



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>


ARTICLE ORIGINAL

Caractéristiques cliniques et immunologiques des patients atteints de cryoglobulinémie : à propos de 53 patients

Clinical and immunological characteristics of patients with cryoglobulinemia: about 53 patients

MERAH.F^a, BOUSSAHA.H^{*a}, ALLAM.I^a, DJIDJIK.R^a

^a Service d'immunologie médicale, CHU Issad Hassani, Béni-Messous

Article reçu le 14-11-2021 ; accepté le 26-11-2021

MOTS CLÉS

Cryoglobulines,
Hépatite C,
Hémopathies malignes,
Maladies auto-
immunes.

Résumé

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ou des complexes immuns qui précipitent à basse température (inférieure à 37 °C) et se redissolvent au réchauffement.

Trois types de cryoglobulines ont été déterminés, les cryoglobulines de type I, de types II et III.

La cryoglobulinémie peut être essentielle ou secondaire à des nombreuses maladies comme les hémopathies malignes, les maladies infectieuses et les maladies auto-immunes. La cryoglobulinémie peut-être asymptomatique ou se manifeste cliniquement par des signes cutanés, signes vaso-motrices, manifestations rénales, des signes articulaires ou autres.

Dans le but d'étudier les caractéristiques cliniques et immunologiques des patients atteints de cryoglobulinémie, on a effectué une étude rétrospective sur 53 patients présentant une cryoglobulinémie.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cryoglobulins,
Hepatitis C,
Hematologic
malignancies,
Autoimmune diseases.

Abstract

Cryoglobulins are immunoglobulins or immune complexes which precipitate at low temperature (below 37 °C) and redissolve on warming.

Three types of cryoglobulins have been determined ; type I, type II and III.

Cryoglobulinemia can be essential or secondary to many diseases such as hematologic malignancies, infectious diseases, and autoimmune diseases. Cryoglobulinemia may be asymptomatic or clinically manifested by cutaneous signs, vasomotor signs, renal manifestations, joint signs or others.

In order to study the clinical and immunological characteristics of patients with cryoglobulinemia, a retrospective study of 53 patients with cryoglobulinemia was performed.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : Hadiabsh@yahoo.com

Introduction :

La Cryoglobulinémie est définie par la persistance de la présence de cryoglobulines circulantes au niveau du sérum, il s'agit d'une anomalie rare qui peut être soit essentielle (primitive ou idiopathique par absence de pathologie sous-jacente) ou bien secondaire à des hémopathies malignes ou des maladies auto-immunes, des maladies infectieuses le plus souvent virales(1) (2) (3).

Dans les cryoglobulinémies mixtes, les complexes immuns formés se déposent au niveau des vaisseaux et sont responsables d'une vascularite cryoglobulinémique touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre. (4)

La prévalence de cette anomalie présente une hétérogénéité géographique avec une fréquence plus élevée en Europe du sud qu'en Europe du Nord ou en Amérique du Nord. Dans certaines études l'incidence est estimée à 1/100,000 (5) d'autres disent qu'elle est <5 cas par 100,000 patients (6)

La maladie peut apparaître à n'importe quel âge, mais elle survient plus fréquemment chez les patients âgés de 45 à 65 ans. (7)

La vascularite cryoglobulinémique semble être plus fréquente chez les femmes, on trouve que le sexe ratio (femmes/hommes) varie approximativement 2-3. (7)

Les symptômes cliniques de la vascularite cryoglobulinémique sont causés par le dépôt de complexes immuns dans les petits vaisseaux sanguins et les lésions endothéliales associées (8), allant de symptômes bénins non spécifiques (fatigue, douleurs articulaires, syndrome de Raynaud) à la vascularite des petits vaisseaux de la peau (purpura, livedo, ulcère et nécrose cutanée) à des complications potentiellement mortelles (glomérulonéphrite, nécrose vasculaire)

la maladie causale ou parfois le signe précurseur de celle-ci. (10)

Une classification des cryoglobulines a été proposée par Brouet et Al en 1974 basée sur l'analyse immunoélectrophorétique et a permis de définir trois types (11) :

1. Cryoglobuline monoclonale de type I :

La cryoglobuline monoclonale de type I est constituée d'une immunoglobuline monoclonale, le

plus souvent IgM, parfois IgG (IgG2 ou IgG3), rarement IgA, exceptionnellement des chaînes légères libres kappa et lambda monoclonales (12) (13). La cryoglobuline monoclonale n'a pas une activité facteur rhumatoïde (14) . Les concentrations sériques de ces cryoglobulines sont communément très élevées (1-30g/l), et leur précipité se forme rapidement à froid. (15)

2. Cryoglobulines mixtes :

Les cryoglobulines mixtes se définissent par la présence de plusieurs immunoglobulines appartenant à des classes différentes, elles se subdivisent en :

