

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année Universitaire : 2019/2020

N° : 64

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

DES de Médecine Générale

PAR

Monsieur Nils AUBERTIN

Né le 8 Juillet 1991 à Saint-Germain-en-Laye (78)

**Étude rétrospective monocentrique des cryoglobulinémies au centre hospitalier de Colmar
et évaluation du retentissement pour le clinicien d'une modification du seuil de positivité
biologique du dosage de la cryoglobuline**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Thomas Vogel

Directeurs de thèse : Monsieur le Docteur Maxime BACH BUNNER

et Monsieur le Docteur Bastien BOULDOIRES

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPPERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique// HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI-Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

- ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENZT Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Dédicaces et remerciements

Au Professeur Thomas VOGEL,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Le stage d'internat que j'ai effectué au sein de votre service de soins de suite et réadaptation m'a donné le goût de la gériatrie.

Au Professeur George KALTENBACH,

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. C'est toujours un plaisir de revenir à la ROBERTSAU pour suivre les séances de DESC de gériatrie que vous dirigez.

Au Professeur Emmanuel ANDRES,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Votre présence m'honore.

Au Docteur Maxime BACH-BUNNER et au Docteur Bastien BOULDOIRES,

Merci infiniment de m'avoir dirigé pour l'élaboration cette thèse. Vous m'avez beaucoup appris tant sur le plan médical que sur le plan de la rigueur scientifique !

Au Docteur Gilles BLAISON et aux autres médecins de l'équipe de médecine interne de l'hôpital Pasteur de Colmar, je tenais à vous remercier pour l'excellent dernier semestre d'internat que j'ai passé à vos côtés.

A tous les médecins qui m'ont formé pendant ces trois années d'internat (Docteur Yann GROC, Docteur Edith ALAM-NDOUL, Docteur Charles GILLIOT, Docteur Anne-Cécile RAMEAU, Docteur Catherine JEHL, Docteur Jean-Marc GARI, Docteur Pierre GANIER, Docteur Didier WINGERT).

Au Docteur Stéphane CARNEIN et à l'ensemble de l'équipe médicale du Centre départemental de repos et de soins de Colmar (Docteur Michel DI MEO, Docteur Yasmina DEVOT-BENHATCHI, Docteur Stavros SOKOLAKIS, Docteur Laure SCHMITT et Stanislas LATOCH (bientôt thésé également !)).

Au Docteur MAHÉ, chef de service de dermatologie de l'hôpital Pasteur de Colmar, et au service d'anatomopathologie de l'hôpital de Colmar, merci pour vos précieuses photos permettant d'illustrer mon propos sur la cryoglobulinémie.

Au Docteur PARENT, qui est à l'origine de la problématique dont traite cette thèse, et au service de biochimie de l'hôpital Pasteur de Colmar pour avoir pris le temps de me faire visiter le laboratoire.

A la team des internes de premier semestre d'internat à Mulhouse, avec qui je suis resté proche tout au long de l'internat : Arnaud BERNHARD, Sébastien BLANCHARD, Mélanie DELLA, Marine FALQUET, Florie HURSTEL, Johanna LAPLACE, Flavie MAITREPIERRE, Gaëlle MARZOLF, Chris MINELLA, Guillemette POYET, Arthur REGNAULT, Daniel SAFAR, Elodie SCHAFFHAUSER, Nicolas SONNTAG, Solveig SONNTAG, Guillaume TROTOBAS, Rosalie ZINS et tous ceux que j'oublie ...

A Paul AIT GHEZALA pour ce très bon semestre en gériatrie à la ROBERTSAU et ses précieux conseils immobiliers !

A mes co-internes du dernier semestre (Jean-Baptiste COLIN, Davide CORTESE, Cécile WEISS),
grâce à qui les journées de stage étaient plus belles !

A Pierre-Antoine LEISNER et Stanislas LATOCH qui m'accompagnent pour la réalisation du
DESC de gériatrie.

A mes amis parisiens, et particulièrement Albert et Laure VERNIER.

A Kénan JOUIN, mon colocataire lors de mon ERASMUS à Vienne, que j'ai eu le plaisir de
retrouver à Paris et, puis à Strasbourg.

A mes amis d'ERASMUS (Marta, Adam et Dominika).

A mes grands-parents (Berit et Paul AUBERTIN, Jacqueline et Bertrand DE REBOUL,)

A mes parents Philippine et François AUBERTIN,

A ma sœur Marie-Liesse, à mon frère Gustave, et à Karin AUBERTIN,

A tous, je dédie cette thèse.

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	23
1.1	Définition de la cryoglobulinémie	23
1.1.1	Propriété biochimique	23
1.1.2	Epidémiologie	24
1.1.3	Les différentes classes de cryoglobulinémie	26
1.2	Étiologie des cryoglobulinémies	30
1.2.1	Étiologie associée aux cryoglobulinémies de type 1	31
1.2.2	Étiologie associée aux cryoglobulinémies de type mixte	31
1.3	Manifestations cliniques biologiques et anatomopathologiques de la CG	33
1.3.1	Manifestations cliniques.....	33
1.3.2	Manifestations biologiques	39
1.3.3	Anatomopathologie.....	41
1.4	Traitement des cryoglobulinémies	43
1.5	Pronostic en termes de morbi-mortalité de la cryoglobulinémie	45
1.6	Justification et objectifs de l'étude	46
2	<i>Patients et Méthode</i>	47
2.1	Données recueillies	47
2.2	Analyses statistiques	50
3	<i>Résultats</i>	51
3.1	Résultat de l'objectif de description de la cohorte de patients avec une CG positive.	51
3.1.1	Étiologie.....	55
3.1.2	Signes cliniques.....	58

3.1.3	Résultats biologiques.....	61
3.1.4	Résultats histologiques.....	65
3.1.5	Antécédents principaux.....	66
3.1.6	Lieux et motifs de consultation	69
3.2	Résultat du second objectif : comparaison entre le groupe cryoglobulinémie cliniquement symptomatique et le groupe cryoglobulinémie asymptomatique.....	70
3.2.1	Étiologie.....	73
3.2.2	Signes cliniques.....	77
3.2.3	Résultats biologiques.....	79
3.2.4	Résultats histologiques.....	82
3.2.5	Antécédents principaux.....	83
3.2.6	Lieux et motifs de consultation / hospitalisation	86
3.3	Évaluation des implications cliniques d'une modification de la valeur seuil de rendu positif de cryoglobulinémie	87
4	<i>Discussion</i>	89
5	<i>Conclusion</i>.....	109
6	<i>Bibliographie</i>.....	110
7	<i>Annexes</i>.....	114

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Prévalence de la CG parmi les patients atteints d'infection chronique au VHC.....	25
Figure 2 : Classification des trois types de CG	26
Figure 3 : Lésions de purpura vasculaire.....	34
Figure 4 : Nécroses digitales.....	35
Figure 5 : Ulcération cutanée sur une lésion purpurique.....	36
Figure 6 : Vascularite leucocytoclastique sur biopsie cutanée.....	42
Figure 7 : Stratégie thérapeutique des manifestations cliniques liées à la CG de type mixte	44
Figure 8 : Diagramme des flux.....	51
Figure 9 : Répartition des différents types de CG dans notre cohorte.....	54
Figure 10 : Répartition des âges au diagnostic en fonction des types de CG.....	54
Figure 11 : Répartition des types d'immunoglobulines en fonction du type de CG dans notre cohorte.....	61
Figure 12 : Répartition des types d'immunoglobulines chez les 140 patients CG de type mixte.....	62
Figure 13 : Répartition en fréquence des types de CG en fonction de l'expression clinique.....	71
Figure 14 : Répartition des âges au diagnostic en fonction de l'expression clinique de la CG.....	71
Figure 15 : Étiologie la plus fréquente dans les groupe CG asymptomatique et CG symptomatique.....	74
Figure 16 : Répartition des types d'immunoglobulines en fonction de l'expression clinique de la CG.....	79
Figure 17 : Courbe ROC pour la corrélation entre le taux de CG et l'atteinte cliniques retenue liée à l'expression de la CG.....	87

Tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des différents types de CG	29
Tableau 2 : Différences de pathogénicité en fonction du type de CG	29
Tableau 3 : Pathologies les plus fréquemment associées à la production de CG	30
Tableau 4 : Principales atteintes cliniques d'organe liées à la CG	39
Tableau 5 : Caractéristiques et comparaison des patients selon le type de CG (CG type1 et mixte).....	53
Tableau 6 : Diagnostics étiologiques des CG, et comparaison selon le type de CG.....	56

Tableau 7 : Pathologies auto-immunes associées à une CG dans notre cohorte.....	56
Tableau 8 : Pathologies infectieuses associées à une CG dans notre cohorte.....	57
Tableau 9 : Pathologies hématologiques associées à une CG dans notre cohorte	57
Tableau 10 : Symptômes cliniques présents au diagnostic et comparaison selon le type de CG.....	59
Tableau 11 : Infections aiguës en fonction de la localisation anatomique dans notre cohorte.....	60
Tableau 12 : Données biologiques de la cohorte	64
Tableau 13 : Résultats anatomopathologiques des biopsies cutanées et rénales	66
Tableau 14 : Principaux antécédents médicaux et répartition selon le type de CG.....	68
Tableau 15 : Contexte de prise en charge médicale au moment de la demande de dosage de CG.....	69
Tableau 16 : Caractéristiques principales des patients CG asymptomatique et symptomatique.....	72
Tableau 17 : Diagnostics étiologiques des CG et comparaison selon le caractère symptomatique.....	74
Tableau 18 : Pathologies auto-immunes réparties selon le caractère symptomatique de la CG.....	75
Tableau 19 : Pathologies infectieuses réparties selon le caractère symptomatique de la CG.....	76
Tableau 20 : Symptômes cliniques présents au diagnostic selon le caractère symptomatique de la CG.....	78
Tableau 21 : Données biologiques de notre cohorte de patient selon le caractère symptomatique de CG.....	81
Tableau 22 : Résultats anatomopathologiques des biopsies cutanées et rénales.....	83
Tableau 23 : Principaux antécédents médicaux et répartition selon le caractère symptomatique de la CG.....	85
Tableau 24 : Contexte de prise en charge médicale au moment de la demande de dosage de CG.....	86
Tableau 25 : Impact en termes de sensibilité et de spécificité des valeurs seuils de CG retenues.....	88
Tableau 26 : Nombre de patients CG symptomatiques détectés en fonction du type de CG	89
Tableau 27 : Comparaison de l'étiologie de CG type 1 et mixte entre notre étude et l'étude de cohorte strasbourgeoise de Mohr et al.....	92
Tableau 28 : Comparaison des différentes atteintes cliniques pour les CG type 1 et de CG mixte entre notre étude et l'étude de cohorte strasbourgeoise de Mohr et al.....	95

Annexes :

Annexe 1 : Stratégie d'investigations devant une cryoglobulinémie	114
Annexe 2 : Exemple des différentes stratégies thérapeutiques dans le cas d'une vascularite cryoglobulinémique développée suite à une infection au VHC	115
Annexe 3 : Étapes de recherche de cryoglobulinémie	116

Liste des abréviations :

AAN	Anticorps anti-nucléaires
AC	Anticorps
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BOM	Biopsie ostéomédullaire
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CG	Cryoglobulinémie
CH	Centre hospitalier
CH 50	Complément hémolytique 50
CRP	Protéine C réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
E. COLI	Escherichia Coli
EBV	Epstein-Barr virus
ENA	Extractable nuclear antigens (antigènes nucléaires solubles)
EPS	Électrophorèse des protéines sériques
Fc	Fragment cristallisable
FR	Facteur Rhumatoïde
GN	Glomérulonéphrite
GNMP	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HCC	Hôpitaux civils de Colmar

HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IgA	Immunoglobulines de type A
IgG	Immunoglobulines de type G
IgM	Immunoglobulines de type M
LDH	Lactate déshydrogénase
MGUS	(Monoclonal gammopathy of undetermined significance) Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
OH chronique	exogénose chronique (consommation alcoolique supérieur ou égale à 50 g/J)
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
TDM TAP	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation

1 Introduction

1.1 Définition de la cryoglobulinémie

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines possédant des propriétés chimiques particulières, notamment la capacité de précipiter à froid. On peut les retrouver dans plusieurs contextes pathologiques où le système immunitaire est activé : néoplasique, infectieux et auto-immun. La cryoglobulinémie (CG) est responsable de divers symptômes mais peut être asymptomatique. La présence de CG n'est significative qu'en association avec des symptômes cliniques ou biologiques. Ce phénomène fut décrit pour la première fois par Wintrobe et Buell en 1933, qui rapportaient le cas d'un patient souffrant d'un myélome, dont le sérum « *donnait au froid un précipité inhabituel disparaissant avec son réchauffement* ». Les signes cliniques associaient des réactions au froid avec un syndrome de Raynaud, une acrocyanose des extrémités, des hémorragies gingivales et de la langue, des épistaxis et des thromboses rétiniennes. Le terme de « cryoglobuline », signifiant globulines précipitantes à froid, fut proposé en 1947 par Lerner et Watson ^{1 2}.

1.1.1 Propriété biochimique

In vitro, les cryoglobulines précipitent à une température inférieure à celle du sérum (qui est de 37°C), puis se redissolvent lorsque la température augmente ³. D'autres protéines ont également la capacité de précipiter à froid (par exemple le cryofibrinogène) ⁴ et de donner des symptômes cliniques et biologiques proches (cryoprécipités et agglutinines froides) ^{5 6}. Les cryoglobulines se distinguent par leur capacité à se redissoudre de manière réversible dans le sérum lorsque la température remonte, ce qui n'est pas le cas des autres cryoprotéines.

In vivo, le mécanisme exact de la cryoprécipitation n'est pas encore tout à fait compris ⁷. Il dépend de plusieurs paramètres physicochimiques tels que la température, le pH, la force ionique, la concentration en immunoglobulines et la charge électrique de l'immunoglobuline (qui est fonction des séquences d'acides aminés et des composants glucidiques qui la composent) ⁵. Les différents types de cryoglobulines ont ainsi une capacité plus ou moins grande à former des complexes immuns et à précipiter, ce qui explique les différences de tableaux cliniques et la possibilité d'existence de CG asymptomatiques ⁵.

Les mécanismes à l'origine de la pathogénicité sont triples ⁸ :

- Une stimulation chronique du système immunitaire ou une lymphoprolifération sont à l'origine d'une plus grande concentration sérique d'immunoglobulines, parmi lesquelles se trouvent produites des cryoglobulines
- Une formation accrue de complexes immuns composés de cryoglobulines
- Un défaut de clairance des cryoglobulines ou de leurs complexes immuns

1.1.2 Epidémiologie

La CG est une pathologie rare. Sa prévalence est probablement sous-estimée du fait de la variété de manifestations clinico-biologiques et de la variété des méthodes diagnostiques ⁸. On estime à 1/100 000 habitants la prévalence de l'atteinte cryoglobulinémique cliniquement significative. Les femmes sont deux à trois fois plus atteintes que les hommes. L'âge d'apparition est situé en moyenne entre 45 et 65 ans ⁸. Géographiquement, on remarque une plus forte expression en Europe du Sud qu'en Europe du Nord ou en Amérique du Nord ⁹. Cette distribution géographique est superposable à celle de la prévalence de l'infection au VHC ⁸ (figure 1).

