

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Cryoglobulinémies Argumentaire scientifique



Ce PNDS a été
actualisé sous la
coordination du

Pr Patrice CACOUB

Sous l'égide du

Centre de référence des maladies
auto-immunes systémiques rares
d'Ile-de-France

Et de la

Filière des maladies
auto-immunes et
auto-inflammatoires rares

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Cryoglobulinémie »

Patrice CACOUB¹, Laurent ALRIC², Bertrand ARNULF³, Vincent JAVAUGUE⁴, Isabelle KONE-PAUT⁵, Laurent MAGY⁶, Lucile MUSSET⁷, Gaétane NOCTURNE⁸, Stanislas POL⁹, David SAADOUN¹ et collaborateurs*

1. médecine interne, Pitié Salpêtrière, Paris, France
2. médecine interne, Toulouse, France
3. immunohématologie, Saint-Louis, Paris, France
4. néphrologie, Poitiers, France
5. pédiatrie, Kremlin Bicêtre, France
6. neurologie, Limoges, France
7. immunobiologie, Pitié Salpêtrière, Paris, France
8. rhumatologie, Kremlin Bicêtre, France
9. hépatologie/addictologie, Cochin, Paris, France

*Collaborateurs : Jean-David BOUAZIZ, dermatologie, Paris, France ; Olivier DECAUX, médecine interne, Rennes, France ; Jeanne ERARD, médecine générale, Paris, France ; Gilles KAPLANSKI, médecine interne, Marseille, France ; Alexandre KARRAS, néphrologie, HEGP, Paris, France ; Xavier MARIETTE, rhumatologie, Kremlin Bicêtre, France ; Henri PARTOUCHE, médecine générale, Paris, France ; Emmanuelle PLAISIER, néphrologie, Saint Joseph, Paris, France ; Damien SENE, médecine interne, Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France ; Patricia SENET, dermatologie, Tenon, Paris, France ; Benjamin TERRIER, médecine interne, Cochin, Paris, France.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI²R.

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de cryoglobulinémie. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de cryoglobulinémie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Une réunion de mise en place en visioconférence avec le coordinateur a permis de déterminer le plan du PNDS, la liste des rédacteurs pour chacune des parties/spécificités du PNDS ainsi que la liste des relecteurs.

Durant la phase de rédaction, chaque rédacteur a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de rédiger la partie du PNDS correspondante.

A l'issue de la rédaction, toutes les parties du PNDS ont été assemblées puis homogénéisées par le coordinateur.

Durant la phase de relecture, chacun des rédacteurs et relecteurs a commenté la première version du PNDS.

A l'issue de la relecture, le coordinateur a pris en compte tous les commentaires pour produire la deuxième version du PNDS.

Une journée de finalisation s'est enfin tenue (en visioconférence), où tous les rédacteurs et relecteurs étaient conviés, afin de refaire une revue complète et collégiale du texte pour en produire une version finalisée à publier.

ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Ferland, 2013, (22), France – USA	Recommandations sur la prise en charge des gammapathies monoclonales de signification rénale	Non	Oui : International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group	Non	NA	1/ Cryoglobulinémie de type I : surveillance chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ; traitement de l'hémopathie pour les patients symptomatiques. 2/ Cryoglobulinémie de type II : traitement antiviral si association avec HCV +/- RTX si la vascularite est très symptomatique ; chez les patients

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						sans réplication virale, surveillance ou RTX si atteinte rénale ; traitement de l'hémopathie si hémopathie associée.
Quartuccio, 2014, (47), Italie	Validation de critères de classification des CryoVas	Non	Oui : experts internationaux	Non	23 centres : 268 patients CryoVas, 182 contrôles et 193 contrôles avec autre vascularite des petits vaisseaux	Validation des critères : Se 89,9%, Sp 93,5%

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Cacoub, 2015, (7), France	Mise au point sur les vascularites cryoglobulinémiques	Non	Non	NA	NA	La CryoVas est une vascularite des petits vaisseaux affectant surtout la peau, les articulations, le système nerveux périphérique et les reins. Les CryoVas associées à HCV ont un pronostic moins bon. Chez ces patients, l'utilisation d'antiviraux améliore le pronostic au contraire des immunosuppresseurs. L'utilisation du rituximab +/- plasmaphérèse au cours des formes sévères est indiquée. Les facteurs péjoratifs au cours des CryoVas HCV- sont l'atteinte pulmonaire, digestive, rénale et un âge > 65 ans. Pour les types I, le traitement est celui de l'hémopathie.
Cacoub, 2018, (8), France	Revue systématique de la littérature sur les manifestations extra-hépatiques des infections	Oui	Oui	Publications décrivant les interventions thérapeutiques et leurs effets sur la	Morbi-mortalité extra-hépatique	Le maintien de la réponse virologique est associé à une réduction de la mortalité extra-hépatique, une plus grande fréquence de rémission complète des CryoVas et une meilleure réponse des patients avec un lymphome B.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	chroniques à HCV			réponse virologique HCV, avec un groupe contrôle		Le maintien de la réponse virologique est également associé à un impact positif sur le métabolisme glucidique.
Cacoub, 2016, (9), France	Mise au point sur l'atteinte rénale chronique et les infections chroniques à HCV	Non	Non	NA	NA	Il existe une forte association entre les infections chroniques à HCV et une atteinte rénale chronique, dont la glomérulonéphrite membrano-proliférative cryoglobulinémique. Une infection HCV est un facteur péjoratif de mortalité chez les patients dialysés, chez les patients greffés et sur la survie du greffon.
Cacoub, 2021, (10), France	Mise au point sur l'efficacité des traitements combinés antiviraux directs au cours des infections chroniques à HCV	Non	Non	NA	NA	Les traitements combinés antiviraux directs ont transformé le pronostic des patients avec HCV, en particulier sur l'incidence et la sévérité des manifestations extra-hépatiques.
Cacoub, 2005, (11), France	Mise au point sur l'atteinte neurologique au cours des	Non	Non	NA	NA	Les complications neurologiques au cours du VHC touchent surtout le système nerveux périphérique et sont majoritairement associées à une