2.1. Cryoglobuline de type II :

Elle est composée de deux types d'immunoglobulines, l'une monoclonale et l'autre est polyclonale, le plus souvent il s'agit d'une IgM monoclonale à activité facteur rhumatoïde, associée à des IgG ou IgA polyclonales. (12)

2.2. Cryoglobuline de type III :

Elle est composée d'un mélange d'immunoglobulines polyclonales le plus souvent IgM, IgG (16) rarement IgA qui forment des complexes immuns associés à d'autres protéines sériques : des fractions du complément (principalement C1q) ou à des lipoprotéines. IgMs ont, la plupart, une activité facteur rhumatoïde, leur précipitation est lente (plusieurs jours), et leur taux est habituellement bas (entre 0.01 et 1 g/l). (15)

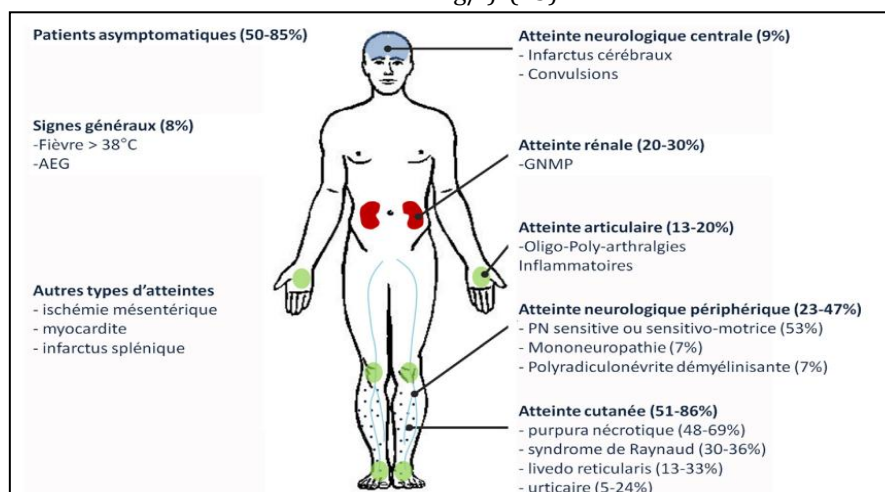


Figure 1 : Manifestations cliniques au cours des cryoglobulinémies [11]

(9) (figure1) , elles sont un motif d'aggravation de

En 1998, Le Carrer a proposé une nouvelle classification dans laquelle il a subdivisé la cryoglobuline de type II en deux sous types, (6) (17) elles étaient définies comme suit :

Cryoglobuline de type IIa: qui correspond au type II de la classification de Brouet et Al.(18)

Cryoglobuline de type IIb : qui est un nouveau profil immunochimique constitué d'une ou plusieurs immunoglobulines oligoclonales avec une autre immunoglobuline polyclonale. (18) (19) La cryoglobulinémie est fréquemment secondaire aux hémopathies malignes (maladie de Waldenström, myélome multiple, MGUS, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien...), aux maladies infectieuses (Hépatite C; représente l'étiologie principale de la cryoglobulinémie mixte de type II et de type III, HBV, HIV, syphilis, brucellose, paludisme...) (8) (20) (21), ou aux maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique LES, la polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot Sjögren...). (8) (22)

En revanche, les cryoglobulinémies sont dites «essentielles» ou «idiopathiques» si aucune étiologie ne peut être retrouvée. Elles sont mixtes de type II ou de type III, avec une fréquence de 10%. (23) (24) (25)

Le diagnostic de la vascularite cryoglobulinémique repose sur les manifestations cliniques, l'examen histopathologique et les examens immunologiques permettant la mise en évidence de la cryoglobuline sérique et qui constitue un critère essentiel pour confirmer la présence de la maladie (26) (27). Cependant cet examen est soumis à beaucoup de contraintes dont la nécessité des conditions pré-analytiques strictes et la lecture subjective des résultats (28) (18) (29). Les examens immunologiques se subdivisent en 3 phases : la phase pré-analytique, la phase analytique et la phase post-analytique. (30) (31) (32) Il est important de bien collecter et manipuler correctement le prélèvement sanguin. Le sang doit rester à une température de 37°C pendant toutes les étapes allant du prélèvement jusqu'à la récupération du sérum après centrifugation. (26) (31)

Notre étude a pour objectif d'étudier les caractéristiques cliniques et immunologiques des patients atteints de la cryoglobulinémie.

Patients et méthodes

Population de l'étude :

Une étude rétrospective a été réalisée sur 53 patients présentant une cryoglobulinémie. Les patients ont été adressés par les services d'hématologie, de médecine interne, et de néphrologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Béni Messous durant une période allant de 2004 jusqu'à 2021.

Méthodes :

Des examens immunologiques ont été effectués afin de mettre en évidence la cryoglobuline au niveau sérique. Ces examens se subdivisent en 3 phases : la phase pré-analytique, la phase analytique et la phase post-analytique.

