

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1532

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie PHARAMIN

le 17 Juin 2015

PERTINENCE CLINIQUE DU DOSAGE DE LA
CRYOGLOBULINEMIE CHEZ L'ENFANT.

Directeur de thèse : Dr Karine BROCHARD

JURY

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER
Monsieur le Professeur Yves CHAIX
Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY
Madame le Docteur Karine BROCHARD
Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	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. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ P.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L
WOISARD V.

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER
Professeur des Universités

Que dire... je ne me risquerai pas à écrire un poème, je n'en ai pas de talent.

Alors ?

Ça y est ! Tu aimes jouer ? Jouons...

Si tu étais un animal ...

facile ... un ours ! A la fois doux et féroce.

Si tu étais une image...

un bateau dans la tempête. Comme dans ces peintures hollandaises du 18^e, avec d'un côté le ciel noir, les nuages, la houle et de l'autre le ciel bleu, une mer plate, des mouettes.

Tu incarnes donc un paradoxe : tantôt calme et protecteur, tantôt irascible et colérique. Par conséquent tu m'impressionnes, parfois même tu m'intimidés... Et pourtant c'est dans ton service que j'ai choisi de passer deux années supplémentaires et c'est ta spécialité que je souhaite exercer. Un hasard ? Non une évidence... J'aime ta médecine, la médecine que tu m'as enseignée. Une médecine à la pointe mais une médecine foncièrement humaine qui considère l'enfant dans sa globalité. Tu le répètes sans cesse « soyez pédiatre ». Ce soir je suis pédiatre et je t'en remercie.

Monsieur le Professeur Yves CHAIX
Professeur des Universités

Peut être as tu été surpris, au regard du sujet, que je te demande de participer à mon jury de thèse. Et pourtant pour moi, cela coulait de source. Tu es depuis le début de mon internat un « pilier » dans ma formation, une ombre bienfaitrice. A travers tes cours, et maintenant en tant que coordinateur de DES, tu prouves à chaque instant ton intérêt pour la pédagogie. Pendant les quelques mois que j'ai passé en « neuro », j'ai eu la chance de pouvoir t'observer, de pouvoir t'écouter. Je t'ai entendu choisir les termes les plus justes pour parfois dire l'indicible. C'est cela aussi la pédiatrie, pouvoir prononcer des mots que l'on souhaiterait ne jamais avoir à entendre. Et cela, ça s'apprend...

Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY
Professeur des Universités

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à participer à ce jury et j'espère que mon travail sera à la hauteur de vos attentes. La médecine interne pédiatrique a beaucoup à apprendre de la médecine interne adulte ; mais l'inverse est sûrement un peu vrai aussi. Cette thèse est peut être le début d'une collaboration entre nos deux mondes.

A mon Directeur de Thèse

Madame le Docteur Karine BROCHARD
Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté la direction de ce travail. C'est à tes côtés que j'ai commencé mon internat et c'est à tes côtés que je le termine. Merci pour tes précieux conseils et tes encouragements. Ta patience et ta disponibilité n'ont d'égal que ta gentillesse. Tu m'as appris bien plus que la néphrologie et la rhumatologie pédiatrique (et je ne parle pas des troubles des conduites alimentaires...). Tu as forcément contribué à mon orientation professionnelle et je suis extrêmement heureuse de poursuivre mon parcours auprès de toi.

Madame le Docteur Bénédicte PUISSANT
Maître de conférences des Universités
Praticien Hospitalier

Je ne pouvais constituer mon jury sans votre participation. Vous être un maillon central dans l'élaboration de ce travail. Merci pour votre aide précieuse et pour l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté mon invitation. Que serai la clinique sans la biologie et la biologie sans la clinique ? Cette thèse est encore une preuve de notre dépendance mutuelle.

Et à tous les gens qui comptent dans ma vie...

A **mes parents** à qui je dois forcément tout ! Merci pour votre amour et pour les rires qui ont colorés mon enfance. Merci pour tous ces voyages et ces jolis rencontres. Vous m'avez donné le goût de l'effort sans exigence, vous m'avez transmis vos valeurs sans me les imposer. Je suis ce que je suis en grande partie grâce à vous. Je n'espère pas être à la hauteur de vos attentes puisque vous n'en n'avez pas si ce n'est de me voir heureuse et ça vous savez déjà que c'est le cas.

A **ma sœur Louise**, merci pour ta bonne humeur, pour ton allant et pour tes babysittings gratuits ! Quand ce n'est pas un ballon c'est le cœur que tu as sur la main. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites. Profite bien du Canada, tu vas me manquer...

A **mon frère Maxime**, merci pour ces petits bouts de soleil qui me réchauffe le cœur à chaque fois je pense à toi. Tu es loin et l'on ne s'appel pas souvent... On n'a pas besoin de ça car on sait que l'on sera toujours là l'un pour l'autre... Embrasse Sarah pour moi !

A **Céleste** et à sa petite tête blonde qui illumine chacun de mes matins depuis sa venue au monde...

A **Arno**. Comment te remercier à hauteur de ce que tu m'as apporté... Dix longues années que tu supporte mon bordel, mes étourderies, mes gâfes et les soirées médecine. Ce soir c'est la fin de mon internat mais ne te réjouis pas trop vite, c'est aussi le début d'autre chose... Et ça je te le dois. Tu as toujours été là pour m'épauler, me rassurer, m'encourager. Tu éprouves mes joies, ressent mes envies et partage mes rêves. Je t'aime et comme dirais Volo... *Si c'est le temps qui passe qui fait qu'on se connaît, il faut que le temps passe et ne s'arrête jamais.*

A ma **grand-mère Marie-Thérèse** et à mon **papi**, à ma **mamie** et à ma **tata** disparus. Vos sourires ont bercés mon enfance. J'ai grandi maintenant, mais je resterai toujours votre petite fille...

A **ma tante Luce**. Tu es partie avant de me voir devenir Docteur... Merci de m'avoir ouvert ta maison aux odeurs de lavandes et de petits plats Picard. Elle a été un refuge pendant les mois difficiles que j'ai passé à Lyon. Tu me manques.

A mes autres oncles et tantes **Hélène, Francette, Jojo, Jacqueline**. A mes cousins **Rodolphe, Ingrid, Thomas, Clémentine, les cousines, Luc et Fred**. Et à tous les autres... Merci pour ces moments de franches rigolades lors des repas du 15 août, des Noëls et des autres réunions de famille. Le temps passe et l'on s'éloigne. Je suis souvent nostalgique de ces instants.

A la famille Pasquier : **Sophie, Patrice, Antoine, Sara et Valentin**. Le terme Belle Famille n'a sûrement jamais aussi bien porté son nom. Merci à tous et pour tout !

Aux Pédiatres de Bukavu **Pato, Mambo, Mbo** et les autres et à mes acolytes **Marjolaine, Caroline, Guillaume**.

A mes amies d'enfance **Cécile V** et **Hélène V** que les lumières de la capitale ont attiré trop loin de moi.

A **Leslie, FX, Tatiana** et **Antoine** et aux petites bouffes sans gluten passés et futures !

A **Virginie** et **Margot** mes sous colleuses. A **Marie P** mon entremetteuse. A **Matthieu, Christlène** et leur smala.

A tous mes ex co-internes qui sont maintenant devenu des amis : **Lucas, Jehanne** et leur petit **Robin**. **Stéphanie** et son mari **Thomas** (ça me fait toujours aussi bizarre...). **Ameline** la jolie bohème voyageuse, **Julie A** et ses deux mini sosies. **Sophie D**, son franc parlé et son **Gaspou**. **Anaëlle, Marie P, Hélène P** et **Benjamin**. **Monia** et **Nathalia** que j'ai lâchement abandonnées. **Louise** et **Léa** (je vous promets les filles qu'on ira boire un verre !). **Catie, Rémi** et **Léon** (à notre future vie en communauté tout nu dans les Pyrénées). A **Romain** et **Pauline** (Monsieur et Madame les châtelains). **Caro C** et **Flora** et leurs Flash Mob dans les couloirs de la Réa. **Marie M** la future mariée, **Caro F** la nantaise, **Elise** la Lilloise non consanguine et **Thomas** et ses Golden-Shoes.

A tous ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler mais que j'ai quand même croisé (souvent lors de soirées). **Cécile B** (Super Tata !), **Maeva** (mille mercis !), **Elsa, Elisabeth, Cathou, Fanny** pour ses conseils de dernière minute et les autres...

A tous les médecins des stages dans lesquels je suis passée et qui m'ont tant appris : la néphro (**Arnaud** à quand la prochaine soirée *Barakafrit* ?), la pneumo (sans oublier Monsieur **Jean-Luc**), les urgences, la néonatalogie, la neuro (et ses montagnes-russes émotionnelles), l'équipe du CHIVA, les Lyonnais, la radio, la réa (un stage que je redoutais tant est qui s'est finalement avéré être l'un des meilleurs !), à l'équipe du SAMU (et particulièrement à **Fabien** qui est souvent venu à ma rescousse !)

Aux équipes infirmières et d'auxi (et particulièrement à celles de E2, des urgences, de la réa, de la dialyse et des chroniques).

A tous ceux que j'ai oublié (pardon...)

Aux enfants...

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	15
II.	Patients et Méthode	18
A.	Type d'étude.....	18
B.	Objectifs	18
	Objectif principal	18
	Objectif secondaire	18
C.	Critères d'inclusion des patients	18
	Critères d'inclusion pour l'objectif principal	18
	Critères d'inclusion pour l'objectif secondaire	19
	Critères d'exclusion :	19
D.	Méthode de dosage de la cryoglobulinémie	19
	Prélèvement	19
	Recherche d'un cryoprécipité	19
	Dosage du cryoprécipité.....	19
	Identification du cryoprécipité.....	20
E.	Critères de jugement.....	20
F.	Recueil des données.....	20
G.	Analyses statistiques	21
III.	Résultats.....	22
A.	Sélection des patients	22
B.	Objectif principal (Groupe Cryo+)	23
C.	Objectif secondaire (Groupe Acr+/Cryo+ versus Acr+/Cryo-).....	35
IV.	Discussion.....	38
	Existe-t-il d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques systémiques chez l'enfant ?	38
	La présence d'une cryoglobulinémie modifie-t-elle l'histoire naturelle et la présentation des pathologies associées ?	45
	La présence d'une cryoglobulinémie présage-t-elle de la survenue d'autre maladie auto- immune ?.....	46
	Un acrosyndrome de l'enfant peut-il être favorisé par la présence d'une cryoglobulinémie ?	47
V.	Conclusion.....	51
VI.	Références	53

I. INTRODUCTION

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent au froid et redeviennent solubles à la chaleur. Elles ont été décrites pour la première fois par Wintrobe et Buell en 1933 chez un patient porteur d'un myélome multiple [1]. La classification proposée par Brouet et al en 1974 est toujours en vigueur aujourd'hui [2]. Elle distingue trois types de cryoglobulines : le type I ou cryoglobulines monoclonales, le type II ou cryoglobulines mixtes avec composant monoclonal et le type III ou cryoglobulines mixtes polyclonales.

Leur présence dans le sang, appelée cryoglobulinémie, peut être asymptomatique ou induire différentes manifestations cliniques. Deux mécanismes sont principalement impliqués dans la pathogénicité des cryoglobulinémies : l'hyperviscosité sanguine et la formation de complexes immuns circulants.

L'hyperviscosité sanguine peut-être responsable d'une obstruction vasculaire mécanique principalement au niveau des extrémités [3]. Elle se manifeste classiquement par un acrosyndrome de gravité variable allant de l'acrocyanose à la nécrose digitale, en passant par le syndrome de Raynaud et d'érythermalgie. Ces symptômes sont le plus souvent déclenchés par le froid.

La formation de complexes immuns, suivi de leur dépôt sur la paroi des petits vaisseaux, aboutit à une vasculite [4]. Les symptômes qui en résultent sont ceux généralement observés dans les vascularites des petits vaisseaux [5]. L'atteinte est donc non spécifique et ubiquitaire. Les symptômes sont cutanés (purpura, livedo, urticaire), néphrologiques (glomérulonéphrite), articulaires (arthrite, arthralgie), musculaires (myalgie), neurologiques (neuropathie périphérique) et digestifs (douleur abdominale). L'association de ces différentes atteintes en lien avec une cryoglobulinémie est appelée vascularite cryoglobulinémique.

La cryoglobulinémie de type I est plus volontiers associée aux manifestations d'hyperviscosité, alors que les cryoglobulinémies de types II et III sont davantage associés aux vascularites cryoglobulinémiques [5].

Chez l'adulte, la présence d'une cryoglobulinémie peut être en rapport avec d'autres pathologies essentiellement infectieuses, auto-immunes ou néoplasiques. La cause la plus

fréquente est l'hépatite C [6]. Lorsqu'aucune pathologie associée n'est mise en évidence, on parle de cryoglobulinémie essentielle.