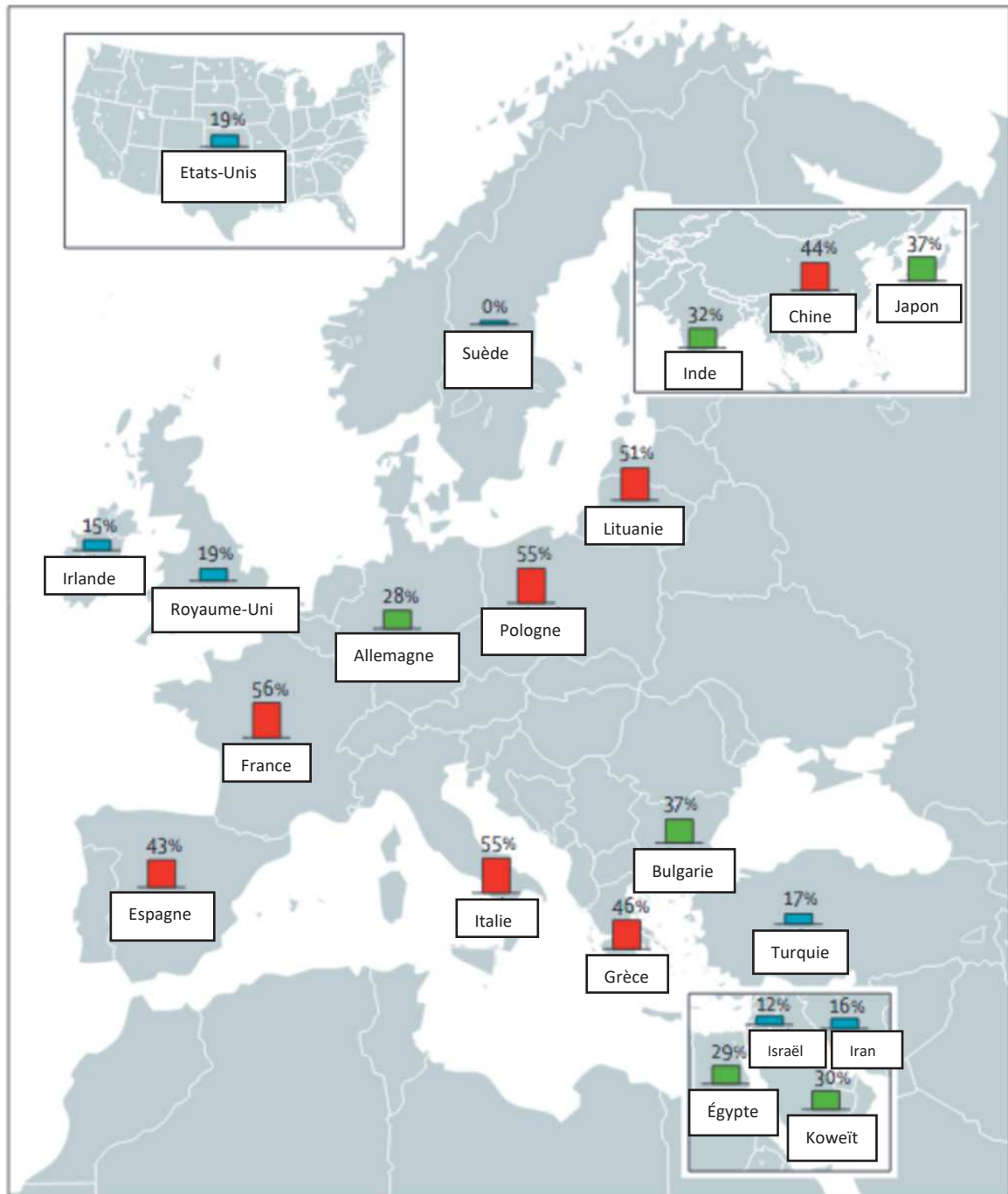


Figure 1 : Prévalence de la CG parmi les patients atteints d'infection chronique au VHC d'après M Ramos-Casals, J Stone, M Cid, X Bosch¹⁰. En rouge : > 40% ; en vert : 20-40% ; en bleu : < 20%

1.1.3 Les différentes classes de cryoglobulinémie

On classe les cryoglobulines en trois groupes, selon la composition immunochimique du cryoprécipité (figure 2) ^{3 11}:

- La CG de type 1, qui représente 10 à 15% des cas
- La CG mixte de type 2, qui représente 50 à 60% des cas
- La CG mixte de type 3, qui représente 30 à 40% des cas

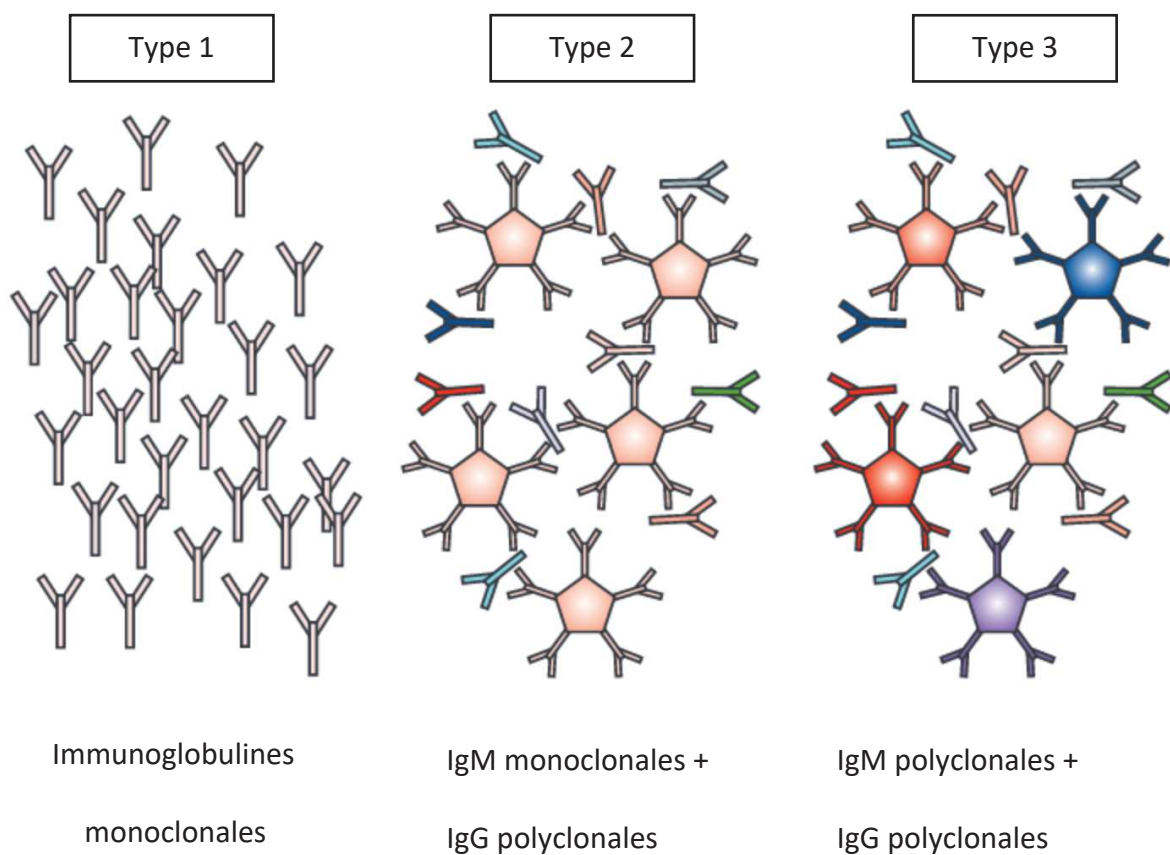


Figure 2 : Classification des trois types de CG d'après M Ramos-Casals, J Stone, M Cid, X Bosch ¹⁰

Cryoglobulinémie de type 1

Cette classe comprend les CG formées d'une immunoglobuline monoclonale pure, habituellement une IgM ou une IgG, possédant l'activité cryoprécipitante ^{5 11}. Celles-ci sont

produites dans le cadre de maladies hématologiques^{3 5 12}. Ces cryoglobulines ne possèdent pas d'activité facteur rhumatoïde¹³. La classe d'immunoglobuline produite permet d'orienter le diagnostic. Une CG formée d'une immunoglobuline monoclonale à IgG ou IgA évoquera une prolifération médullaire plasmocytaire orientant vers une gammopathie monoclonale à IgG ou IgA ou un myélome. Une CG formée d'une immunoglobuline monoclonale à IgM évoquera plutôt une prolifération lympho-plasmocytaire orientant vers une maladie de Waldenström ou une autre hémopathie^{5 14}.

Dans le cas de la CG de type 1, les manifestations cliniques pathologiques sont le reflet d'une obstruction mécanique des vaisseaux de petits calibres liés à une hyperviscosité sanguine. Les signes cliniques comportent une acrocyanose, un syndrome de Raynaud, des ulcérations cutanées, voir une nécrose ou une gangrène des extrémités digitales. Ces symptômes sont classiquement plus marqués à l'exposition au froid, puisque celui-ci déclenche la précipitation des cryoglobulines⁵. Dans la pratique, la présence d'une CG monoclonale est le plus souvent asymptomatique¹⁵. L'expression clinique de la CG peut être présente plusieurs mois ou années avant que ne soit posé un diagnostic étiologique clairement identifié⁵.

Cryoglobulinémie de type mixte

La CG de type mixte, qui regroupe les types 2 et 3, est à l'origine de la formation d'un cryoprécipité. C'est un complexe immun composé d'un mélange d'immunoglobulines polyclonales et éventuellement monoclonales appartenant aux classes IgM, IgG ou IgA¹².

Si ce cryoprécipité contient un mélange de formes poly- et monoclonales, on parle de CG mixte de type 2. Si le mélange d'immunoglobulines est purement polyclonal, la CG est dite mixte de type 3¹¹. Dans les faits, on observe le plus fréquemment une IgM monoclonale, ou polyclonale, associée à des IgG polyclonales. Cette liaison est rendue possible par l'activité

« Facteur Rhumatoïde » de l'immunoglobuline, qui se lie à la fraction Fc des IgG polyclonales, elles-mêmes liées à un antigène viral, bactérien ou à un auto-antigène ^{9 14}. Isolées ces immunoglobulines ne précipitent pas ⁵. La plupart des IgM possèdent des chaînes légères de type kappa ³. La CG mixte est liée au développement de pathologies néoplasiques, auto-immunes, ou infectieuses ¹². Il faut en priorité rechercher une infection au VHC, une connectivite (Lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren) ou une hémopathie ⁵, qui sont les pathologies les plus fréquemment associées. La CG mixte engendre une vascularite systémique à complexes immuns ⁵. Cette vascularite se développe suite aux dépôts de complexes immuns sur les parois des vaisseaux de petits et moyens calibres ¹⁶, activant la voie classique du complément ³. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte de la vascularite et les taux sériques de CG et de complément ³. Les symptômes cliniques engendrés par la CG de type mixte sont essentiellement le reflet de cette vascularite cryoglobulinémique. On distingue les CG de type mixte liées au VHC et celle non liées au VHC. Une CG de type mixte est présente chez 30 à 50% des porteurs d'hépatite C chronique, mais seuls 10 à 15% d'entre eux développent des symptômes cliniques ³. Dix à 30% des CG de type mixte sont sans lien avec une infection chronique au VHC ⁵. L'étiologie est variée : pathologies infectieuses aiguës ou chroniques (VHB, VIH, Parvovirus B19, CMV), maladies auto-immunes (Lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, Polyarthrite Rhumatoïde, Sclérodémie Systémique), et néoplasies (hémopathies) ^{5 12}. Une CG de type mixte est possible chez des sujets sains, on parle de CG mixte essentielle ou idiopathique ¹⁷. Elles représentent près de 15% des CG de type mixte ⁵, voire 25% des CG mixtes non-associées à une infection chronique au VHC ⁸. Cependant certains travaux soutiennent que la présence d'une CG mixte inférieure à 0,06 g/L chez des sujets asymptomatiques pourrait ne pas nécessairement relever d'une manifestation

pathologique, mais être simplement le fruit d'interactions moléculaires spécifiques⁴. Des taux minimes de CG de type 3 seraient ainsi présents chez près de la moitié des sujets sains¹⁸.

Le tableau 1 et 2 exposent les caractéristiques principales des différents types de CG.

Tableau 1: Caractéristiques des différents types de cryoglobulines selon R. Sargur, P. White and W. Egner⁴

	Composition	Concentration habituelle	Seuil thermique de précipitation/ Délais	Symptômes clinique
Type 1	Immunoglobuline monoclonale IgG, IgM, IgA, chaînes légères	5 – 20 g/L	>32°C/ Rapide (minutes/heures)	Syndrome de Raynaud, acrocyanose, gangrène périphérique, livedo reticularis
Type 2	IgM (monoclonale) à activité facteur rhumatoïde + IgG polyclonale	1 – 5 g/L	>23°C / heures-minutes	Vascularite cutanée, purpura, ulcères des jambes, néphropathies, neuropathies
Type 3	IgM (polyclonale) à activité facteur rhumatoïde + IgG polyclonale	0,06 – 1 g/L	Inférieur à 23°/ variable, peu symptomatique	Variable, souvent peu symptomatique

Tableau 2: Différences de pathogénicité en fonction du type de CG selon AC Desbois, P Cacoub, D Saadoun⁵

Type de cryoglobulinémie	Type 1	Mixte
Mécanisme : - Obstruction intra-capillaire - Vascularite cryoglobulinémique	Majoritaire Rare	Rare Majoritaire
Signes cliniques	Signes d'ischémie distale Symptômes déclenchés au froid	Purpura Arthralgies Atteinte rénale glomérulaire
Biologie : - Activité facteur rhumatoïde - Hypocomplémentémie (C4, CH50)	Rare Rare	Fréquente Fréquente
Type d'immunoglobuline monoclonale	IgM > IgG > IgA	IGM +++ (kappa > lambda)

1.2 Étiologie des cryoglobulinémies

Les pathologies responsables de la production de CG sont multiples et hétérogènes. L'étiologie est principalement néoplasique, infectieuse et auto-immune, ainsi que le rapporte le tableau

3. La stimulation chronique du système immunitaire, en lien avec ces situations conduit à l'émergence d'une population de lymphocytes B auto-réactifs producteurs de cryoglobulines

8.

Tableau 3: Pathologies les plus fréquemment associées à la production de cryoglobuline selon AC Desbois, P

Cacoub, D Saadoun ⁵

Hémopathies	maladie de Waldenström, myélome multiple, MGUS, lymphome B, leucémie lymphoïde chronique
Maladies systémiques et/ou auto-immunes	syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, purpura rhumatoïde, dermato-polymyosite, sclérodermie systémique, granulomatose avec polyangéite, péri-artérite noueuse, maladie de Behçet, sarcoïdose, thyroïdite auto-immune, cirrhose biliaires primitive, hépatite auto-immune, maladie cœliaque, pemphigus vulgaire
Maladies infectieuses :	
-Virales	VHC, VHB, EBV, VHA, VIH, adénovirus, parvovirus B19
-Bactériennes	endocardite subaiguë, syphilis, maladie de Lyme, brucellose, coxiella
-Parasitaires	paludisme, leishmaniose viscérale, toxoplasmose, schistosomiase, échinococcose
-Fongiques	coccidioïdomycose
Autres	glomérulonéphrite extra-capillaire, cancers du sein, du nasopharynx, de l'œsophage

1.2.1 Étiologie associée aux cryoglobulinémies de type 1

Elles sont associées à des hémopathies. On estime que 20 à 30% des patients atteints d'hémopathies présentent une CG de type 1¹⁸. Il peut s'agir de causes bénignes (gammopathie monoclonale) ou malignes (maladie de Waldenström, myélome multiple).

1.2.2 Étiologie associée aux cryoglobulinémies de type mixte

Les infections sont à l'origine d'une hyperactivation et d'une hyperprolifération des lymphocytes B, qui produisent une plus grande quantité d'immunoglobulines, dont peuvent émerger des cryoglobulines⁸. A l'occasion d'infections aiguës, virales (EBV, CMV ou VIH), ou bactériennes (endocardites) on peut détecter transitoirement la présence d'une CG chez des patients^{2 4 8}. La découverte du VHC en 1989 a permis de poser un diagnostic étiologique de CG pour de nombreux patients⁸. L'infection au VHC est la deuxième cause d'infection virale chronique au monde et on estime que 12 à 56% des patients infectés par le VHC présentent une CG, mais seuls 5 à 15% présentent une vascularite cryoglobulinémique responsable de symptômes cliniques¹⁹. Le développement d'une CG au cours d'une infection par le VHC, survient chez des patients avec un terrain génétique prédisposé²⁰. Le VHC possède un double tropisme hépatique et lymphocytaire. On observe une répllication dans les lymphocytes entraînant une stimulation chronique des lymphocytes B intra-hépatiques et circulants qui conduit à l'expansion oligoclonale ou monoclonale d'un profil de lymphocytes B producteur d'immunoglobulines à activité facteur rhumatoïde, cryoglobulinémique^{5 12}. Dans un premier temps des IgM polyclonales (CG de type 3) sont produites, puis des IgM oligoclonales et enfin une IgM monoclonale (CG de type 2)^{5 21}. Des complications hématologiques peuvent apparaître liées à cette monoclonalité. On rapporte également, dans une moindre mesure, l'apparition de carcinomes hépatocellulaires et des cancers de la thyroïde³. Lorsqu'un

traitement curateur de l'infection virale est introduit, la baisse du taux d'ARN VHC est associée à une baisse des taux de CG, d'IgM et d'activité facteur rhumatoïde. Concernant la réponse clinique, les lésions purpuriques disparaissent rapidement, les lésions rénales et neurologiques s'améliorent elles, plus lentement. Néanmoins, après traitement, une CG peut persister à plus long terme ⁴. L'infection au VHB est associée à 1,8% des cas de CG de type mixte ². Les pathologies auto-immunes les plus fréquemment retrouvées chez les patients présentant une CG mixte sont les connectivites, en premier lieu le syndrome de Gougerot-Sjögren et le Lupus érythémateux systémique ⁵. Parmi les autres pathologies, on peut citer la polyarthrite rhumatoïde ²², la vascularite à IgA (ex-purpura rhumatoïde), la dermatomyosite et la polymyosite, la sclérodermie systémique, la granulomatose avec polyangéite (ex-maladie de Wegener), la péri-artérite noueuse, la maladie de Behçet, la sarcoïdose, les thyroïdites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive, les hépatites auto-immunes, la maladie cœliaque, le pemphigus vulgaire ⁵. Les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren et d'une infection au VHC ont une prévalence de CG cinq fois plus importante que chez ceux atteints uniquement d'une infection par le VHC ⁸. Les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren ont plus d'atteintes cliniques extra-glandulaires lors d'une CG, un plus grand risque de développer un lymphome B et une mortalité augmentée ^{8 23}. Il existe d'ailleurs une corrélation entre la présence d'une CG, d'une IgM à activité facteur rhumatoïde, d'un taux sérique bas de complément C4, de manifestations extra-glandulaires et le risque de survenue d'un lymphome ⁸. Dix à 40% des patients atteints de lupus présentent une CG mixte, plutôt de type 3 ^{5 8 18}. Cinq à 10% des patients atteints de CG de type mixte présentent une hémopathie le plus fréquemment de bas grade ¹⁴.