1. Phase pré-analytique :

Elle a eu lieu au niveau du service d'immunologie médicale; elle comprend le prélèvement, le prétraitement des échantillons (décantation pendant au moins 2h) et la centrifugation des tubes (3500tr/min à 37°C pendant 15 min). Le but est de récupérer les sérums qui sont par la suite examinés pour la recherche des cryoglobulines, et c'est cette phase qui garantit la fiabilité des résultats obtenus ultérieurement (toutes les manipulations doivent être faites en gardant toujours la température à 37°, sinon on risque de perdre la cryoglobuline).

2. Phase analytique :

Les tubes de sérum sont placés à +4 °C et sont observés quotidiennement pendant au moins dix jours, pour la détection du cryoprécipité. Une absence de dépôt dans les tubes signifie une recherche de cryoglobuline négative. Si un cryoprécipité apparaît (cristaux, flocons ou un gel), la recherche est positive. La redissolution du précipité par un chauffage à +37 °C est très importante pour confirmer sa nature cryoglobulinémique, dans le cas où il est soluble, le précipité est isolé par des étapes de centrifugations à +4°C et des lavages successifs (deux à cinq selon l'abondance du cryoprécipité).

3. La phase post-analytique :

Elle comprend un ensemble d'examens immunologiques quantitatifs et qualitatifs réalisés sur le cryoprécipité purifié et dissous :

3.1. Examens immunologiques qualitatifs (Identification et Immunotypage de la cryoglobuline) :

L'immunotypage de la cryoglobuline est réalisé par des techniques d'immunoprécipitation. Une électrophorèse des protéines est faite dans le but de définir le caractère monoclonal ou polyclonal de la cryoglobuline, suivi par une immunofixation qui permet l'identification et l'immunotypage de l'isotype de la cryoglobuline (IgM, IgG, IgA, kappa ou lambda), afin de situer les cryoglobulines dans la classification de Brouet.

3.1.1. Electrophorèse des protéines en milieu gélifié sur SAS1-24 SP SB:

Une électrophorèse des protéines en milieu gélifié a été réalisée en utilisant l'automate de l'électrophorèse sur gel d'agarose (SAS3 SAS4, Helena®) chez 47 patients seulement par manque de matériel biologique (réactif)

3.1.2. Immunofixation des protéines :

L'immunofixation en utilisant le programme des protéines urinaires a été réalisée sur l'automate de l'électrophorèse sur gel d'agarose (SAS3 SAS4, Helena®) chez 47 patients seulement par manque de matériel biologique (réactif). C'est grâce à cette technique qu'on peut identifier et typer la cryoglobuline présente sur le profil électrophorétique

3.2. Examens immunologiques quantitatifs:

3.2.1. Dosage de la cryoglobuline :

Après avoir isolé et purifié la cryoglobuline, un dosage quantitatif est effectué par une technique colorimétrique au rouge de pyrogallol.

3.2.2. Dosage de facteur rhumatoïde FR et complément :

La découverte d'une cryoglobulinémie a incité à effectuer les examens biologiques complémentaires suivants :

❖ Dosage du complément C3 et C4:

par des méthodes turbidimétriques à l'aide de l'analyseur turbidimétrique **SPA plus®**

❖ Dosage de facteur rhumatoïde FR :

Dosage du facteur rhumatoïde dans le sérum par néphélométrie à l'aide de l'automate **BNproSpec®**, il a été réalisé chez 30 patients seulement par manque de matériel biologique.

Résultats

1. Caractéristiques démographiques :

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Sur les 53 patients, 63 % étaient des femmes et 37 % des hommes avec un sex-ratio H/F de 0.58. Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 49.27 +/- 17.15 ans avec une médiane de 51.5ans.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des patients.

2. Répartition des patients selon les services :

La majorité de nos patients ont été adressés des services : médecine interne, rhumatologie, néphrologie, gastrologie, hématologie, et infectieux. (figure 02)

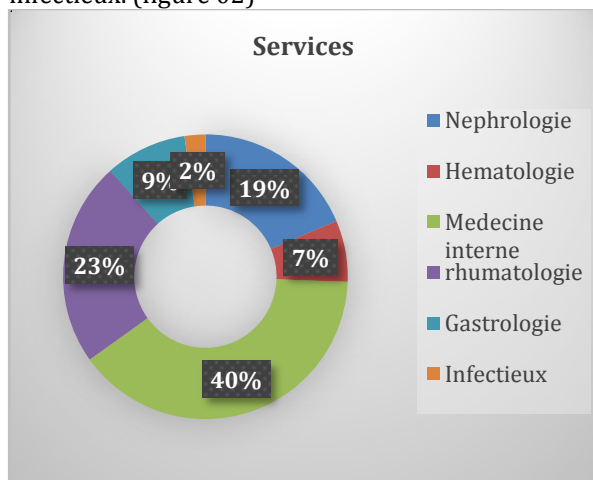


Figure 02 : Répartition des patients selon les services

3. Principales manifestations cliniques :

Les principaux signes cliniques retrouvés chez nos patients étaient des arthralgies chez 51 % des cas, de purpura (39 %), syndrome de Raynaud (39%), protéinurie (28 %), acrocyanose (21 %), livedo (15%), arthrite (15%), hématurie (19%), glomérulonéphrite membrano-proliférative (16%), et hyperviscosité (14%). D'autres manifestations cliniques sont résumées dans la figure (03)