Le pronostic de la maladie est variable. Il dépend de l'atteinte microvasculaire des organes cibles, ainsi que des comorbidités des pathologies associées. La concentration en cryoglobulinémie ne semble pas directement corrélée à la gravité des symptômes [5].

Le spectre des manifestations cliniques de la cryoglobulinémie a une variabilité interindividuelle importante. Le caractère asymptomatique de nombreux patients, la variabilité de la sensibilité des méthodes de dosages entre laboratoires, et la difficulté à s'accorder sur des critères diagnostiques de vascularite cryoglobulinémique, expliquent en partie que la prévalence de la cryoglobulinémie et de la vascularite cryoglobulinémique soit mal connue [5,7].

Il n'existe pas de critère diagnostique consensuel pour définir la vascularite cryoglobulinémique. En France, les critères les plus souvent retenus sont ceux utilisés dans la cohorte CryoVas, à savoir la présence d'un cryoprécipité associé à une vascularite prouvée par un examen anatomopathologique et/ou la présence d'un purpura, d'ulcérations ou de nécrose cutanée [8]. D'autres études, notamment européennes, ont tenté d'apporter des critères plus spécifiques. Aucune n'a fait l'objet d'un consensus international et surtout aucune ne concernait la population pédiatrique.

Chez l'enfant, la cryoglobulinémie est très mal connue. Il existe dans la littérature quelques « cas-cliniques » et de petites séries descriptives rapportant des cas de vascularites cryoglobulinémiques. Ainsi C. Nester et al ont rapporté en 2009 le cas d'un enfant de 7 ans ayant présenté une glomérulonéphrite membrano-proliférative en rapport avec une cryoglobulinémie essentielle [9]. En 2013, Yu-Ting Liou et al ont comparé les cryoglobulinémies de l'enfant à celles de l'adulte [10]. L'analyse et l'exploitation de l'ensemble de ces données est rendue difficile par la variabilité des critères cliniques utilisés pour porter le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique et l'intrication des manifestations cliniques en rapport avec les maladies associées.

Dans le service de médecine interne-néphrologie pédiatrique du CHU de Toulouse, différentes situations cliniques motivent la recherche d'une cryoglobulinémie :

- la présence d'un acrosyndrome, en particulier lorsqu'il est déclenché par le froid

- la présence d'une symptomatologie évocatrice de vascularite des petits vaisseaux après avoir éliminé les autres entités : purpura rhumatoïde, vascularite urticariante hypocomplémentémique et vascularites à ANCA
- l'évolution atypique d'une pathologie dysimmune, soit par son caractère récurrent (poussées répétées et isolées de purpura chez un patient porteur d'un purpura rhumatoïde), soit par l'apparition d'atteinte d'organe inhabituelle (atteinte cutanée dans le cadre d'une arthrite juvénile de forme non systémique).

Cette recherche aboutie dans un certain nombre de cas à l'identification d'une cryoglobulinémie.

Plusieurs questions se posent alors : Existe-t-il d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques systémiques chez l'enfant ? La présence d'une cryoglobulinémie modifie-t-elle l'histoire naturelle et la présentation des pathologies associées ? La présence d'une cryoglobulinémie présage-t-elle de la survenue d'autres maladies auto-immunes ? Un acrosyndrome de l'enfant peut-il être favorisé par la présence d'une cryoglobulinémie ?

Bien que les réponses à ces questions ne puissent être apportées par une étude rétrospective mono centrique, nous tenterons d'améliorer la connaissance que nous avons de la cryoglobulinémie de l'enfant par l'analyse des cas pédiatriques de cryoglobulinémie dans le service de Néphrologie médecine interne de Toulouse.

Nous rapportons donc les résultats d'une étude rétrospective ayant un double objectif : faire une description phénotypique des cas de cryoglobulinémie retrouvée chez l'enfant de 2009 à 2014 à Toulouse, et rechercher une différence de présentation entre les acrosyndromes pédiatriques avec cryoglobulinémie et les acrosyndromes pédiatriques sans cryoglobulinémie. Nous discuterons ensuite de l'imputabilité des cryoglobulines dans les manifestations cliniques retrouvées et de l'apport de leur dosage dans la prise en charge des patients.

II. PATIENTS ET METHODE

A. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Toulouse entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014.

B. Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de faire une description phénotypique des cas de cryoglobulinémie retrouvée chez l'enfant de 2009 à 2014 à Toulouse.

Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de rechercher une différence de présentation entre les acrosyndromes pédiatriques avec cryoglobulinémie et les acrosyndromes pédiatriques sans cryoglobulinémie.

C. Critères d'inclusion 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'inclusion pour l'objectif principal étaient :

Tous les patients de moins de 15 ans ayant eu un dosage de cryoglobulinémie positif au moins une fois entre 2009 et 2014 dans le service de néphrologie médecine interne pédiatrique de l'Hôpital des enfants de Toulouse.

Les critères d'inclusion pour l'objectif secondaire étaient :

Tous les patients de moins de 15 ans ayant bénéficié d'un dosage de cryoglobulinémie dans le service de néphrologie, médecine interne dans le cadre du bilan d'un acrosyndrome entre 2009 et 2014 à l'Hôpital des enfants de Toulouse.

Critères d'exclusion :

Il n'y avait pas de critères d'exclusion

D. Méthode de dosage de la cryoglobulinémie

Prélèvement

Le sang était recueilli sur tube sec et rapidement acheminé au laboratoire dans un milieu maintenu à 37°C. Au laboratoire les tubes étaient maintenus à 37°C jusqu'à coagulation complète puis centrifugés. Le sérum était ensuite décanté et placé dans un milieu réfrigéré à 4°C dans 2 tubes distincts.

Recherche d'un cryoprécipité

Les tubes étaient lus au 8^{ème} jour après le prélèvement. Un des deux tubes, considéré comme le témoin, était placé à 37°C une heure avant la lecture. Le tube testé et le tube témoin étaient lus comparativement. La présence d'un cryoprécipité était retenue si le précipité était visualisé dans le tube resté à 4°C et non visualisé sur le tube réchauffé témoignant du caractère réversible à la chaleur du précipité. Si les 2 tubes étaient limpides, on concluait à l'absence de cryoprécipité. Si les deux tubes étaient troubles, l'examen était jugé comme ininterprétable.

Dosage du cryoprécipité

Après observation d'un cryoprécipité, le sérum était centrifugé à 4°C puis lavé avec du chlorure de sodium. La quantification était estimée par l'absorbance de la densité optique à 280 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Identification du cryoprécipité.

L'identification du cryoprécipité était réalisée par immunofixation après une migration électrophorétique des échantillons. Le typage de cryoglobulinémie était réalisé à l'aide d'anti sérum anti-IgG (immunoglobuline G), anti IgA, anti IgM, anti-kappa et anti-lambda.

La classification de Brouet était utilisée pour typer la cryoglobulinémie en type I, II ou III.

E. Critères de jugement

Les critères de jugement pour l'objectif principal étaient les caractéristiques cliniques, biologiques et anatomopathologiques des patients de moins de 15 ans porteur d'une cryoglobulinémie.

Les critères de jugement pour l'objectif secondaire étaient les caractéristiques cliniques, biologiques et capillaroscopiques des patients de moins de 15 ans ayant bénéficié d'une recherche de cryoglobulinémie dans le cadre du bilan étiologique d'un acrosyndrome.

F. Recueil des données

Les données ont été recueillies entre novembre 2014 et janvier 2015 en utilisant les logiciels SRI et ORBIS pour le courrier et les dossiers papiers pour les éventuelles données manquantes.

Les données cliniques recueillies étaient : le genre, la taille, l'âge au diagnostic (premier dosage de cryoglobulinémie positif), l'âge au début des symptômes, les antécédents familiaux de dysimmunité ou d'acrosyndrome au premier et au second degré.

Les manifestations cliniques et leur description précise faisaient l'objet d'un recueil sur une fiche standardisée qui tenaient compte des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement), de l'atteinte cutanée (acrosyndrome, purpura, urticaire, livedo), de l'atteinte rhumatologique (arthrite, arthralgies, myalgies, talalgie, dorsalgie), de l'atteinte neurologique périphérique, de l'atteinte thrombo-vasculaire.

Les pathologies associées retenues étaient les pathologies auto-immunes (connectivites, vascularités, arthrites juvéniles idiopathique (AJI)), les maladies infectieuses contemporaines du dosage du cryoprécipité, les néoplasies.

Les données biologiques récoltées étaient celles qui étaient les plus proches chronologiquement du premier dosage de cryoglobulinémie et les normes utilisées étaient celles du laboratoire. L'atteinte rénale était définie par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Schwartz inférieur à $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, une protéinurie avec un rapport protéinurie sur créatininurie supérieure à $0,3 \text{ g/g}$ sur miction ou une hématurie macro ou microscopique définie par un nombre de globule rouge urinaire supérieur à 10 par mm^3 .

Les autres paramètres biologiques retenus étaient : le premier dosage positif et le typage de la cryoglobulinémie, le dosage des protéines du complément (C3, C4, CH50), la présence d'anticorps antinucléaires (AAN), les statuts sérologiques contre les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC). L'existence d'un syndrome inflammatoire était retenue si la vitesse de sédimentation (VS) à 1 min était supérieure à 10 mm ou si la protéine C réactive (CRP) était supérieure à 15 mg/l .

Les données anatomopathologiques exploitées étaient celles issues de biopsies rénales réalisées lorsqu'il existait une atteinte rénale ou de biopsies cutanées réalisées lorsqu'il existait une atteinte cutanée à type de purpura ou d'urticaire.

Une capillaroscopie était réalisée lorsqu'il existait un acrosyndrome. Les anomalies à type de dystrophie capillaire, de raréfaction capillaire ou de stase capillaire étaient récoltées.

G. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane \pm intervalle interquartile. Les différences entre les variables qualitatives ont été comparées par le test de Fischer. Les variables quantitatives ont été comparées grâce au t-test de Student. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

III. RESULTATS

A. Sélection des patients

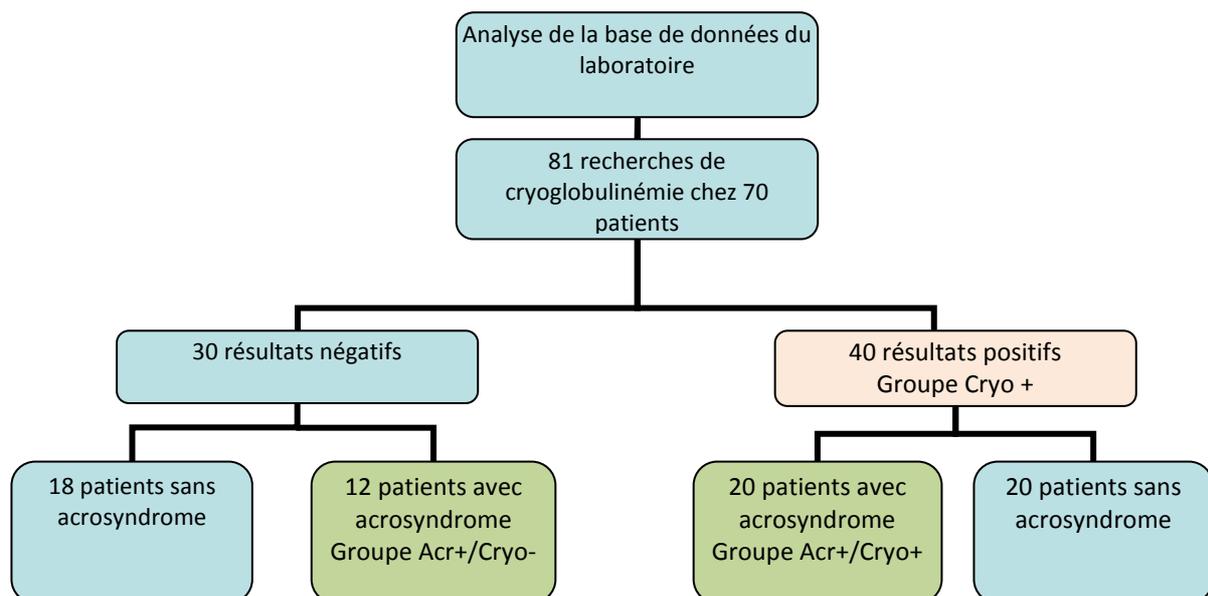
Le processus de sélection est représenté sur la figure 1. Les données ont été extraites grâce à l'analyse de la base de données du laboratoire d'immunologie du CHU de Toulouse en considérant les demandes issues des deux unités de fonctionnement du service de Néphrologie, Médecine interne pédiatrique sur une période de 6 ans (entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014).