1.3 Manifestations cliniques biologiques et anatomopathologiques de la CG

La présence de signes cliniques et biologiques évocateurs conduit à rechercher une CG. Les manifestations cliniques de la CG sont liées à deux phénomènes :

- atteinte ischémique par la formation de thrombus composés de cryoprécipités dans la lumière des vaisseaux de petits calibres (surtout dans la CG de type 1)
- la vascularite cryoglobulinémique (CG mixte).

1.3.1 Manifestations cliniques

Les signes cliniques sont variés et polymorphes. Les principales atteintes cliniques d'organes sont exposées dans le tableau 4. Une asthénie est présente dans près de 90% des cas ⁷. Le purpura vasculaire (figure 3) est le signe clinique le plus communément retrouvé ⁴. Celui-ci peut être déclenché par un évènement infectieux, la prise de certains médicaments, une station debout prolongée ou l'exercice physique ¹⁴. Le purpura vasculaire débute aux membres inférieurs, puis suivant l'orthostatisme, peut s'étendre jusqu'à l'abdomen ⁵. Son apparition peut être précédée de sensation de piqure ou de paresthésie ⁴. Il évolue par poussées successives ⁵, qui durent entre trois et dix jours ⁸. Les extravasations vasculaires à répétitions dues aux lésions purpuriques laissent une hyperpigmentation cutanée ³. L'examen clinique met en évidence un purpura infiltré, non prurigineux, d'aspect papulaire ou pétéchial ⁵. Il peut être nécrotique dans les CG de type 1 ⁵.



Figure 3 : Lésions de purpura vasculaire, issu de la photothèque du service de dermatologie de l'Hôpital Pasteur de Colmar, avec l'aimable autorisation du patient et du Dr Mahé.

Les atteintes cutanées sont les manifestations cliniques les plus fréquentes chez les patients atteints de CG de type 1 (69 à 86% des patients)¹⁴. Le livedo reticularis est un signe clinique de vascularite des vaisseaux de moyens calibres²⁰.

La nécrose cutanée est la résultante d'une atteinte ischémique secondaire à une obstruction des vaisseaux de petits calibres, elle est plus fréquente dans les CG de type 1⁸ (figure 4).



Figure 4 : Nécroses digitales, issu de la photothèque du service de dermatologie de l'Hôpital Pasteur de Colmar, avec l'aimable autorisation du patient et du Dr Mahé.

On retrouve également des réactions au froid avec notamment le phénomène de Raynaud (plus fréquent dans le type 1), qui touche les extrémités (doigts, lobes d'oreilles, nez), et les urticaires à froid (une éruption urticarienne systémique, déclenchée par l'exposition au froid)^{7 8}. Cette éruption ne s'accompagne pas de prurit et les plaques persistent au-delà de vingt-quatre heures. Elle peut être mise en évidence par le test du glaçon, qui consiste à appliquer un glaçon sur une surface cutanée pour observer l'apparition d'un urticaire au froid⁵.

Les vascularites s'expriment cliniquement par des ulcères cutanés (figure 5), présents dans 10% des cas de diagnostic de CG mixte ³.



Figure 5 : Ulcération cutanée sur une lésion purpurique, issu de la photothèque du service de dermatologie de l'Hôpital Pasteur de Colmar, avec l'aimable autorisation du patient et du Dr Mahé.

Des arthralgies sont décrites dans 80% des cas, avec des arthrites dans 10% des cas ⁷. Il s'agit d'atteintes articulaires bilatérales, symétriques, non déformantes, non destructives, et non migratrices, touchant principalement les grosses articulations, les mains et les genoux, moins fréquemment les coudes et les chevilles. Le rachis est habituellement épargné ⁵. Une atteinte hépatique est rapportée dans 70% des cas ⁷. L'atteinte rénale est présente chez environ un tiers des patients et majoritairement chez ceux atteints de CG de type 2 ^{7 8}. Un syndrome sec est présent dans près d'un tiers des cas au moment du diagnostic, sans qu'il n'y ait d'élément

biologique ou histopathologique en faveur d'un syndrome de Sjögren. Il est plus fréquemment associé au type 2 qu'au type 3^{3 7}. L'atteinte cardiaque est rare mais peut être à l'origine d'une mortalité importante⁵. Elle se révèle par un tableau d'insuffisance cardiaque sévère, conséquence d'une atteinte microvasculaire avec lésions vasculaires nécrosantes des artérioles coronaires, ou d'un infarctus du myocarde suite à l'atteinte des troncs coronaires⁵. Une péricardite aiguë, manifestation plus fréquente avec un meilleur pronostic, est possible⁵. L'atteinte du système nerveux périphérique est présente dans un tiers des cas⁷, et plus fréquemment dans les CG de type mixte (17 à 60%), que dans les CG de type 1. Seuls 20% des patients avec CG de type mixte ont une neuropathie périphérique cliniquement significative⁸. Les neuropathies périphériques sont des atteintes des nerfs périphériques engendrant des déficits sensitivo-moteurs ou des paresthésies. Elles sont secondaires à l'altération des vasa nervorum, lésés par la vascularite, et à une altération directe du nerf³. L'atteinte clinique correspond à une polyneuropathie sensitivomotrice distale prédominante aux membres inférieurs chez deux tiers des cas ou une mono-neuropathie multiple (épargnant habituellement les nerfs crâniens) chez un tiers des cas^{5 12}. L'atteinte du système nerveux central (vascularite cérébrale) est peu fréquente (moins de 5% des cas) et s'exprime par des déficits neurologiques aigus, une atteinte des nerfs crâniens, des accidents vasculaires cérébraux, des céphalées, des crises comitiales⁵. Les atteintes du tube digestif par les cryoglobulines sont rares (moins de 5% des cas) et peuvent se manifester par des douleurs abdominales intenses en lien avec une perforation et/ou une hémorragie digestive⁵. Ces symptômes traduisent la présence d'une vascularite mésentérique distale au niveau des artérioles et des capillaires à l'origine d'un infarctus intestinal⁵. En endoscopie, un purpura de la muqueuse peut être mis en évidence⁵. L'atteinte pulmonaire est rare (moins de 5% des patients, et plus dans le cas des CG mixtes que dans le type 1). Il s'agit d'hémorragie intra-

alvéolaire secondaire à la vascularite, de bronchiolite oblitérante, ou d'alvéolite lymphocytaire^{5 8}. L'atteinte pulmonaire se manifeste par une dyspnée d'intensité faible à modérée avec une toux sèche⁸. La CG de type 1 peut être révélée par une hyperviscosité sanguine entraînant des symptômes cliniques variés. La majoration du volume plasmatique engendre une dyspnée secondaire à une insuffisance cardiaque congestive⁹. L'hypoperfusion relative à l'hyperviscosité peut être responsable d'une confusion, de céphalées, de vertiges, d'une somnolence, de stupeur, voir même de troubles cognitifs. Des troubles visuels secondaires à une dilatation des veines de la rétine, des hémorragies rétiniennes, ou des thromboses peuvent également être présents. Il existe une corrélation entre la sévérité des atteintes cliniques, l'hyperviscosité sanguine et le taux de CG²⁴.

Tableau 4 : Principales atteintes cliniques d'organe liées à la cryoglobulinémie selon AC Desbois, P Cacoub, D Saadoun⁵

Type de cryoglobulinémie	Type 1	Type mixte	
Peau	<i>Purpura</i>	25-40%	75-90%
	<i>Syndrome de Raynaud</i>	25-40%	20-30%
	<i>Ulcères/Nécroses distales</i>	30-35%	5-15%
	<i>Symptômes au froid</i>	90-100%	0-10%
	<i>Livedo reticularis</i>	10-15%	5-10%
Arthralgies/Arthrites	25-30%	50-80%	
Atteinte neurologique	<i>Centrale</i>	Exceptionnelle	5-10%
	<i>Périphérique</i>	30-50%	50-75%
Atteinte rénale	15-30%	30-40%	
Atteinte digestive	Exceptionnelle	Rare	
Atteinte cardiaque	Exceptionnelle	Rare	
Atteinte pulmonaire	Exceptionnelle	Rare	

1.3.2 Manifestations biologiques

La mise en évidence d'une CG comporte de nombreuses difficultés techniques et logistiques avec un risque important de faux négatif. Certaines anomalies fréquemment associées sont en faveur de leur présence⁵ :

- Des anomalies du complément, qui sont spécifiques mais inconstantes et associent : un taux abaissé des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50 ; un taux normal du C3 ; une augmentation des composants tardifs (C5 et C9) et du C1 inhibiteur.
- Une activité facteur rhumatoïde, que l'on peut retrouver pour les CG de type mixtes mais habituellement absente dans les CG de type 1.

- L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse montrent fréquemment une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal supérieur aux valeurs de la normale.
- Une élévation des transaminases hépatiques, fréquentes dans les CG mixtes (50 à 70% des cas) souvent liée à une hépatite chronique virale C et plus rarement à une hépatite virale B.

La présence d'une CG peut être à l'origine d'une pancytopenie, d'évènements thrombotiques et hémorragiques ²⁴. Un syndrome inflammatoire biologique est souvent associé à une vascularite cryoglobulinémique, et se traduit par une élévation de la VS et de la CRP ⁸. La consommation des immunoglobulines peut être à l'origine d'une hypogammaglobulinémie ²⁴. L'atteinte rénale, présente chez un tiers des patients atteints de CG mixte, se manifeste par la présence d'une insuffisance rénale aiguë avec une diminution de débit de filtration glomérulaire, une protéinurie et une hématurie microscopique. La survenue d'un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique est possible. Il existe un risque de syndrome néphritique aigu avec une dégradation rapide de la fonction rénale ⁴. La production de facteur rhumatoïde est stimulée par le VHC ³. Dans le cas d'une CG de type 1, la consommation du complément est moins fréquente, alors que dans les CG de type mixte, un taux sérique abaissé des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2, C4, CH50), est souvent observé ¹⁴. Le taux de C3 est habituellement peu affecté ²⁰. Le dosage du complément est également gêné par l'activité de la CG. Il doit se faire sur un sérum prélevé et acheminé à une température supérieure à 37°C afin d'éviter d'être une consommation liée à la cryoprécipitation des immunoglobulines ⁸.

Il n'y a pas de consensus sur la valeur seuil à partir de laquelle on considère le taux de CG positif ⁷. Un résultat positif implique de réaliser une seconde manipulation pour typer la CG.

Initialement, les techniques de laboratoires ne permettaient de doser que des valeurs de CG supérieures ou égales à 1g/L. Les CG de type 1 étaient les plus fréquemment étudiées car les taux de CG sont habituellement plus élevés que dans les CG de type 2^{24 25}. Une concentration de CG supérieure à 50 mg/l est actuellement le seuil utilisé par la plupart des équipes pour le rendu positif⁵.

1.3.3 Anatomopathologie

L'atteinte d'un organe par une cryoglobuline doit, si possible, être confirmé par la réalisation de biopsies¹⁴.

Dans les CG de type 1, l'examen histologique peut retrouver un thrombus hyalin dans la lumière des vaisseaux de petits calibres et il n'y a, en général, pas de vascularite associée¹⁴. L'examen en immunofluorescence montre un thrombus formé d'un monotype d'immunoglobuline, sans dépôt de complément associé¹⁴.

Dans les CG mixtes, la vascularite cryoglobulinémique est une vascularite à dépôts de complexes immuns¹⁶. Elle est causée par une IgM avec activité facteur rhumatoïde, à l'origine de la formation des complexes immunitaires qui précipitent et se déposent dans les vaisseaux de petits calibres (capillaires, artérioles et veinules), et moyens calibres¹⁹. L'histologie d'un organe atteint de CG montre une vascularite non nécrosante avec un « *infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire et monocytaire avec peu de polynucléaires, situé majoritairement autour des vaisseaux, engainant ceux-ci en manchon, et infiltrant peu ou pas leur paroi* »⁵ (figure 6). L'immunofluorescence met en évidence des dépôts poly-typiques composés d'IgG, d'IgM et de dépôts de C3⁵. L'analyse anatomopathologique d'une atteinte rénale objective une glomérulonéphrite membrano-proliférative globale et diffuse, associée à une prolifération mésangiale, qui peut avoir un aspect nodulaire, et parfois à une

prolifération extra-capillaire. Le pronostic est mauvais en cas de présence de thrombi intraluminaux et d'une vascularite des vaisseaux de petits et moyens calibres avec nécrose fibrinoïde de la paroi. L'immunofluorescence met en évidence des dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux formés des mêmes immunoglobulines que celles à l'origine de CG⁵. L'analyse anatomopathologique d'une biopsie nerveuse en cas d'atteinte décrit plusieurs types de lésions telles qu'une détérioration axonale, une altération vasculaire de vascularopathie chronique, une occlusion ischémique, une vascularite franche et une démyélinisation focale⁸.

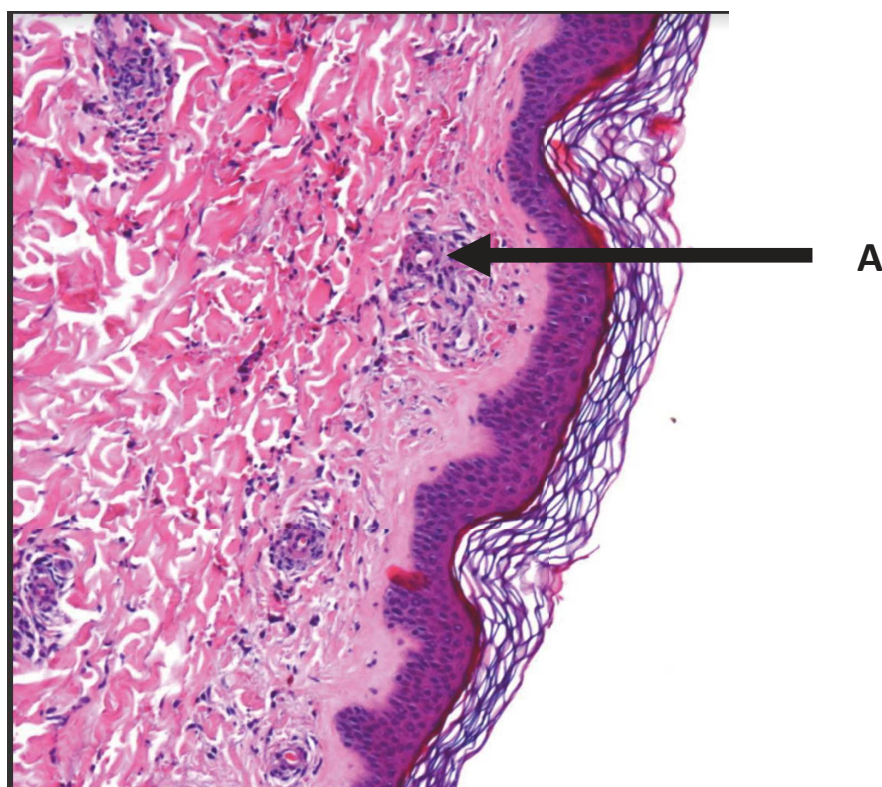


Figure 6 : Vascularite leucocytoclastique (A) sur biopsie cutanée. Photo issue de la photothèque du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Pasteur de Colmar, avec l'aimable autorisation du patient.

1.4 Traitement des cryoglobulinémies

Seules les CG symptomatiques justifient d'un traitement ⁸. Le traitement des CG symptomatiques est d'abord celui de l'étiologie responsable de la CG, auquel on associe fréquemment un traitement par corticoïdes et anti-CD20 ⁵. L'objectif est de diminuer la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B. La plasmaphérèse est un recours utile dans les situations d'atteintes viscérales sévères, notamment dans les syndromes d'hyperviscosité sanguine en permettant de diminuer rapidement le taux de CG ¹². L'exposition au froid doit être évitée, puisqu'elle déclenche les symptômes ⁵. Il est important de prendre soin de l'état cutané pour éviter la survenue de complications des plaies ⁸. Le traitement de la CG de type mixte permet d'espérer une potentielle amélioration de toutes les atteintes d'organes. Harel et al. retrouvait dans une étude que parmi les patients avec CG mixte traités par anti-CD20, un taux de rémission complète dans deux tiers des cas, partielle dans 14% des cas et une absence d'amélioration clinique dans 10% des cas ¹⁴. En diminuant le nombre de lymphocytes B, on observe une diminution du taux de CG et d'activité facteur rhumatoïde, tandis que le taux de lymphocytes CD4 augmente ¹⁴. On observe une amélioration des ulcères cutanés et des atteintes rénales dans 75 à 90% des cas, et des neuropathies dans 70% des cas sans toxicité médicamenteuse significative ¹⁴.