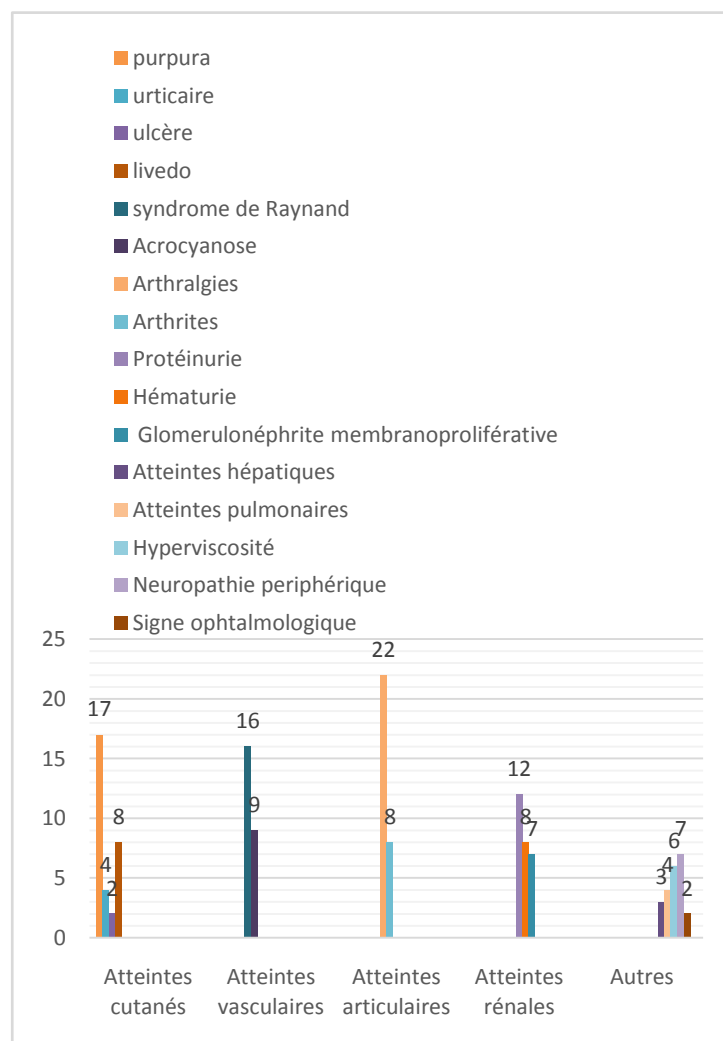


Figure 03: Signes cliniques retrouvés chez nos patients

4. Répartition des patients selon étiologie sous-jacente :

L'infection était le principal facteur étiologique identifié chez nos patients, présente chez 30 patients (58%), suivie par les maladies auto-immunes avec une fréquence de 23% (12 patients). L'étiologie était non déterminée chez 6 patients (11%). Les hémopathies chez 4 patients (8%).

5. Isotypes de la cryoglobuline :

L'immunofixation a été réalisée chez 47 patients, elle a révélé la présence simultanée d'isotype IgM et IgG chez 80% des cas, suivie par IgG chez 10%

des cas, et d'IgM chez 07% des cas. Des chaînes légères libres ont été détectées chez 3%.(figure 3)

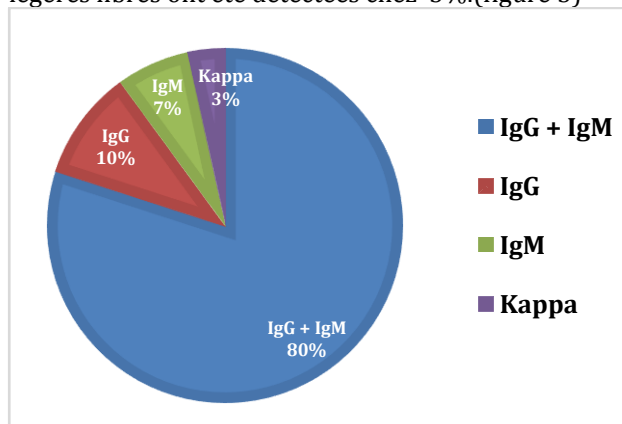


Figure 04 : Isotypes de la cryoglobuline.

Le caractère polyclonal (55%) était prédominant par rapport au caractère monoclonal (45%) dont l'IgM monoclonal était retrouvé dans 40% des cas, et l'IgG monoclonal dans 5% des cas.