L'analyse de la base de données du laboratoire contenait 81 demandes de cryoglobulinémie correspondant à 70 patients différents.

Le dosage était positif pour 40 d'entre eux. Ces derniers ont été inclus dans l'étude pour répondre à l'objectif principal.

Le dossier des 70 patients était examiné. Ceux pour qui le dosage de cryoglobulinémie avait été motivé par l'existence d'un acrosyndrome étaient inclus dans l'étude pour répondre à l'objectif secondaire, 32 patients étaient concernés. 20 de ces patients avaient un dosage de cryoglobulinémie positif et 12, un dosage négatif.

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



B. Objectif principal (Groupe Cryo+)

Les données démographiques sont résumées dans le tableau 1. Parmi les 40 patients porteur de cryoglobulinémie, 23 étaient de sexe féminin (57,5%), l'âge médian du début des symptômes était de 9 ans, l'âge médian de la découverte de la cryoglobulinémie était de 11 ans. 6 patients (15%) avaient des antécédents familiaux de maladie auto-immune (3 psoriasis, un lupus érythémateux disséminé (LED), une thyroïdite de Basedow, une sclérodémie systémique) et 5 (12%) avaient des antécédents familiaux d'acrosyndrome. Chez 8 patients, un diagnostic de purpura rhumatoïde avait été porté, 7 autres patients présentaient des maladies auto-immunes (une dermatomyosite, deux arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) oligoarticulaires, une AJI polyarticulaire et trois LED) Un patient était suivi pour une hépatite B chronique.

Tableau 1 : Données démographiques des 40 patients Cryo+

Nombre de patients	40	
Sexe [nombre de fille (pourcentage de fille)] / sex-ratio (G/F)	23 (57,5%)	0,7
Age de début [médiane (IIQ) en année] / [valeurs extrêmes]	9 (\pm 9)	[1-17]
Age du diagnostic [médiane (IIQ) en année] / [valeurs extrêmes]	11 (\pm 8,5)	[1-17]
Antécédents familiaux		
de maladies auto-immunes	6	15,0%
d'acrosyndrome	5	12,5%
Pathologie associée		
Purpura rhumatoïde	8	20,0%
Maladie auto-immune	7	17,5%
Hépatite B chronique	1	2,5%

IIQ : intervalle interquartile

Les caractéristiques cliniques au diagnostic sont résumées dans le tableau 2. Seulement trois patients présentaient des signes généraux (une fièvre récurrente, une fièvre prolongée et une asthénie). Trente sept patients (92.5%) présentaient au moins un signe cutané. Il s'agissait d'un acrosyndrome dans près de la moitié des cas, d'un purpura dans un quart des cas, d'une urticaire chez six patients et d'un livedo chez trois patients. Une atteinte articulaire était présente chez 16 patients. Il s'agissait d'arthralgies sans arthrite vraie pour neuf patients. Une polyarthrite était retrouvée chez 2 patients (un atteint de LED et un d'AJI polyarticulaire). Une arthrite était présente chez 3 patients (deux atteints d'une AJI oligoarticulaire et 1 atteint de dermatomyosite). Aucune atteinte neurologique ni thrombo-

vasculaire n'a été retrouvée. L'atteinte rénale a été évaluée chez 31 patients sur 40. Une atteinte rénale était retrouvée chez dix patients avec une insuffisance rénale stade II chez cinq patients et une protéinurie significative chez six patients. Chez six de ces dix patients on avait retenu le diagnostic de purpura rhumatoïde (trois avaient eu une biopsie rénale qui confirmait la maladie). Un patient présentait une glomérulonéphrite extramembraneuse dans la cadre d'une hépatite B chronique, un patient était porteur d'un LED et un patient présentait une hyalinose segmentaire et focale d'étiologie indéterminée. Un patient chez qui une recherche de cryoglobulinémie avait été réalisée devant une urticaire récidivante au froid sans atteinte rénale initiale a présenté ultérieurement deux poussées de syndrome néphritique. L'ensemble du tableau clinique et l'analyse anatomopathologique des prélèvements rénaux et cutanés a fait porter le diagnostic vascularite urticarienne hypocomplémentémique. Deux patients avaient présenté des douleurs abdominales.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des 40 patients Cryo+ au diagnostic

Nombre de patients	40	
Signes généraux	3	7,5%
Signes cutanés	37	92,5%
Acrosyndrome et/ou engelure	20	50,0%
Purpura	10	25,0%
Urticaire	6	15,0%
Livedo	3	7,5%
Atteinte rhumatologique	16	37,5%
Douleurs abdominales	2	5%
Atteinte neurologique	0	0,0%
Thrombose	0	0,0%
Nombre de patient pour lesquels l'atteinte rénale a été testée	31	
Atteinte rénale (données complètes pour 31 patients/40)	10	32,3%
Protéinurie	6	19,4%
Estimation de DFG selon la formule de Schwartz en ml/min/1,73m ² (médiane± IIQ)/ (valeurs extrêmes)	114,3 (± 37,3)	(72-166)
>90 ml/min/1,73m ²	26	83,9%
entre 60 et 90 ml/min/1,73m ²	5	16,1%
<60 ml/min/1,73m ²	0	0,0%

DFG : débit de filtration glomérulaire, IIQ : intervalle interquartile

Les caractéristiques cliniques des 10 patients présentant un purpura sont résumées dans le tableau 3. 9 patients sur 10 étaient porteurs d'une cryoglobulinémie de type III. Un diagnostic de purpura rhumatoïde avait été porté chez 8 patients sur 10. Le purpura avait toujours un caractère déclive mais son aspect était variable. Un caractère récidivant ou persistant était noté chez 6 patients. 2 patients présentaient une autre atteinte cutanée (un livedo et un acrosyndrome) et 8 des atteintes extracutanées pouvant appartenir au spectre clinique du purpura rhumatoïde ou d'une vascularite cryoglobulinémique.

Tableau 3 : Description clinique des 10 patients Cryo+ présentant un purpura :

Patients	Type	Taux	PR	Localisation	Aspect	Récidivant ou persistant	Autre atteinte cutanée	Atteinte extracutanée
1	III	39	Non	jambes	ulcéro-nécrotique	oui		arthralgies, myalgie
2	III	74	Non	jambes	punctiforme, infiltré	oui	acrosyndrome	
3	III	63	Oui	jambes		non		arthralgies, protéinurie
4	III	59	Oui	jambes	échymotique, pétéchiol	oui		douleurs abdominales, arthralgies
5	III	12	Oui	jambes	Pétéchiol	non		arthralgies, protéinurie
6	III	61	Oui	jambes		non	livedo	arthralgies
7	III	41	Oui	jambes	punctiforme, infiltré	oui		arthralgies, protéinurie
8	II	70	Oui	jambes		oui		arthralgies + insuffisance rénale
9	III	105	Oui	jambes		non		protéinurie, douleurs abdominales, arthralgies
10	III	<10	Non	jambes	Pétéchiol	oui		

Taux : cryoglobulinémie en mg/l, PR : purpura rhumatoïde

Les données biologiques au diagnostic sont résumées dans le tableau 4. La grande majorité des patients était porteuse d'une cryoglobulinémie de type III (92.5%). Une cryoglobulinémie de type II avait néanmoins été retrouvée chez 3 patients. Un d'entre eux présentait un purpura rhumatoïde, les 2 autres n'avaient pas de maladie associée. La concentration de cryoglobulinémie médiane était de 60 mg/l. Il existait une baisse du C4 chez seulement 4 des 31 patients chez qui le dosage du complément avait été réalisé. Un syndrome inflammatoire biologique était retrouvé chez un tiers des patients chez qui il avait

été recherché. Des AAN étaient retrouvés chez 12 patients, leur titre était supérieur à 1/1280 chez 2 patients atteints de LED. Un patient avait une sérologie en faveur d'une hépatite B chronique active, 10 avaient un profil sérologique en faveur d'une vaccination ancienne. Aucun patient ne présentait une sérologie hépatite C positive.

Tableau 4 : Données biologiques des 40 patients Cryo+ au diagnostic.

Nombre de patients	40	
Type de cryoglobulinémie		
type II	3	7,5%
type III	37	92,5%
Cryoglobulinémie (en mg/l)		
médiane (\pm IIQ) (valeurs extrêmes)	60 (\pm 50)	(<10-163)
Distribution par quartile :		
< 34	10	25,0%
34-60	11	27,5%
60-84	9	22,5%
> 84	10	25,0%
Nombre de patients	31	
C3 (g/l) médiane (\pm IIQ) (valeurs extrêmes)	1,03 (\pm 0,44)	(0,34-1,61)
C3 bas	3	9,7%
C4 (g/l) médiane (\pm IIQ) (valeurs extrêmes)	0,21 (\pm 0,14)	(0,02-0,75)
C4 bas	4	12,9%
CH50 (%) médiane (\pm IIQ) (valeurs extrêmes)	91 (\pm 30)	(41-153)
CH 50 bas	2	6,5%
Nombre de patients	33	
Syndrome inflammatoire biologique	11	33,3%
VS > 10 mm	8	36,4%
CRP > 15 mg/l	5	16,1%
Nombre de patients	32	
AAN positifs	12	37,5%
Nombre de patients	26	
Sérologie VHB		
Ag HBS positif	1	3,8%
Ac HbS positif	10	38,5%
Sérologie VHC positive	0	0,0%

IIQ : intervalle interquartile, VS : vitesse de sédimentation à la première heure, CRP : protéine C réactive, AAN : anticorps antinucléaires, VHB : virus de l'hépatite B, Ag HBS : antigène HbS, Ac HbS : anticorps HbS

Les données anatomopathologiques des huit patients chez qui a été réalisée une biopsie cutanée ou rénale sont résumées dans le tableau 5. Les biopsies cutanées ont été réalisées dans le cadre du bilan étiologique d'un purpura récidivant pour les patients 2, 5 et 6 et d'une urticaire récidivante au froid pour le patient 7. En microscopie optique, la lésion retrouvée est toujours une angéite leucocytoclasique. La nature des dépôts est variable mais associe dans trois cas sur quatre des immunoglobulines à des dépôts de complément. L'interprétation de ces éléments ne permettait pas de conclure entre une angéite leucocytoclasique ancienne de type allergique et une cryoglobulinémie mixte pour le patient 2 et entre un purpura rhumatoïde et une cryoglobulinémie mixte pour le patient 5. Les biopsies rénales ont toutes été réalisées dans un contexte de protéinurie. Cette protéinurie s'accompagnait d'une insuffisance rénale et d'une hypertension artérielle (HTA) pour les patients 1 et 7. Aucune lésion évocatrice de vascularite n'a été retrouvée. La nature des dépôts était variable. Pour le patient 1 une première biopsie avait conclu à une néphropathie à dépôt d'IgA (maladie de Berger). Devant un tableau clinique peu compatible et une persistance de la protéinurie, une seconde biopsie a finalement été réalisée trois ans après la précédente. Cette seconde biopsie montrait des lésions de hyalinose segmentaire et focale et infirmait l'existence d'une néphropathie à IgA. Une néphropathie du purpura rhumatoïde était retenue pour les patients 3, 6 et 8, et une glomérulonéphrite extramembraneuse de stade II pour le patient 4. Pour le patient 7, un diagnostic de glomérulonéphrite à croissant post infectieuse avait été évoqué dans un premier temps, néanmoins la récurrence d'un syndrome néphritique à 2 ans du 1^{er} épisode et le cortège de manifestations extrarénales (fièvre et urticaire récurrente) avaient motivé une seconde biopsie rénale sur laquelle une vascularite urticarienne hypocomplémentémique (syndrome de Mac Duffie) avait été retenu.

Tableau 5 : Données anatomopathologiques des 8 patients Cryo+ biopsiés

Patients	Type	MO (peau)	IF (peau)	MO (rein)	IF (rein)	Diagnostic retenu
1	III			Hypertrophie mésangiale abs de vascularite	IgA	Néphropathie à IgA
				HSF + Hypertrophie mésangiale abs de vascularite	IgM	Lésion de hyalinose segmentaire et focale Pas d'argument pour une néphropathie à IgA
2	III	Angéite leucocytoclasique	IgA, complément			Angéite leucocytoclasique ancienne de type allergique ou cryoglobulinémie mixte
3	III			Dépôts mésangiaux, Prolifération endocapillaire segmentaire, abs de vascularite	IgA, G, C3, fibrinogène	Néphropathie du purpura rhumatoïde
4	III			Hypertrophie mésangiale, avec hypercellularité, parois capillaires épaissies, en rapport avec des dépôts extramembraneux granuleux	IgG, IgM, C3	Glomérulonéphrite extra membraneuse
5	III	Angéite leucocytoclasique	IgM, complément			Cryoglobulinémie mixte ou purpura rhumatoïde
6	III	Angéite leucocytoclasique	IgG, IgA, IgM, complément	Prolifération mésangiale segmentaire non exsudative, absence de vascularite	IgA, C3	Néphropathie du purpura rhumatoïde
7	III	Angéite leucocytoclasique	IgM	Glomérulonéphrite proliférative et nécrosante segmentaire très exsudative à croissant, présence de humps	C3, fibrinogène	Vascularite urticarienne hypocomplémentémique
8	III			Hyperplasie mésangiale abs de vascularite	IgA, C3, fibrinogène	Néphropathie du purpura rhumatoïde

Type : type de cryoglobulinémie, **MO :** microscopie optique, **IF :** immunofluorescence, **HSF :** hyalinose segmentaire et focale.