Concernant, la présence de CG dans le cadre d'une infection au VHC, il existe un lien entre la sévérité de l'atteinte clinique de la vascularite cryoglobulinémique et le taux de charge virale. Aussi, dans ce contexte, la stratégie thérapeutique est de viser une charge virale indétectable. Les dosages biologiques, notamment de taux de CG et du complément sont utiles dans le cadre du suivi ou pour juger de l'efficacité thérapeutique, mais ne justifient pas à eux seuls l'indication d'une poursuite du traitement en l'absence de symptômes cliniques ⁴. La figure 7 expose une proposition de stratégie thérapeutique du traitement de la CG.

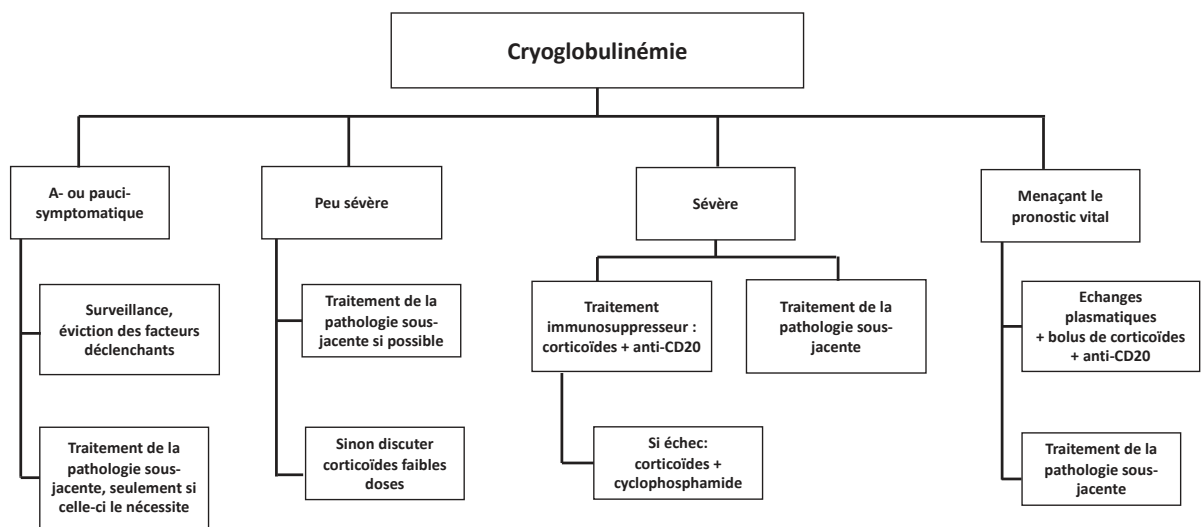


Figure 7: Stratégie thérapeutique des manifestations cliniques liées à la cryoglobulinémie de type mixte selon Harel et Talbot ¹⁴

1.5 Pronostic en termes de morbi-mortalité de la cryoglobulinémie

Il n'est pas possible de prédire l'évolution dans le temps de la vascularite cryoglobulinémique, elle dépend à la fois des complications qu'engendre la CG, de la réponse aux traitements et de l'apparition de pathologies concomitantes⁸. Il semble que les patients atteints de CG de type 2 non infectieuse symptomatique aient une atteinte clinique plus sévère que les type 3²⁵. Dans 50% des cas les CG mixtes évoluent progressivement dans le temps. Dans 30% des cas, elles sont à l'origine d'une atteinte modérée à sévère d'organes³. Dans 10 à 20% des cas, il existe une atteinte d'organe noble mettant en jeu leur pronostic vital¹⁴. Il s'agit le plus souvent de patients porteurs d'une CG de type 2, avec un taux élevé de CG, une forte consommation du complément et de la fièvre²⁶. Les décès surviennent après plusieurs années d'atteintes cryoglobulinémiques. Le taux de survie estimé, est ainsi de 91% à 1 an, 89% à 2 ans, 79% à 5 ans, 65% à 10 ans⁸. Le pronostic en terme de morbi-mortalité dépend de la présence d'une atteinte rénale, d'une insuffisance hépatique, ou de néoplasies telles que les maladies lymphoprolifératives et les tumeurs malignes²⁰. Parmi les facteurs pronostics exposants à un plus haut risque de mortalité, on retrouve l'atteinte myocardique, l'atteinte gastro-intestinale, l'atteinte rénale, notamment associée à une clairance rénale inférieure à 60 ml/min, une atteinte pulmonaire, une fibrose hépatique sévère (METAVIR \geq 3), une atteinte du système nerveux central et un âge supérieur à 65 ans^{5 27}. Les principales causes de mortalité chez les patients atteints de vascularite cryoglobulinémiques sont les infections développées sous traitement immunosuppresseurs, les défaillances hépatiques liées au VHC, les pathologies cardio-vasculaires, l'insuffisance rénale sévère et rarement les néoplasies^{5 8}. Parmi les patients atteints de CG de type mixte, ceux présentant un type 2 sont plus à risque que ceux du type 3 de développer une hémopathie. L'apparition d'une CG chez des patients

ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et ceux infectés au VIH est un marqueur de mauvais pronostic faisant surveiller l'évolution vers un lymphome ¹².

1.6 Justification et objectifs de l'étude

Les CG peuvent se manifester par divers symptômes mais sont parfois asymptomatiques. La recherche de CG nécessite des mesures strictes de prélèvement et de conditionnement avec plusieurs étapes d'analyse et un résultat tardif. Le dosage de CG peut être réalisé par plusieurs méthodes avec une précision croissante. A ce jour, il n'existe pas de valeur seuil minimale communément admise ⁷. Les données de la littérature comptent peu d'études à ce sujet. La majorité des patients ayant des symptômes de CG semblent avoir un taux de CG entre 20 et 50 mg/L ¹⁸.

Dans notre hôpital, le seuil de rendu positif a été fixé arbitrairement à 20 mg/l mais une augmentation de ce seuil est actuellement envisagée pour réduire le nombre d'immunofixations réalisées pour les prélèvements positifs. De plus, la population de patients cryoglobulinémiques suivie dans notre hôpital n'a pas encore été décrite.

Les objectifs de notre étude étaient :

- 1) De décrire la cohorte de patients avec CG positives,
- 2) De comparer la cohorte de patients considérés cliniquement symptomatique d'une CG, à celle des patients n'ayant pas de symptômes liés à la CG,
- 3) D'évaluer les implications cliniques d'une modification de la valeur seuil de rendu positif de CG.

2 Patients et Méthode

Les dossiers de patients ayant consulté ou été hospitalisés dans notre hôpital avec un dosage de CG positif réalisé à l'hôpital Pasteur de Colmar entre mai 2015 et avril 2019 ont été analysés de manière rétrospective. La date de mai 2015 correspond au changement de logiciel de traitement des données du laboratoire de biochimie permettant le recensement des patients avec une recherche de CG positive. Le laboratoire de biochimie de l'hôpital Pasteur analyse également les prélèvements de CG prescrits à l'hôpital de Guebwiller. Les dossiers de ces patients ont également été analysés.

2.1 Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux :

- le sexe, l'âge au diagnostic, le contexte du dosage (au cours d'une hospitalisation ou lors d'une consultation en ambulatoire)
- le statut d'exposition à l'intoxication éthylique (consommation d'alcool supérieure ou égale à 50 g/jour) et au tabagisme
- les comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, sténose vasculaire athéromateuse, atteinte cardiaque ischémique, thrombose veineuse, accident vasculaire cérébral), respiratoires (broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme, syndrome d'apnée obstructive du sommeil), hépato-gastro-entérologiques (cirrhose, hémorragie digestive), endocrinologiques (diabète, trouble thyroïdien), hématologiques, néoplasiques (type de cancer, appareil atteint), auto-immuns, neurologiques (déficit sensitif, déficit moteur, maladie neurologique), l'infection au VHC et au VHB.
- les complications cliniques fréquentes d'une cryoglobulinémie : signes généraux (asthénie, fièvre, amaigrissement majeur (perte de 10% du poids en l'espace de six mois ou 5% du poids

en l'espace de un mois)), évènements cardio-vasculaires (ischémie artérielle aiguë, évènement thrombotique veineux, insuffisance cardiaque aiguë), évènements respiratoires (dyspnée, pneumopathie interstitielle), anomalies cutanées (purpura, acrocyanose/syndrome de Raynaud, ulcération, nécrose cutanée distale, livedo, ecchymose, syndrome sec), arthralgie d'horaire inflammatoire, adénopathie, splénomégalie, déficit neurologiques périphériques/centraux (sensitifs et moteurs).

- certaines variables biologiques: numération leucocytaire, plaquettaire et dosage de l'hémoglobine, protéine c réactive (CRP), vitesse de sédimentation, albuminémie, évaluation de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI, créatininémie, urémie, recherche de protéinurie et d'hématurie), dosage pondéral des immunoglobulines sériques, recherche de chaînes légères kappa et lambda, exploration du complément (fraction C3 et C4, activité fonctionnelle CH50), bilan auto-immun (facteur rhumatoïde, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés), taux de CG, typage et composition des CG, taux de bêta-2 microglobuline et de LDH, et charge virale du VHC.

- les résultats des biopsies cutanées et rénales si réalisées

- l'étiologie retenue de la CG.

- la présence d'une symptomatologie ou non liée à la CG.

DOSAGE DE LA CG :

Le prélèvement sanguin est effectué chez un patient à jeun dans un tube sec (sans anticoagulant) puis acheminé au laboratoire dans un thermos contenant du sable réchauffé à une température de 37°C²⁸. Les prélèvements sont alors disposés dans une étuve à 37°C pendant au moins deux heures pour décantation. Ensuite les échantillons sont centrifugés à 37°C²⁸. Le sérum surnageant est alors prélevé et conservé à 4°C pendant sept jours^{3 28}. Au

septième jour, l'apparition d'un précipité est recherchée. Si une cryoprécipitation est observée, l'échantillon est alors centrifugé à 4°C pendant 15 minutes pour observer le cryocrite^{3 28}. Ce dernier est extrait du sérum, puis purifié par un lavage de solution saline, toujours à 4°C^{3 28}. Le dosage de CG est réalisé par un spectrophotomètre *UVIKON Xs Serlabo technologies* (Entraigues (Provences Alpes Côte d'azur) France) pour les échantillons présentant un cryoprécipité à sept jours avec un dosage colorimétrique. Un colorant est introduit, qui va se lier aux protéines cryoprécipitées. L'intensité de coloration de la cryoprécipitation reflète la quantité de protéines la constituant²⁸. Si le taux de CG mesuré par le spectrophotomètre est supérieur ou égal à 20 µg/ml (soit 20 mg/L), on procède au typage des cryoglobulines par une technique d'immunofixation et d'électrophorèse pour déterminer l'iso-type d'immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) et la présence de chaînes légères kappa ou lambda^{8 28}. Lorsqu'un patient avait eu plusieurs dosages de CG, seul le premier dosage était étudié.

CONSTITUTION DES GROUPES :

Pour la description de la cohorte de patients cryoglobulinémiques, nous avons choisi de séparer les patients en deux groupes :

- ceux ayant une CG de type 1 : groupe CG type 1
- ceux ayant une CG de type 2 ou 3 : groupe CG mixte.

En effet, les CG mixtes ont des signes cliniques et biologiques similaires, et une étiologie différente des CG type 1²⁹.

Dans la seconde partie, la population a été divisée en deux autres groupes selon la conclusion du dossier :

- groupe CG symptomatique : une atteinte clinique liée à la CG a été retenue,
- groupe CG asymptomatique : patients sans atteinte clinique liée à une CG.

Si le dossier faisait uniquement mention d'un résultat positif sans en donner la significativité, la CG était considérée de façon arbitraire comme asymptomatique.

2.2 Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide des logiciels Excel® version 2010 de Microsoft® (Redmond (Washington) États-Unis), du logiciel IBM® SPSS® statistics version 23 (Chicago (Illinois) États-Unis). Pour l'analyse comparative des groupes, nous avons utilisé le test t de Student pour les variables quantitatives après avoir préalablement vérifié l'égalité des variances pour les paramètres étudiés et le test du Chi² ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives nominales en fonction des effectifs étudiés. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0,05$.

3 Résultats

3.1 Résultat de l'objectif de description de la cohorte de patients avec une CG positive.

Nous avons étudié les dossiers de 166 patients avec CG positives entre le 01/05/2015 et le 01/05/2019 ; 77 dosages de CG étaient exclus du fait de doublons. Le diagramme des flux est présenté en figure 8.

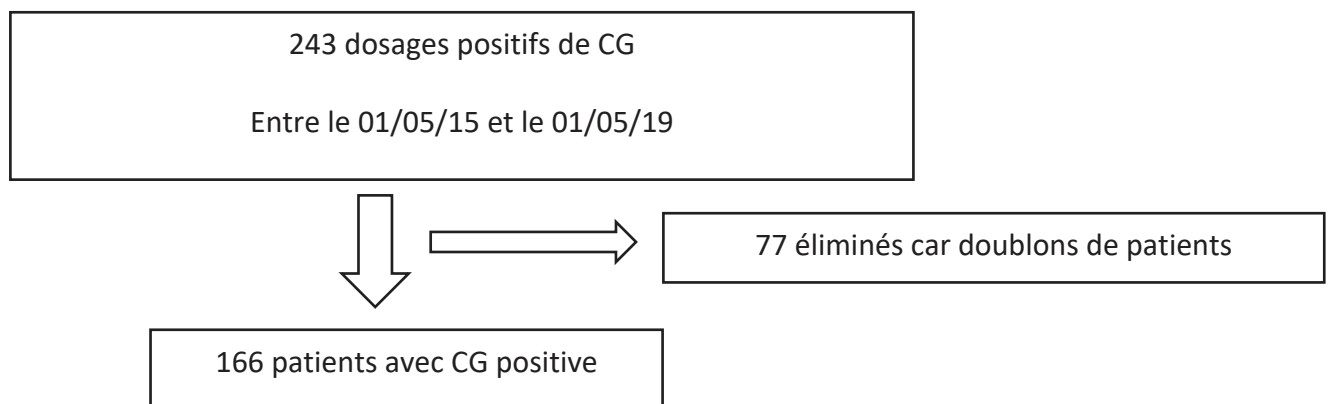


Figure 8 : Diagramme des flux

Cent soixante-six patients avaient une CG positive dont quatre-vingt-dix femmes (54,2%) et soixante-seize hommes (45,8%), l'âge moyen était de 64,37 ans [5 – 93 ans]. Seize patients (9,6%) avaient une CG de type 1, soixante-dix-sept (46,4%) une CG de type 2 et soixante-trois (38,0%) une CG de type 3. Dix CG (6,0%) n'ont pas pu être typées. Le groupe CG mixte réunissant les patients CG de type 2 et 3, comprenait cent-quarante patients (84,3%). La répartition des différents types de CG au sein de notre cohorte est illustrée dans la figure 9. Les principaux services prescripteurs étaient essentiellement la médecine interne (n = 11 (68,7%) et l'hématologie (n = 2 (12,5%)) pour le groupe CG type 1 ; la médecine interne (n = 72 (51,4%)) et les autres services spécialistes d'organe (dermatologie, hépato-gastro-

entérologie, rhumatologie, néphrologie, réanimation, neurologie, hématologie, maladies infectieuses, endocrinologie, cardiologie, chirurgie vasculaire, médecine physique et réadaptation, pédiatrie, pneumologie, médecine polyvalente) pour le groupe CG mixte.

