

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Cryoglobulinémies

Juillet 2021

**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**

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Évaluation initiale.....	3
2. Prise en charge thérapeutique	4
3. Traitement des cryoglobulinémies.....	4
4. Le suivi.....	5
5. Informations utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Cryoglobulinémies », disponible sur le site www.has-sante.fr.

Les cryoglobulinémies sont un groupe hétérogène de maladies systémiques, inflammatoires et/ou thrombotiques, définies par la présence dans le sérum du patient d'immunoglobulines particulières par leur propriété à précipiter in vitro à une température inférieure à 37°C. La présence de cette cryoglobulinémie entraîne, par des mécanismes soit pro-thrombogènes, soit inflammatoires, l'oblitération partielle ou complète des vaisseaux sanguins de moyen ou petit calibre (artères, artérioles, capillaires, veinules) à l'origine des manifestations cliniques de la maladie.

Les maladies traitées dans ce PNDS, qui entrent dans le grand cadre des vascularites systémiques des petits vaisseaux, sont :

- Les cryoglobulinémies monoclonales pures (type I) caractérisées par une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), à l'origine de phénomènes micro-thrombotiques, toujours associées à une hémopathie lymphoïde B ;
- Les cryoglobulinémies mixtes (type II ou type III) à l'origine de véritables vascularites inflammatoires systémiques, conséquences du dépôt de cette cryoglobuline à activité auto-anticorps dans la paroi des vaisseaux. Ces cryoglobulinémies mixtes sont associées à une infection chronique (surtout virus de l'hépatite C), ainsi qu'aux maladies auto-immunes (surtout lupus et Gougerot-Sjögren), et à des hémopathies lymphoïdes B.

1. Évaluation initiale

Du fait de leur hétérogénéité et de la multiplicité des atteintes d'organe, l'évaluation initiale est volontiers multidisciplinaire, adaptée à chaque profil de patients et aux atteintes de la maladie, coordonnée par un médecin hospitalier expert dans le domaine de ce type de vascularite.

Elle peut être réalisée par :

- Les médecins des Centres de Référence et/ou Centres de Compétence labélisés des filières de santé maladies rares FAI²R, MARIH ou ORKID.
- Les spécialistes d'organe, en fonction des différentes atteintes cliniques.
- Le médecin généraliste dont le rôle est important dans la détection des premiers signes évocateurs de la maladie, dans la recherche d'une pathologie sous-jacente causale, ainsi que dans le suivi thérapeutique et l'accompagnement du patient.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont :

- D'identifier les signes cliniques qui doivent faire évoquer le diagnostic de cryoglobulinémie ;
- Confirmer ce diagnostic par les prélèvements sanguins ou tissulaires ;
- Préciser le type de la cryoglobulinémie (I, II ou III)
- Ecarter les diagnostics différentiels ;
- Identifier la cause sous-jacente ;
- Préciser les premiers éléments de gravité de la maladie pour établir un premier pronostic ;
- Avoir toutes les informations nécessaires (type d'atteintes d'organe, sévérité des atteintes d'organe, pathologie causale, contre-indication...) guidant le choix des traitements à prescrire.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association plus ou moins complète d'anomalies cliniques et/ou biologiques, notamment atteintes cutanées (purpura vasculaire, acrosyndrome vasculaire, livedo pathologique voire nécrose cutanée), articulaires (arthralgies plus qu'arthrites), neurologiques (neuropathie périphérique distale sensitive, voire sensitivo-motrice), rénales (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie microscopique), voire plus rarement digestives, cardiaques, neurologiques centrales ou pulmonaires. Lors des poussées, il y a souvent des signes généraux non spécifiques tels que asthénie intense, fièvre modérée, amaigrissement. Certaines anomalies biologiques, dans un contexte clinique, sont également évocatrices telles que la présence d'une immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal), d'un facteur rhumatoïde, d'une fraction C4 basse du complément.

L'affirmation du diagnostic passe par la mise en évidence de la présence dans le sérum des patients d'une cryoglobulinémie et de son typage immunologique qui guidera l'enquête étiologique. Cette recherche de cryoglobulinémie, cruciale pour affirmer le diagnostic, nécessitera souvent l'implication d'un laboratoire spécialisé du fait de certaines particularités pré-analytiques et analytiques.