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	infections chroniques à HCV					cryoglobulinémie. Une réponse clinique complète est habituellement corrélée à une réponse virale complète. Les atteintes du SNC sont plus rarement décrites et peuvent prendre des formes multiples : fatigue, dépression, troubles cognitifs, vasculite cérébrale.
Desbois, 2017, (19), France	Mise au point sur le diagnostic et la prise en charge des patients HCV CryoVas	Non	Non	NA	NA	Les antiviraux directs permettent d'obtenir un fort taux de réponse, avec une bonne tolérance. Ces traitements doivent être envisagés en première intention. Les immunosuppresseurs doivent être envisagés en cas de forme sévère ou d'achec des antiviraux.
Fabrizi, 2013, (21), Italie – France – USA	Mise au point sur l'atteinte rénale des cryoglobulinémies	Non	Non	NA	NA	La glomérulonéphrite membranoproliférative de type I associée à une cryoglobulinémie de type II semble la plus fréquente. Efficacité encourageante du rituximab
Harel, 2018, (29), France	Mise au point sur les cryoglobulinémies	Non	Non	NA	NA	Intérêt du typage de la cryoglobuline qui conditionne la prise en charge thérapeutique
Kamar, 2006, (31), France	Mise au point sur les glomérulonéphrites	Non	Non	NA	NA	La glomérulonéphrite membranoproliférative est l'atteinte rénale la plus fréquente au cours des

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	tes membranoprolifératives associées à une cryoglobulinémie de type II					cryo de type II. Les IEC sont indiqués ainsi qu'un traitement antiviral en cas d'infection HCV associée. L'adjonction d'un immunosuppresseur au traitement antiviral est réservée aux formes sévères ou réfractaires. les plasmaphérèses et une corticothérapie peuvent être utiles pendant la phase aigüe. Le rituximab doit être préféré au cyclophosphamide en cas de recours à un immunosuppresseur.
Karras, 2018, (32), France	Mise au point sur l'atteinte rénale des cryoglobulinémies	Non	Non	NA	NA	L'atteinte rénale est fréquente dans les cryoglobulinémies mixtes ainsi que dans les cryoglobulinémies monoclonales. Elle conditionne le pronostic fonctionnel et vital, et doit faire l'objet d'un dépistage systématique chez tout patient infecté par le VHC, surtout s'il existe une cryoglobuline détectable. La glomérulonéphrite membranoproliférative reste la lésion caractéristique, surtout s'il s'y associe une infiltration glomérulaire essentiellement macrophagique et une formation de thrombi intracapillaires. Les traitements actuellement disponibles, combinant une déplétion lymphocytaire B par le rituximab et un traitement antiviral efficace par bithérapie

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						permettent dans la majorité des cas une rémission complète de la néphropathie, avec des séquelles minimales lorsque la prise en charge thérapeutique est précoce.
Montero, 2018, (41), Espagne	Mise au point sur la prise en charge des HCV CryoVas	Oui	Oui	Essais contrôlés évaluant l'efficacité des traitements de la HCV CryoVas	Mortalité, morbidité par atteinte spécifique	Une prise en charge efficace de l'infection HCV est nécessaire. Un traitement immunosuppresseur ciblant les lymphocytes B est recommandé en fonction de la sévérité de la vascularite.
Ramos-Casals, 2012, (48), Espagne	Mise au point sur les cryoglobulinémies	Oui	Oui	Publications entre 2001 et 2011	NA	Les cryoglobulines sont caractérisées par la multiplicité de leurs étiologies, de leurs manifestations et leur évolution.
Rocatello, 2017, (53), Italie	Mise au point sur la prise en charge des CryoVas	Non	Non	NA	NA	Intérêt confirmé du rituximab pour les formes les plus sévères.
Saadoun, 2007, (54), France	Mise au point sur les HCV CryoVas	Non	Non	NA	NA	Proposition d'une stratégie thérapeutique, envisageant le Rituximab pour les formes sévères.
Zaidan, 2016, (77), France	Atteinte rénale au cours des	Non	Non	NA	NA	Les cryoglobulinémies monoclonales représentent 15 à 20 % des cryoglobulinémies, et s'observent au