Il n'y avait pas de différence de répartition significative du type de CG en ce qui concerne l'âge moyen à la pose du diagnostic ($p = 0,230$; 69,19 ans [48 – 87] versus 64,11 ans [5 – 93]), le ratio femme/homme ($p = 0,598$; 0,77 versus 1,15). La figure 10 présente la répartition des âges au diagnostic en fonction du type de CG. Dans notre cohorte, la CG de type 1 concernait uniquement des patients âgés de plus de 40 ans, alors que le diagnostic de CG de type mixte était réalisé à tous les âges. Les caractéristiques épidémiologiques principales des patients sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques et comparaison des patients selon le type de CG (CG type1 versus mixte)

	Patients totaux (n = 166) (%)	Non typée (n= 10) (%)	Type 1 (n=16) (%)	Type mixte (n=140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Age (années)	64, 37 [5 – 93]		69,19 [48 – 87]	64,11 [5 – 93]	0,23
<u>Sexe :</u>					
- Femmes	90 (54,2%)	8 (80%)	7 (43,7%)	75 (53,6%)	0,598
- Hommes	76 (45,8%)	2 (20%)	9 (56,3%)	65 (46,4%)	
<u>Type de CG :</u>					
- CG de type 1	16 (9,6%)	0 (0%)	16 (100%)	0 (0%)	< 0,001
- CG de type 2	77 (46,4%)	0 (0%)	0 (0%)	77 (55%)	< 0,001
- CG de type 3	63 (38%)	0 (0%)	0 (0%)	63 (45%)	< 0,001
- Non typées	10 (6%)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
<u>Service demandeur :</u>					
- Médecine interne	88 (53%)	5 (50%)	11 (68,7%)	72 (51,4%)	0,29
- Dermatologie	17 (10,2%)	1 (10%)	1 (6,3%)	15 (10,7%)	1
- Hépatogastro-entérologie	13 (7,8%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (9,3%)	0,364
- Rhumatologie	12 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (8,6%)	0,613
- Néphrologie	7 (4,2%)	2 (20%)	0 (0%)	5 (3,6%)	1
- Réanimation	6 (3,6%)	1 (10%)	0 (0%)	5 (3,6%)	1
- Neurologie	5 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (3,6%)	1
- Hématologie	4 (2,4%)	0 (0%)	2 (12,5%)	2 (1,4%)	0,052
- Maladies infectieuses	3 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,1%)	NS
- Endocrinologie	2 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)	NS
- Cardiologie	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
- Chirurgie vasculaire	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
- Médecine Physique et Réadaptation	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
- Pédiatrie	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
- Pneumologie	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
- Urgences	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0,102
- Service de médecine polyvalente de l'hôpital de Guebwiller	3 (1,8%)	0 (0%)	1 (6,3%)	2 (1,4%)	0,278

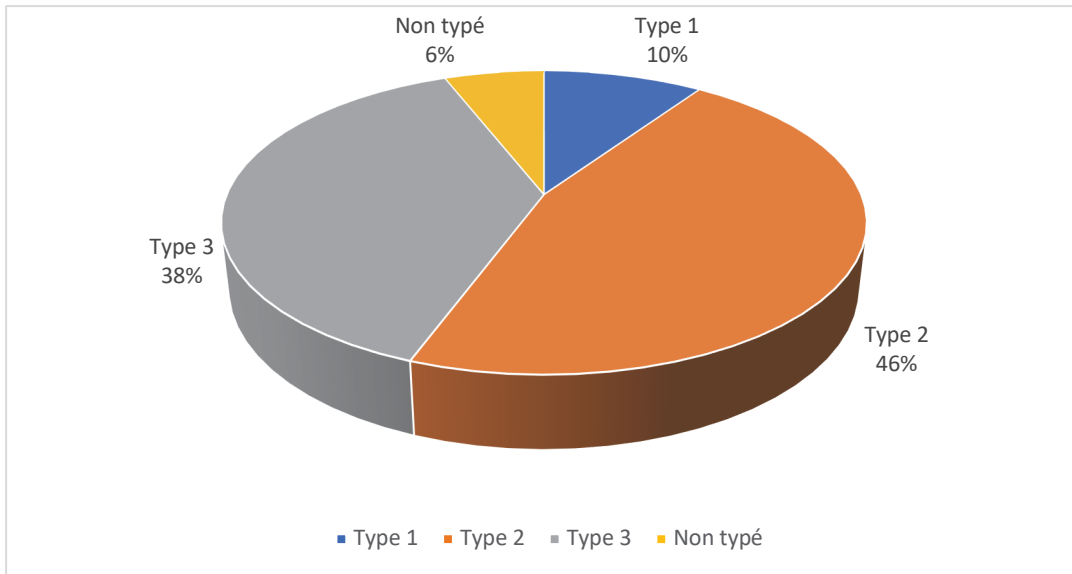


Figure 9 : Répartition des différents types de CG dans notre cohorte

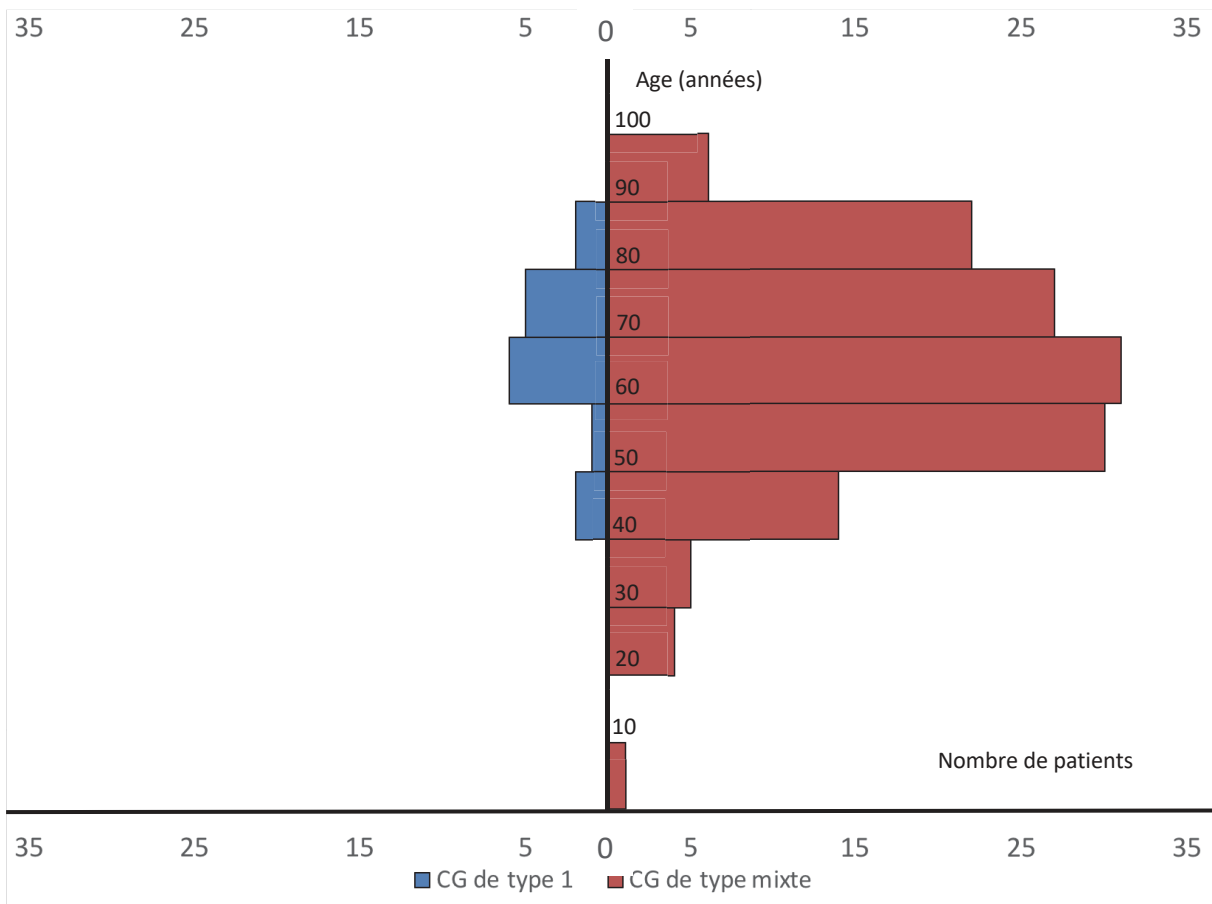


Figure 10 : Répartition des âges au diagnostic en fonction des types de CG

3.1.1 Étiologie

Les diagnostics étiologiques des CG des cent-soixante-six patients de la cohorte sont présentés dans le tableau 6. Trente-neuf patients (23,4%) avaient une pathologie auto-immune à l'origine de la CG, trente-huit (22,8%) une infection, trente-sept patients (22,2%) une hémopathie, cinq (3,0%) un cancer solide et quarante-sept patients (28,3%) une CG essentielle.

L'étiologie des CG type 1 était hématologique ($p < 0,001$; $n = 13$ (81,7%) versus $n = 24$ (17,1%)) : sept patients (43,8%) avaient une maladie de Waldenström, trois (18,7%) avaient une gammopathie monoclonale, deux (12,5%) avaient un lymphome B non Hodgkinien, et un (6,3%) avait un syndrome lymphoprolifératif B de bas grade. Les trois autres patients (18,7%) n'avaient pas de diagnostic défini.

L'étiologie des CG mixte était auto-immune ($p = 0,023$; $n = 34$ (24,2%) versus $n = 0$ (0,0%)) et infectieuse ($p = 0,012$; $n = 38$ (27,1%) versus $n = 0$ (0,0%)). Cinq patients (3,0%) présentaient un cancer solide associé à une CG mixte, sans prédominance significative par rapport au groupe CG type 1 ($p = 1$; $n = 5$ (3,0%) versus $n = 0$ (0,0%)). Il s'agissait d'une tumeur endocrine de l'appendice ($n = 1$), d'un adénocarcinome colique ($n = 1$), d'un carcinome canalaire infiltrant du sein ($n = 1$), d'un carcinome hépatocellulaire ($n = 1$) et d'un carcinome épidermoïde de la vallécule ($n = 1$). Les pathologies auto-immunes les plus représentées dans le groupe CG mixte étaient la polyarthrite rhumatoïde ($n = 13$, soit 9,2%), le syndrome de Gougerot Sjögren ($n = 6$, soit 4,3%) et le lupus érythémateux systémique ($n = 3$, soit 2,1%). L'ensemble des étiologies auto-immunes retrouvées sont présentés dans le tableau 7. La pathologie infectieuse la plus représentée dans le groupe CG mixte était l'infection au VHC ($n = 23$, soit 16,44%). L'ensemble des infections retrouvées dans notre cohorte sont présentés dans le tableau 8. Les pathologies hématologiques sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 6 : Diagnostics étiologiques des CG, comparaison selon le type de CG.

	Total patients (n= 166) (%)	Non typées (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n = 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Auto-immuns	39 (23,4%)	5 (50%)	0 (0%)	34 (24,2%)	0,023
Infectieux	38 (22,8%)	0 (0%)	0 (0%)	38 (27,1%)	0,012
Hémopathies	37 (22,2%)	0 (0%)	13 (81,2%)	24 (17,1%)	< 0,001
Cancers solides	5 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (3,5%)	NS
Pas de diagnostic retenu ou essentielle	47 (28,3%)	5 (50%)	3 (18,7%)	39 (27,8%)	0,56

Tableau 7 : Pathologies auto-immunes associées à une CG, comparaison selon le type de CG.

	Total patients (n=166) (%)	Non typée (n = 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n = 140) (%)	P (CG type1 versus mixte)
Polyarthrite Rhumatoïde	14 (8,4%)	1 (10%)	0 (0%)	13 (9,2%)	0,364
Syndrome de Gougerot-Sjögren	7 (4,2%)	1 (10%)	0 (0%)	6 (4,3%)	NS
Lupus	4 (2,4%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (2,1%)	NS
Vascularite à IgA	4 (2,4%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (2,1%)	NS
Syndrome d'activation mastocytaire	2 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)	NS
Auto-immunité non étiqueté	2 (1,2%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Polyangéite microscopique à ANCA	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Purpura thrombopénique immunologique primaire	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Rhumatisme Psoriasique	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Sclérodémie systémique	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Spondylarthrite liée à une rectocolite hémorragique	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Spondylarthrite du sujet âgé	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS

Tableau 8 : Pathologies infectieuses associées à une CG, comparaison selon le type de CG.

	Total patients (n=166) (%)	Non typé (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n = 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
VHC	23 (13,8%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (16,4%)	0,131
Parvovirus B19	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Virus de la méningo-encéphalite à tique	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Staphylococcus Aureus	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,8%)	NS
Escherichia Coli	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Enterobacter Cloacae	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Enterococcus faecalis	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Proteus Vulgaris	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Staphylococcus Aureus et Proteus Mirabilis	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Streptococcus	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Pneumocystis Jirovecii	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	NS
Pas de germe identifié	2 (1,2%)	0 (0%)	0 (0,0%)	2 (1,4%)	NS

Tableau 9 : Pathologies hématologiques associées à une CG, comparaison selon le type de CG

	Total patients (n= 166) (%)	Non typée (n = 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n = 140) (%)	P (CG type1 versus mixte)
Lymphome	24 (14,4%)	0 (0%)	10 (62,5%)	14 (10%)	< 0,001
- Maladie de Waldenström	7 (4,2%)	0 (0%)	7 (43,8%)	0 (0%)	< 0,001
Gammopathie monoclonale	9 (5,4%)	0 (0%)	3 (18,7%)	6 (4,3%)	0,051
Leucémie	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,8%)	1

3.1.2 Signes cliniques

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne les signes généraux (asthénie, fièvre, amaigrissement majeur), les événements cardiovasculaires (ischémie artérielle aiguë, événement thrombotique veineux, insuffisance cardiaque aiguë), les signes respiratoires (fonctionnel : présence ou non d'une dyspnée, présence d'une pneumopathie interstitielle), les symptômes dermatologiques (purpura, présence d'acrocyanose/syndrome de Raynaud, d'ulcération, de nécrose cutanée distale, de livedo, les ecchymoses, présence de syndrome sec), la présence d'arthralgies d'horaire inflammatoire, d'adénopathies, de déficits neurologiques (sensitif et/ou moteur). Une splénomégalie était plus fréquemment retrouvée dans le groupe CG type 1 que dans celui CG mixte ($p = 0,003$; 31,3% versus 5% ; IC 95% [1.80 ; 37.28]). Il existait une tendance en faveur de l'association au groupe CG type 1 pour la présence d'une dyspnée ($p = 0,126$; $n = 4$ (25%) versus $n = 22$ (15,7%)), en particulier dyspnée d'effort ($p = 0,159$; $n = 3$ (18,8%) versus $n = 11$ (7,9%)). Il existait une tendance forte en faveur de l'association au groupe CG mixte pour la présence d'arthralgies d'horaire inflammatoire ($p = 0,076$; $n = 25$ (17,9%) versus $n = 0$ (0,0%)). Les principaux signes cliniques présentés par les patients sont reportés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Symptômes cliniques présents au diagnostic et comparaison selon le type de CG.

Symptômes cliniques	Total patients (n= 166) (%)	Non typée (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Asthénie	43 (25,9%)	3 (30%)	2 (12,5%)	38 (27,1%)	0,363
Fièvre	17 (10,2%)	2 (20%)	0 (0%)	15 (10,7%)	0,367
Amalgissement majeur	11 (6,6%)	1 (10%)	2 (12,5%)	8 (5,7%)	0,272
Ischémie artérielle aiguë	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
<u>Thrombose veineuse aiguë :</u>	4 (2,4%)	0 (0%)	1 (6,3%)	3 (2,1%)	NS
- Superficielle	2 (1,2%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (0,7%)	NS
- Profonde	2 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)	NS
Signes d'insuffisance cardiaque aiguë	7 (4,2%)	1 (10%)	1 (6,3%)	5 (3,6%)	0,483
<u>Dyspnée :</u>	27 (32,2%)	1 (10%)	4 (25%)	22 (15,7%)	0,126
- De repos	13 (7,8%)	1 (10%)	1 (6,3%)	11 (7,9%)	1
- D'effort	14 (8,4%)	0 (0%)	3 (18,8%)	11 (7,9%)	0,159
Pneumopathie interstitielle	9 (5,4%)	2 (20%)	1 (6,3%)	6 (4,3%)	0,538
<u>Atteintes cutanées, dont :</u>	90 (54,2%)	5 (50%)	6 (37,5%)	77 (55%)	0,198
- Purpura	29 (17,5%)	4 (40%)	2 (12,5%)	23 (16,4%)	1
- Acrocyanose/ Syndrome de Raynaud	22 (13,3%)	1 (10%)	1 (6,3%)	20 (14,3%)	0,698
- Livedo	14 (8,4%)	2 (20%)	1 (6,3%)	12 (8,6%)	1
- Ecchymose	5 (3%)	1 (10%)	0 (0%)	4 (2,9%)	NS
- Ulcération cutanée	7 (4,2%)	0 (0%)	1 (6,3%)	6 (4,3%)	NS
- Nécrose distale	3 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,1%)	NS
- Syndrome sec	10 (6%)	0 (0%)	1 (6,3%)	9 (6,4%)	NS
Arthralgies d'horaire inflammatoire	27 (16,3%)	2 (20%)	0 (0%)	25 (17,9%)	0,0765
Adénopathies	9 (5,4%)	1 (10%)	1 (6,3%)	7 (5%)	0,588
Splénomégalie	13 (7,8%)	1 (10%)	5(31,3%)	7 (5%)	0,003
<u>Déficit neurologique :</u>	16 (9,4%)	1 (10%)	1 (6,3%)	14 (10%)	1
- Sensitif	16 (9,6%)	1 (10%)	1 (6,3%)	14 (10%)	1
- Dont sensitivo-moteur	8 (4,8%)	1 (10%)	0 (0%)	7 (5%)	1
Infection aiguë au cours du suivi	41 (26,6%)	2 (20%)	1 (6,3%)	38 (27,1%)	0,074

Trente-huit patients (27,1%) du groupe CG mixte ont présenté une infection aiguë au cours du suivi, contre un patient (6,3%) du groupe CG type 1. L'analyse statistique ne retrouvait pas de différence significative ($p = 0,074$; 27,1% versus 6,3% ; IC 95% [0.79 ; 241.10]) mais montrait une tendance forte à l'association au groupe CG mixte. Les types d'infections aiguës survenues au cours du suivi sont présentés dans le tableau 11 en fonction de localisation anatomique. Les infections des voies respiratoires étaient les plus fréquentes ($n = 15$, soit 9%), et retrouvées uniquement chez les patients du groupe CG mixte mais sans que l'association ne soit significative ($p = 0,364$; $n = 13$ (9,3%) versus 0 (0,0%)).