Le diagnostic de certitude est posé en coopération avec un Centre de Référence ou un Centre de Compétence Maladies Rares, FAI²R ou MARIH ou ORKID.

La gravité potentielle des atteintes viscérales justifie leur recherche systématique par un interrogatoire ciblé, un examen clinique complet et des explorations complémentaires dirigées, parfois en l'absence de symptôme évocateur. Tous ces éléments sont cruciaux pour apprécier la gravité et décider d'une stratégie thérapeutique adaptée.

2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des cryoglobulinémies est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un Centre de Référence ou un Centre de Compétence et avec les différents spécialistes d'organe, ainsi que les équipes paramédicales impliquées dans la prise en charge du patient.

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- D'obtenir la rémission des atteintes de la vascularite cryoglobulinémique ;
- De diminuer le risque de rechute ;
- De limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- Dans certains cas, d'aboutir à une guérison complète et définitive ;
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liées aux traitements ;
- D'améliorer la qualité de vie ;
- De maintenir l'insertion socio-professionnelle en permettant un retour rapide à une vie sociale ou socio-professionnelle.
- L'information et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de cette prise en charge.

3. Traitement des cryoglobulinémies

Les stratégies thérapeutiques sont adaptées en fonction de plusieurs paramètres :

- Type de la cryoglobulinémie : monoclonale pure (type I) versus mixtes (type II ou type III) ;
- De l'extension de la maladie, notamment du nombre et du type d'organes touchés ;

- De la pathologie sous-jacente causale ou associée à la cryoglobulinémie (infection notamment par le virus de l'hépatite C, hémopathie lymphoïde B, maladie auto-immune...);

Dans les cryoglobulinémies monoclonales pures de type I, les stratégies thérapeutiques utilisent des combinaisons variables incluant une corticothérapie, des traitements immunosuppresseurs, des échanges plasmatiques, voire une chimiothérapie.

Dans les cryoglobulinémies mixtes, en cas d'infection par le virus de l'hépatite C, les traitements antiviraux à action directe sont extrêmement efficaces ; ils peuvent être associés, en cas de forme sévère, à des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, des échanges plasmatiques, rarement des corticoïdes.

Dans les cryoglobulinémies mixtes non liées au virus de l'hépatite C, le traitement est généralement adapté à la pathologie causale, notamment lupus, Gougerot-Sjögren ou hémopathie B.

D'autres traitements sont associés, en fonction du type d'atteinte d'organe et de l'évolution :

- Des traitements préventifs de certaines complications : ostéoporose cortico-induite, infection (agenda des vaccinations), pathologies cardiovasculaires, séances d'épuration extra-rénale,
- Traitement de l'hypertension artérielle, correction de la surcharge hydrosodée.
- Soins cutanés des nécroses et ulcérations...

4. Le suivi

Des consultations et examens paracliniques doivent être programmés régulièrement qui incluront notamment :

- Un interrogatoire et un examen clinique complet orientés vers l'apparition de symptômes ou signes de poussée de la maladie ;
- Biologiquement, un contrôle du taux de la cryoglobulinémie et de la fraction C4 du complément, du syndrome inflammatoire biologique, de la fonction rénale, de la protéinurie et de l'évolution de l'immunoglobuline monoclonale (pic monoclonal) (en cas de présence initiale).
- La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la maladie :
 - Dans les formes graves, les patients sont revus de façon mensuelle au début, puis tous les 3 à 6 mois, et une fois par semestre dès que la rémission est obtenue.
 - Dans les formes plus quiescentes, une consultation annuelle est souhaitable.
 - Une évaluation spécialisée est souhaitable à chaque modification de traitement ou en cas de poussée évolutive de la maladie.

5. Informations utiles

PNDS complet disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr> rubrique ALD.

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (FAI²R), www.fai2r.org

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares,

www.fai2r.org

Orphanet, www.orpha.net

Filière MARIH – Filière de santé des maladie rares en Immuno-hématologie, contact@marih.fr

Filière ORKID – Filière de santé des maladies rénales rares, Home - Orkid (filiereorkid.com)

Informations destinées aux patients

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares,

www.fai2r.org

FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr

Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>

Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>

Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30

AFVD Association Francophone pour Vaincre les douleurs, www.association-afvd.com