ou B	1,62 [0,37-7,04]	0,5	-	-

* : caractéristiques utilisés pour l'analyse multivariée en raison d'une $p < 0,2$ en analyse univariée

III.3. Objectifs secondaires

III.3.1. Caractéristiques des patients porteurs d'une vascularite cryoglobulinémique

Vingt neuf patients répondaient aux critères de vascularite cryoglobulinémique, dix-huit dans le groupe " CF+/CG+" et onze dans le groupe "CG+/CF-" (p=0.66).

Les caractéristiques de ces patients sont indiquées dans le **tableau 2.1**.

Les atteintes cutanées, faisant parti des critères diagnostiques, sont présentes dans plus de 90% des cas. Le purpura et l'acrosyndrome sont présents dans la moitié des cas environ. Les ulcérations ou les nécroses distales sont fréquentes (50 et 72% des cas respectivement).

Tableau 2.1. : caractéristiques cliniques des 29 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique en fonction de la présence ou de l'absence de cryofibrinogénémie

	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=18	N=11	
Données épidémiologiques			
- Age au diagnostic, années, moyenne \pm ET	57,16 \pm 16,30	55,30 \pm 16,50	0,91
- Sexe féminin, n (%)	11 (61)	9 (82)	0,91
Manifestations cliniques, n (%)			
Atteinte cutanée	17 (94,5)	10 (90,9)	1
- Purpura	9 (50)	6 (54,5)	0,42
- Ulcération/Nécrose	9 (50)	8 (72,7)	0,27
- Acrocyanose/Raynaud	10 (55,5)	5 (45,45)	0,53
- Livedo	2 (11)	1 (9,1)	-
- Urticaire	1 (5,5)	2 (18,2)	-
Neuropathie périphérique	5 (27,8)	2 (18,2)	0,68
Atteinte Rhumatologique	8 (44,4)	4 (36,4)	0,82
- Arthralgies	7 (18,9)	2 (18,2)	-
- Myalgies	3 (16,7)	3 (27,3)	-
Fièvre	2 (11,1)	2 (18,2)	-
Atteinte rénale	7 (38,9)	2 (18,2)	0,55
Evénements thrombotiques	6 (33,3)	1 (9,1)	0,26
- Evénements veineux	4 (22,2)	0 (0)	-
- Evénements artériels	2 (11,1)	1 (9,1)	-

Les fréquences de survenue des manifestations rhumatologiques et des neuropathies sont équivalentes dans les deux groupes. Les manifestations thrombotiques et l'atteinte rénale semblent plus fréquentes dans le groupe "CF+/CG+" mais sans atteindre la significativité.

Sur le plan biologique (**tableau 2.2.**) le taux de cryoglobulinémie, la créatininémie, la clairance de la créatinine (formule MDRD), le fibrinogène et la CRP ne diffèrent pas dans les deux groupes, de même que le C3, C4 et CH50. Par contre les taux d' α -1 et d' α -2 globulinémies sont significativement plus élevées dans le groupe "CF+/CG+" en comparaison du groupe "CG+/CF-". Dans le groupe "CF+/CG+" : les cryoglobulines sont de type I dans un cas, de type II dans 8 cas et de type III dans 9 cas. Dans le groupe "CG+/CF-" : les cryoglobulines sont de type II pour 4 patients, de type III pour 6 patients et indéterminée pour 1 patient ($p=1$).

Tableau 2.2. : caractéristiques biologiques des 29 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique en fonction de la présence ou de l'absence de cryofibrinogénémie

	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=18	N=11	
Cryoglobulinémie, mg/l, Med \pm IIQ	89 \pm 124	68 \pm 82	0,32
Cryofibrinogénémie, mg/l, Med \pm IIQ	70 \pm 174	NA	NA
C3, g/l, Moy \pm ET	1,03 \pm 0,28	0,99 \pm 0,30	0,69
C3 abaissé, n (%)	5 (27,8)	2 (18,2)	0,62
C4, g/l, Med \pm IIQ	0,19 \pm 0,13	0,19 \pm 0,12	0,86
C4 abaissé, n (%)	9 (50)	5 (45,45)	1
CH 50, %, Med \pm IIQ	86 \pm 44	91,22	0,08
CH 50 abaissé, n (%)	6 (33,3)	1 (9)	0,21
Créatininémie, μ mol/l, Med \pm IIQ	76 \pm 43	69 \pm 29	0,32
DFG (MDRD), ml/min, Moy \pm ET	75,9 \pm 31,7	83,56 \pm 28,5	0,47
Fibrinogène, g/l, Moy \pm ET	3,36 \pm 1,75	3,29 \pm 1,12	0,09
α 1-globulinémie, g/l, Med \pm IIQ	4,40 \pm 1,2	2,90 \pm 0,80	0,03
α 2-globulinémie, g/l, Med \pm IIQ	8,0 \pm 1,90	7,10 \pm 1,40	0,005
CRP, mg/l, Med \pm IIQ	5,25 \pm 22,5	5 \pm 10,5	0,47

Moy : moyenne. Med : médiane. ET : écart-type. IIQ : intervalle interquartile. MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease. NA : non applicable

En ce qui concerne les pathologies associées (**tableau 2.3.**) : les maladies auto-immunes sont fréquentes chez les patients souffrant d'une vascularite cryoglobulinémique et sans différence entre les deux groupes. Par contre, les néoplasies sont significativement plus fréquentes dans le groupe "CF+/CG+".

Tableau 2.3. : pathologies associées chez les 29 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique en fonction de la présence ou de l'absence de cryofibrinogénémie

	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=18	N=11	
Diabète	1 (5,5)	2 (18,2)	-
Maladie auto-immune	11 (61,1)	5 (45,45)	0,41
Connectivite	5 (27,8)	3 (27,3)	1
Néoplasie	7 (38,9)	0 (0)	0,03
- Tumeur Solide	3 (16,7)	0 (0)	-
- Hémopathie	4 (22,2)	0 (0)	-
Pathologie infectieuse	2 (11,1)	0 (0)	-
- VHC	0 (0)	0 (0)	-

III.3.2. Facteurs associés à la présence d'une vascularite

Nous avons dans un premier temps regardé l'association entre la présence d'une cryofibrinogénémie et la présence d'une vascularite cryoglobulinémique. En n'utilisant aucun seuil de concentration puis en utilisant un seuil supérieur ou égal à 50 mg/L (n=13) de cryofibrinogénémie, aucune caractéristique n'était associée à la présence d'une vascularite.