Les données portant sur la prise en charge et l'évolution clinique des patients sont rapportées dans le tableau 6. La médiane de suivi de nos patients était de 13,5 mois. 15 patients sur 40 ont bénéficié d'un traitement dans le but de traiter une maladie associée ou de soulager les symptômes initiaux. La présence d'une cryoglobulinémie et sa concentration

ne semblait pas avoir modifié la décision thérapeutique. Le traitement était un immunosuppresseur ou un anti-inflammatoire dans 15% des cas. Ces molécules pouvaient être de l'azathioprine (Imurel®), des corticoïdes, de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), du dapstone (Disulone®), du méthotrexate. 7,5% était mis sous antiagrégant (Aspegic®), 7,5% sous vasodilatateur (Adalate®), 10% sous traitement antiprotéinurique (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteur de l'angiotensine II (ARA II)), un patient était sous anti viral pour une hépatite B chronique et un sous vitamine E. Aucun des patients ne présentait une aggravation des symptômes initiaux. Ces symptômes étaient stables en intensité dans 17,5% des cas, 30% des patients présentaient une amélioration de la symptomatologie et 37,5% n'avaient plus de symptômes lors de la dernière consultation. 3 patients ont développé une atteinte différente de celle(s) présente(s) au diagnostic de cryoglobulinémie. Aucun patient n'a développé de maladie dysimmune indépendante de la symptomatologie initiale. Un deuxième dosage de cryoglobulinémie a été réalisé chez 11 patients sur 40. Il était positif chez 10 d'entre eux avec une médiane de 41 mg/l.

Tableau 6 : Prise en charge et évolution des 40 patients cryo+

Nombre de patient	40	
Médiane de suivi (IIQ) /valeurs extrêmes (en mois)	13,5 (22,25)	(0-80)
Traitement	15/40	37,50%
Anti-inflammatoire/immunosuppresseur	6	15%
Antiagrégant	3	7,50%
Vasodilatateur	3	7,50%
Antiprotéinurique	4	10%
Antiviral	1	2,50%
Vitaminique	1	2,50%
Evolution des symptômes initiaux		
Aggravation	0	0%
Stabilité	7	17,5%
Amélioration	12	30%
Disparition	15	37,50%
Inconnue	6	16%
Nouveau symptôme	3	7,50%
Nouvelle maladie dysimmune	0	0%
Deuxième dosage de cryoglobulinémie	12/40	
Médiane (IIQ) en mg/l (valeurs extrêmes)	38,5 (33,5)	(13-90)

Le détail des principales données cliniques, biologiques, histologiques au diagnostic et durant l'évolution pour chacun des 40 patients du groupe Cryo+ est résumé dans le tableau 7.

Tableau 7 : Détail des principales données cliniques, biologiques, histologiques au diagnostic et durant l'évolution pour chacun des 40 patients du groupe Cryo+. (Patients 1 à 20)

- Partie 1 (page 31) : Patients 1 à 20
- Partie 2 (page 32) : Patients 21 à 40

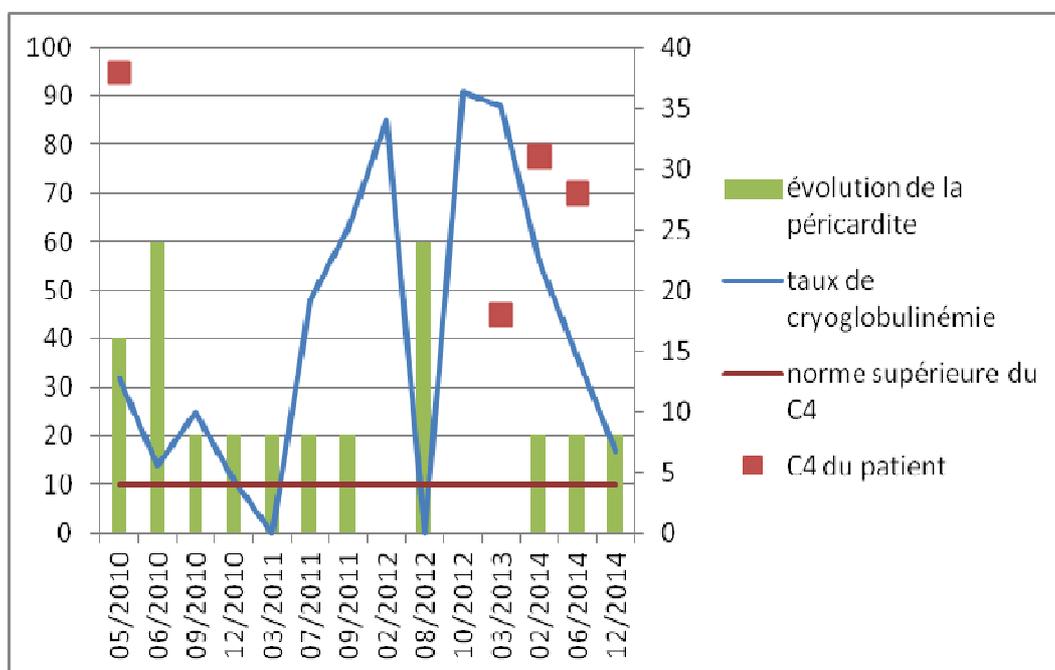
Taux de cryoglobulinémie en mg/l, Type de cryoglobulinémie selon Brouet, NC : donnée non connue. C4 bas : fraction C4 <0,1mg/l, ATCD : antécédents, évolution : évolution des symptômes présent au diagnostic.

N°	sexe	âge (ans)	Suivi (mois)	ATCD familiaux	Pathologie préexistante	Atteinte cutanée	Atteinte rhumatologique	Atteinte rénale	Autre atteinte	Type	Taux de cryo N°1	C4 bas	Histologie	Traitement	Taux de cryo N°2	Evolution	Nouveau symptôme	Pathologie retenue
1	F	12	7	0	0	acrosyndrome	myalgies	0	0	II	38	non		0	NC	disparition	0	Maladie de Raynaud
2	M	9	0	0	0	urticaire	0	NC	0	III	10	non		0	NC	disparition	0	Urticaire au froid
3	F	11	80	tante : psoriasis; père : hématurie familiale bénigne	0	urticaire	arthralgies	0	Fièvre récurrente	III	83	non	Peau : angéite leucocytoclasique; Rein : glomérulonéphrite non fibrillaire, x croissant	IEC	41	stabilité	protéinurie	Vasculrite hypocomplémentémique urticaire
4	M	14	50	0	LED	acrosyndrome + engelures	0	0	0	III	15	oui		plaquenil	NC	amélioration	0	Complication du lupus
5	F	12	79	0	AJI polyarticulaire	erythème périoral	polyarthrite	0	0	III	33	non		anti-TNF, méthotrexate, nifédipine	90	amélioration	0	AJI polyarticulaire + acrosyndrome
6	F	1.5	0	0	0	urticaire	0	0	0	III	14	non		NC	NC	NC	NC	Urticaire au froid
7	M	17	56	0	0	livedo	0	protéinurie, IR	péricardite récidivante	III	32	non	Rein : Hyalineose segmentaire et focale	colchicine, IEC, ARA II, inh calcique, imurel	14	stabilité	0	Cryoglobulinémie
8	M	1	1	0	0	acrosyndrome	0	0	0	III	105	non		0	NC	disparition	0	Oedème aigu hémorragique
9	F	14	53	mère : LED, grand père : phlébites	LED SAPL	livedo + acrosyndrome	0	IR	Asthénie	III	139	oui		MMF, plaquenil, AVK, corticoïdes	42	disparition	0	Complication du LED
10	F	12	57	0	0	purpura + acrosyndrome	0	0	0	III	74	non	Peau : angéite leucocytoclasique.	Disulone	0	amélioration	acrosyndrome	Angéite leucocytoclasique allergique ou cryoglobulinémie
11	F	3	1	0	0	acrosyndrome	0	NC	0	III	100	non		0	NC	disparition	0	Acrosyndrome idiopathique
12	F	15	24	0	anorexie mentale	engelure	0	IR	0	III	135	non			NC	disparition	0	Complication de l'anorexie
13	F	13	6	2 tantes : Baselow	0	acrosyndrome	0	NC	0	III	58	non			NC	disparition	0	Maladie de Raynaud
14	F	13	62	0	AJI oligoarticulaire	acrosyndrome + engelures	0	0	0	III	24	non		émollient, vitamine E	53	disparition	0	AJI oligoarticulaire + engelure
15	F	14	18	tante : raynaud	0	acrosyndrome + engelures	0	0	0	III	11	non			NC	disparition	0	Complication de l'anorexie
16	M	6	5	0	Purpura rhumatoïde	purpura + livedo	arthralgies	0	0	III	61	non			13	disparition	0	Purpura rhumatoïde
17	F	6	14	0	0	acrosyndrome	0	0	0	III	17	non			48	disparition	0	Hyperesthésie cutanée
18	M	1	0	oncle : acrosyndrome ; grand père : raynaud	0	acrosyndrome	0	NC	0	III	66	non		Aspirine	NC	NC	NC	Maladie de Raynaud
19	F	11	7	0	LED SAPL	engelure	Polyarthrite	0	0	III	163	oui			54	disparition	0	Complication du LED
20	M	11	18	0	purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	protéinurie	0	III	12	non	Rein : Néphropathie du Purpura rhumatoïde		NC	amélioration	0	Purpura rhumatoïde

N°	sexe	âge (ans)	Suivi (mois)	ATCD familiaux	Pathologie préexistante	Atteinte cutanée	Atteinte rhumatologique	Atteinte rénale	Autre atteinte	Type	Taux de cryo N°1	C4 bas	Histologie	Traitement	Taux de cryo N°2	Evolution	Nouveau symptôme	Pathologie retenue
21	M	15	53	0	Hépatite B chronique	0	0	protéinurie	0	III	153	non	Rein : Glomérulonephrite extramembraneuse	Corticoïde, IEC, ARA II	47	amélioration	0	GEM sur hépatite B chronique
22	F	3	50	0	Purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	0	douleurs abdominales	III	59	non		Inhibiteur calcique	NC	amélioration	0	Purpura rhumatoïde
23	F	15	22	0	0	0	douleur lombaire	0	0	III	<10	non		0	NC	stabilité	0	Discopathie L5-S1
24	F	14	14	mère : raynaud, grand mère : Sclérodémie	0	acrosyndrome	0	NC	0	III	19	non		0	NC	amélioration	0	Acrocyanose idiopathique
25	F	16	13	mère : neurinome de l'acoustique	0	purpura	arthralgies	0	0	III	39	non	Peau : angéite leucocytoclasique	0	NC	disparition	0	Purpura rhumatoïde ou cryoglobulinémie mixte
26	F	9	0	mère : raynaud	0	acrosyndrome	0	0	0	III	85	non		0	NC	NC	NC	Acrocyanose idiopathique
27	M	4	7	0	Purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	protéinurie	0	III	63	non		0	NC	disparition	0	Purpura rhumatoïde
28	M	11	8	0	Purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	protéinurie	0	III	41	non	Peau : angéite leucocytoclasique. Rein : néphropathie du PR	0	NC	stabilité	protéinurie	Purpura rhumatoïde
29	M	1	0	mère : raynaud et psoriasis	0	acrosyndrome	0	NC	0	III	32	oui		0	NC	NC	NC	Acrocyanose idiopathique
30	F	7	24	0	0	acrosyndrome	0	0	0	III	104	non		Aspirine	12	stabilité	0	Erythralgie
31	F	13	1	mère : psoriasis	0	engelure	talalgie	0	0	III	49	non		0	NC	amélioration	0	Inconnu
32	M	15	24	0	Purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	IR	0	II	70	non		0	NC	stabilité	0	Purpura rhumatoïde
33	M	3	2	0	Purpura rhumatoïde	purpura	arthralgies	protéinurie	douleurs abdominales	III	105	non	Rein : Néphropathie du PR	IEC, corticoïde	NC	amélioration	0	Purpura rhumatoïde
34	F	13	0	NC	0	urticaire	0	NC	0	III	70	non		0	NC	NC	NC	Allergie alimentaire
35	M	6	0	NC	0	urticaire	0	NC	0	III	41	non		0	NC	NC	NC	Allergie alimentaire
36	F	3	15	0	All oligoarthritaire	0	oligoarthrite	NC	0	III	45	non		0	NC	amélioration	0	All oligoarthritaire
37	M	1	4	0	0	urticaire	0	IR	0	II	143	non		0	NC	disparition	0	Infection virale
38	M	6	24	0	Purpura rhumatoïde	Purpura	0	0	0	III	<10	non		0	NC	amélioration	0	Inconnu
39	F	4	2	0	Dermatomyosite	erythème, nodule gottron	synovite de cheville	0	fièvre prolongée	III	60	non		Corticoïde, plaquenil	NC	stabilité	0	Dermatomyosite
40	M	7	24	0	Retard psychomoteur	acrosyndrome	0	0	0	III	59	non		0	NC	amélioration	0	Inconnu

Pour les patients 7, 10 et 25, l'imputabilité de la cryoglobulinémie dans la symptomatologie n'avait pas pu être totalement écartée.