6. Classification de la cryoglobuline :

Les résultats de notre étude montrent que la majorité des cryoglobulines était de type IIa (57%) suivi par le type III (28%) tandis que le type I et IIb étaient moins fréquents (9% et 6% respectivement).

7. Fréquence des étiologies en fonction de type de la cryoglobuline :

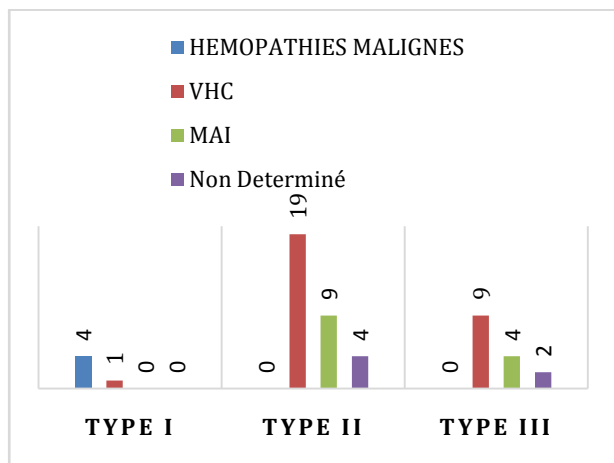


Figure 05: Etiologies selon le type de la cryoglobuline

Au cours de cryoglobulinémie de type I, les hémopathies malignes représentent l'étiologie la plus prédominante (80%). Dans la cryoglobulinémie de type II et III, on note une fréquence plus élevée de l'infection au virus de l'hépatite C (VHC) (59,37 % et 60% respectivement) suivi par les maladies auto-immunes (28,12% et 26,66% respectivement). (figure 05)

8. Concentration de la cryoglobuline :

Le dosage de la cryoglobuline a montré des valeurs peu significatives ($\approx 0.1\text{g/l}$) chez la

majorité des patients (67 %). Des concentrations variant entre 0.1 et 0.5 g/l ont été retrouvées chez 15% des cas, entre 0.5 et 1g/l chez 5 %, entre 1 et 5 g/l chez 9 %, et $\geq 5\text{g/l}$ chez 1% des cas.

La concentration moyenne des cryoglobulines dans notre étude était $0.72 \pm 0.62\text{ g/l}$ avec une moyenne de $1.7 \pm 1.43\text{ g/l}$ pour la cryoglobuline de type I, de $0.24 \pm 0.49\text{g/l}$ pour la cryoglobuline de type II, et seulement de $0.028 \pm 0.01\text{ g/l}$ pour la cryoglobuline de type III. (figure06)

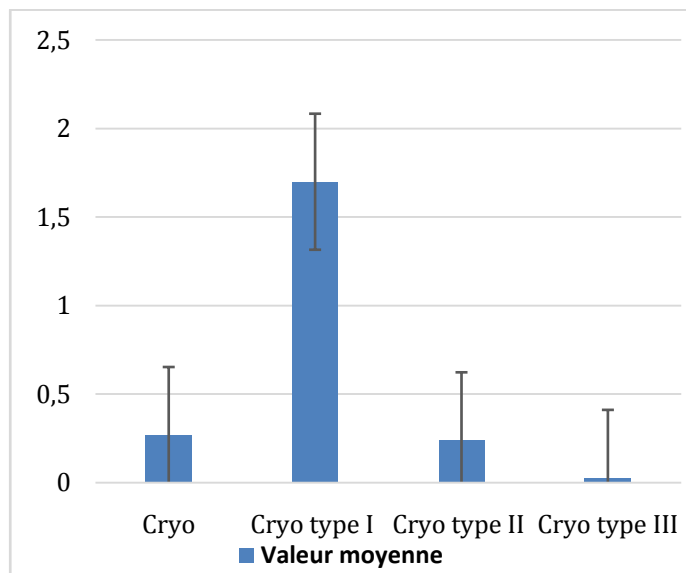


Figure 06 : Valeurs moyennes de la cryoglobuline selon le type

9. Dosage du complément :

On a trouvé que la valeur moyenne de la fraction C3 ($1.106 \pm 0.369\text{g/l}$) était dans les normes ($0.81\text{-}1.57\text{g/l}$), alors que la fraction C4 est diminuée ($0.13 \pm 0.074\text{ g/l}$), N ($0.129\text{-}0.392\text{g/l}$).

10. Activité facteur rhumatoïde :

La recherche de l'activité facteur rhumatoïde a été faite chez 30 patients. Les résultats montrant que le FR était positif dans 70% des cas, et négatif dans 30 % des cas.