En utilisant un seuil \geq 100 mg/L (n=11), la cryofibrinogénémie est le seul facteur indépendamment associé à la présence d'une vascularite chez les patients ayant une cryoglobulinémie (**tableau 3.1.**) (OR = 2,86 ; IC95% [1.06-7.73]). Pour la présence d'une vascularite, la sensibilité est de 41%, la spécificité de 81%. La valeur prédictive positive est de 48% et la valeur prédictive négative de 76%. Concrètement, la moitié des patients ayant

un taux ≥ 100 mg/L de cryofibrinogénémie associée à une cryoglobulinémie ont une vascularite.

Tableau 3.1. Association entre la présence d'une cryofibrinogénémie ≥ 100 mg/L et la présence d'une vascularite cryoglobulinémique

	Analyse univariée		Analyse Multivariée	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Cryofibrinogénémie ≥ 100 mg/L	2,86 [1,06-7,73]	0,04	2,86 [1,06-7,73]	0,04
Cryoglobulinémie, g/L (par quartiles)	0,93 [0,39-2,24]	0,9	-	-
< 40 mg/L	1	-	-	-
≥ 40 mg/L et < 80 mg/L	0,52 [0,15-1,80]	0,3	-	-
≥ 80 mg/L et < 150 mg/L	0,58 [0,17-2,05]	0,4	-	-
≥ 150 mg/L	0,78 [0,24-2,56]	0,7	-	-
Age (par quartiles)	-	0,5	-	-
< 46 ans	1	-	-	-
≥ 46 ans et < 54 ans	0,59 [0,15-2,26]	0,4	-	-
≥ 54 ans et < 66 ans	0,71 [0,19-2,59]	0,6	-	-
≥ 66 ans	1,37 [0,42-4,51]	0,6	-	-
Sexe masculin	0,66 [0,26-1,67]	0,4	-	-
C3 diminué	1,63 [0,53-4,97]	0,4	-	-
C4 diminué	1,64 [0,64-4,18]	0,3	-	-
CH50 diminué	2,37 [0,73-7,68]	0,1	-	-
Connectivite	0,66 [0,26-1,66]	0,4	-	-
Cancer	1,25 [0,44-3,55]	0,7	-	-
Hépatite B ou C	0,72 [0,14-3,78]	0,7	-	-

III.3.3. Facteurs associés au recours thérapeutique

Le troisième objectif secondaire était de déterminer les facteurs associés à la mise en place d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique.

Dans un premier temps on été comparés dans les deux groupes le recours à un traitement. Les résultats sont indiqués dans le **tableau 4.1**.

Tableau 4.1. Traitements mis en place chez les 29 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique en fonction de la présence ou de l'absence de cryofibrinogénémie

	Groupe CF+/CG+	Groupe CG+/CF-	p
	N=18	N=11	
Recours à un traitement spécifique de la vascularite	15 (83,3)	4 (36,6)	0,017
Amputation	3 (16,67)	2 (18,2)	-
1^{ère} ligne thérapeutique			
- corticothérapie	13 (72,2)	1 (9,1)	0,001
- Immunosuppresseur	8 (44,4)	3 (27,3)	0,44
- Echanges plasmatiques	5 (27,8)	0 (0)	0,12
- Anticoagulants	2 (11,1)	1 (9,1)	-
- Antiagrégants	6 (33,3)	1 (9,1)	-
≥ 2^{ème} ligne thérapeutique	5 (27,8)	2 (18,2)	-

Dans le groupe "CF+/CG+" le recours à un traitement était très fréquent (15 cas sur 18). En première ligne, celui-ci reposait sur la corticothérapie chez 13 des 15 patients et était utilisée en monothérapie dans 5 cas. Un traitement immunosuppresseur était utilisé dans 8 cas. Il s'agissait du rituximab dans 5 cas, du cyclophosphamide dans 2 cas (dont un cas d'association rituximab – cyclophosphamide), de l'azathioprine dans 1 cas et du methotrexate dans 1 cas. Les échanges plasmatiques ont été mis en place à 5 reprises. Trois amputations ont été nécessaires et un décès survenu.

Dans le groupe "CG+/CF-" un traitement a été mis en place chez 4 patients, soit un tiers des cas. En première ligne une corticothérapie a été mise en place chez 1 patient et une immunosuppression chez 3 patients (methotrexate pour 2 et azathioprine dans 1 cas). Aucun décès n'est survenu dans ce groupe.

Ensuite, nous avons regardé les caractéristiques indépendamment associées au recours à un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques. Les résultats, indiqués dans le **tableau 4.2.**, montrent que le seul facteur associé au recours pharmacologique est la présence d'une cryofibrinogénémie, quel que soit son taux (OR=22.7; IC95% [2.02-256.44]).