Le patient 7 a présenté à l'âge de 17 ans un livedo, une HTA, une insuffisance rénale (DFG mesuré à 80 ml/min/1.73 m² à l'EDTA) et une protéinurie à 2g/g de créatininurie. Un épanchement péricardique compressif récidivant complétait le tableau clinique. Malgré une symptomatologie peu compatible (absence d'hématurie macroscopique ou microscopique), une biopsie rénale avait conclu à une glomérulonéphrite à IgA. Ce diagnostic n'expliquait pas la péricardite récidivante et c'est sur cet argument et ainsi que sur la persistance de l'HTA et de la protéinurie, qu'une seconde biopsie a finalement été réalisée 3 ans après la précédente. Cette seconde biopsie montrait des lésions de hyalinose segmentaire et focale et infirmait l'existence d'une néphropathie à IgA. Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique a finalement été retenu, ce d'autant que la cryoglobulinémie a été positive à 13 reprises chez ce patient. En revanche le C4 est toujours resté à des valeurs normales. Une corticothérapie relayée par un traitement associant Imurel® et colchicine a été introduit en association à des traitements antihypertensifs et antiprotéinuriques. Dans l'évolution, la filtration glomérulaire et la protéinurie se sont stabilisés mais l'épanchement péricardique a persisté. Les taux de cryoglobulinémie étaient variables mais toujours inférieurs à 100 mg/l.



Evolution des paramètres biologiques et de la péricardite du patient 7

La patiente 10 a présenté à l'âge de 12 ans un purpura vasculaire persistant (image n°1). Un acrosyndrome des orteils répondant aux critères de l'acrocyanose est apparu secondairement. Une cryoglobulinémie de type III avait été retrouvée à deux reprises avec une concentration maximale 74 mg/l. Un traitement par Disulone® a été rapidement introduit avec une efficacité incomplète sur le purpura. La recherche de cryoglobulinémie a par la suite été négative à quatre reprises.

Image 1 : purpura vasculaire présenté par la patiente 10 au début de la prise en charge.



La patiente 25 a présenté à l'âge de 14 ans un purpura pétéchial récidivant des quatre membres, accompagné de douleurs articulaires en regard des zones purpuriques. Le dosage de la cryoglobulinémie était positif à 39 mg/l. Une biopsie de peau avait retrouvé une angéite leucocytoclasique et n'avait pas permis de conclure entre un diagnostic de purpura rhumatoïde ou de vascularite cryoglobulinémique. Un traitement par Disulone® a été introduit transitoirement avec une excellente efficacité sur le purpura. Aucun contrôle de la cryoglobulinémie n'a été réalisé.

C. Objectif secondaire (Groupe Acr+/Cryo+ versus Acr+/Cryo-)

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients présentant un acrosyndrome sont résumées dans le tableau 8. Trente deux patients présentant un acrosyndrome ont été inclus dans l'étude. La majorité des patients était des filles (25 filles contre 7 garçons). Une cryoglobulinémie était retrouvée chez 20 patients (groupe Acr+/Cryo+), le dosage était négatif chez 12 patients (groupe Acr+/Cryo-). Entre ces 2 groupes, les âges médians de début de symptômes et de diagnostic n'étaient pas statistiquement différents. Il existait des antécédents familiaux de dysimmunité ou d'acrosyndrome chez près de la moitié des patients de chaque groupe. Un quart des patients dans le groupe Acr+/Cryo+ présentaient une maladie auto immune associée ; aucun dans le groupe Acr+/Cryo-. La différence n'était pas significative. La fréquence de recrudescence au froid n'était pas statistiquement différente d'un groupe à l'autre tout comme la localisation de l'acrosyndrome, le caractère douloureux, la modification de température, l'existence d'un œdème ou la présence d'engelure. Le type d'acrosyndrome n'était pas significativement différent selon le groupe mais il existait une tendance à l'acrocyanose dans le groupe Acr+/Cryo+. Le caractère permanent des symptômes, défini par opposition au caractère paroxystique, était prédominant dans le groupe Acr+/Cryo+ ($p=0.03$) ainsi que l'association à des manifestations cutanées autres ou extracutanées ($p=0.01$).

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et biologiques des 32 patients présentant un acrosyndrome et comparaison des groupes Acr+/Cryo+ et Acr+/Cryo-.

	Acr+/Cryo+	Acr+/Cryo-	p value
Nombre de patients	20	12	
Nombre de fille/garçon	16/4	9/3	1,00
Age de début (ans) (médiane [Q3-Q1])	11 [6,25]	11 [5,5]	0,92
Age au diagnostic (ans) (médiane [Q3-Q1])	12 [6,5]	13,5 [5,5]	0,16
Antécédents familiaux :	9	6	1
Antécédents familiaux d'acrosyndrome	4	4	0,40
Antécédents familiaux de dysimmunité	6	4	1,00
Pathologie dysimmune associée	5	0	0,13
Caractéristiques cliniques :			
Recrudescence au froid	12	6	0,25
Symptômes permanents	15	3	0,03*
Atteinte des doigts	15	10	0,68
Atteinte des orteils	17	10	1,00
Phénomène de Raynaud	4	4	0,43
Froideur des extrémités	7	6	0,47
Chaleur des extrémités	1	2	0,54
Œdème	5	5	0,43
Douleur	10	6	1,00
Engelure	8	3	0,46
Diagnostic :			
Maladie de Raynaud	4	4	0,43
Acrocyanose	11	4	0,29
Erythermalgie	1	2	0,54
Autre	4	2	
Atteinte cutanée, rénale ou rhumatologique associée	9	0	0,01*
Cryoglobulinémie de type III	20	0	<0,01*
Présence d'AAN	9	4	0,74
Fraction CH50 du complément abaissé	3	1	1

AAN : anticorps anti nucléaire

Les données issues de l'analyse par capillaroscopie des 17 patients chez qui cet examen a été réalisé sont résumées dans le tableau 9. Neuf patients appartenaient au groupe Acr+/Cryo+ et 8 au groupe Acr+/Cryo-. La capillaroscopie était anormale chez près de la moitié d'entre eux.

Il existait une tendance à la stase veinulo-capillaire dans le groupe Acr+/Cryo+ par rapport au groupe Acr+/Cryo- même si la différence n'était pas statistiquement significative. Les patients du groupe Acr+/Cryo+ qui présentaient une stase veinulo-capillaire avait une

concentration en cryoglobulines variant entre 53 et 104 mg/l. Les AAN étaient positifs à titre faible chez 3 d'entre eux (1/160 à 1/320). La patiente du groupe Acr+/Cryo- qui présentait une stase veinulo-capillaire avait été explorée devant un syndrome de Raynaud isolé. Les AAN étaient positifs à un titre faible (1/160), le reste du bilan était normal.

Dans le groupe Acr+/Cryo-, 3 patients sur 8 présentaient des dystrophies capillaires contre seulement 1 dans le groupe Acr+/Cryo+. Le patient du groupe Acr+/Cryo+ qui présentait des dystrophies capillaires était une jeune fille de 13 ans suivie depuis plusieurs années pour une AJI de forme oligoarticulaire à AAN positifs. L'apparition d'engelures des orteils avait motivé la recherche d'une cryoglobulinémie et la réalisation d'une capillaroscopie. Cette dernière, très pathologique, retrouvait des ramifications capillaires en bouquets, une stase veinulaire et une raréfaction capillaire débutante. Les patients du groupe Acr+/Cryo- qui présentaient des dystrophies capillaires avaient un profil très différent : la première était une jeune fille de 14 ans présentant un syndrome de Raynaud isolé, les AAN étaient positifs à un titre non significatif. Le second, un garçon de 15 ans, présentait des extrémités froides et des malaises à l'effort, le reste du bilan était négatif. Enfin la troisième, une fille de 10 ans, présentait des accès d'érythralgie devant lesquels un diagnostic de dactylite sur sarcoïdose a été posé.

Tableau 9 : Résultats des capillaroscopies réalisées chez 17 patients présentant un acrosyndrome et comparaison entre les groupes Acr+/Cryo+ et Acr+/Cryo-.

	Acr+/Cryo+	Acr+/Cryo-	p value
Nombre de patients	9	8	
Capillaroscopie anormale	4	4	1
stase veinulo-capillaire	4	1	0,29
dystrophies capillaires	1	3	0,29
Mégacapillaires	0	0	1
raréfaction capillaire	1	1	1
Microhémorragies	0	1	0,47

IV. DISCUSSION

Existe-t-il d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques systémiques chez l'enfant ?

D'après la conférence de consensus de Chapel Hill mise à jour en 2012 [11], la vascularite cryoglobulinémique est une vascularite des petits vaisseaux appartenant au sous-groupe des vascularites médiées par les complexes immuns. Sa définition n'est pas consensuelle dans la littérature. Dans la cohorte française Cryovas Survey [8], le diagnostic est retenu devant l'association d'une cryoglobulinémie mixte à des manifestations cliniques de vascularite (purpura, ulcère ou nécrose cutanée, arthralgies ou arthrite, myalgies, neuropathie périphérique, insuffisance rénale, vascularite cérébrale, atteinte gastro-intestinale) et un aspect histologique de vascularite prouvé à l'examen anatomopathologique. Si les manifestations cliniques sont un purpura ou des ulcérations cutanées, la présence d'une cryoglobuline circulante seule permet de retenir le diagnostic. En 2002, le groupe Italien pour l'étude des cryoglobulinémies a proposé une classification avec des critères cliniques, biologiques et histologiques majeurs et mineurs [12].

- Les critères biologiques majeurs sont une cryoglobulinémie mixte et un C4 bas
- Les critères biologiques mineurs sont une activité facteur rhumatoïde positif, une sérologie hépatite C positive, une sérologie hépatite B positive.
- Les critères histologiques majeurs sont une vascularite leucocytoclasique ;
- Les critères histologiques mineurs sont infiltration de cellule B clonale dans le foie ou la moelle osseuse.
- Les critères cliniques majeurs sont la présence d'un purpura
- Les critères cliniques mineurs sont une hépatite chronique, une glomérulonéphrite membrano-proliférative, une neuropathie périphérique, des ulcères cutanés.

La définition de la vascularite cryoglobulinémique était définie par la présence des trois critères majeurs (cryoglobulinémie mixte, purpura et angéite leucocytoclasique) ou la présence de cryoglobulinémie mixte et de 2 symptômes cliniques mineurs et 2 symptômes biologiques ou histologiques mineurs. Ces critères diagnostiques utilisés dans des études épidémiologiques n'ont pas été validés dans des études cliniques. En 2011, DeVita et al ont élaborés de nouveaux critères diagnostiques basés sur la présence de cryoglobulinémie sur 2

prélèvements successifs à 12 semaines d'intervalle associé à une combinaison d'items [13]. Ces items étaient issus de 3 catégories : réponses à un questionnaire, critères cliniques et critères biologiques. Le questionnaire comportait 3 questions : Vous rappelez vous d'un ou plusieurs épisodes de taches rouges sur votre peau prédominants sur les membres inférieurs ? Avez-vous déjà constaté des taches rouges sur vos pieds qui laissaient des marques brunes après leur disparition ? Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une hépatite virale ? Les critères cliniques étaient : la présence des signes cutanés, de signes généraux, d'une atteinte articulaire, d'une atteinte vasculaire, d'une atteinte neurologique. Les critères biologiques étaient un C4 bas, un facteur rhumatoïde positif, la présence de M-protéine sérique. La réponse positive à au moins 2 items dans 2 catégories différentes associées à une cryoglobulinémie sur 2 prélèvements successifs à 12 semaines d'intervalle permettait de retenir le diagnostic.

Aucune de ces définitions n'a été validée en pédiatrie. Chez l'enfant, le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

Les critères cliniques à considérer ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans toutes les vascularites des petits vaisseaux.