Le facteur rhumatoïde était positif chez 82% des patients ayant une cryoglobulinémie type III, et chez 18% seulement des patients ayant une cryoglobulinémie type II. (figure 07)

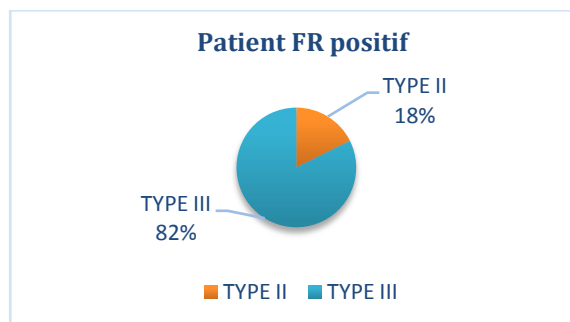


Figure 07 : Positivité de Facteur rhumatoïde FR selon le type

Discussion

Caractéristiques démographiques :

Chez nos patients, on a constaté une prédominance féminine avec un âge moyen égal à 49,27+/-17,15 ans, ces résultats concordent avec ceux de l'étude de **Franco Damacoo et al en 2018** (13) et ceux de l'étude de **C Ferri, et al en 2008** (33)

Manifestations cliniques :

En analysant nos résultats, les principaux signes cliniques étaient des manifestations articulaires (arthralgies, arthrites), des manifestations cutanées (purpura, acrocyanose), des manifestations vasculaires (syndrome de Raynaud, livedo), des manifestations rénales (protéinurie, hématurie, glomérulonéphrite membrano-proliferative). Cela rejoint les résultats qu'on a retrouvés dans l'étude de **Braun et al en 2007** (34) et l'étude de **Emile et al 2018** (35)

Les arthralgies étaient prédominantes chez nos patients. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de **Ferri et al 2004** (36). Le syndrome de Raynaud était présent à une fréquence similaire avec celle retrouvée dans l'étude de **Rieu et al 2002** (39% versus 34,7%). (37)

Chez nos patients, la présence de la protéinurie prédomine les manifestations rénales suivie par l'hématurie et la glomérulonéphrite membrano-proliferative (GEMP) cela concorde avec l'étude de **Gorevic et al en 1980**. (38)

Étiologies de la cryoglobuline :

Chez nos patients, nous avons retrouvé une fréquence plus élevée des maladies infectieuses suivie par des maladies auto-immunes. Les hémopathies malignes étaient moins fréquentes. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de **Trejo et al 2001**. (39)

Isotypes de la cryoglobuline :

L'isotype le plus fréquent chez notre population d'étude était la présence simultanée IgM et IgG (80% des cas). Nos résultats concordent avec ceux de **Brouet et al (1974)**. (11)

Le caractère polyclonal (55%) était légèrement prédominant par rapport au monoclonal (45%) avec une fréquence nettement plus élevée de l'IgM monoclonale. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude **Brouet et al (1974)**. (11)

Classification de la cryoglobulinémie:

La cryoglobulinémie de type II était la plus fréquente chez notre population (63%) suivie par la cryoglobulinémie de type III (28%) tandis que la cryoglobulinémie de type I était moins fréquente (9%). Ces résultats se conforment avec l'étude de **Monti et al en 2012** (24) Cependant, l'étude **Brouet et al en 1974** a rapporté une fréquence de 50 % pour le type III, 25,5 % pour le type II et 24,5 % pour le type I. (11)

Fréquence des étiologies selon le type de la cryoglobulinémie :

Dans notre étude, la cryoglobulinémie de type I était secondaire à des hémopathies malignes chez 80 % des cas tandis que la cryoglobulinémie de type II et de type III étaient secondaires à l'infection virale de virus de l'hépatite C (VHC). Les maladies auto-immunes ont été retrouvées en seconde position après le VHC au cours de la cryoglobulinémie de type II et de type III. Ceci est en accord aux résultats d'études **Marie N. et al en 2019** (40) contrairement à l'étude de **Gmonti et al en 1995** qui a montré que les syndromes lymphoprolifératifs étaient prédominants lors de la cryoglobulinémie de type I et type II (26.7% ,68 % respectivement), et une fréquence élevée des maladies auto-immunes (67.6%) lors de la cryoglobulinémie de type III. (41)

Concentration de la cryoglobuline :

La concentration de la cryoglobuline était très faible $\approx$ 0.5 g/l chez la majorité des patients. En revanche les concentrations entre 1 et 5 g/l et $\approx$ 5 g/l étaient moins fréquentes. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de **Sheffield et al (2004-2008)**. (42)

La concentration de la cryoglobuline était plus élevée dans la cryoglobulinémie de type I suivie par la cryoglobulinémie de type II tandis que la concentration de la cryoglobuline était très faible au cours de la cryoglobulinémie de type III, cela concorde avec l'étude de **Sheffield et al (2004-2008)**. (42)

Dosage du complément et du facteur rhumatoïde :

Les valeurs moyennes de C3 et C4 chez nos patients étaient en accord avec les résultats de l'étude de **Marie N et al en 2019** (40) et l'étude de **Clodoveo Ferri et al en 2008**. (33)