Tableau 4.2. : Association entre la présence d'une cryofibrinogénémie et le recours à un traitement par corticostéroïdes, immunosuppresseurs et/ou plasmaphèreses chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Présence d'une Cryofibrinogénémie *	9,33 [1,65-52,68]	0,01	22,75 [2,02-256,44]	0,01
Cryoglobulinémie ≥ 65 mg/L (valeur médiane) vs < 65 mg/L	1.12 [0.26-4.94]	0.9	-	-
Age ≥ 65 ans versus < 65 ans	1,40 [0,30-6,53]	0,7	-	-
Sexe masculine	0,61 [0,12-3,16]	0,6	-	-
C3 diminué	-	0,9	-	-
C4 diminué *	4,00 [0,80-20,02]	0,09	8,24 [0,80-84,48]	0,08
CH50 diminué *	8,25 [0,82-82,66]	0,07	-	-
Présence d'au moins une atteinte d'organe versus atteintes uniquement cutanée et/ou rhumatologique	2,22 [0,36-13,54]	0,4	-	-
Cancer *	6,00 [0,62-58,39]	0,1	-	-
Connectivite	2,73 [0,44-16,75]	0,3	-	-
Hépatite B ou C	0,69 [0,04-12,20]	0,8	-	-

* : caractéristiques utilisés pour l'analyse multivariée en raison d'une p<0.2 en analyse univariée

Discussion

Notre étude est la première à avoir analysé l'influence de la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients ayant une cryoglobulinémie en dehors du contexte spécifique de l'infection par le VHC [19]. Le nombre de patients atteints par cette pathologie était d'ailleurs faible dans notre étude (n=7). Notre étude montre des résultats très intéressants : 1) la fréquence des néoplasies est augmentée en cas de cryofibrinogénémie chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie en comparaison des porteurs d'une cryoglobulinémie isolée ; 2) une cryofibrinogénémie ≥ 100 mg/L est un facteur de risque indépendant de survenue d'un événement thrombotique veineux et de vascularite cryoglobulinémique ; 3) la présence d'une cryofibrinogénémie est un facteur indépendant de recours à un traitement intensif (corticothérapie, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques) chez les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique (définie par les critères de la cohorte française CryoVas).

Le caractère rétrospectif de notre travail engendre les biais habituels de ce type d'étude, notamment en termes de recueil de données manquantes ou non renseignées. Ceci peut conduire à minimiser la portée des résultats. Il est toutefois extrêmement difficile de mener une étude prospective sur une pathologie aussi rare, et la seule étude prospective publiée décrivait l'évolution des patients ayant une cryofibrinogénémie essentielle [15].

Nous avons considéré comme négative toute information qualitative manquante. La présence ou l'absence de syndrome de Raynaud était l'information clinique la plus fréquemment non renseignée. Sur le plan biologique la valeur de la fibrinogénémie était souvent manquante.

Les autres études concernant les cryofibrinogénémies se sont intéressées aux cryofibrinogénémies essentielles et/ou secondaires en l'absence de cryoglobuline [10, 11, 15, 16], à la recherche systématique du cryofibrinogène : chez 111 patients consécutifs hospitalisés en néphrologie [17], chez les patients atteints de néphropathie à dépôts d'IgA

[6], de maladies inflammatoires intestinales [4] ou d'ostéonécrose non traumatique [18]. Une autre étude a inclus, entre 1990 et 1994, 220 patients ayant eu une recherche de cryofibrinogénémie et de cryoglobulinémie, avec un tableau de cryopathie dans un service de médecine interne. Trente patients ayant une cryofibrinogénémie isolée ont été comparés à ceux ayant à la fois une cryofibrinogénémie et une cryoglobulinémie (n=19) [3]. Le dosage du cryofibrinogène était plus élevé dans le groupe "cryofibrinogénémie isolée" et les maladies associées significativement plus fréquentes dans le groupe "cryofibrinogénémie et cryoglobulinémie" (47% vs 79%). La plupart de ces études ont donc exclu les patients ayant une cryoglobulinémie associée à la cryofibrinogénémie.

Notre effectif, avec 214 patients inclus ayant eu une recherche des deux cryoprécipités, fait de notre étude l'une des plus importantes (**tableau 5**). La période d'inclusion était courte (2 ans), comparativement aux études de Blain *et al.* et Soyfoo *et al.* qui ont inclus respectivement 220 et 232 patients mais sur des périodes de 4 et 3,5 ans [3, 10]. Ceci peut être expliqué par une recherche plus active des cryofibrinogénémies au CHU de Toulouse du fait que la cryofibrinogénémie était l'une thématique du Centre de Compétence des Maladies Auto-Immunes en 2011-2012.

Parmi les études publiées, les critères d'inclusions comprenaient soit au moins une recherche positive de cryoprécipité [3, 17, 19] soit au moins 2 recherches positives [10, 11]. Une confirmation anatomopathologique faisait partie des critères d'inclusion dans les études de Belizna *et al.* [15, 16].

Nous n'avons pas exigé, pour l'inclusion dans notre étude, la présence d'une concentration seuil pour les cryoprécipités, contrairement à d'autres auteurs. Ainsi, une concentration des cryoprécipités supérieure ou égale à 50 mg/L était exigée dans les études de Delluc *et al.*, Saadoun *et al.* et Blain *et al.* [3, 11, 19]. Ce seuil avait été fixé suite au travail princeps de Blain *et al.* dans lequel soixante-douze sujets sains donneurs de sang avaient bénéficié d'une recherche de cryofibrinogène et de cryoglobuline [3]. La cryoglobulinémie était positive

chez 2 donneurs (soit 2.8%) à des titres de 10 et 30 mg/L et la cryofibrinogénémie était positive chez 5 donneurs (soit 7%) à une concentration moyenne de 23 ± 5 mg/L. La pertinence de ce seuil de 50 mg/L n'a pas fait l'objet d'études ultérieures. Il est cependant important de noter qu'il n'y a pas de relation nette entre le taux de la cryoglobuline dans le sérum et les manifestations cliniques [24]. De plus, la présence et la concentration de la cryoglobuline (et par analogie du cryofibrinogène) dépendent des conditions de transport et de prélèvement. En effet la cryoglobuline peut précipiter à des températures élevées, supérieures à 30°C. Ceci pouvant, en partie, expliquer l'apparition d'un purpura puisque la température de la peau est de l'ordre de 28°C [24]. Cette notion devrait donc imposer non seulement un transport à 37°C et une centrifugation dans l'heure suivant la prise de sang, mais aussi l'utilisation de tubes préchauffés pour le prélèvement sanguin, précaution qui nous paraît peu mise en œuvre dans les services ayant adressé les prélèvements.