Les manifestations cutanées sont fréquentes et souvent révélatrices. Elles sont parfois déclenchées par le froid. Le purpura vasculaire est présent dans 55 à 100 % des cas adultes, il est généralement intermittent, débute aux membres inférieurs et peut s'étendre à l'abdomen, voire aux membres supérieurs [14-18]. Il est aggravé par l'orthostatisme et est particulièrement évocateur d'une cryoglobulinémie lorsqu'il est disposé en réseau réticulé. Les ulcères sont observés dans 5 à 30 % des cas adultes [14-18]. Ils sont récidivants et le plus souvent supramalléolaires. Le livedo réticularis, est observé chez 8 à 19 % des patients adultes. L'urticaire systémique, présent chez 4 à 10 % des patients adultes est inconstamment induit par le froid [14-18]. Il est purpurique, d'allure chronique, avec des plaques qui restent fixes au-delà de 24 h, sans prurit. Un syndrome de Raynaud, classiquement bilatéral, et pouvant concerner les quatre membres, s'observe chez 25 à 50 % des patients adulte [14-19]. Il est significativement plus fréquent avec les cryoglobulinémies de type I et plus sévère en cas de type I ou II. Il se complique parfois de nécrose douloureuse des extrémités lors de l'exposition au froid. Une acrocyanose touchant le nez et les oreilles est parfois décrite.

La fréquence de l'atteinte neurologique périphérique varie de 17 à 61 % chez les adultes [14-18]. Elle peut réaliser plusieurs tableaux : une polyneuropathie symétrique sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs chez deux tiers des patients, et une mononeuropathie multiple dans un tiers des cas. L'évolution est prolongée, lentement progressive parfois émaillée de rémissions ou d'exacerbations favorisées par le froid. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle.

La fréquence de l'atteinte rénale est variable en fonction du type de cryoglobulinémie, et prédomine chez les patients porteurs d'une cryoglobulinémie de type II [20-22]. Les manifestations initiales associent une protéinurie pouvant aller jusqu'à définir un syndrome néphrotique (20 % des cas), une hématurie et parfois une insuffisance rénale avec une HTA.

Les manifestations articulaires sont fréquentes, parfois inaugurales, intermittentes. Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les mains et les genoux, plus rarement les chevilles ou les coudes, associées à une impression de gel articulaire lors de l'exposition au froid [14-18]. Il est également possible d'observer une hépatomégalie, ainsi qu'une vasculite intestinale, responsable de douleurs abdominales et/ou d'hémorragies, parfois d'une nécrose intestinale.

Chez l'enfant, la principale difficulté est de distinguer les symptômes potentiellement induits par une vascularite cryoglobulinémique, des symptômes relevant des maladies préexistantes. Cette distinction est d'autant plus délicate lorsque la maladie préexistante est elle aussi une vascularite des petits vaisseaux. C'est notamment le cas du purpura rhumatoïde ou de la vascularite urticariante hypocomplémentémique.

Le purpura rhumatoïde est une vascularite systémique à IgA qui affecte les vaisseaux de petit calibre. Le spectre des atteintes d'organes est quasi superposable à celui de la cryoglobulinémie puisqu'il est caractérisé par un purpura cutané associé à une atteinte articulaire, abdominale et/ou rénale. En pédiatrie, le purpura rhumatoïde est une maladie relativement fréquente, son incidence annuelle est d'environ 1/5000 enfants [23]. Le diagnostic est avant tout clinique mais peut être conforté par des biopsies cutanées et rénales qui mettent en évidence les dépôts d'IgA. Malheureusement même avec une analyse histologique, la distinction entre une vascularite cryoglobulinémique et un purpura

rhumatoïde n'est pas toujours possible. Sur les biopsies cutanées, ces 2 vascularites se caractérisent par une angéite leucocytoclasique.

La vascularite urticariante hypocomplémentémique est une autre vascularite des petits vaisseaux médiées par les complexes immuns et caractérisée par la présence d'anticorps antiC1q. Les principales manifestations cliniques sont les atteintes cutanées avec une urticaire chronique parfois associé à un angioœdème, un purpura ou un livedo réticularis. Les atteintes rénales à type de glomérulonéphrite, les atteintes articulaires, les atteintes pulmonaires et les atteintes ophtalmologiques peuvent compléter le tableau clinique [24]. Le spectre de ces atteintes est donc légèrement différent de celui de la vascularite cryoglobulinémique. Néanmoins, devant une atteinte cutanée isolée, la distinction est difficile ; comme dans le purpura rhumatoïde ou la vascularite cryoglobulinémique, la lésion histologique est celles d'une angéite leucocytoclasique, la biopsie cutanée n'est donc pas discriminante. Si l'on s'en tient à la définition de la vascularite hypocomplémentémique, on peut penser que la recherche d'anticorps anti C1q permet de faire cette distinction. Malheureusement, dans une étude française menée sur 57 patients atteint par cette maladie, seuls la moitié avait des anticorps anti C1q [25].

Pour les vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), le spectre des manifestations cliniques et la présence d'ANCA à un titre significatif permettent, dans la plupart des cas, de faire la distinction.

La mise en évidence d'une cryoglobulinémie mixte, soit de type II ou III est un critère biologique indispensable pour affirmer l'existence d'une vascularite cryoglobulinémique. Dans notre cohorte, 37 patients présentaient une cryoglobulinémie de type III et trois, une cryoglobulinémie de type II.

La présence de cryoglobuline dans le sang n'est pas toujours pathogène ; ainsi un faible taux de cryoglobuline sérique peut être retrouvé chez des patients sains [15]. En 2014, Giuseppe Monti et al ont cherché à établir la prévalence de la cryoglobulinémie et de la vascularite cryoglobulinémique dans la population d'Origgio, une ville du Nord de l'Italie [26]. Après avoir adressé un questionnaire à l'ensemble des habitants de la ville, ils ont sélectionné au hasard 266 des répondants et ont ainsi établi que 20.4% de la population testée présentait une cryoglobulinémie circulante et 5.9% une vascularite cryoglobulinémique selon les critères de DeVita et al [13].

Même si la concentration en cryoglobuline dans une population « saine » semble inférieure à celle retrouvée chez les patients symptomatiques, la variabilité du dosage du cryoprécipité selon la technique de laboratoire utilisée empêche la détermination d'un taux limite de significativité. Dans la cohorte Cryovas, cohorte française regroupant 145 adultes atteints de vascularite cryoglobulinémique, la concentration moyenne en cryoglobuline est de 750 mg/l [8]. Cette concentration est nettement supérieure à celle de nos patients puisque la cryoglobulinémie médiane de notre étude est de 60 mg/l.

Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique ne peut être retenu qu'en excluant les cryoglobulinémies transitoires. Un 2ème dosage positif à 12 semaines du premier semble donc être argument fort pour pouvoir retenir le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique. Malheureusement, seuls 11 patients sur 40, soit un quart de nos patients, ont bénéficié d'un deuxième dosage. Sur ces 11 patients, 9 ont eu un deuxième dosage positif.

Un autre critère biologique fort décrit dans la plupart des études est la diminution du C4. Dans la cohorte Cryovas la concentration moyenne en C4 est de 0.06 g/L \pm 0.07 g/l pour une norme comprise entre 0.14 et 0.40 g/l [8]. Parmi nos patients, seulement 4 sur 40 soit 10% présentent un C4 bas. Cette absence de consommation du complément chez la plupart de nos patients rend le mécanisme de dépôt de complexes immuns et donc de vascularite cryoglobulinémique peu probable. Trois des quatre patients qui présentaient une baisse du C4 étaient porteur d'un LED, le quatrième était un enfant de 13 mois qui présentait un acrosyndrome isolé avec une cryoglobulinémie de type III à 32 mg/l. Il y avait donc peu d'arguments pour une vascularite cryoglobulinémique vraie.

Dans la littérature, la forte prévalence de cryoglobulinémie parmi les patients porteurs d'une hépatite virale fait d'une sérologie hépatites B et C positive un critère diagnostique de vascularite cryoglobulinémique majeur. Dans notre cohorte, un seul patient est suivi pour une hépatite B chronique active. Chez ce dernier, la recherche de cryoglobulinémie avait été motivée par une protéinurie glomérulaire. Finalement l'analyse anatomopathologique d'une biopsie rénale avait mis en évidence une glomérulonéphrite extramembraneuse de type II. Cette complication est fréquemment décrite chez les patients porteurs d'une hépatite B et ce, indépendamment de l'existence d'une cryoglobulinémie.

Dans la littérature, l'analyse histologique des biopsies cutanées, rénales ou nerveuses peut conforter le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique. Les précipités de cryoglobuline apparaissant comme des thrombi hyalins occluant la lumière des vaisseaux sont rarement décrits dans les cryoglobulinémies mixtes. Ils le sont en revanche dans les cryoglobulinémies monoclonales lorsque le mécanisme d'hyperviscosité est prédominant [3]. Dans la vascularite cryoglobulinémique, les lésions de vasculite sont au premier plan. Elles concernent avant tout les petits et moyens vaisseaux et consistent en un infiltrat inflammatoire des parois ; des plages de nécroses fibrinoïdes peuvent y être décrites.

Au niveau cutané, la lésion typique est une angéite leucocytoclasique des capillaires et veinules post capillaires. L'immunofluorescence révèle des dépôts de C3 et d'immunoglobulines au sein de la paroi vasculaire [27]. Dans notre étude, toutes les biopsies cutanées montraient une angéite leucocytoclasique. Cette lésion n'est malheureusement pas spécifique d'une vascularite cryoglobulinémique, elle est notamment retrouvée au niveau des lésions cutanées du purpura rhumatoïde [23]. L'immunofluorescence peut aider à déterminer l'imputabilité de l'une ou de l'autre maladie ; la prédominance des dépôts d'IgA étant en faveur du purpura rhumatoïde.

Sur le plan rénal, la lésion histologique la plus classique est la glomérulonéphrite membrano-proliférative [20-22]. Elle se caractérise en microscopie optique par des dépôts intraluminaux prenant le PAS, associés à un infiltrat monocytaire massif constituant la part exsudative de la prolifération endocapillaire, et par une membrane basale glomérulaire présentant un épaissement diffus avec aspect en double contour. Les vaisseaux de petit et moyen calibre présentent des lésions de vascularite avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocytaire. En immunofluorescence, il existe des dépôts sous endothéliaux constitués principalement d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité, mais aussi du C3, du C4 et du C1q. Aucun de nos patients ne présentait de glomérulonéphrite membrano-proliférative. Les diagnostics retenus étaient deux néphropathies du purpura rhumatoïde et une glomérulonéphrite extra membraneuse de stade II. Pour un des patients, un diagnostic de glomérulonéphrite à croissant post infectieuse avait été évoqué dans un premier temps, néanmoins la récurrence d'un syndrome néphritique à 2 ans du 1^{er} épisode et le cortège de manifestations extra rénales (fièvre et urticaire récurrente) avait motivé une seconde biopsie rénale sur laquelle une vascularite urticariante hypocomplémentémique avait été retenue. Pour un autre patient, un

épanchement péricardique récidivant était associé à une atteinte rénale en rapport avec une hyalinose segmentaire et focale (HSF) et à une cryoglobulinémie de type III persistante. La symptomatologie clinique paraissait indépendante du taux de cryoglobuline circulante et le C4 avait toujours des valeurs normales. Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique est donc difficile à affirmer. Dans la littérature l'existence d'un épanchement des séreuses est rarement décrite dans la vascularite cryoglobulinémique. Néanmoins, dans un « cas clinique » de 1997, Safadi et al on rapporté le cas d'un patient de 54 ans qui, au décours d'une transplantation hépatique dans un contexte de cirrhose induite par une hépatite C chronique, a présenté de façon transitoire une cryoglobulinémie et un épanchement pleural et péricardique [28]. L'ensemble du tableau a finalement régressé après la mise en place d'un traitement antiviral. Les auteurs ont retenu l'imputabilité cryoglobulinémie dans la survenu de ces sérites. Néanmoins, si l'on s'en tient à la description clinique et biologique faite dans l'article, le patient ne répond pas aux différentes définitions de la vascularite cryoglobulinémique que nous avons détaillé plus haut.

Sur l'ensemble de ces arguments, nous n'avons pas pu retenir de façon certaine l'existence d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques systémiques dans notre cohorte.