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	cryoglobulinémies de type 1					cours de proliférations lymphocytaires B, parfois symptomatiques, mais souvent indolentes et correspondant alors au concept de gammapathie monoclonale de signification rénale. Elles peuvent induire des complications viscérales graves, notamment rénales. L'atteinte rénale, souvent révélatrice se manifeste par une glomérulopathie de présentation habituellement aiguë, révélée par un syndrome néphrotique ou néphritique associée à une insuffisance rénale, une hématurie et une hypertension artérielle. La biopsie rénale est indispensable et doit être analysée en microscopie optique, en immunofluorescence et microscopie électronique pour établir rapidement un diagnostic de certitude. Les lésions sont habituellement caractéristiques et permettent même de faire le diagnostic, y compris en l'absence de cryoglobulinémie détectable dans le sérum.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alric, 2016, (1), France	Efficacité et sécurité d'emploi de plusieurs schémas thérapeutiques anti-VHC chez des patients ayant un lymphome B non hodgkinien sur la réponse virologique et le pronostic tumoral	Etude observationnelle multicentrique Suivie d'une étude prospective monocentrique	61 patients HCV + lymphome B comparés à 94 contrôles (lymphome B sans HCV) 10 patients HCV + lymphome B	Peg-IFN + ribavirine +/- inhibiteur de protéase Combinaison d'antiviraux directs	Maintien de la réponse virologique Réponse hématologique Effets indésirables	La réponse virologique et les effets secondaires sont en faveur de l'utilisation de combinaisons d'anti-viraux directs plutôt chez les patients HCV+ avec lymphome B
Alric, 2004, (2), France	Influence du traitement anti-VHC sur l'évolution de la glomérulonéphrite membrano-proliférative cryo+	Etude prospective	25 patients avec GNMP cryo+ et HCV+	INF alfa + ribavirine Peg-INF + ribavirine Pas d'antiviraux	Réponse virologique Réponse néphrologique (protéinurie, cryoglobulinémie)	12/18 patients ayant reçu un traitement antiviral ont obtenus une réponse virologique Chez ces patients, on observe une réponse néphrologique (diminution de la protéinurie et de la cryoglobulinémie)
Boleto, 2020, (3), France	Impact de l'arrivée des antiviraux directs anti-HCV sur les cryoglobulinémies	Etude de cohorte rétrospective	679 patients cryo+ admis entre 2011 et 2018 : 381	Etude observationnelle	Aucun	Entre 2011 et 2014, l'infection HCV était la première cause de cryoglobulinémie Entre 2016 et 2018, les patients cryo+ et HCV- sont

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			HCV+ et 298 HCV-			devenus majoritaires et l'incidence de la cryoglobulinémie a diminué L'arrivée des antiviraux directs anti-VHC, en modifiant considérablement la prise en charge des infections VHC, a modifié l'épidémiologie des cryoglobulinémies
Bonacci, 2018, (4), Espagne	Suivi clinique et immunitaire au long cours de patients cryo+ HCV+ traités par antiviraux directs	Etude prospective	46 patients cryo+ HCV+ et 42 patients cryo+ HCV-	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Après une médiane de 24 mois de traitement, 66% des patients cryo+HCV+ et 70% des patients cryo+HCV- ont obtenus une réponse immunologique. 20% des patients ont une cryo encore dosable après traitement Parmi les patients cryo+HCV+, 91% ont obtenus une réponse clinique. Cependant, après 2 ans de réponse virologique, 5 patients (11%) ont présenté une rechute de leur vascularite cryoglobulinémique.
Brouet, 1974, (5), France	Description des caractéristiques cliniques et biologiques de	Etude prospective	86 patients porteurs de cryoglobulinémie	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Classification des cryoglobulinémies en 3 types (I, II et III)

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	patients porteurs de cryoglobulinémies					
Cacoub, 1999, (6), France	Prévalence des atteintes extra-hépatiques de l'hépatite C	Etude rétrospective monocentrique	1614 patients avec HCV chronique	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Une cryoglobulinémie est observée chez 40 % de ces patients
Cacoub, 2019, (12), France	Efficacité et tolérance au long cours des traitements antiviraux directs chez les patients HCV CryoVas	Etude prospective multicentrique internationale	148 patients HCV CryoVas admis entre 2014 et 2017	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	1/ Fort taux de réponse positive de la CryoVas à la semaine 12 et au long cours 2/ Survie à 12 mois élevée : 97% 3/ une vascularite sévère et une atteinte neurologique périphérique étaient des facteurs péjoratifs
Casato, 2005, (13), Italie – France	Description clinique, neuropsychologique et en IRM de l'atteinte du SNC chez les patients HCV CryoVas	Etude prospective multicentrique internationale	40 patients HCV CryoVas, 11 contrôle HCV et 36 contrôles sains	Batterie de 10 tests standardisés et IRM cérébrale	Evaluation neuropsychologique et IRM cérébrale	La fréquence plus importante des troubles neuropsychologiques et des lésions de la SB en IRM chez les patients HCV CryoVas sont en faveur d'un processus inflammatoire au cours des atteintes du SNC
Charmot, 1963, (15), France	Série de 15 patients avec drépanocytose et cryoglobulinémie	Etude prospective monocentrique	15 patients avec drépanocytose et cryoglobulinémie	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques	Probable majoration des crises douloureuses de la drépanocytose causées par la cryoglobulinémie