Tableau 11 : Infections aiguës en fonction de la localisation anatomique dans notre cohorte

	Total patients (n= 166) (%)	Non typée (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Voies respiratoires	15 (9%)	2 (20%)	0 (0%)	13 (9,3%)	0,364
Voies urinaires	6 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,3%)	1
Cutanée	6 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,3%)	1
Ostéite / Spondylodiscite / Arthrite septique	6 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,3%)	1
Virose	5 (3,0%)	1 (10%)	1 (6,3%)	3 (2,1%)	NS
Digestive	2 (1,2%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
ORL	2 (1,2%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Abcès du Psoas	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
Endocardite infectieuse	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS

3.1.3 Résultats biologiques

Le taux moyen de CG était de 124,88 mg/L [19,59 – 3 625] avec une médiane à 37 mg/L. Ce taux était significativement plus important pour les CG type 1 que pour les CG mixtes ($p = 0,007$; 394,18 vs 101,00 mg/L ; IC 95% [79,6 ; 506,7]).

L'analyse des cryoprécipités retrouvait dans le cas des CG type 1, une quasi-exclusivité d'IgM monoclonale ($n = 15$, soit 93,7%) seul un patient (6,3%) présentait une IgG monoclonale ; aucun patient ne présentait d'IgA monoclonale. Dans le groupe CG mixte, l'association d'IgM et d'IgG était prédominante ($n = 81$, soit 57,8%), suivie de l'association d'IgM, d'IgA et d'IgG ($n = 23$, 16,4%). Les répartitions des immunoglobulines IgM, IgA, IgG composant les différents types de CG sont présentées dans la figure 11. La figure 12 précise la répartition des types d'immunoglobulines au sein du groupe CG mixte.

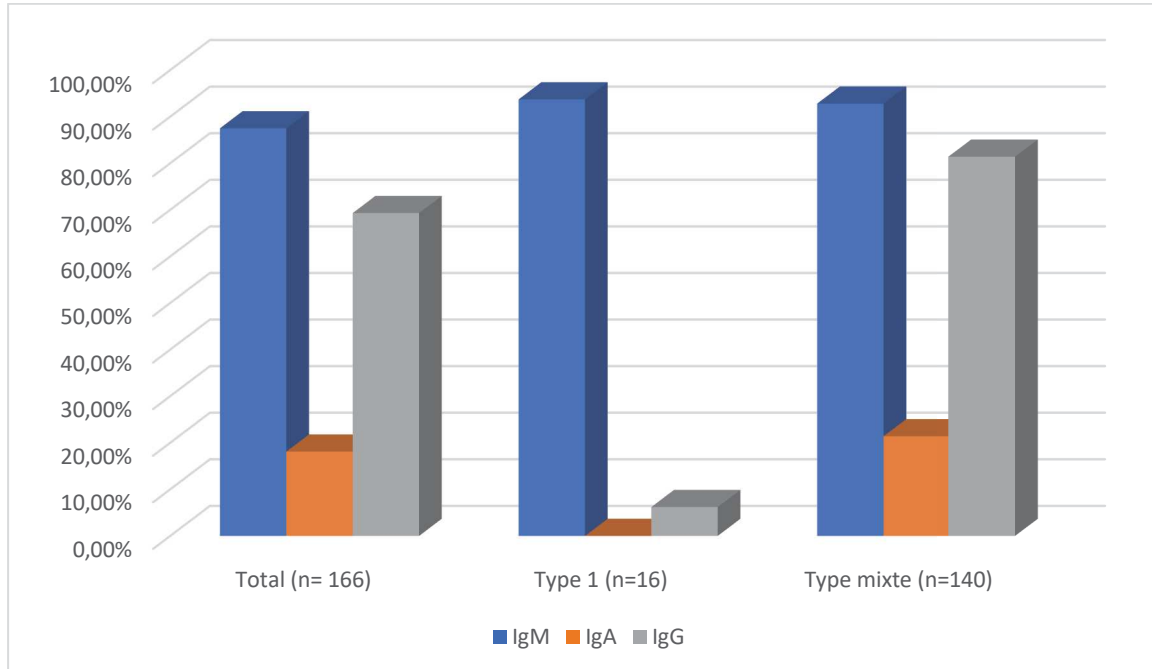


Figure 11 : Répartition des types d'immunoglobulines en fonction du type de CG

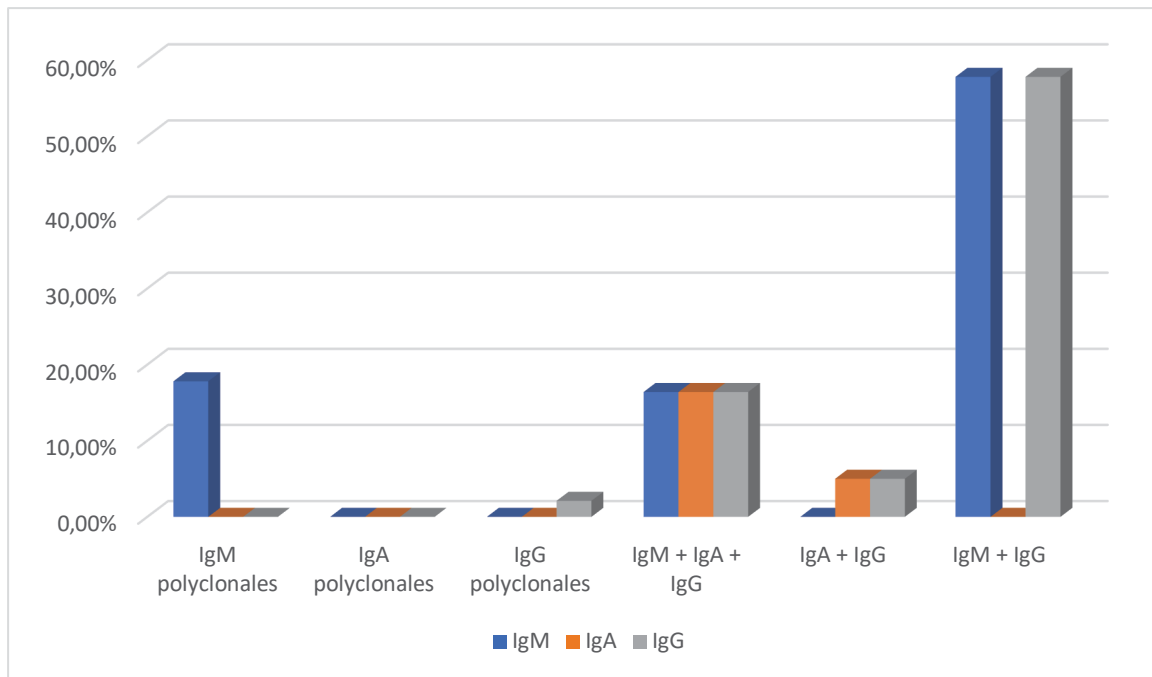


Figure 12 : Répartition des types d'immunoglobulines chez les 140 patients ayant une CG mixte

Les taux d'IgM et de VS étaient significativement supérieurs dans le groupe CG type 1 par rapport au groupe CG mixte avec respectivement ($p = 0,04$; 16,8 versus 3,0 g/L ; IC 95% [7,82 ; 19,70]), ($p = 0,002$; 81,2 versus 33,4 mm/h ; [18,19 ; 77,32]). Les taux d'IgA, de chaînes légères libres sériques kappa et d'anticorps anti-CCP étaient significativement inférieurs dans le groupe CG type 1 par rapport au groupe CG mixte avec respectivement ($p = 0,04$; 1,4 versus 2,7 g/L ; [-2.52 ; -0.05]), ($p = 0,049$; 20,8 versus 99,9 mg/L ; [-158.04 ; -0.12]), ($p = 0,005$; 0 versus 37 UI/mL ; [-62.60 ; -11.42]).

Une consommation du complément était retrouvée plus fréquemment dans le groupe CG de type 1 sans que cette différence ne soit statistiquement significative ; le taux de dosage fonctionnel du complément CH50 étant ($p = 0,150$; 50,9 versus 72,5 U/ml) . Les taux d'IgG et de LDH étaient plus élevés dans le groupe CG mixte, sans que cette différence ne soit

significative, avec respectivement ($p = 0,100$; 11,6 versus 8,9 g/L), ($p = 0,120$; 283,3 versus 217,4 U/L).

Une protéinurie et une hématurie avaient été recherchées chez soixante-sept patients uniquement (67/166), dont dix patients CG type 1 (62,5%) et cinquante-cinq patients CG mixte (39,2%). Une hématurie était significativement plus fréquemment retrouvée dans le groupe CG mixte que CG type 1 ($p = 0,041$; $n = 25$ (45,5%) versus $n = 1$ (10%)). Il existait une tendance à la présence d'une protéinurie dans le groupe CG mixte par rapport au groupe CG type 1 ($p = 0,114$; $n = 21$ (38,3%) versus $n = 1$ (10%)).

L'activité facteur rhumatoïde avait été recherchée chez quatre-vingt-sept patients (87/166), dont huit patients CG type 1 (50%) et soixante-douze patients CG mixte (51,4%). Il existait une tendance à l'association à une activité facteur rhumatoïde plus élevée dans le groupe CG mixte que CG type 1 ($p = 0,170$; 96,7 versus 11,55 UI/mL).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les taux d'hémoglobine, de leucocyte, de plaquettes, de CRP, de DFG, de créatininémie, d'urémie, de fraction C3 et C4 du complément, le dosage fonctionnel CH50, la présence et le taux de FR, la présence d'anticorps antinucléaires, les taux d'IgG, de chaînes libres lambda sériques, le rapport chaînes libres kappa/lambda, le taux de bêta-2 microglobuline, de LDH, d'albuminémie. Le tableau 12 présente les principales données biologiques des patients de notre cohorte.

Tableau 12 : Données biologiques de la cohorte des 166 patients cryoglobulinémiques.

	Total patients (n= 166) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	P
Hémoglobine (g /dL)	11,7	11,38	11,79	0,51
Leucocytes (G/L)	7,83	6,76	7,64	0,5
Plaquettes (G/L)	245,4	221,5	248,1	0,53
CRP (mg/L)	45,3	31,3	47,8	0,37
VS (mm/h)	41,3	81,2	33,4	0,002
<u>Fonction Rénale :</u>				
- DFG (CKD-EPI) ml/min/1,73m ²	74	79,6	72,8	0,36
- Créatininémie (μmol/L)	98,4	77,2	100,2	0,2
- Urée (mmol/L)	8,89	6,9	9,2	0,39
- Protéinurie (67 patients)	23/67 (34,3%)	1/10 (10%)	21/55 (38,3%)	0,114
- Protéinurie (g/L) (échantillon)	0,25	0,07	0,27	0,058
- Protéinurie (g/24H) (diurèse 24H)	0,5	0	0,6	0,005
- Hématurie (67 patients)	28/67 (41,8%)	1/10 (10%)	25/55 (45,5%)	0,041
Cryoglobulinémie (mg/L)	124,8	394,1	101,0	0,007
<u>Complément :</u>				
- C3 (g/L)	1,02	1,09	1,02	0,69
- C4 (g/L)	0,18	0,14	0,18	0,39
- CH50 (U/mL)	52,3	72,5	50,9	0,15
<u>FR (recherché chez 87 patients)</u>				
- Positivité	36/87 (41,4%)	2/8 (25%)	30/72 (41,7%)	0,465
- Valeurs (UI/mL)	87,8	11,55	96,7	0,17
Ac anti-CCP (UI/mL)	39,1	0	37	0,005
Titre significatif d'AAN (90 patients)	49/90 (54,4%)	4/6 (66,7%)	39/76 (51,3%)	0,677
<u>Types d'immunoglobulines:</u>				
- IgG (g/L)	11,3	8,9	11,6	0,1
- IgA (g/L)	2,6	1,4	2,7	0,04
- IgM (g/L)	5,5	16,8	3	0,04
<u>Chaines légères libres sériques :</u>				
- kappa (mg/l)	88,6	20,8	99,9	0,049
- lambda (mg/l)	37,4	24,3	39,6	0,3

Pour des raisons de lisibilité, les dix patients avec CG non typées n'apparaissent pas dans ce tableau.

3.1.4 Résultats histologiques

Trente et un patients (18,3%) avaient eu une biopsie cutanée, deux patients (12,5%) du groupe CG type 1 et vingt-huit patients (20%) du groupe CG mixte. Sept patients (4,2%) avaient eu une biopsie rénale, six (4,2%) dans le groupe CG mixte et un patient avec une CG non typée.

Concernant les biopsies cutanées, elles retrouvaient une vascularite leucocytoclastique dans la moitié des cas avec une répartition équivalente dans les deux groupes ($p = 1$; $n = 1$ (50%) dans le groupe CG type 1 versus $n = 12$ (46,1%) dans le groupe CG mixte). La biopsie cutanée du deuxième patient du groupe CG type 1 révélait une hypodermite nécrosante suppurée.

Trois biopsies rénales montraient une glomérulonéphrite membrano-proliférative ($n=3$). Les quatre autres biopsies concluaient à une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, une glomérulonéphrite endo et extracapillaire, une néphropathie lupique stade 4 et la dernière ne retrouvait pas de lésions histologiques. Les résultats des biopsies cutanées et rénales réalisées sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Résultats anatomopathologiques des biopsies cutanées et rénales réalisées dans notre cohorte

	Total Patients (n= 166) (%)	Non typée (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
<u>Biopsies cutanées n = 31 (100%) :</u>	31/166 (18,6%)	1/10 (10%)	2/16 (12,5%)	28/140 (20%)	0,738
- Vascularite leucocytoclastique	14/31 (45,2%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	12/26 (46,1%)	1
- Purpura sans image de vascularite.	8/31 (25,8%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	8/26 (30,7%)	1
- Hypodermite	2/31 (6,4%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/26 (3,8%)	NS
- Dermatose vacuolaire évoquant un lupus	1/31 (3,2%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/26 (3,8%)	NS
- Foyer d'abcédation intra-épidermique	1/31 (3,2%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/26 (3,8%)	NS
- Prolifération tumorale métastatique de cancer du sein	1/31 (3,2%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/26 (3,8%)	NS
- Ulcération cutanée	1/31 (3,2%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/26 (3,8%)	NS
- Tissu cutané d'aspect normal	1/31 (3,2%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/26 (3,8%)	NS
- Pas d'information	2/31 (6,4%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	2/26 (7,6%)	NS
<u>Biopsies rénales n= 7 (100%) :</u>	7/166 (4,2%)	1 /10(10%)	0/16 (0%)	6/140 (4,2%)	NS
-GNMP	3/7 (42,9%)	0/1 (0%)	0 (0%)	3/6 (50%)	NS
-GN à dépôts mésangiaux d'IgA	2/7 (28,5%)	1/1 (100%)	0 (0%)	1/6(16,6%)	NS
-GN endo et extra-capillaire post-infectieuse	1/7 (14,2%)	0/1 (0%)	0 (0%)	1/6 (16,6%)	NS
-Pas de lésions histologiques	1/7 (14,2%)	0/1 (0%)	0 (0%)	1/6 (16,6%)	NS

3.1.5 Antécédents principaux

Quinze patients (9%) avaient une consommation chronique d'alcool et quarante-quatre (37,9%) un tabagisme. Soixante-deux patients (37,3%) avaient pour antécédent une hypertension artérielle, vingt-cinq patients (15,1%) une athéromatose vasculaire sténosante, vingt-quatre (14,4%) avaient eu un évènement thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse superficielle ou profonde, embolie pulmonaire), quatorze (8,4%) une atteinte cardiaque ischémique. Douze patients (7,2%) avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) de nature ischémique, aucun hémorragique ; tous les patients ayant eu un AVC présentaient une CG mixte. Vingt-huit patients (16,8%) avaient une pathologie respiratoire

(broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)). Dix patients (6,0%) avaient une cirrhose hépatique. Un antécédent d'hémorragie digestive était retrouvé chez quatre patients (2,4%), qui présentaient tous un CG mixte. Trente-et-un patients (18,7%) étaient diabétiques, avec deux patients (1,2%) diabétiques de type 1 et vingt-neuf patients (17,5%) diabétiques de type 2. Douze patients (7,3%) avaient un antécédent de pathologie thyroïdienne (hypothyroïdie, thyrotoxicose, thyroïdite auto-immune) ; ils présentaient tous une CG mixte.