Dans la littérature, les rares diagnostics de « vascularite cryoglobulinémique » rapportés à l'âge pédiatrique peuvent faire l'objet d'une discussion. Dans un travail publié en 2010 dans the Indian Journal of Dermatology, les auteurs rapportent le cas d'un garçon de 18 mois ayant présenté des taches brunes au niveau des deux mains et des deux pieds [29]. Ces manifestations s'accompagnaient d'un fébricule et d'adénopathies inguinales. Une cryoglobulinémie avait été détectée à un taux de 70 mg/l mais non typée. Des biopsies cutanées avaient objectivé des lésions de vascularite mais sans dépôts immuns à l'immunofluorescence. Le diagnostic de vascularite cryoglobulinémique avait néanmoins été retenu et des traitements anticoagulant, antibiotique et corticoïde mis en place avec une évolution favorable. Dans un autre travail réalisé en 2013, une équipe Taiwanaise a voulu comparer la cryoglobulinémie de 18 enfants à celle de 96 adultes [10]. Les critères diagnostiques ayant permis l'inclusion n'étaient pas détaillés. Il est donc difficile d'affirmer l'authenticité des vascularites cryoglobulinémiques systémiques pédiatriques.

La présence d'une cryoglobulinémie modifie-t-elle l'histoire naturelle et la présentation des pathologies associées ?

Si l'on considère, au vu de l'argumentaire développé plus haut, qu'il n'existe pas de vascularite cryoglobulinémique dans notre cohorte, on peut encore s'interroger sur les évolutions atypiques de certaines maladies associées chez nos patients. En effet, un diagnostic de purpura rhumatoïde avait été porté chez 8 de nos patients, et 7 autres patients présentaient des maladies auto-immunes (une dermatomyosite, deux arthrites juvéniles idiopathiques oligoarticulaires, une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, trois LED, une vascularite urticariante hypocomplémentémique). La recherche de cryoglobulinémie avait été réalisée soit dans le cadre du bilan initial lorsque le tableau clinico-biologique n'était pas typique d'une pathologie, soit au cours de l'évolution lorsque celle-ci était considérée comme inhabituelle.

La présence de cryoglobulinémie chez les patients atteints de purpura rhumatoïde est rapportée dans la littérature. En 1977, dans une étude historique dont l'objectif était de comprendre la physiopathologie du purpura rhumatoïde, Miguel Garcia Fuentes et al ont dosé la cryoglobulinémie chez 30 patients pédiatriques porteurs d'un purpura rhumatoïde [30]. 23 patients sur 30 avaient une cryoglobulinémie positive. Elle était supérieure à 23 mg/L chez 14 d'entre eux et inférieure chez 9. Ces taux de cryoglobulines restent néanmoins bien inférieurs à ceux des adultes atteints de vascularite cryoglobulinémique. Dans notre étude, la persistance de lésions de purpura ou la récurrence de poussées de purpura isolé était le motif de dosage de cryoglobuline chez quatre patients et de réalisation d'une biopsie cutanée chez trois d'entre eux. L'étude histologique montrait dans les trois cas la présence d'une angéite leucocytoclasique. Elle ne permettait donc pas de déterminer si les lésions cutanées étaient imputables à la cryoglobulinémie ou au purpura rhumatoïde. Chez un des patients, la survenue d'une atteinte rénale avait motivé la réalisation ultérieure d'une biopsie rénale. Cette dernière était en faveur d'une néphropathie du purpura rhumatoïde et il n'y avait aucun élément histologique en faveur d'une atteinte rénale de la cryoglobulinémie. Dans un « cas clinique » publiée en 2008, une équipe japonaise décrit une expérience similaire en rapportant le cas d'un patient souffrant de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale et cutanée. Un purpura persistant avait motivé la recherche d'un cryoprécipité et une cryoglobulinémie de type II composée d'IgA-lambda monoclonale et d'immunoglobuline IgG

polyclonale avait été retrouvée. L'analyse anatomopathologique de la biopsie rénale était en faveur d'une néphropathie du purpura rhumatoïde avec en immunofluorescence des dépôts polyclonaux d'IgA et de C3. La néphropathie était donc d'avantage imputable au purpura rhumatoïde plutôt qu'à la cryoglobulinémie. Néanmoins, des séances de cryofiltration avaient été suivies d'une disparition du rash purpurique, les auteurs avaient donc considéré que la cryoglobulinémie avait modifié l'évolution habituelle de la maladie.

Il est donc probable que la pathogénicité des cryoglobulines s'ajoute à celle du purpura rhumatoïde pour induire une inflammation vasculaire responsable d'un purpura persistant ou récurrent.

Pour les patients de notre étude atteint de maladie auto-immune autre que le purpura rhumatoïde, c'est la présence d'un acrosyndrome qui a, dans tous les cas, motivé la recherche de cryoglobulinémie. Tous les patients concernés présentaient une acrocyanose et trois d'entre eux des engelures. Ces phénomènes sont fréquemment décrits chez les patients lupiques indépendamment de la présence d'une cryoglobulinémie. L'imputabilité de cette dernière est donc difficile à affirmer au regard de notre seule cohorte.

Dans la littérature, deux études menées en 1998 et 2001 par l'équipe de Ramos-Casal ont déterminé la prévalence de la cryoglobulinémie dans le Gougerot's Sjogren primaire et dans le LED à respectivement 16% et 25% [31-32]. Chez ces patients, la présence d'une cryoglobulinémie était associée à une plus forte prévalence de vascularite cutanée.

L'ensemble de ces données sous entend que la présence d'une cryoglobulinémie peut, dans le cadre de certaines maladies-dysimmunes, favoriser la survenue d'une vascularite cutanée et modifie donc la présentation des maladies qui lui sont associées.

La présence d'une cryoglobulinémie présage-t-elle de la survenue d'autre maladie auto-immune ?

Les maladies autoimmunes sont les causes classiques de cryoglobulinémie secondaires non infectieuse de l'adulte [12,31,32]. Elles surviennent le plus souvent après l'adolescence. Chez les patients pédiatriques, on peut s'interroger sur la signification d'une cryoglobulinémie : constitue-t-elle les prémices d'une maladie auto-immune qui se

développera ultérieurement ? Dans notre cohorte, 7 patients Cryo+ présentent une maladie auto-immune et 8 sont atteints de purpura rhumatoïde. Dans tous les cas, le diagnostic de la maladie dysimmune s'est fait de façon concomitante ou antérieure à la découverte d'une cryoglobulinémie. Ainsi, aucune de ces maladies n'a été diagnostiquée durant le suivi ultérieur. Nous serions donc tentés de penser que la présence d'une cryoglobulinémie ne constitue pas un facteur de risque de développer à court terme une maladie dysimmune. Néanmoins la faible durée de suivi de notre étude (médiane de 13,5 mois), ne nous permet pas de conclure quand à la survenue de ces maladies à l'âge adulte.

Un acrosyndrome de l'enfant peut-il être favorisé par la présence d'une cryoglobulinémie ?

Les acrosyndromes sont un motif de consultation fréquent en dermatologie et en médecine interne pédiatrique [33]. Ils peuvent survenir à des âges très différents. Le terme acrosyndrome regroupe en réalité un spectre de pathologies très vaste ; nous ne retiendrons ici que les acrosyndromes vasculaires dont il existe plusieurs types variant selon la présentation clinique, l'évolutivité et le mécanisme physiopathologique.

La capillaroscopie est un examen simple et non invasif permettant d'étudier certaines altérations de la micro vascularisation. Elle fait partie du bilan étiologique de première intention des acrosyndromes et peu avoir un enjeu pronostique [34]. Des anomalies de l'architecture microvasculaire sont retrouvées dans certaines connectivites pourvoyeuses d'acrosyndrome. Ces modifications sont rarement spécifiques même si la présence de mégacapillaires est quasi pathognomonique d'une sclérodermie. Les lésions capillaroscopiques imputables à la cryoglobulinémie sont peu décrites dans la littérature. Dans un travail publié en 1985, une équipe Israélienne a cherché à déterminer s'il existait des modifications capillaroscopiques dans les vascularites cryoglobulinémique [35]. Elle a réalisé une capillaroscopie chez 8 adultes souffrant de cette pathologie. Seulement deux patients présentaient des anomalies. Ces deux patients n'avaient pas de syndrome de Raynaud. Les quatre patients qui présentaient un syndrome de Raynaud avaient une capillaroscopie normale.

Le syndrome de Raynaud est un acrosyndrome vasculaire paroxystique caractérisé par une phase syncopale avec blanchiment distal des doigts suivi d'une phase asphyxique

avec cyanose des doigts puis d'une phase hyperhémique avec apparition d'une rougeur douloureuse des extrémités. Il est la conséquence d'un phénomène de vasospasme réversible des petits vaisseaux des extrémités en réaction à différents stimuli : l'exposition au froid, le stress, l'émotion... Lorsque le syndrome de Raynaud est idiopathique, comme c'est le cas chez 80% des adultes, il n'y a pas de modification ni d'altération de la structure microvasculaire et le pronostic est bon [36]. En revanche, dans les syndromes de Raynaud dits « secondaires », il peut exister une altération variable des petits vaisseaux. Ces atteintes microcirculatoires sont visibles à la capillaroscopie. Le spectre des lésions est extrêmement large, on peut observer des microhémorragies, des dystrophies mineures (tortuosité, ramifications peu nombreuses), des dystrophies capillaires majeures (aspect en feuille de fougère), les mégacapillaires géants, une diminution de la densité capillaire...

La cryoglobulinémie est décrite dans la littérature comme une des causes possible de syndrome de Raynaud secondaire [14-18]. Les deux mécanismes pathogènes de la cryoglobulinémie peuvent être impliqués : la vascularite cryoglobulinémique avec dépôt de complexes immuns sur les parois des petits vaisseaux et l'hyperviscosité sanguine, secondaire à la présence de cryoprécipités dans la circulation sanguine [3].

Comme nous l'avons expliqué plus haut, on ne retrouve pas dans notre cohorte, de patients pédiatriques ayant présenté une authentique vascularite cryoglobulinémique.

En ce qui concerne l'hyperviscosité sanguine, les données des littératures montrent que ce mécanisme existe principalement dans un contexte de cryoglobulinémie de type I et qu'il est dépendant de la concentration sérique en cryoglobuline [3]. Les concentrations habituelles des cryoglobulinémie de type I varient autour de 5000 mg/l soit près de 80 fois plus que la médiane de la concentration en cryoglobuline de nos patients. De plus, les manifestations d'hyperviscosité sanguine sont rares dans la cryoglobulinémie mixte puisqu'elles ne sont retrouvées que chez 3% des patients adultes atteints. La plus faible concentration en cryoglobuline sérique dans ce type de pathologie est probablement en cause.

Dans notre étude, 4 patients sur 20 du groupe Acr+/Cry+ et 4 patients sur 12 du groupe Acr+/Cry- présentent un syndrome de Raynaud. Cette différence n'est pas significative.

Sur ces éléments, nous ne pouvons retenir l'imputabilité de la cryoglobulinémie dans la survenue de syndrome de Raynaud dans notre cohorte pédiatrique.

L'acrocyanose est un acrosyndrome vasculaire permanent bilatéral caractérisé par des mains et des pieds froids, violets, œdémateux et moites. Elle est en générale essentielle et bénigne. Sa physiopathologie est mal connue, néanmoins, des observations capillaroscopiques et hémodynamiques non invasives ont permis d'individualiser le rôle conjoint de l'hypertonie sympathique artériolaire et de la stase veinulaire. L'hypertonie sympathique est l'expression d'un dérèglement de la thermorégulation, elle induit une vasoconstriction artériolaire qui conduit à l'exclusion de la circulation sous cutanées distale et à une dérivation du sang vers les shunts artério-veineux dermiques moyen et profonds. Il en résulte une stase dans les réseaux veinulo-capillaires dermiques au niveau des zones de thermo-régulation que sont les pieds, les mains, le menton, les nez, les oreilles. La capillaroscopie, lorsqu'elle est réalisée au cours d'une authentique acrocyanose, objective habituellement un nombre d'anse normal, un œdème papillaire et surtout une importante stase dans le réseau veinulo-capillaire. Il peut exister des dystrophies capillaires parfois importantes mais jamais spécifiques. L'engelure peut être considérée comme une complication trophique de l'acrocyanose. Elle se caractérise par une plaque ou une papule œdémateuse prurigineuse algique érythrocyanosique siégeant aux orteils ou parfois aux doigts.

Dans notre étude, la prédominance d'acrosyndromes permanents dans le groupe Acr+/Cryo+ par rapport au groupe Acr+/Cryo- s'accompagne d'une tendance à l'acrocyanose (11 patients sur 20 dans le groupe Acr+/Cryo+ contre 4 patients sur 12 dans le groupe Acr+/Cryo-) et ainsi qu'une tendance à la stase veinulaire (4 patients sur 9 dans le groupe Acr+/Cryo+ contre 1 patient sur 8 dans le groupe Acr+/Cryo-). Il semble que la présence d'une cryoglobulinémie puisse, par un mécanisme indépendant de l'hyperviscosité sanguine, induire des modifications microcirculatoires. Ces modifications de la microcirculation seraient permanentes et feraient intervenir un phénomène de stase veinulaire par redistribution du flux sanguin de la circulation sous cutanées distale vers des réseaux plus profonds. L'ensemble favorisant une acrocyanose pouvant se compliquer d'engelures.