En analysant nos résultats, la positivité de FR était plus fréquente (69%), avec une fréquence nettement plus élevée au cours de la cryoglobulinémie de type III. Cependant l'étude de **Marie N et al en 2019** a révélé des résultats en désaccord avec la nôtre (FR positif chez 21,6 % au cours de la cryoglobulinémie de type II et 10,1 % au cours de la cryoglobulinémie de type III). (40)

Conclusion

Dans notre travail, nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et immunologiques de 53 patients présentant une cryoglobulinémie positive. Une prédominance féminine a été rapportée dans notre résultat. Cliniquement, les manifestations articulaires et cutanées étaient les plus fréquentes chez nos patients. La plupart des patients présentant des maladies infectieuses comme étiologie de la cryoglobulinémie. Une fréquence plus élevée de la cryoglobulinémie de type II a été observée dans notre travail dont l'infection à l'hépatite C HVC est

l'étiologie principale. Cependant la cryoglobulinémie de type I étaient moins présente dans notre population d'étude. De plus, nous avons retrouvé que la concentration de la cryoglobuline était plus élevée au cours de la cryoglobulinémie de type I contrairement au type II et III. La positivité de FR a été retrouvée chez la plupart des patients testés. Les résultats obtenus concordent avec la majorité des données rapportées dans la littérature.

Références bibliographiques

- [1] D. Le Carrer, « Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 1995, no 279, p. 43- 51, nov. 1995, doi: 10.1016/S0338-9898(95)80252-5.
- [2] E. Masson, « Protéines cryoprécipitantes en pathologie : cryoglobuline et cryofibrinogène », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/738320/proteines-cryoprecipitantes-en-pathologie-cryoglo> (consulté le mars 09, 2021).
- [3] E. Masson, « Les cryoglobulinémies », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1280400/les-cryoglobulinemies> (consulté le mars 10, 2021).
- [4] D. Saadoun et A. C. Desbois, « Une vascularite cryoglobulinémique », *Hématologie*, vol. 21, no 3, p. 193- 197, mai 2015, doi: 10.1684/hma.2015.1031.
- [5] « Cryoglobulinemia (review) - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22484457/> (consulté le mars 10, 2021).
- [6] « Understanding the Cryoglobulinemias - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741077/> (consulté le mars 10, 2021).
- [7] K.-S. Mn et M. P, « Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution », *Autoimmun. Rev.*, vol. 17, no 5, mai 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.035.
- [8] D. Roccatello et al., « Cryoglobulinaemia », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 4, no 1, p. 11, août 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0009-4.
- [9] « Kryoglobulinämische Vaskulitiden ». https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S00393-016-0076-4 (consulté le avr. 12, 2021).
- [10] A. Szymanowicz, C. Doche, et M. P. Coulhon, « Détection, caractérisation et interprétation des cryoglobulines, recommandations du groupe de travail « Cryoglobulines » du Collège national de biochimie des hôpitaux », *Spectra Biol*, vol. 161, p. 45- 56, janv. 2007.
- [11] M. Zaidan et al., « Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type 1 », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 12, p. S71- S81, avr. 2016, doi: 10.1016/j.nephro.2016.01.010.
- [12] J.-C. Brouet, J.-P. Clauvel, F. Danon, M. Klein, et M. Seligmann, « Biologic and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases », *Am. J. Med.*, vol. 57, no 5, p. 775- 788, nov. 1974, doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.
- [13] E. Masson, « Les cryoglobulinémies », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/95371/les-cryoglobulinemies> (consulté le mars 23, 2021).
- [14] D. F et al., « Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis », *Clin. Exp. Med.*, vol. 19, no 1, févr. 2019, doi: 10.1007/s10238-018-0536-z.
- [15] « Ostojic - Predrag Ostojic Ivan R Jeremic.pdf ». Consulté le: mars 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://core.ac.uk/download/pdf/205453203.pdf>
- [16] « [Cryoglobulinemia] - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622928/> (consulté le mars 26, 2021).
- [17] E. Masson, « Maladies et syndromes systémiques, 4e édition : M.F. Kahn, A.P. Peltier, O. Meyer, J.C. Piette Paris : MédecineSciences Flammarion ; 2000 1459 pages », EMConsulte. <https://www.em-consulte.com/article/4507/maladies-et-syndromes-systemiques-4-e-edition-m-f> (consulté le mars 15, 2021).
- [18] M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid, et X. Bosch, « The cryoglobulinaemias », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 379, no 9813, p. 348- 360, janv. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.
- [19] « abc Les cryoglobulinémies revue générale Composants retrouvés dans les cryoglobulines - PDF Téléchargement Gratuit ». <http://docplayer.fr/amp/73759825-Abc-les-cryoglobulinemies-revue-generale-composants-retrouves-dans-les-cryoglobulines.html> (consulté le mars 23, 2021).
- [20] N. C, G. F, R. G, M. M, et B. U, « Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins », *Adv. Clin. Chem.*, oct. 2020, Consulté le: mars 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7604189>
- [21] M. Zaidan et al., « Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type 1 », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 12, p. S71- S81, avr. 2016, doi: 10.1016/j.nephro.2016.01.010.
- [22] « Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C - Abstract - Digestive Diseases 1996, Vol. 14, No. 3 - Karger Publishers ». <https://www.karger.com/Article/Abstract/171547> (consulté le avr. 04, 2021).
- [23] A. Tedeschi, C. Baratè, E. Minola, et E. Morra, « Cryoglobulinemia », *Blood Rev.*, vol. 21, no 4, p. 183- 200, juill. 2007, doi: 10.1016/j.blre.2006.12.002.
- [24] « Cryoglobulinemias and connective tissue diseases | SpringerLink ».