On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative de fréquences de ces antécédents selon le type de CG. Les principaux antécédents des patients cryoglobulinémiques de notre cohorte sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Principaux antécédents médicaux et répartition selon le type de CG.

Antécédents		Total (n= 166) (%)	Non typée (n= 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Ethylo- tabagisme	OH chronique	15 (9%).	1 (10%)	2 (12,5%)	12 (8,6%)	0,638
	<u>Tabagisme :</u>	44 (37,9%)	2 (20%)	4 (25%)	38 (27,1%)	1
	-Actif	28 (16,9%)	1 (10%)	3 (18,8%)	24 (17,14%)	0,726
	-Sevré	16 (9,6%)	1 (10%)	1 (6,3%)	14 (10%)	1
Cardio- vasculaires	HTA	62 (37,3%).	4 (40%)	5 (31,3%)	53 (37,9%)	0,369
	Athéromatose vasculaire sténosante	25 (15,1%).	1 (10%)	2 (12,5%)	22 (15,7%)	1
	Atteinte cardiaque ischémique.	14 (8,4%)	0 (0%)	1 (6,3%)	13 (9,3%)	1
	<u>Maladie thrombo-embolique veineuses :</u>	24 (14,4%)	2 (20%)	4 (25%)	18 (12,8%)	0,246
	-Superficielles	6 (3,6%)	0 (0%)	2 (12,5%)	4 (2,9%)	0,116
	-Profondes	9 (5,4%)	0 (0%)	1 (6,3%)	8 (5,7%)	1
	-Embolies pulmonaires	9 (5,4%)	2 (20%)	1 (6,3%)	6 (4,3%)	0,538
	<u>AVC :</u>	12 (7,2%)	2 (20%)	0 (0%)	10 (7,1%)	0,6
	- Ischémique et AIT	12 (7,3%)	2 (20%)	0 (0%)	10 (7,1%)	0,6
	-Hémorragique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Respiratoire	<u>Total :</u>	28 (16,8%)	1 (0%)	1 (6,3%)	26 (18,5%)	0,309
	-BPCO	12 (7,2%)	0 (0%)	1 (6,3%)	11 (7,9%)	1
	-Asthme	7 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (5%)	1
	-SAOS	8 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (5%)	1
Hépto- gastro- entérologies	Cirrhose hépatique	10 (6%)	0 (0%)	1 (6,3%)	9 (6,4%)	1
	Hémorragie digestive	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,9%)	NS
	<u>Diabète :</u>	31 (18,7%)	4 (0%)	2 (12,5%)	25 (17,8%)	0,74
	-Type 1	2 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)	NS
	-Type 2	29 (17,5%)	4 (40%)	2 (12,5%)	23 (16,4%)	1
	<u>Dysthyroïdie :</u>	11 (6,6%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (7,8%)	0,605
	-Hypothyroïdie	10 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (7,1%)	0,6
	-Thyroïdite auto-immune	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
	Hyperparathyroïdie	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	NS

3.1.6 Lieux et motifs de consultation

Les lieux de prise en charge médicale menant à la prescription d'une recherche de dosage de CG ne différaient pas selon le type de CG avec respectivement ($p = 1$; $n = 6$ (37,5%) versus $n = 49$ (35%)) à l'issue d'une consultation et ($p = 0,438$; $n = 10$ (62,5%) versus $n = 91$ (65%)) au cours d'une hospitalisation. Le motif de consultation était une anomalie biologique pour soixante patients (36,1%) et un symptôme clinique pour soixante-dix-huit patients (47%). Il existait une tendance en faveur du groupe CG type 1 pour les anomalies biologiques avec ($p = 0,108$; $n = 9$ (56,3%) versus $n = 49$ (35%)). Pour vingt-neuf patients (17,5%), il existait un contexte infectieux (aigu ou chronique) au moment de la prise en charge ; ces patients étaient principalement dans le groupe CG mixte ($p = 0,075$; $n = 26$ (18,5%) versus $n = 0$ (0%)). Treize patients (6,6%) consultaient dans le cadre d'une néoplasie et/ou hémopathie. Ce motif de consultation était statistiquement plus fréquent dans le groupe CG type 1 versus CG mixte ($p = 0,02$; $n = 4$ (25%) versus $n = 7$ (5%) ; IC 95% [1,07 à 26,79]). Les résultats des contextes de prise en charge au moment du dosage de la CG sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Contexte de prise en charge médicale au moment de la demande de dosage de cryoglobulinémie

	Total Patients (n=166) (%)	Non typée (n = 10) (%)	Type 1 (n= 16) (%)	Type mixte (n= 140) (%)	p (CG type1 versus mixte)
Lieu :					
-Consultation	58 (34,9%)	3 (30%)	6 (37,5%)	49 (35%)	1
-Hospitalisation	108 (65%)	7 (70%)	10 (62,5%)	91 (65%)	0,438
Anomalie :					
-Biologique	60 (36,1%)	2 (20%)	9 (56,3%)	49 (35%)	0,108
-Clinique	78 (47%)	6 (60%)	5 (31,3%)	67 (47,9%)	0,416
Infection :	29 (17,5%)	3 (30%)	0 (0%)	26 (18,5%)	0,075
-Aiguë	21 (12,7%)	3 (30%)	0 (0%)	18 (12,9%)	0,219
-Chronique	8 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (5,7%)	1
Néoplasie et/ou hémopathie	13 (6,6%)	0 (0%)	4 (25%)	7 (5%)	0,02

3.2 Résultat du second objectif : comparaison entre le groupe cryoglobulinémie cliniquement symptomatique et le groupe cryoglobulinémie asymptomatique

Le groupe CG asymptomatique comprenait cent-trente-trois patients, et le groupe CG symptomatique trente patients. Le sexe ratio était équivalent entre les deux groupes CG asymptomatique et CG symptomatique ($p = 0,548$; 1,18 versus 1,14). L'âge moyen au diagnostic ne différait pas selon le groupe : 67,23 ans [5 – 92] dans le groupe CG asymptomatique versus 64,07 ans [39 – 93] dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,34$).

Dans les deux groupes, CG asymptomatique et CG symptomatique, il existait une minorité de CG de type 1 ($n = 10$ (7,5%) versus $n = 6$ (20%)), une majorité de type 2 ($n = 59$ (44,4%) versus $n = 16$ (53,3%) ; $p = 0,42$) et un taux intermédiaire de type 3 ($n = 54$ (40,6%) versus $n = 8$ (26,7%) ; $p = 0,211$) (figure 13). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de répartition pour les types de CG entre ces deux groupes mais une tendance forte ($p = 0,08$) était retrouvée pour la présence de CG type 1 dans le groupe CG symptomatique. Les dix patients pour lesquels la CG n'avait pas été typée appartenaient tous au groupe CG asymptomatique.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les services prescripteurs de CG, mais on observait une tendance forte en faveur d'une CG symptomatique dans le service de dermatologie avec ($p = 0,090$; $n = 11$ (8,3%) versus $n = 6$ (20%)).

Les caractéristiques principales épidémiologiques des patients sont présentées dans la figure 14 et le tableau 16.

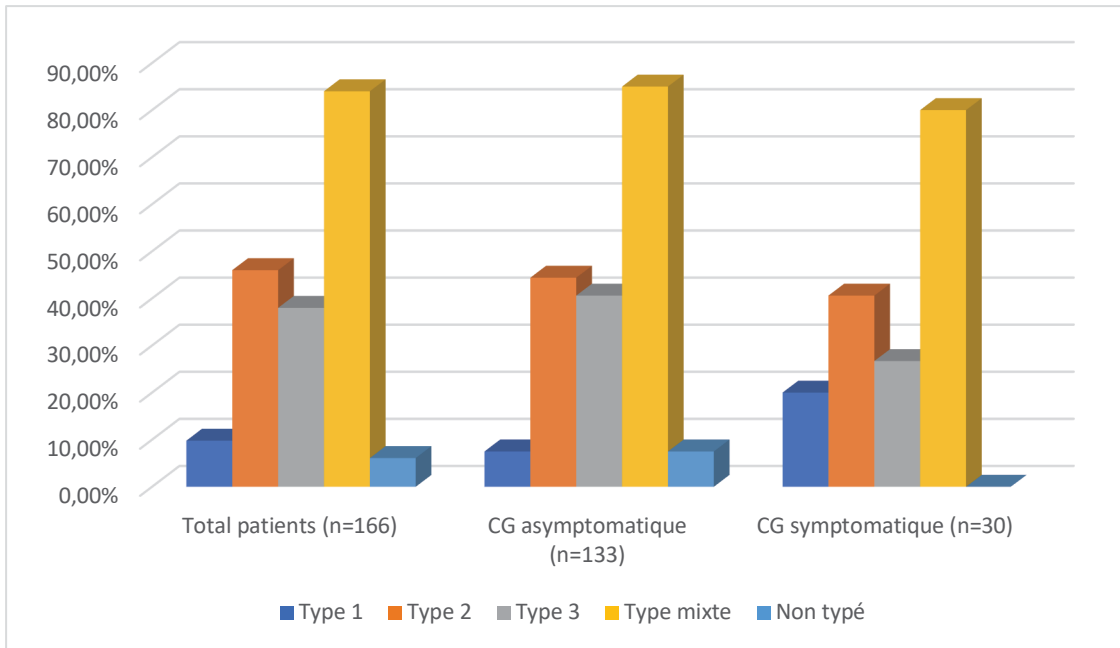


Figure 13 : Répartition en fréquence des types de CG en fonction de l'expression clinique

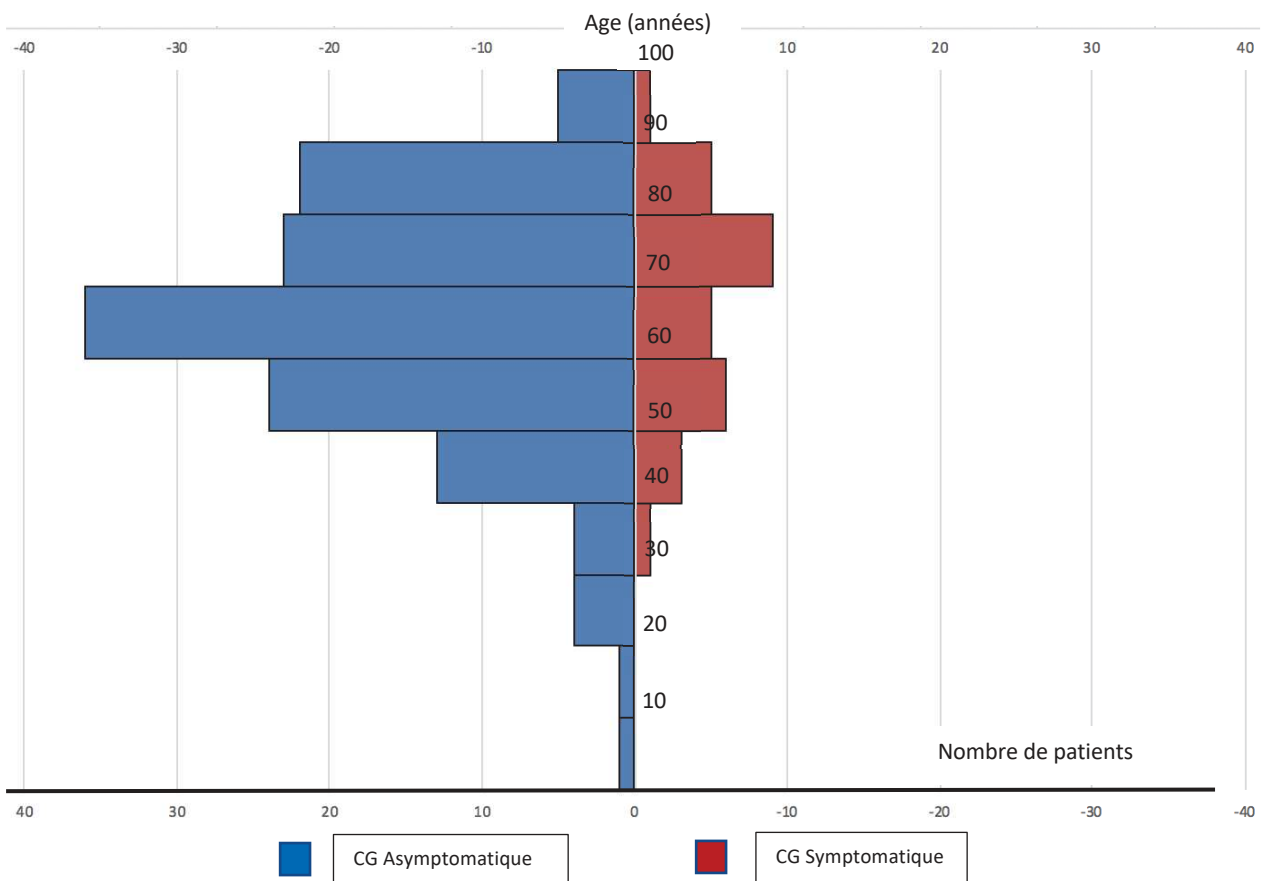


Figure 14 : Répartition par classe d'âge au diagnostic en fonction de l'expression clinique de la CG

Tableau 16 : Caractéristiques principales des patients et comparaison selon le caractère asymptomatique et symptomatique de la CG

	CG asymptomatique (n= 133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	p
Age en années	67,23 ans [5 – 92]	64,07 ans [39 – 93]	0,34
<u>Sexe :</u>			
- Femmes	72 (54,1%)	16 (53,3%)	0,548
- Hommes	61 (45,9%)	14 (46,7%)	0,548
<u>Type de CG :</u>			
-CG de type 1	10 (7,5%)	6 (20,0%)	0,08
-CG de type 2	59 (44,4%)	16 (53,3%)	0,42
-CG de type 3	54 (40,6%)	8 (26,7%)	0,211
-Non typée	10 (7,5%)	0 (0%)	0,21
<u>Service demandeur :</u>			
-Médecine interne	73 (54,8%)	15 (50%)	1
-Dermatologie	11 (8,3%)	6 (20%)	0,09
-Hépto-gastro-entérologie	10 (7,5%)	1 (3,3%)	0,69
-Rhumatologie	9 (6,8%)	3 (10%)	0,464
-Néphrologie	7 (5,2%)	0 (0%)	NS
-Réanimation	6 (4,5%)	0 (0%)	NS
-Neurologie	5 (3,8%)	0 (0%)	NS
-Hématologie	3 (2,3%)	1 (3,3%)	NS
-Maladies infectieuses	2 (1,5%)	1 (3,3%)	NS
-Endocrinologie	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
-Cardiologie	1 (0,8%)	0 (0%)	NS
-Chirurgie vasculaire	1 (0,8%)	0 (0%)	NS
-Médecine Physique et Réadaptation	1 (0,8%)	0 (0%)	NS
-Pédiatrie	1 (0,8%)	0 (0%)	NS
-Pneumologie	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
-Urgences	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
-Service de médecine polyvalente de l'hôpital de Guebwiller	3 (2,3%)	0 (0%)	NS

3.2.1 Étiologie

Les pathologies étiologiques les plus fréquentes du groupe CG asymptomatique sont présentées dans la figure 15, les trois principales étaient l'infection au VHC n = 18 (13,5%), la polyarthrite rhumatoïde n = 13 (9%) et les gammopathies monoclonales n = 9 (6,7%). Les pathologies étiologiques les plus fréquentes du groupe CG symptomatique étaient l'infection au VHC n = 4 (13,3%), le lymphome B non Hodgkinien n = 4 (13,3%) et la maladie de Waldenström n = 3 (10%). L'ensemble des pathologies étiologiques de ce groupe sont présentées dans la figure 15.

Il n'y avait pas de différence de répartition entre les deux groupes pour les différentes familles diagnostiques : auto-immunité, infectieux, hémopathies, cancers solides, CG essentielles avec respectivement ($p = 1$; n = 32 (24%) versus n = 7 (23,3%)), ($p = 0,812$; n = 31 (23,3%) versus 6 (4,5%)), ($p = 0,63$; n = 29 (21,8%) versus n = 8 (26,6%)), ($p = 1$; n = 4 (3%) versus n = 1 (3,3%)) et ($p = 1$; n = 37 (27,8%) versus n = 8 (26,6%)). Les répartitions des familles de diagnostics selon le caractère symptomatique de la CG sont présentées dans le tableau 17, et précisées pour les pathologies auto-immunes et infectieuses, respectivement dans les tableaux 18 et 19. Les CG liées aux cancers solides étaient toutes dans le groupe asymptomatique hormis celle liée à l'adénocarcinome colique.

Il n'y avait pas de différence significative mais une tendance en faveur du groupe CG symptomatique pour les hémopathies lymphoïdes et notamment la maladie de Waldenström avec respectivement ($p = 0,156$; n = 7 (23,3%) versus n = 17 (12,7%)) et ($p = 0,117$; n = 3 (10%) versus n = 4 (3%)).