La prédominance de signes extrarénaux dans le groupe Acr+/Cryo+ par rapport au groupe Acr+/Cryo- peut être en partie expliquée par un biais de recrutement. En effet, nous

avons plus facilement fait une recherche de cryoglobulinémie chez des patients ayant une atteinte de plusieurs organes appartenant au spectre de la vascularite cryoglobulinémique.

Le déclenchement au froid évoqué dans plusieurs articles de la littérature n'est pas retrouvé de façon significative dans notre analyse.

Notre étude constitue donc un travail préliminaire dans l'exploration de la cryoglobulinémie chez l'enfant. Il présente de nombreuses limites.

D'abord, nous admettons un manque de puissance. Cet élément, directement imputable aux faibles effectifs concernés, est néanmoins à relativiser. Il s'agit en effet de la plus grande cohorte de cryoglobulinémie pédiatrique rapportée dans la littérature.

Ensuite, on observe un biais de recrutement. Les patients étaient majoritairement recrutés dans le service de médecine interne néphrologie et rhumatologique pédiatrique. Ainsi, ceux qui étaient porteurs d'une maladie à expression rénale (comme le purpura rhumatoïde) ou rhumatologique (comme les AJI) étaient probablement surreprésentés.

Comme souvent dans ce type de travail, le caractère rétrospectif du recueil complexifiait le traitement des données avec la présence de données manquantes et de difficultés d'analyse des critères subjectifs.

Enfin la faible durée de suivi ne nous permet pas d'évaluer l'évolution à long terme de ces enfants.

Afin d'améliorer notre connaissance de la cryoglobulinémie chez l'enfant, il serait intéressant d'estimer la prévalence de la cryoglobulinémie dans la population pédiatrique générale et de réaliser un suivi de cohorte des patients porteur d'une cryoglobulinémie sur plusieurs années. Ces données nous permettraient de déterminer si ces patients ont un risque accru de développer une vascularite, un acrosyndrome ou des maladies dysimmunes. Malheureusement les modalités de recueil et d'acheminement des prélèvements pour le dosage de la cryoglobulinémie limitent la faisabilité de telles études.

V. CONCLUSION

La recherche de la cryoglobulinémie chez l'enfant dans certaines situations cliniques a permis de mettre en évidence la présence de cryoglobuline circulante chez 40 patients.

L'étude phénotypique de cette cohorte a révélé que cette cryoglobulinémie était majoritairement de type III et que sa concentration sérique était variable mais globalement très inférieure à celle retrouvée chez l'adulte. Aucun des patients de notre cohorte ne présentait une sérologie hépatite C positive alors que l'hépatite C constitue la première cause de cryoglobulinémie chez l'adulte. Un patient était porteur d'une hépatite B chronique, l'atteinte rénale qu'il présentait était indépendante de sa cryoglobulinémie. 17,5 % des patients étaient suivis pour des maladies auto-immunes et 20% pour un purpura rhumatoïde. Le spectre des manifestations cliniques qui avait motivé la recherche de cryoglobulinémie était vaste et se superposait souvent à celui des maladies associées.

L'imputabilité de la cryoglobulinémie dans la survenue de manifestations cliniques extra-cutanées évocatrices de vascularite des petits vaisseaux était peu probable ; nous n'avons donc pas retenue l'existence d'authentiques vascularites cryoglobulinémiques systémiques dans notre cohorte.

En revanche, la présence d'une cryoglobulinémie semble pouvoir modifier la présentation clinique des maladies dysimmunes qui lui sont associées. Dans le cadre du purpura rhumatoïde, le purpura, reflet de la vascularite cutanée, est plus volontiers persistant ou récurrent en présence d'une cryoglobulinémie. L'atteinte rénale semble, elle, évoluer de manière indépendante. Dans les autres maladies auto-immunes, la plus forte prévalence de vascularite cutanée chez les patients porteurs de cryoglobulinémie est rapportée dans la littérature dans le Lupus et le Gougerot Sjögren. Cette observation n'a pas pu être vérifiée dans notre cohorte.

Avec la faible durée de suivi de notre étude il n'a pas été possible de déterminer si la présence d'une cryoglobulinémie était un facteur de risque de développer à l'âge adulte une maladie dysimmune. Nous pouvons simplement faire le constat que durant cette faible durée de suivi, aucune de ces maladies n'a été diagnostiquée ultérieurement à la découverte de la cryoglobulinémie.

Dans la seconde partie de notre étude, nous nous sommes attachés à comparer les acrosyndromes de l'enfant avec et sans cryoglobulinémie, afin d'étudier l'éventuel impact d'une cryoglobulinémie sur ces manifestations. Le caractère persistant du trouble est significativement plus fréquent dans le groupe cryo+ alors que le déclenchement au froid ne l'est pas. Par ailleurs, il y a dans le groupe Acr+/cryo+ une tendance à l'acrocyanose. Le mécanisme physiopathologie reste mystérieux mais pourrait faire intervenir un phénomène de stase veineuse parfois objectivé sur une capillaroscopie. Ce phénomène serait indépendant de la concentration en cryoglobuline et serait distinct du mécanisme d'hyperviscosité rencontré dans la cryoglobulinémie de type I.

Chez l'enfant, le dosage de la cryoglobulinémie a donc sa place dans le bilan étiologique de lésions évocatrices de vascularite cutanée lorsqu'elles n'entrent pas dans le cadre nosologique habituel d'une pathologie connue ; ainsi que dans le bilan étiologique d'un acrosyndrome permanent qu'il soit ou non déclenché par froid. Le résultat de ce dosage a pour l'instant peu d'impact puisqu'il ne modifie ni la prise en charge thérapeutique, ni les modalités de surveillance.

L'amélioration de nos connaissances sur la cryoglobulinémie de l'enfant nécessiterait la mise en œuvre d'une étude prospective de grande ampleur. La faisabilité d'un tel travail est directement compromise par les modalités recueil et d'acheminement des prélèvements pour le dosage de la cryoglobulinémie.

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

E. SERRANO

Dr. Stéphane DECRAMER
Service Néphrologie
Hôpital des Enfants
TSA 70034 - C.H.U. TOULOUSE

VI. REFERENCES

- [1] Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinuria associated with multiple myeloma. *Bill John Hopkins Hosp.* 1933;52:156–65.
- [2] 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;57:775–88.
- [3] Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:473–7.
- [4] Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:227–36.
- [5] Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;16:25.
- [6] Charles MD ED, Dustin LB. Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009;76:818–24.
- [7] Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem.* 2008;54:39–43.
- [8] Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun Rev.* 2014;13:630–4.
- [9] Nester CM, Benner EJ, Latour M, Nickleit V, Hamrick H, Primack W. Cryoglobulinemia and glomerular rhomboid inclusions in a child with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009;53:866–70.
- [10] Liou Y-T, Huang J-L, Ou L-S, Lin Y-H, Yu K-H, Luo S-F, et al. Comparison of cryoglobulinemia in children and adults. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2013;46:59–64.
- [11] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 ;65:1–11.
- [12] Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4–13.
- [13] De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1183–90.
- [14] Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69:287–308.
- [15] Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:252–62.
- [16] Rieu V, Cohen P, André M-H, Mouthon L, Godmer P, Jarrousse B, et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41:290–300.
- [17] Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM Mon J Assoc Physicians.* 1995;88:115–26.

- [18] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355–74.
- [19] Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev*. 2007;21:183–200.
- [20] Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:243–9.
- [21] D’Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 1989;35:1004–14.
- [22] Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:341–8.
- [23] Chen J-Y, Mao J-H. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr WJP*. 2015;11:29–34.
- [24] Pinto-Almeida T, Caetano M, Alves R, Selores M. Cutaneous lesions and finger clubbing uncovering hypocomplementemic urticarial vasculitis and hepatitis C with mixed cryoglobulinemia. *An Bras Dermatol*. 2013 ;88:973–6.
- [25] Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67:527–34.
- [26] Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, Novati P, Sollima S, Riva A, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun Rev*. 2014;13:609–14.
- [27] Biasiotta A, Casato M, La Cesa S, Colantuono S, Di Stefano G, Leone C, et al. Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *J Neurol*. 2014;261:725–31.
- [28] Safadi R, Ilan Y, Ashur Y, Shouval D. Hepatitis C-associated cryoglobulinemia presenting with pericardial effusion. *Am J Gastroenterol*. 1997 Apr;92(4):710–2.
- [29] Rao AG. Cryoglobulinemia in a child. *Indian J Dermatol*. 2010;55:381–3.
- [30] Garcia-Fuentes M, Chantler C, Williams DG. Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J*. 1977;16;2:163–5.
- [31] García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:366–73.
- [32] Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren’s syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:200–5.
- [33] Gardinal-Galera I, Pajot C, Paul C, Mazereeuw-Hautier J. Childhood chilblains is an uncommon and invalidant disease. *Arch Dis Child*. 2010;95:567–8.
- [34] Souza EJ do RE, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of Rheumatology. *Rev Bras Reumatol*. 2014;22.
- [35] Wysenbeek AJ, Leibovici L, Cohen S, Weinberger A. Nailfold capillary microscopy in essential mixed cryoglobulinemia: a report of several cases. *Angiology*. 1985;36:552–5.
- [36] Mahler F. Raynaud’s phenomenon and other circulatory disorders of the fingers. *Praxis*. 2014 26;103:265–9.

CLINICAL RELEVANCE OF CRYOGLOBULINEMIA DETECTION IN CHILDREN

Toulouse, June 17th, 2015

Abstract :

Cryoglobulins are immunoglobulins that precipitate at a cold temperature. Their presence in serum can occur organ damage which is the consequence of immune-complex mediated vasculitis. In children, clinical symptoms induced by cryoglobulinemia remain unknown. In Department of pediatric internal medicine in Toulouse University Hospital, we detected cryoglobulinemia when patient had chilblains, symptoms which strongly suggest vasculitis or atypical evolution of autoimmune disease. Since 2009, we found cryoglobulins in the serum of 40 patients. These cryoglobulinemia was mainly type III. The median concentration was 60 mg/l. Any patients had hepatitis C, one had hepatitis B. 17.5% of patients were followed for autoimmune disease and 20% for Henoch-Schonlein purpura. 20 patients had cryoglobulin dosage for chilblain. Chilblain with cryoglobulinemia was more continuous than chilblain without cryoglobulinemia. It was difficult to assert causality assessment of cryoglobulinemia, nevertheless, in autoimmune diseases, cryoglobulins appears associated with cutaneous vasculitis. The result had no impact on patient management.

Keywords : Children, pediatry, cryoglobulinemia, chilbrain, Raynaud phenomenon, vasculitis, purpura, urticaria, arthralgia, nephropathy, cold.

Supervisor : Karine Brochard

PERTINENCE CLINIQUE DU DOSAGE DE LA CRYOGLOBULINEMIE CHEZ L'ENFANT.Toulouse, le 17 juin 2015

Résumé :

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent au froid. Leur présence dans le sang, peut être asymptomatique ou induire différentes manifestations cliniques notamment sous la forme d'une vascularite des petits vaisseaux. Chez l'enfant, les manifestations cliniques secondaires à une cryoglobulinémie sont mal connues. Dans le service de médecine interne-néphrologie pédiatrique du CHU de Toulouse nous avons recherché une cryoglobulinémie devant acrosyndrome, une symptomatologie évocatrice de vascularite des petits vaisseaux et l'évolution atypique d'une pathologie dysimmune. Depuis 2009, cette recherche a abouti à l'identification d'une cryoglobulinémie chez 40 patients. Cette cryoglobulinémie était majoritairement de type III et sa concentration sérique médiane était de 60 mg/l. Aucun des patients de notre cohorte ne présentait une sérologie VHC positive. Un patient était porteur d'une hépatite B chronique. 17,5 % des patients étaient suivi pour des maladies auto-immunes et 20% pour un purpura rhumatoïde. La présence d'un acrosyndrome était le motif de recherche de cryoglobulinémie chez 20 patients. Comparé aux acrosyndromes sans cryoglobulinémie, l'acrosyndrome avec cryoglobulinémie était plus souvent permanent. L'imputabilité de la cryoglobulinémie dans la survenue de manifestations cliniques systémiques était difficile à affirmer. Néanmoins, la présence de cryoglobulines dans le cadre de certaines maladies dysimmunes semblait associée à la survenue d'une vascularite cutanée. Les résultats du dosage n'avaient pas d'impact sur la prise en charge thérapeutique.

Mots-clés : enfant, pédiatrie, cryoglobulinemie, acrosyndrome, syndrome de Raynaud, vascularite, purpura, urticaire, arthralgie, néphropathie, froid.

Titre en anglais : Clinical relevance of cryoglobulinemia detection in children.

Discipline administrative : Médecine spécialisée clinique

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Madame le Docteur Karine BROCHARD