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chou, 2018, (16), Chine	Caractéristiques cliniques, démographiques, biologiques d'enfants porteurs d'un cryofibrinogène	Etude rétrospective monocentrique	8 enfants admis entre 2010 et 2015	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, démographiques, biologiques	La cryofibrinogénémie est rare chez l'enfant, souvent associée à une maladie auto-immune. L'atteinte du SNC était fréquente dans cette série.
Cohen, 1991, (17), USA	Description de l'atteinte cutanée des cryoglobulinémies	Etude rétrospective monocentrique	178 patients admis entre 1976 et 1987	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques	La description clinique et histologique de l'atteinte cutanée peut orienter vers un des types de cryoglobulinémie. Les atteintes de la muqueuse ORL sont associées à une cryoglobuline de type I.
Comarmond, 2017, (18), France	Mécanismes d'action et effets des antiviraux directs sur l'immunité cellulaire des patients HCV CryoVasc	Etude prospective monocentrique	27 patients	Etude observationnelle	Etude de l'immunité cellulaire avant et après traitement par antiviraux directs	88,9% des patients avaient une réponse complète au traitement à la semaine 24. Les altérations de l'immunité cellulaire observées avant traitement étaient restaurées après traitement.
Desbois, 2020, (20), France	Efficacité du rituximab sur les rechutes de vascularite	Etude prospective monocentrique	185 patients admis entre 2005 et 2015	Etude observationnelle	Rechute de la vascularite	Les rechutes de CryoVas après rituximab sont rares mais grevées d'une mortalité importante. Elles surviennent dans les 2 semaines post-RTX, plus souvent chez des patients avec atteinte rénale et lymphoprolifération B.

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						L'aggravation de la glomérulonéphrite est causée par une prolifération endocapillaire secondaire à des dépôts de complexes immuns et à une obstruction glomérulaire dus au RTX et à la cryoglobulinémie.
Ferri, 2011, (23), Italie – France	Efficacité du RTX au cours de la CryoVas mixte	Etude rétrospective multicentrique internationale	87 patients CryoVas mixte	Etude observationnelle	Activité de la vascularite avant RTX et 6 mois après RTX	Amélioration significative de l'activité de la vascularite après RTX (atteinte dermatologique, neurologique périphérique, rénale et marqueurs biologiques)
Gemignani, 2005, (25), Italie	Description de l'atteinte neurologique des cryoglobulinémies	Etude rétrospective monocentrique	71 patients admis entre 1998 et 2003	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	La neuropathie sensitive est l'atteinte neurologique la plus fréquente au cours des cryoglobulinémies
Gemignani, 2002, (26), Italie	Prévalence des cryoglobulinémies au cours des neuropathies périphériques	Etude prospective monocentrique	100 patients admis entre 1997 et 1999	Recherche systématique de cryoglobulinémie	Présence de cryoglobulinémie	Une neuropathie liée à une cryoglobulinémie a été mise en évidence chez 11 patients, la plupart avec une polyneuropathie sensitive.
Harel, 2015, (28), France	Caractéristiques et prise en charge des cryo de type I	Etude rétrospective bi centrique	64 patients admis entre 2006 et 2010	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques et prise en charge thérapeutique	Les caractéristiques et la prise en charge des patients avec une cryoglobulinémie de type I diffèrent de ceux avec une cryoglobulinémie mixte. La prise en charge en cas de cryo

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						type I repose sur le traitement de l'hétopathie associée.
Hsu, 2017, (30), Taïwan	Caractéristiques cliniques des neuropathies distales à petites fibres	Etude prospective monocentrique	100 patients admis entre 2012 et 2014	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	30% des patients étaient porteurs d'une cryoglobulinémie ; ces patients avaient un score DN4 plus élevé que les autres.
Landau, 2008, (35), France	Evolution des Treg au cours de la prise en charge des patients HCV CryoVas	Etude prospective monocentrique	131 patients HCV (88 cryo+ et 43 cryo-)	Traitement antiviral	Etude répétée des Treg	La forte corrélation entre le nombre de Treg et la réponse clinique au traitement antiviral est en faveur d'un rôle central des Treg dans la physiopathologie des CryoVas.
Landau, 2010, (36), France	Causes et facteurs prédictifs de mortalité dans une cohorte historique de patients HCV CryoVas traités par antiviraux	Etude rétrospective monocentrique	85 patients admis entre 1990 et 2006	Etude observationnelle	Facteurs pronostiques de mortalité	La cause la plus fréquente de mortalité est une infection. L'atteinte rénale est facteur pronostique péjoratif. Le recours à un immunosuppresseur augmente le risque de mortalité, indépendamment de la sévérité. Une réponse au traitement antiviral diminue le risque de mortalité.
Liou, 2013, (38), Taïwan	Caractéristiques des formes pédiatriques et adulte de	Etude rétrospective monocentrique	114 patients (18 enfants et 96 adultes)	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Les enfants présentaient une prévalence plus importante que les adultes de fièvre prolongée, d'arthralgies,