La cryoglobulinémie a été déterminée 8 jours après le prélèvement de façon uniformisée conformément à la méthode proposée par Musset *et al.* pour la caractérisation des cryoglobulinémies [25]. Ce délai a été également utilisé dans plusieurs études pour la recherche de cryofibrinogène [3, 10, 11, 17]. Un délai de 3 jours est utilisé au CHU de Toulouse comme dans les travaux de Belizna *et al.* [15, 16]. Aucune étude n'a comparé les lectures à 3 ou 8 jours pour déterminer si ce délai influence la détection et le taux du cryofibrinogène. Le dosage de la cryofibrinogénémie est déterminé par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie à 280 nm (correspondant à la densité optique de l'absorbance du tryptophane et de la tyrosine). La gamme étalon est réalisée en utilisant du fibrinogène et des gammaglobulines humaines purifiées provenant du centre de transfusion sanguine dans les études parisiennes [3, 11, 17, 19]. Dans l'étude Bruxelloise de Soyfoo *et al.* la gamme étalon était réalisée en utilisant l'albumine bovine [10].

Au CHU de Toulouse, les immunoglobulines polyclonales (Tegeline®) sont utilisées pour effectuer les gammes étalons nécessaires pour quantifier les deux cryoprécipités. L'impact de ces conditions techniques différentes sur le résultat final n'est pas connu.

	Saadoun et al.	Blain et al.	Soyfoo et al.	Terrier et al.	Delluc et al.	Belizna et al.	Notre étude
Type d'étude	Rétrospective Monocentrique	Rétrospective Monocentrique	Rétrospective Monocentrique	Rétrospective Monocentrique	Rétrospective Monocentrique	Rétrospective Multicentrique	Rétrospective Monocentrique
Durée de l'étude	10 ans	4 ans	3,5 ans	2 mois	7 ans	10,5 ans	2 ans
Méthode de recherche de la CF	Tubes citratés Lecture à 8 jours	Tubes citratés Lecture à 8 jours	Tubes EDTA Lecture à 8 jours	Tubes citratés Lecture à 8 jours	Tubes citratés Lecture à 7 jours	Tubes citratés ou oxalate Lecture à 3 jours	Tubes citratés Lecture à 3 jours
Critères d'inclusion	Demande de CF ≥2 CP positifs CP > 50 mg/L	Demande de CF CP > 50 mg/L	Demande de CF ≥2 CP positifs	Bilan de néphropathie	VHC non traités Demande concomitante de CF et CG CP > 50 mg/L	Toute détection de CF	Demande concomitante de CF et CG
Effectif initial, n	2312	220	232	105	143	NM	214
CF+/CG-, n	60	37	117	11	6	61	12
CF+/CG+, n	455	23	5		47	6	61
CG+/CF-, n	NM	10	NM	4	37	NA	43
CF : cryofibrinogénémie. CG : cryoglobulinémie. CP : cryoprécipité. NM : non mentionnée.							

Dans notre étude, dix pourcent des patients avaient une cryofibrinogénémie isolée, 37 % une la cryoglobulinémie isolée et 53 % une cryofibrinogénémie associée à une cryoglobulinémie. La répartition entre ces 3 groupes (CF+/CG- ; CF+/CG+ ; CF-/CG+) varie selon les études (**Tableau 5**). Chez nos patients, elle était proche de celle retrouvée par Delluc *et al.*, étude pourtant différente en terme de recrutement puisqu'il s'agissait uniquement de patients ayant une hépatite C. Saadoun *et al* retrouvaient également 5 fois plus de patients dans le groupe "CF+/CG+" que dans le groupe "CF+/CG-". Les différences de répartition entre ces 3 groupes de patients pourraient être liées aux modalités de recrutement. Dans notre étude les patients proviennent des services de médecine interne du CHU et de l'hôpital Joseph Ducuing dans 62 cas (53%), de néphrologie dans 43 cas (37%), de dermatologie dans 5 cas, de médecine vasculaire dans 4 cas, de neurologie et endocrinologie dans 1 cas.

La forte prévalence des manifestations thrombotiques est classiquement retrouvée au cours des cryofibrinogénémies essentielles ou secondaires (de 6 à 55.5%) [14]. Sur 111 bilans consécutifs de néphropathie, la seule manifestation statistiquement différente en cas de cryofibrinogénémie positive était d'ailleurs la thrombose (36% vs 0), soit veineuse, soit -plus rarement- artérielle [17]. Dans notre étude, la présence d'une cryofibrinogénémie ≥ 100 mg/L était fortement associée à la présence d'évènements thrombotiques veineux (les néoplasies ne ressortant pas statistiquement comme facteur confondant). Ceci est en accord avec les données de Saadoun *et al.* retrouvant des concentrations de cryofibrinogénémie plus élevées chez les patients ayant eu des complications thrombotiques [11]. Ces évènements semblent aussi plus fréquents dans le groupe "CF+/CG+" que dans le groupe "CG+/CF-", mais cette différence n'est pas significative, peut être du fait d'un manque de puissance. L'augmentation du risque de thrombose veineuse profonde en cas de cryofibrinogénémie positive chez les patients ayant une cryoglobulinémie pourrait justifier la mise en place d'études spécifiques afin de préciser l'intérêt d'une prévention ainsi que ses modalités (antiagrégant, anticoagulant, pro-fibrinolytique...).