https://link.springer.com/article/10.1007%2F978-0-444-63269-2_00061-1 (consulté le avr. 05, 2021).

[25] « pesci2006.pdf ». Consulté le: avr. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://zero.sci-hub.se/7006/3995dffa48bd7fa48060b99eb271341/pesci2006.pdf#vi>

[26] G. Monti, F. Saccardo, et L. Castelnovo, « Demographic and Survival Studies of Cryoglobulinemic Patients », in *HCV Infection and Cryoglobulinemia*, F. Dammacco, Éd. Milano: Springer Milan, 2012, p. 169-173. doi: 10.1007/978-88-470-1705-4_21.

[27] A. Della Rossa, C. Stagnaro, et S. Bombardieri, « Hepatitis C and Mixed Cryoglobulinemia », 2015, p. 359-369. doi: 10.1016/B978-0-444-63269-2.00061-1.

[28] P. A. Canetta et J. G. Nestor, « Mixed Cryoglobulinemia », in *Glomerulonephritis*, H. Trachtman, J. J. Hogan, L. Herlitz, et E. V. Lerma, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 1-13. doi: 10.1007/978-3-319-27334-1_27-1.

[29] E. Muchtar, H. Magen, et M. A. Gertz, « How I treat cryoglobulinemia », *Blood*, vol. 129, no 3, p. 289-298, janv. 2017, doi: 10.1182/blood-2016-09-719773.

[30] A. Mariscal-Rodríguez, L. M. Villar Guimerans, M. López-Trascasa, M. Hernández González, et E. Moga Naranjo, « Guía de laboratorio para el diagnóstico de pacientes con síndrome crioglobulinémico », *Rev. Clínica Esp.*, vol. 219, no 9, p. 505-513, déc. 2019, doi: 10.1016/j.rce.2018.10.006.

[31] D. Roccatello et A. Pani, « Cryoglobulinemias », *Core Concepts Parenchymal Kidney Dis.*, p. 87-103, juill. 2013, doi: 10.1007/978-1-4614-8166-9_7.

[32] Y.-P. Chen, H. Cheng, H.-L. Rui, et H.-R. Dong, « Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 132, no 14, p. 1723-1732, juill. 2019, doi: 10.1097/CM9.0000000000000325.

[33] « The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424176/> (consulté le avr. 24, 2021).

[34] F. Gulli et al., « Cryoglobulin Test and Cryoglobulinemia Hepatitis C-Virus Related », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 9, no 1, janv. 2017, doi: 10.4084/MJHID.2017.007.

[35] « Mixed cryoglobulinemia | Orphanet Journal of Rare Diseases | Full Text ». <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-25> (consulté le mars 10, 2021).

[36] « Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17308210/> (consulté le juill. 06, 2021).

[37] E. Masson, « Cryoglobulines : méthodes de dosage et interprétations », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1232901/cryoglobulines-methodes-de-dosage-et-interpretatio> (consulté le avr. 02, 2021).

[38] C. Ferri et al., « Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 33, no 6, p. 355-374, juin 2004, doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.10.001.

[39] « Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia | Rheumatology | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/3/290/1784286> (consulté le juill. 06, 2021).

[40] « Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934380903903> (consulté le juill. 06, 2021).

[41] O. Trejo et al., « Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center », *Medicine (Baltimore)*, vol. 80, no 4, p. 252-262, juill. 2001, doi: 10.1097/00005792-200107000-00004.

[42] « Cryoglobulins Today: Detection and Immunologic Characteristics of 1,675 Positive Samples From 13,439 Patients Obtained Over Six Years - Kolopp-Sarda - 2019 - Arthritis & Rheumatology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41003> (consulté le juill. 06, 2021).

[43] G. Monti 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*, vol. 88, no 2, p. 115-126, févr. 1995.

[44] R. Sargur, P. White, et W. Egner, « Cryoglobulin evaluation: best practice? », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 47, no Pt 1, p. 8-16, janv. 2010, doi: 10.1258/acb.2009.009180.