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cryoglobulinémies		admis entre 2000 et 2010			d'arthrites et d'atteinte cutanée.
Matignon, 2009, (40), France	Caractéristiques des atteintes rénales cryoglobulinémiques sans HCV	Etude rétrospective multicentrique	20 patients admis	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	La recherche de lymphoprolifération B doit être réalisée chez ces patients. Le rituximab semble une bonne option en première intention.
Monti, 2014, (42), Italie	Prévalence des cryo mixtes au sein d'une population générale	Etude prospective	Habitants adultes de Origgio en 2010 : 1594 répondants	Recherche de cryoglobulinémie en fonction des réponses à un questionnaire de dépistage	Présence de cryoglobulinémie	Dépistage de 7 cas de cryoglobulinémie : 5 HCV+, 1 HBV+ et 1 essentielle
Paradis, 2019, (45), Canada	Recherche de TREX1 dans une famille de patients avec cryofibrinogénémie	Etude prospective	17 membres d'une famille avec acrocyanose au froid	Séquençage de TREX1	Présence d'une mutation	Mise en évidence d'une mutation de TREX1 chez 3 sujets symptomatiques de la famille (et 2 asymptomatique) Une cryofibrinogénémie familiale sans lupus fait partie du spectre des atteintes de TREX1
Petty, 1996, (46), USA	Ischémie cérébrale et HCV CryoVas	Case report	2 patientes	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Une cryoglobulinémie doit être recherchée en cas d'ischémie cérébrale sans étiologie évidente
Retamozo, 2013, (50), Espagne	Description des cas de HCV CryoVas avec	Etude rétrospective	30 patients admis entre 1995 et	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et	Une mise en jeu du pronostic vital peut s'observer en cas d'atteinte chronique (rénale)

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	mise en jeu du pronostic vital		2010 + 249 cas de la littérature		biologiques, mortalité	ou aigüe (hémorragie pulmonaire, ischémie digestive, atteinte du SNC). La mortalité est alors comprise entre 20 et 80%. Dans 2/3 des cas, il s'agissait du mode d'entrée dans la maladie.
Rocatello, 2007, (51), Italie	Description des patients avec atteinte rénale cryoglobulinémique et HCV	Etude rétrospective multicentrique	146 patients HCV cryo+ avec atteinte rénale et 34 patients HCV cryo+ sans atteinte rénale	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques	Association forte entre HCV+ cryo+ et glomérulonéphrite et cryoglobuline de type II. Amélioration de la survie globale par rapport aux études antérieures de la littérature, probablement en lien avec l'amélioration de l'arsenal thérapeutique. Part croissante de la mortalité cardio-vasculaire.
Saadoun, 2013, (55), France	Traitement des formes sévères de CryoVas associée à un lymphome	Etude prospective multicentrique	7 patients consécutifs admis entre 2004 et 2010	Association Rituximab + Fludarabine + Cyclophosphamide	Réponse clinique (critère composite) et immunologique	Cette combinaison permet une bonne réponse durable, avec un bon profil de tolérance.
Saadoun, 2009, (56), France	Profil clinique des patients avec cryofibrinogène	Etude rétrospective monocentrique	515 patients avec cryofibrinogène dont 455 avec cryoglobuline	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Les cryofibrinogénémies essentielles représentent 12% des cas. Les événements thrombotiques sont fréquents. Un défaut de fibrinolyse pourrait entraîner une accumulation de

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						cryofibrinogène et une obstruction des artères de petit et de moyen calibre.
Saadoun, 2021, (57), France	Traitement des formes réfractaires de CryoVas par l'association Rituximab-Belimumab	Etude rétrospective multicentrique	4 patients réfractaire ou rechutant après Rituximab seul	Rituximab + Belimumab	Réponse clinique et immunologique	Réponse clinique rapide chez les 4 patients.
Saadoun, 2011, (58), France	Réponse clinique et cellulaire T à des petites doses d'interleukine 2 chez des patients HCV CryoVas	Etude prospective en ouvert, phase 1 - 2a	10 patients HCV CryoVas réfractaires au traitement antiviral direct +/- Rituximab	Interleukine 2 pendant 5 jours	Réponse clinique et sur les cellules T régulatrices + tolérance	Aucun effet secondaire rapporté. Amélioration clinique et de la réponse Treg.
Saadoun, 2006, (59), France	Description clinique des patients HCV-CryoVas	Etude rétrospective monocentrique	1434 patients CryVas admis entre 1989 et 2003 dont 133 HCV-	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Ces patients semblent avoir un pronostic péjoratif comparé aux patients HCV+ CryoVas avec 4 fois plus de risque de développer une lymphoprolifération B.
Sène, 2009, (60), France	Description clinique de patients HCV CryoVas ayant présenté une	Etude rétrospective monocentrique	6 patients	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques + analyse in vitro	Chez les patients HCV CryoVac, le rituximab peut former un complexe avec les IgMκ du FR entraînant une cryoprécipitation responsable