Le risque thrombotique accru conduit à discuter la physiopathologie de la cryofibrinogénémie. Notre étude conforte l'hypothèse de la participation d'un défaut de fibrinolyse à l'apparition d'un cryofibrinogène. En effet, nous avons mis en évidence des concentrations significativement plus élevées d' α -1- et d' α -2 globulinémies dans le groupe "CF+/CG+". Ceci ne paraît pas du à un syndrome inflammatoire plus marqué puisque les concentrations de CRP étaient comparables dans les deux groupes. [14]. Le cryofibrinogène est un complexe insoluble se formant à des températures basses. Ce complexe est toujours composé de fibrinogène, de fibronectine et de fibrine. Il peut également contenir de l'albumine, de l' α -1 antitrypsine, de l' α 2-macroglobuline et/ou une ou plusieurs immunoglobulines [3, 9, 26, 27]. La fibronectine agit comme un noyau autour duquel vont se lier les complexes de fibrine-fibrinogène [26]. Le fibrinogène est incorporé au cryoprécipité grâce à sa capacité à former un complexe avec la fibrine. Un défaut de fibrinolyse a été

évoqué suite à la mise en évidence dans le plasma d'une augmentation des concentrations d' α -1 antitrypsine et d' α 2-macroglobuline qui sont des inhibiteurs de la plasmine et donc de la fibrinolyse [2, 8]. Le défaut de fibrinolyse est aussi suggéré par l'augmentation du temps de lyse des euglobulines chez des patients porteurs de cryofibrinogène (test global de la fibrinolyse mesurant le temps de lyse d'un plasma dépourvu en inhibiteurs de la fibrinolyse) [8]. Saadoun *et al.* ont rapporté l'évolution des marqueurs de fibrinolyse chez un patient atteint d'une cryofibrinogénémie essentielle grave (épisodes thrombotiques artériels et veineux à répétition ainsi que des nécroses distales avec nécessité d'amputation) [11]. Au diagnostic, les taux de fibrinogène, d' α -1 antitrypsine, d' α 2-macroglobuline et le temps de lyse des euglobulines étaient élevées. Sous traitement par alteplase intra-veineux (activateur tissulaire recombinant du plasminogène : rt-PA), ces paramètres se sont normalisés, en parallèle de la disparition de la cryofibrinogénémie et de la guérison clinique. Cependant ces anomalies n'ont pas été rapportées dans certaines études [3, 10]. Les traitements fibrinolytiques avaient d'ailleurs déjà été rapportés comme étant efficaces [28-33].

En se liant à la thrombine, le cryofibrinogène est à l'origine d'occlusions micro-vasculaires se traduisant par une vasculopathie. Les lésions anatomopathologiques décrites en cas de cryofibrinogénémies, quelque soit le site anatomique étudié (peau, muscle, rein, poumon), sont des thrombi endo-vasculaires éosinophiles. Un infiltrat inflammatoire est possible (de type lymphocytaire le plus souvent), ainsi que la présence de granulomes [15, 16, 34].

Notre étude confirme qu'une cryofibrinogénémie est généralement associée à la présence d'une cryoglobulinémie. De plus, lorsque les deux composés sont présents, leurs dosages respectifs sont étroitement corrélés. Ceci fait poser la question, chez ces patients, de l'existence d'un seul cryoprécipité, à savoir une cryoglobuline contenant du cryofibrinogène ou du fibrinogène. Ce cryoprécipité serait identifié comme étant un cryofibrinogène dans le plasma, et comme une cryoglobuline dans le sérum du fait de la consommation du fibrinogène lors de la formation du caillot. Les travaux de Blain *et al.* ont permis de répondre à cette hypothèse [3]. Dans leur étude, le cryofibrinogène du groupe "CF+/CG-" contenait

rarement (10% des cas) une/des immunoglobuline(s) alors que le cryofibrinogène du groupe "CF+/CG+" contenait une/des immunoglobuline(s) dans 80% des cas, dont le type était similaire à celui identifié au sein de la cryoglobuline [3]. A contrario, le fibrinogène n'était pas identifié au sein des cryoglobulines.

Histologiquement des dépôts d'IgM, d'IgA et de C3 ainsi que de dépôts de complexes immuns ont été retrouvés chez des patients ayant une cryofibrinogénémie [34-36]. La présence de ces dépôts en immunofluorescence peut être secondaire à la capacité de la fibronectine à se lier aux immunoglobulines circulantes ou aux complexes immuns [37, 38]. Il est important de noter que les cryofibrinogénémies ne s'accompagnent pas d'une consommation du complément, témoignant d'une physiopathologie distincte de celle de la cryoglobulinémie [12-14].

Notre étude montre que la cryofibrinogénémie est un facteur, ou un marqueur, de sévérité de la cryoglobulinémie puisque la détection du cryofibrinogène était, dans notre travail, associée de façon indépendante à un traitement par corticoïde, immunosuppresseur et/ou plasmaphérèses.

Le caractère rétrospectif de notre étude et la durée médiane de suivi inférieure à 12 mois n'ont pas permis d'étudier une relation éventuelle entre un score de gravité de la vascularite et la présence du cryofibrinogène. Néanmoins, le recours aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et/ou aux plasmaphérèses nous paraît être un marqueur robuste d'une gravité accrue. Il a d'ailleurs déjà été montré que la présence d'une cryofibrinogénémie était associée à une plus grande sévérité des maladies inflammatoires intestinales, de la néphropathie à IgA et de l'ostéonécrose non traumatique [4, 6, 18]. En cas d'hépatite C, le cryofibrinogène était associé à la présence d'une vascularite mais n'influçait pas l'évolution sous traitement [19].

Nous avons utilisé dans notre étude des critères de vascularite cryoglobulinémique utilisés dans la cohorte française CryoVas ainsi que dans d'autres publications [20-22, 39-42]. Cependant nous n'avons pas utilisé comme critère de vascularite cryoglobulinémique les lésions anatomopathologiques isolées (sans cryoglobulinémie associée). Ce critère d'inclusion n'était évidemment pas envisageable dans notre étude compte tenu du mode de recrutement par le laboratoire d'Immunologie et de l'absence de documentation histologique de la vascularite dans de nombreux dossiers. Dans notre étude, la vascularite était confirmée par une biopsie cutanée chez 2 patients et rénale chez 3 patients dans le groupe "CF+/CG+" et par une biopsie cutanée chez 2 patients dans le groupe "CG+/CF-". Aucun de ces examens anatomopathologiques ne décrivait la présence de thrombi endocapillaires éosinophiles décrits dans les lésions de cryofibrinogénémie. Le fait que la cryofibrinogénémie soit méconnue incite à informer nos confrères anatomopathologistes sur ses spécificités lésionnelles. De plus, que ce soit en cas de cryofibrinogénémie ou de cryoglobulinémie, la confirmation anatomopathologique n'est probablement pas assez recherchée.