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	réaction sévère au rituximab et analyse in vitro des mécanismes immunologiques					de réactions systémiques sévères. Le rituximab doit donc être administré avec un schéma en 4 injections quotidiennes chez les patients avec un taux élevé de cryoglobuline.
Sidana, 2017, (61), USA	Description des patients avec cryoglobulinémie de type I	Etude rétrospective monocentrique	102 patients admis entre 1990 et 2015	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	La majorité des patients présentent une hémopathie sous-jacente. Le traitement de la lymphoprolifération permet l'amélioration clinique et la disparition de la cryoglobuline dans la majorité des cas.
Sise, 2016, (62), USA	Efficacité des anti-viraux directs au cours des HCV CryoVas	Etude rétrospective monocentrique	12 patients admis entre 2013 et 2014 et cohorte historique < 2013	Traitement par anti-viraux directs (traitement par interféron pour la cohorte historique)	Efficacité clinique, biologique et tolérance	La réponse virale de ces patients est meilleure que celle de la cohorte historique, avec un meilleur profil de tolérance.
Taieb, 2010, (63), France	Corrélations anatomocliniques des neuropathies périphériques cryoglobulinémiques secondaires à l'hépatite C.	Etude rétrospective monocentrique	22 patients admis entre 1992 et 2007	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Chez un patient porteur d'une hépatite C avec cryoglobulinémie, le profil des neuropathies associées à une vascularite de petit calibre sur la biopsie nerveuse se place entre les formes sévères de multinévrites avec vascularite

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						de moyen calibre et les formes modérées de polyneuropathies associées à un infiltrat lymphocytaire périvasculaire. Le degré de sévérité dépend du type d'inflammation et du diamètre du vaisseau concerné par le processus inflammatoire.
Terrier, 2010, (64), France	Tolérance et efficacité du rituximab chez les patients HCV- CryoVas	Etude de registre	23 patients	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	Bonne efficacité du rituximab avec un net effet épargneur de corticoïdes. Survenue d'infections sévères chez les sujets âgés avec insuffisance rénale et fortes doses de corticoïdes.
Terrier, 2013, (65), France	Facteurs pronostiques de survie chez les patients HCV- CryoVas	Etude rétrospective multicentrique	242 patients	Etude observationnelle	Facteurs de risque de mortalité et causes des décès	Les infections sévères sont la première cause de mortalité. Les facteurs de risque de mortalité sont : un âge > 65 ans, une atteinte pulmonaire, une atteinte digestive et une insuffisance rénale. Détermination d'un score pronostique.
Terrier, 2014, (66), France	Détermination d'une signature biologique de lymphoprolifération B chez des	Etude rétrospective monocentrique	155 patients HCV+ admis entre 2004 et 2010	Etude observationnelle	Dosage de 8 biomarqueurs	Une signature biologique incluant les dosages de sCD27, sIL-2R α , gammaglobulines et C4 permet d'identifier les patients

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	patients HCV CryoVas					HCV avec une lymphoprolifération B.
Terrier, 2013, (67), France	Atteinte cardiaque chez les patients HCV CryoVas	Etude rétrospective monocentrique	165 patients admis entre 1993 et 2010	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	L'atteinte cardiaque est rare au cours de l'HCV CryoVas. Elle est associée à une lymphoprolifération B et des manifestations sévères mettant en jeu le pronostic vital. La survie de ces patients est moins bonne.
Terrier, 2013, (68), France	Description des patients avec cryoglobulinémie de type I	Etude rétrospective multicentrique	64 patients admis entre 1995 et 2010	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques	La CryoVas de type I est caractérisée par une atteinte cutanée sévère et un taux élevé de cryoglobulinémie, avec une fréquence faible d'atteinte rénale.
Terrier, 2012, (69), France	Prise en charge des patients HCV- CryoVas	Etude de registre	242 patients	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, biologiques et prise en charge thérapeutique	La meilleure efficacité thérapeutique est obtenue par l'association corticothérapie et rituximab. Cette combinaison est associée à des infections sévères, en particulier quand la dose de corticoïdes est forte.
Terrier, 2014, (70), France	Facteurs prédictifs de rechute chez les patients HCV- CryoVas	Etude de registre	145 patients ayant présenté au moins une rechute	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, biologiques et prise en charge thérapeutique	Les facteurs prédictifs de rechute sont un purpura, une atteinte articulaire et des nécroses cutanées. L'absence de réponse immunologique complète est associée à des rechutes précoces.

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Terrier, 2014, (71), France	Expression des protéines 1-5 du FCRL sur les LyB des patients HCV CryoVas	Etude prospective monocentrique	15 patients HCV CryoVas et 20 contrôles HCV+ Cryo-	Etude observationnelle	Expression des protéines 1-5 du FCRL sur les LyB (cytométrie de flux)	La protéine 5 du FCRL semble une cible thérapeutique prometteuse au cours de la cryoVas.
Terrier, 2010, (72), France	Signification pronostique de l'atteinte digestive au cours de l' HCV CryoVas	Etude rétrospective monocentrique	163 patients HCV CryoVas admis entre 1993 et 2009 (12 avec atteinte digestive et 151 sans atteinte digestive)	Etude observationnelle	Réponse clinique et survie	L'atteinte digestive au cours de l'HCV CryoVas est associée avec un début aigu et une mise en jeu du pronostic vital mais pas avec une diminution de la survie.
Terrier, 2011, (73), France	Facteurs pronostiques cliniques, biologiques et thérapeutiques au cours de l'HCV CryoVas, à l'ère des anti-viraux	Etude prospective monocentrique	151 patients HCV CryoVas admis entre 1993 et 2009	Etude observationnelle	Réponse clinique et survie	Au moment du diagnostic de l'HCV CryoVas, une fibrose hépatique et la sévérité de la vascularite sont les principaux facteurs pronostiques. L'utilisation des anti-viraux est associée à un bon pronostic alors que l'utilisation d'immunosuppresseurs a un impact négatif sur le pronostic.

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Terrier, 2011, (74), France	Description de la vascularite HCV sans cryoglobulinémie en comparaison avec l'HCV CryoVas	Etude rétrospective monocentrique	20 patients HCV Vas+ Cryo- (4 patients contrôles HCV CryoVas pour chaque cas)	Etude observationnelle	Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, virologiques et histologiques	Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, virologiques et histologiques sont comparables dans les 2 populations. La prise en charge des patients HCV Vas+ Cryo- doit être semblable à celle des patients HCV CryoVas.

Bibliographie

1. Alric L, Besson C, Lapidus N, Jeannel J, Michot J-M, Cacoub P, et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162965.
2. Alric L, Plaisier E, Thébault S, Péron J-M, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis*. avr 2004;43(4):617-23.
3. Boleto G, Ghillani-Dalbin P, Musset L, Biard L, Mulier G, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum*. août 2020;50(4):695-700.
4. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño M-C, Rodriguez-Tajes S, Sánchez-Tapias JM, et al. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure. *Gastroenterology*. août 2018;155(2):311-315.e6.
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*. nov 1974;57(5):775-88.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum*. oct 1999;42(10):2204-12.
7. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. sept 2015;128(9):950-5.
8. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. nov 2018;67(11):2025-34.
9. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol*. oct 2016;65(1 Suppl):S82-94.

10. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 18 mars 2021;384(11):1038-52.
11. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonneuve T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. oct 2005;19 Suppl 3:S128-134.
12. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;17(3):518-26.
13. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol*. mars 2005;32(3):484-8.
14. Chang AD, Tachdjian R, Gallagher K, McCurdy DK, Lassman C, Stiehm ER, et al. Type III mixed cryoglobulinemia and antiphospholipid syndrome in a patient with partial DiGeorge syndrome. *Clin Dev Immunol*. déc 2006;13(2-4):261-4.
15. Charmot G, Reynaud R, Bergot J. CRYOGLOBULINAEMIA AND COLD AGGLUTININS IN PAINFUL CRISES OF SICKLE-CELL ANAEMIA. *Lancet*. 14 sept 1963;2(7307):540.
16. Chou H-F, Wu Y-H, Ho C-S, Kao Y-H. Clinical study of children with cryofibrinogenemia: a retrospective study from a single center. *Pediatr Rheumatol Online J*. 24 avr 2018;16(1):31.
17. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol*. juill 1991;25(1 Pt 1):21-7.
18. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois A-C, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. juin 2017;152(8):2052-2062.e2.

19. Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: how to handle. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2017;29(4):343-7.
20. Desbois AC, Biard L, Sène D, Brocheriou I, Rouvier P, Lioger B, et al. Rituximab-associated Vasculitis Flare: Incidence, Predictors, and Outcome. *J Rheumatol.* 1 juin 2020;47(6):896-902.
21. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis.* avr 2013;61(4):623-37.
22. Fermand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 21 nov 2013;122(22):3583-90.
23. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* nov 2011;11(1):48-55.
24. Garcia-Fuentes M, Chantler C, Williams DG. Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J.* 16 juill 1977;2(6080):163-5.
25. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2005;76(10):1410-4.
26. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst.* mars 2002;7(1):59-64.
27. Giménez-Roca C, Iglesias E, Vicente MA, Bou R, Calzada-Hernández J, Prat C, et al. Pediatric cryoglobulinemic vasculitis successfully managed with rituximab. *Dermatol Ther.* mars 2017;30(2).

28. Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol.* mars 2015;168(5):671-8.
29. Harel S, Talbot A. [Cryoglobulinemia for use]. *Rev Prat.* déc 2018;68(10):1107-12.
30. Hsu J-L, Liao M-F, Hsu H-C, Weng Y-C, Lo A-L, Chang K-H, et al. A prospective, observational study of patients with uncommon distal symmetric painful small-fiber neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183948.
31. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* févr 2006;69(3):436-9.
32. Karras A. [Renal involvement of cryoglobulinemia]. *Nephrol Ther.* avr 2018;14(2):118-26.
33. Kiran O, Berkel AI, Say B. Cryoglobulinemia in thalassemia major: a preliminary report. *Turk J Pediatr.* oct 1972;14(4):135-40.
34. Kone-Paut I, Uring-Lambert B, Berbis P, Goldstein MM, Palix C, Bernard D, et al. [Cold urticaria, cutaneous vasculitis and C4B homozygote deficiency. Apropos of 2 cases with a familial study]. *Arch Fr Pediatr.* avr 1992;49 Suppl 1:245-8.
35. Landau D-A, Rosenzweig M, Saadoun D, Trébeden-Negre H, Klatzmann D, Cacoub P. Correlation of clinical and virologic responses to antiviral treatment and regulatory T cell evolution in patients with hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2897-907.
36. Landau D-A, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol.* mars 2010;37(3):615-21.
37. Laugel V, Goetz J, Wolff S, Beladdale J, Sibilia J, Messer J. Neonatal management of symptomatic transplacental cryoglobulinaemia. *Acta Paediatr.* avr 2004;93(4):556-8.