Dans d'autres études cliniques le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique repose « sur la présence d'une cryoglobulinémie et d'un purpura, d'arthralgies avec parfois une atteinte rénale ou neurologique » [43-45]. La classification de Chapel Hill précisait uniquement que la vascularite cryoglobulinémique est une « Vasculite avec des dépôts de cryoglobuline, touchant les petits vaisseaux et associée à une cryoglobuline dans le sérum. La peau et les glomérules sont fréquemment touchés » [46]. En 2011, des critères internationaux de classification ont été proposés (**annexe 1**) [47]. La présence d'un item de questionnaire, le faible nombre de recherches du facteur rhumatoïde chez nos patients et la nécessité de deux dosages positifs de la cryoglobuline nous ont incités à ne pas l'utiliser. Par contre, les patients de notre étude répondant aux critères CryoVas répondaient également à l'item clinique des critères de classification proposés en 2011. Pour mémoire, cette classification n'utilise pas non plus de critère anatomopathologique ni de concentration seuil de

cryoglobulinémie. Les critères d'Invernizzi *et al.* de 1995 ont été peu utilisés [48]. Ces critères incluent des critères majeurs biologiques (présence d'une cryoglobulinémie et baisse du C4), clinique (purpura présent), anatomopathologique (vascularite leucocytoclasique) et des critères mineurs (facteur rhumatoïde positif, hépatite B ou C, infiltrat clonal lymphocytaire B sur une biopsie hépatique ou osseuse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, ulcérations cutanées et neuropathie périphérique) [49].

Dans notre étude, peu de patients porteurs d'une cryoglobulinémie avaient une hépatite virale C alors que l'association représente 80-90% des cas dans la littérature [48, 50, 51]. Ceci est expliqué par le recrutement des services demandeurs et par le fait qu'aucune demande n'émanait des services de gastro-entérologie. Le purpura était présent chez la moitié des patients ayant une vascularite cryoglobulinémique. Ceci diffère des 75% de purpura dans la cohorte CryoVas incluant 242 patients mais correspond à la publication de Saadoun *et al.* de 2006 concernant les patients porteurs d'une cryoglobulinémie mixte non liée au VHC, dans laquelle un purpura était retrouvé chez 58% des patients ayant une vascularite cryoglobulinémique (définie également par les critères CryoVas) [22, 50]. Dans notre travail, la présence d'une cryoglobulinémie de type III (classiquement moins associée au purpura) dans la moitié des cas ainsi que le type d'étude (étude rétrospective systématique vs cohorte de cas rapportés) permettent probablement d'expliquer ces différences [22, 50].

Les connectivites étaient plus fréquentes dans notre étude que dans la littérature ou elles sont présentes chez un tiers des patients [22, 50]. Par contre la fréquence des hémopathies dans le groupe "CF+/CG+" correspond aux publications concernant les cryoglobulinémies mixtes [22, 50].

La prise en charge de la vascularite cryoglobulinémique n'est pas codifiée [39, 51, 52]. Les formes mineures ou modérées (ie : purpura isolé) peuvent bénéficier d'une abstention thérapeutique ou de traitements simples (AINS, colchicine, disulone) [39]. Nous nous

sommes intéressés à l'influence de la présence d'une cryofibrinogénémie en cas de vascularite cryoglobulinémique. Le recours à une corticothérapie, immunosuppression et/ou échanges plasmatiques étaient statistiquement plus fréquent dans le groupe "CF+/CG+". Comme nous l'avons vu la fréquence des atteintes cliniques sévères étaient similaires dans les deux groupes, de même que la fréquence des connectivites. Dans la littérature, un traitement est instauré dans 9 cas sur 10. La corticothérapie est la thérapeutique de choix, mise en place en monothérapie dans la moitié des cas. Les immunosuppresseurs sont mis en place dans 25-30% des cas, aux premiers rangs desquels le cyclophosphamide et l'azathioprine mais également de plus en plus le rituximab [22, 50]. Les échanges plasmatiques sont nécessaires dans 10 à 25% des cas.

Conclusion :

Cette étude est la première, en dehors du contexte spécifique de l'infection par le VHC, comparant le phénotype clinique de la vascularite cryoglobulinémique en fonction de la présence ou de l'absence d'une cryofibrinogénémie. Nous étayons l'hypothèse d'une altération de la fibrinolyse à l'origine de la formation du cryofibrinogène avec des concentrations accrues d' α 1- et d' α 2-globulinémies pouvant témoigner d'une augmentation des taux d' α 1-antitrypsine et d' α 2-macroglobuline. Nos résultats montrent que la présence d'une cryofibrinogénémie ne se traduit pas par des manifestations cliniques particulières. Concernant les pathologies associées, la présence d'une cryofibrinogénémie est associée à un risque de néoplasie accru. Lorsque son titre est ≥ 100 mg/L, la cryofibrinogénémie est fortement associée au risque d'évènement thrombotique veineux et est le seul paramètre indépendamment associé à la présence d'une vascularite cryoglobulinémique. De plus, la présence d'une cryofibrinogénémie est le seul paramètre associé à la mise en place d'un traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseur, témoignant probablement de la gravité supérieure des vascularites cryoglobulinémiques associées à une cryofibrinogénémie par rapport à celles sans cryofibrinogénémie.