38. 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.* févr 2013;46(1):59-64.
39. Magy L, Richard L, Vallat J-M. [Usefulness of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy]. *Presse Med.* juin 2012;41(6 Pt 1):575-9.
40. 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).* nov 2009;88(6):341-8.
41. Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, et al. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 mai 2018;5:CD011403.
42. 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.* juin 2014;13(6):609-14.
43. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 19 janv 2017;129(3):289-98.
44. Nester CM, Benner EJ, Latour M, Nickeleit V, Hamrick H, Primack W. Cryoglobulinemia and glomerular rhomboid inclusions in a child with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* mai 2009;53(5):866-70.
45. Paradis C, Cadieux-Dion M, Meloche C, Gravel M, Paradis J, Des Roches A, et al. TREX-1-Related Disease Associated with the Presence of Cryofibrinogenemia. *J Clin Immunol.* janv 2019;39(1):118-25.
46. Petty GW, Duffy J, Houston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc.* juill 1996;71(7):671-8.

47. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2014;53(12):2209-13.
48. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 28 janv 2012;379(9813):348-60.
49. Rao AG. Cryoglobulinemia in a child. *Indian J Dermatol*. oct 2010;55(4):381-3.
50. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez M-E, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2013;92(5):273-84.
51. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. janv 2007;49(1):69-82.
52. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2 août 2018;4(1):11.
53. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Solfietti L, Fenoglio R, Menegatti E, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*. 20 juin 2017;8(25):41764-77.
54. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)*. août 2007;46(8):1234-42.
55. Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, Karras A, Choquet S, Jégo P, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. avr 2013;65(4):643-7.

56. Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Delluc A, Cacoub P. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med.* déc 2009;122(12):1128-35.
57. Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *J Autoimmun.* janv 2021;116:102577.
58. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med.* 1 déc 2011;365(22):2067-77.
59. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette J-C, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 23 oct 2006;166(19):2101-8.
60. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* déc 2009;60(12):3848-55.
61. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* juill 2017;92(7):668-73.
62. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* févr 2016;63(2):408-17.
63. Taieb G, Maisonobe T, Musset L, Cacoub P, Léger J-M, Bouche P. [Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases]. *Rev Neurol (Paris).* mai 2010;166(5):509-14.
64. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French

Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. déc 2010;62(12):1787-95.

65. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis*. mars 2013;72(3):374-80.
66. Terrier B, Chaara W, Dufat L, Geri G, Rosenzweig M, Musset L, et al. Serum biomarker signature identifies patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma associated with cryoglobulinemia vasculitis in chronic HCV infection. *Autoimmun Rev*. mars 2014;13(3):319-26.
67. Terrier B, Karras A, Cluzel P, Collet J-P, Sène D, Saadoun D, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol*. 15 janv 2013;111(2):265-72.
68. Terrier B, Karras A, Kahn J-E, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. mars 2013;92(2):61-8.
69. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 21 juin 2012;119(25):5996-6004.
70. Terrier B, Marie I, Lacraz A, Belenotti P, Bonnet F, Chiche L, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun*. déc 2015;65:74-81.
71. 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*. juin 2014;13(6):630-4.
72. Terrier B, Nagata S, Ise T, Rosenzweig M, Pastan I, Klatzmann D, et al. CD21(-/low) marginal zone B cells highly express Fc receptor-like 5 protein and are killed by anti-Fc receptor-like 5 immunotoxins in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. févr 2014;66(2):433-43.

73. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut*. déc 2010;59(12):1709-15.

74. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. juin 2011;63(6):1748-57.

75. Terrier B, Sène D, Dechartres A, Saadoun D, Ortonne N, Rouvier P, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol*. janv 2011;38(1):104-10.

76. Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A. Cryoglobulinemic neuropathy: ultrastructural study of the nerve capillaries. *Acta Neuropathol Suppl*. 1981;7:252-4.

77. Vital C, Deminière C, Lagueny A, Bergouignan FX, Pellegrin JL, Doutre MS, et al. Peripheral neuropathy with essential mixed cryoglobulinemia: biopsies from 5 cases. *Acta Neuropathol*. 1988;75(6):605-10.

78. Zaidan M, Plasse F, Rabant M, Javaugue V, Knebelmann B, Alyanakian M-A, et al. [Renal involvement during type 1 cryoglobulinemia]. *Nephrol Ther*. avr 2016;12 Suppl 1:S71-81.

79. Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.