Ce travail encourage la mise en place d'études prospectives avec un suivi à plus long terme afin d'affiner ces résultats et d'étudier plus précisément les mécanismes d'hémostase et de fibrinolyse impliqués dans la vascularite cryoglobulinémique avec cryofibrinogénémie. La présence d'un cryofibrinogène chez les patients porteurs d'une vascularite cryoglobulinémique pourrait être prise en compte dans la stratégie thérapeutique et dans la conception et l'interprétation des études consacrées à cette maladie.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Ranguel

D. ROUGE

27/8/13
Professeur Laurent ALRIS
Médecine Interne
Fédération Digestive
Pavillon Dieulafoy (3e étage)
HOPITAL PURPAN
31059 TOULOUSE Cedex

1. Korst DR, Kratochvil CH: Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. *Blood* 1955; 10(9): 945-53.
2. McKee PA KJ, Bird RM: Incidence and significance of cryofibrinogenemia. *J Lab Clin Med* 1962; 61: 203-210.
3. Blain H, Cacoub P, Musset L, et al.: Cryofibrinogenaemia: a study of 49 patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(2): 253-60.
4. Sawada K, Takahashi R, Saniabadi AR, Ohdo M, Shimoyama T: Elevated plasma cryofibrinogen in patients with active inflammatory bowel disease is morbidogenic. *World J Gastroenterol* 2006; 12(10): 1621-5.
5. Kuipers JG, Kellett J, May D: Low levels of cryofibrinogenaemia and peripheral circulatory dysfunction. *Ir Med J* 1991; 84(2): 68-9.
6. Nagy J, Ambrus M, Paal M, Trinn C, Burger T: Cryoglobulinaemia and cryofibrinogenaemia in IgA nephropathy: a follow-up study. *Nephron* 1987; 46(4): 337-42.
7. Zlotnick A, Shahin W, Rachmilewitz EA: Studies in cryofibrinogenemia. *Acta Haematol* 1969; 42(1): 8-17.
8. Smith SB, Arkin C: Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations, and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1972; 58(5): 524-30.
9. Stathakis NE, Karamanolis D, Koukoulis G, Tsianos E: Characterization of cryofibrinogen isolated from patients plasma. *Haemostasis* 1981; 10(4): 195-202.
10. Soyfoo MS, Goubella A, Cogan E, Wautrecht JC, Ocmant A, Stordeur P: Clinical Significance of Cryofibrinogenemia: Possible Pathophysiological Link with Raynaud's Phenomenon. *J Rheumatol* 2011; 39(1): 119-24.
11. Saadoun D, Elalami I, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Delluc A, Cacoub P: Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med* 2009; 122(12): 1128-35.
12. Saadoun D, Musset L, Cacoub P: Cryofibrinogenemia. *Rev Med Interne* 2010; 32(5): 287-91.
13. Amdo TD, Welker JA: An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. *Am J Med* 2004; 116(5): 332-7.
14. Michaud M, Pourrat J: Cryofibrinogenemia. *J Clin Rheumatol* 2013; 19(3): 142-8.
15. Belizna C, Loufrani L, Subra JF, et al.: A 5-year prospective follow-up study in essential cryofibrinogenemia patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10(9): 559-62.
16. Belizna CC, Tron F, Joly P, Godin M, Hamidou M, Levesque H: Outcome of essential cryofibrinogenaemia in a series of 61 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(2): 205-7.
17. Terrier B, Izzedine H, Musset L, et al.: Prevalence and clinical significance of cryofibrinogenaemia in patients with renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2011.
18. Soyfoo MS, Watik A, Stordeur P, Gangji V: Cryofibrinogen levels are increased in non-traumatic osteonecrosis: a new pathogenic clue to osteonecrosis? *Rheumatology (Oxford)* 2013; in press.
19. Delluc A, Saadoun D, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Piette JC, Cacoub P: Cryofibrinogen in patients with hepatitis C virus infection. *Am J Med* 2008; 121(7): 624-31.
20. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al.: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69(2): 287-308.
21. Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337(21): 1512-23.
22. Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al.: Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2013; 119(25): 5996-6004.
23. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57(5): 775-88.
24. Brouet JC: [Cryoglobulinemias]. *Presse Med* 1983; 12(47): 2991-6.
25. Musset L, Diemert MC, Taibi F, et al.: Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992; 38(6): 798-802.
26. Stathakis NE, Mosesson MW, Chen AB, Galanakis DK: Cryoprecipitation of fibrin-fibrinogen complexes induced by the cold-insoluble globulin of plasma. *Blood* 1978; 51(6): 1211-22.
27. Ritzmann SE, Hamby C, Cooper R, Levin WC: Cryoproteinemias. 1. The characterization and assay of cryofibrinogen. *Tex Rep Biol Med* 1963; 21: 262-76.

28. Jantunen E, Soppi E, Neittaanmaki H, Lahtinen R: Essential cryofibrinogenaemia, leukocytoclastic vasculitis and chronic purpura. *J Intern Med* 1993; 234(3): 331-3.
29. Ayres ML, Jarrett PE, Browse NL: Blood viscosity, Raynaud's phenomenon and the effect of fibrinolytic enhancement. *Br J Surg* 1981; 68(1): 51-4.
30. Kluff C, Preston FE, Malia RG, et al.: Stanozolol-induced changes in fibrinolysis and coagulation in healthy adults. *Thromb Haemost* 1984; 51(2): 157-64.
31. Klein AD, Kerdel FA: Purpura and recurrent ulcers on the lower extremities. Essential cryofibrinogenemia. *Arch Dermatol* 1991; 127(1): 115, 118.
32. Falanga V, Kirsner RS, Eaglstein WH, Katz MH, Kerdel FA: Stanozolol in treatment of leg ulcers due to cryofibrinogenaemia. *Lancet* 1991; 338(8763): 347-8.
33. Rubegni P, Flori ML, Fimiani M, Andreassi L: A case of cryofibrinogenaemia responsive to stanozolol. *Br J Haematol* 1996; 93(1): 217-9.
34. Nash JW, Ross P, Jr., Neil Crowson A, et al.: The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(1): 114-22.
35. Brungger A, Brulisauer M, Mitsuhashi Y, Schneider BV, Bollinger A, Schnyder UW: Cryofibrinogenemic purpura. *Arch Dermatol Res* 1987; 279 Suppl: S24-9.
36. Wulffraat N, Meyer KJ, Zegers BJ, Kuis W: Familial presence of primary cryofibrinogenaemia, a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 102-4.
37. Strevey J, Beaulieu AD, Menard C, Valet JP, Latulippe L, Hebert J: The role of fibronectin in the cryoprecipitation of monoclonal cryoglobulins. *Clin Exp Immunol* 1984; 55(2): 340-6.
38. Brandau DT, O'Donnell R, Kimmel-Truitt VL: Lack of binding between cryoimmunoglobulins, immunoglobulins and fibronectin: implications for immune complex vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 83(1): 58-63.
39. Terrier B, Cacoub P: Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(1): 10-8.
40. Terrier B, Karras A, Cluzel P, et al.: Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol* 2013; 111(2): 265-72.
41. 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(3): 326-34; quiz 504-5.
42. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al.: A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(3): 843-53.
43. Meltzer M, Franklin EC: Cryoglobulinemia--a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966; 40(6): 828-36.
44. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N: Cryoglobulinemia--a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40(6): 837-56.
45. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al.: Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010; 116(3): 343-53.
46. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-92.
47. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al.: Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1183-90.
48. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al.: Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(6): 355-74.
49. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagrarnoso B: Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 Suppl 13: S123-8.
50. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P: Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2101-8.
51. Cacoub P, Sene D, Saadoun D: [Cryoglobulinemia]. *Rev Med Interne* 2008; 29(3): 200-8.

52. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L: Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(1): 29-35.

Annexe 1 :

Critères de classification de la vascularite cryoglobulinémique proposée par De Vita et al [47]

- Présence d'une cryoglobuline sur au moins 2 déterminations à 12 semaines d'intervalle maximum
- Présence d'au moins 2 des 3 critères (questionnaire, clinique, laboratoire)

i. Item questionnaire : au moins 2 des 3 critères suivants :

- (a) Vous rappelez vous un ou plusieurs épisode de petits points rouges sur la peau, en particulier sur les membres inférieurs ?
- (b) Avez vous déjà eu des points rouges sur les membres inférieurs qui ont laissé une coloration brunâtre en après avoir disparu ?
- (c) Votre médecin vous a t'il déjà dit que vous aviez une hépatite virale ?

ii. Item clinique: au moins 3 des 4 critères suivants (passés ou présents) :

- (a) Signes généraux : asthénie, fièvre ($T^{\circ}C > 38,8^{\circ}C$ sans autre cause), état sub-fébrile, fibromyalgie
- (b) Atteinte articulaire : arthralgies, arthrites
- (c) Atteinte vasculaire : purpura, ulcères cutanés, vascularite nécrosante, syndrome d'hyperviscosité, Raynaud
- (d) Atteinte neurologique : neuropathie périphérique, atteinte d'un nerf crânien, vascularite du système nerveux central

iii. Item laboratoire : au moins 2 des 3 critères suivants :

- (a) Diminution de la fraction C4 du complément
- (b) Facteur rhumatoïde positif
- (c) Présence d'un pic monoclonal IgM

Title : Cryoglobulinemia with or without cryofibrinogenemia : different phenotypes ? A retrospective study in Toulouse University Hospital

Abstract : Cryofibrinogenemia is a poorly known cryoprotein that can be responsible for small-vessel vasculopathy. It may co-exist with cryoglobulinemia. The objective of the study was to determine whether the presence of cryofibrinogenemia is responsible for phenotypic differences in patients with cryoglobulinemia. Using the database of the Immunology Laboratory, 106 patients were enrolled. Cancers were more frequent in the group “ cryoglobulinemia associated with cryofibrinogenemia”. In the multivariate analysis, the risk of venous thrombosis was increased and cryofibrinogenemia was the only factor associated with cryoglobulinemia for cryofibrinogen concentrations ≥ 100 mg / L. In 29 patients with cryoglobulinemic vasculitis, the presence of a cryofibrinogenemia (n=18) was independently associated with the prescription of corticosteroids, immunosuppressive therapy and / or plasma exchanges. So, there seems to be a specific phenotype associated with the presence of cryofibrinogenemia in cryoglobulinemic patients, with or without vasculitis. Prospective studies are needed to determine whether the presence of cryofibrinogenemia is a prognostic factor of cryoglobulinemic vasculitis and whether a specific management is necessary concerning thrombotic risk.

Keywords: cryofibrinogenemia, cryoglobulinemia, vasculitis, thrombosis

Cryoglobulinémie avec ou sans cryofibrinogénémie : des phénotypes différents ? Etude rétrospective au CHU de Toulouse

RESUME EN FRANÇAIS :

Le cryofibrinogène est une cryoprotéine pouvant s'exprimer par une vasculopathie des petits vaisseaux. Il peut accompagner une cryoglobulinémie. L'objectif de l'étude était de déterminer si la présence d'une cryofibrinogénémie est à l'origine de différences phénotypiques chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie. 106 patients ont été inclus à partir de la base de données du laboratoire d'immunologie. Les néoplasies étaient plus fréquentes dans le groupe ayant une cryofibrinogénémie associée. En analyse multivariée, le risque thrombotique veineux était augmenté et la cryofibrinogénémie était le seul facteur associé à la présence d'une vascularite cryoglobulinémique pour des concentrations de cryofibrinogène ≥ 100 mg/L. Chez les 29 patients atteints d'une vascularite cryoglobulinémique, la présence d'une cryofibrinogénémie (n=18) était un facteur indépendant associé au recours à une corticothérapie, immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques. Il semble donc bien exister un phénotype particulier associé à la présence d'une cryofibrinogénémie chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie ou d'une vascularite cryoglobulinémique. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer si la présence d'une cryofibrinogénémie est un facteur pronostique des vascularites cryoglobulinémiques et si une prise en charge spécifique est nécessaire, notamment concernant la prévention du risque thrombotique.

TITRE EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : cryofibrinogénémie, cryoglobulinémie, vascularite, thrombose

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde - BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent SAILLER