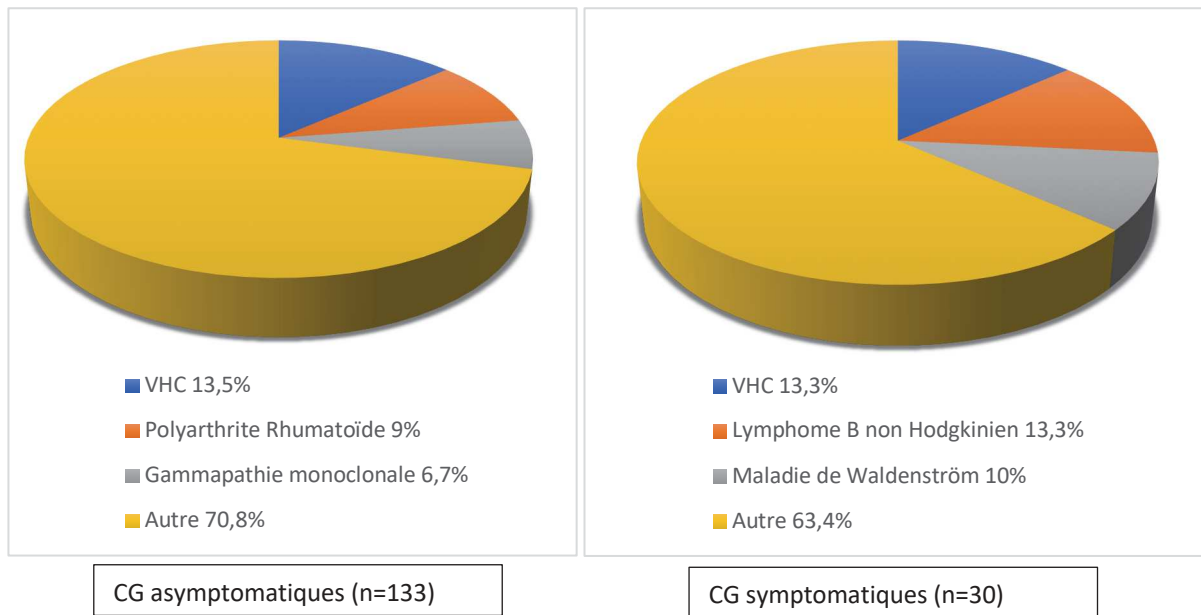


Figure 15 : Étiologie la plus fréquente dans les groupes CG asymptomatique (n=133) et CG symptomatique (n=30)

Tableau 17 : Diagnostics étiologiques des CG avec comparaison selon le caractère symptomatique ou non

	Total patients (n= 166) (%)	Non classé (n = 3) (%)	CG asymptomatique (n = 133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
Auto-immuns	39 (23,4%)	0 (0%)	32 (24%)	7 (23,3%)	1
Infectieux	39 (23,4%)	2 (66,6%)	31 (23,3%)	6 (20%)	0,812
Hémopathies	37 (22,2%)	0 (0%)	29 (21,8%)	8 (26,6%)	0,63
Cancers solides	5 (3%)	0 (0%)	4 (3%)	1 (3,3%)	1
Pas de diagnostic retenu ou essentielle	46 (27,7%)	1 (33,3%)	37 (27,8%)	8 (26,6%)	1

Tableau 18 : Pathologies auto-immunes réparties selon le caractère symptomatique ou non de la CG

	Total patients (n=166) (%)	CG asymptomatique (n = 133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
Polyarthrite rhumatoïde	14 (8,4%)	13 (9,7%)	1 (3,3%)	0,469
Syndrome de Gougerot-Sjögren	7 (4,2%)	6 (4,5%)	1 (3,3%)	NS
Lupus systémique	4 (2,4%)	4 (3%)	0 (0%)	NS
Vascularite à IgA	4 (2,4%)	2 (1,5%)	2 (6,6%)	NS
Syndrome d'activation mastocytaire	2 (1,2%)	2 (1,5%)	0 (0%)	NS
Polyangéite microscopique	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
Purpura thrombopénique immunologique primaire	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
Rhumatisme psoriasique	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
Sclérodermie systémique	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Rectocolite hémorragique	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Spondylarthropathie indifférenciée	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Auto-immunité non étiquetée	2 (1,2%)	2 (1,5%)	0 (0%)	NS

Pour des raisons de lisibilité, nous ne mentionnons pas dans ce tableau les trois patients dont les dossiers médicaux étaient incomplets et ne permettaient pas de statuer sur le caractère cliniquement symptomatique de la CG.

Tableau 19 : Pathologies infectieuses réparties selon le caractère symptomatique ou non de la CG

	Total patients (n=166) (%)	Non classé (n = 3) (%)	CG asymptomatique (n = 133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
VHC	24 (14,5%)	2 (20%)	18 (13,5%)	4 (13,3%)	1
Parvovirus B19	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
Virus de la méningo-encéphalite à tique	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Staphylococcus Aureus	4 (2,4%)	0 (0%)	4 (3%)	0 (0%)	NS
Escherichia Coli	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Enterobacter cloacae	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Enterococcus faecalis	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Proteus vulgaris	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Staphylococcus Aureus et Proteus Mirabilis	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Streptococcus	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	NS
Pneumocystis jirovecii	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
Pas de germe identifié	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (1,5%)	0 (0%)	NS

3.2.2 Signes cliniques

Une atteinte cutanée était plus fréquemment observée dans le groupe CG symptomatique que dans le groupe CG asymptomatique ($p < 0,001$; $n = 23$ (76,6%) versus $n = 41$ (30,8%) ; IC 95% [2,06 ; 14,02]), avec notamment d'avantage de purpura et d'acrocyanose/syndrome de Raynaud avec respectivement ($p = 0,04$; $n = 14$ (46,6%) versus $n = 15$ (11,2%) ; IC 95% [2,53 ; 18,42]) et ($p = 0,033$; $n = 8$ (26,6%) versus $n = 14$ (10,5%) ; IC 95% [0,99 ; 8,99]).

Une tendance forte de répartition dans le groupe CG symptomatique apparaissait pour la présence de nécrose distale et d'ulcérations cutanées, avec respectivement ($p = 0,095$; $n = 2$ (6,6%) versus $n = 1$ (0,7%)) et ($p = 0,13$; $n = 3$ (10%) versus $n = 4$ (3%)). Dans le groupe CG asymptomatique, l'étiologie retenue pour le patient avec une nécrose distale était une maladie des agglutinines froides ($n = 1$), et l'étiologie retenue pour les quatre patients avec des ulcérations cutanées étaient : un ecthyma de jambe ($n = 1$), un érysipèle et phototoxicité à la CORDARONE (copyright) ($n = 1$), une ulcération veineuse dans un contexte de syndrome de Gougerot-Sjögren ($n = 1$) et une ulcération veineuse dans un contexte d'auto-immunité non étiquetée ($n = 1$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes CG symptomatique et asymptomatique en ce qui concernait l'état général (asthénie, fièvre, amaigrissement majeur), les évènements cardio-vasculaires (ischémie artérielle aiguë, évènement thrombotique veineux, insuffisance cardiaque aiguë), l'état respiratoire (fonctionnel : présence ou non d'une dyspnée), la présence d'arthralgies d'origine inflammatoire, d'adénopathies, de déficits neurologiques (sensitif et/ou moteur).

Les principaux signes cliniques présentés par les patients et leur répartition entre les deux groupes CG asymptomatique et CG symptomatique sont reportés dans le tableau 20.

Tableau 20 : Symptômes cliniques présents au diagnostic selon le caractère symptomatique de la CG

Symptômes cliniques	Total patients (n= 166) (%)	CG asymptomatique (n=133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
Asthénie	43 (25,9%)	36 (27%)	7 (23,3%)	0,819
Fièvre	17 (10,2%)	16 (12%)	1 (3%)	0,2
Amaigrissement majeur	11 (6,6%)	8 (6%)	3 (10%)	0,432
Ischémie artérielle aiguë	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
<u>Thrombose veineuse aiguë :</u>	4 (2,4%)	3 (2,2%)	1 (3,3%)	NS
- Superficielle	2 (1,2%)	1 (0,7%)	1 (3,3%)	NS
- Profonde	2 (1,2%)	2 (1,5%)	0 (0%)	NS
Signes d'insuffisance cardiaque aiguë	7 (4,2%)	6 (4,5%)	1 (3,3%)	NS
<u>Dyspnée :</u>	27 (16,2%)	22 (16,5%)	5 (6,3%)	1
- De repos	13 (7,8%)	12 (9%)	1 (3,3%)	0,465
- D'effort	14 (8,4%)	10 (7,5%)	4 (3%)	0,292
<u>Atteinte cutanée :</u>	64 (38,4%)	41 (30,8%)	23 (76,6%)	< 0,001
- Purpura	29 (17,5%)	15 (11,2%)	14 (46,6%)	< 0,001
- Acrocyanose/Syndrome de Raynaud	22 (13,3%)	14 (10,5%)	8 (26,6%)	0,033
- Livedo	14 (8,4%)	11 (8,2%)	3 (10%)	0,723
- Ecchymose	5 (3%)	4 (3%)	1 (3,3%)	1
- Ulcération cutanée	7 (4,2%)	4 (3%)	3 (10%)	0,13
- Nécrose distale	3 (1,8%)	1 (0,7%)	2 (6,6%)	0,095
- Syndrome sec	10 (6%)	7 (5,2%)	3 (10%)	0,406
Arthralgies d'horaire inflammatoire	27 (16,3%)	22 (16,5%)	5 (16,6%)	1
<u>Déficit neurologique :</u>				
- Sensitif	16 (9,6%)	13 (9,7%)	3 (10%)	1
- Dont sensitivo-moteur	8 (4,8%)	7 (5,2%)	1 (3,3%)	NS

Pour des raisons de lisibilité, nous ne mentionnons pas dans ce tableau les trois patients dont les dossiers médicaux étaient incomplets et ne permettaient pas de statuer sur le caractère cliniquement symptomatique de la CG.

3.2.3 Résultats biologiques

Le taux moyen de CG dans le groupe CG asymptomatique était de 82 mg/L [19,59 – 2700] et de 319 mg/L [20 – 3625] dans le groupe CG symptomatique, mais la différence n'était pas statistiquement significative malgré une tendance à des valeurs plus élevées dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,106$; IC 95% [-0,52 ; 0,05]).

L'analyse des cryoprécipités ne trouvait pas de différence de répartition des types d'immunoglobulines entre les groupes CG asymptomatique et CG symptomatique : IgM, IgA et IgG avec respectivement ($p = 1$; $n = 116$ (87,2%) versus 26 (86,6%)), ($p = 0,44$; $n = 23$ (17,2%) versus $n = 7$ (23,3%)) et ($p = 1$; $n = 91$ (68,4%) versus 21 (70%)). Cette répartition est présentée dans la figure 16.

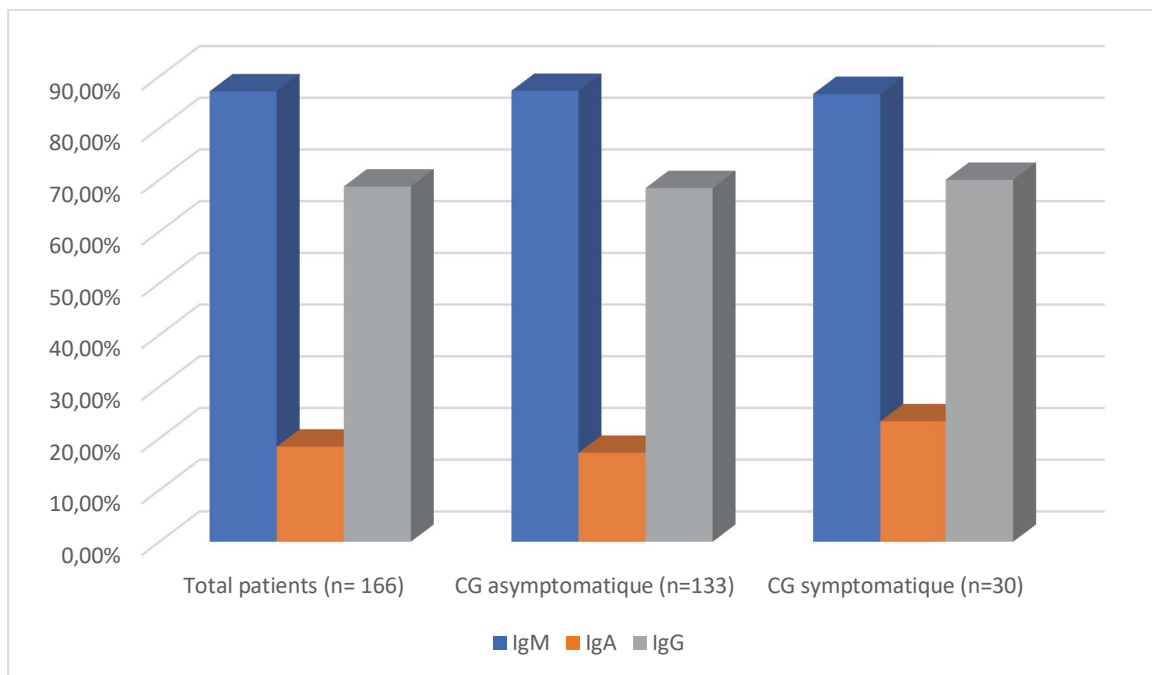


Figure 16 : Répartition des types d'immunoglobulines en fonction de l'expression clinique

Les taux de chaînes libres kappa sériques étaient significativement plus élevés dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,031$; 247,7 mg/l versus 62,0 mg/l).

Le taux d'IgG était abaissé dans le groupe CG symptomatique versus asymptomatique avec un résultat statistique à la limite de la significativité ($p = 0,050$; 9,0 versus 12,0 g/L).

Il n'y avait pas de différence significative mais une tendance en faveur du groupe CG symptomatique pour des valeurs inférieures de créatininémie, de CRP, des taux de plaquettes, et de leucocytémie avec respectivement ($p = 0,092$; 85,1 versus 101,7 $\mu\text{mol/l}$), ($p = 0,11$; 28,4 versus 49,9 mg/L), ($p = 0,094$; 217,5 versus 251,4 G/L) et ($p = 0,142$; 6,4 versus 8,1 G/L).

Les taux d'hémoglobinémie, de VS, de DFG, d'urémie, la consommation des éléments de la voie du complément, la présence et le taux de FR, la présence d'anticorps antinucléaires, les taux d'IgA, d'IgM, de chaînes libres lambda sériques, le rapport des chaînes libres sériques kappa/lambda, le taux de bêta-2 microglobuline, de LDH, d'albuminémie et la charge virale ne variaient pas de façon significative selon les groupes.

Les résultats des données biologiques avec comparaison entre les groupes CG asymptomatique et CG symptomatique sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Données biologiques de notre cohorte de patient selon le caractère symptomatique de CG

	Total patients (n= 166)	CG asymptomatique (n=133)	CG symptomatique (n=30)	p
Hémoglobine (g /dL)	11,7	11,7	11,4	0,539
Leucocytes (G/L)	7,83	8,1	6,4	0,142
Plaquettes (G/L)	245,4	251,4	217,5	0,094
CRP (mg/L)	45,3	49,9	28,4	0,110
VS (mm/h)	41,3	40,3	45,1	0,742
<u>Fonction rénale :</u>				
- DFG (CKD-EPI) ml/min/1,73 m ²	73,7	73,8	73,4	0,952
- Créatininémie (μmol/L)	98,4	101,7	85,1	0,092
- Urée (mmol/L)	8,89	9,3	7,0	0,217
- Protéinurie (67 patients)	23 (34,3%)	20/53 (37,7%)	3/14 (21,4%)	0,349
- Protéinurie (g/L) (échantillon)	0,25	0,21	0,36	0,403
- Protéinurie (g/24H) (diurèse 24H)	0,5	0,45	0,71	0,711
- Hématurie (67 patients)	28 (41,8%)	23/52 (44,2%)	5/15 (29,4%)	0,558
VHC charge virale en 10 ⁶ UI/mL	2,1	2,5	3,7	0,316
Cryoglobulinémie (mg/L)	124,8	83	319	0,106
<u>Consommation du complément :</u>				
- Voie classique (C3, C4, CH50)	34/87 (39%)	24/66 (36,3%)	10/21(47,6%)	0,443
- Voie alterne (C3 isolé)	25/87 (28,7%)	15/66 (22,7%)	10/21 (47,6%)	0,050
- C3 (g/L)	9/87 (10,3%)	9/66 (13,6%)	0/21 (0%)	0,106
- C4 (g/L)	1,02	1,00	1,08	0,391
- C4 (g/L)	0,18	0,17	0,19	0,743
- CH50 (U/mL)	52,3	51,5	54,7	0,684
<u>FR (recherché chez 87 patients)</u>				
- Valeurs (UI/mL)	36/87 (41,4%)	28/70 (40%)	8/17 (47%)	0,597
- Valeurs (UI/mL)	87,8	82,6	109,1	0,556
Ac anti-CCP (UI/mL)	39,1	38,6	41,6	0,93
Titre significatif d'AAN	49/90 (54,4%)	40/72 (55,5%)	9/18 (50%)	0,793
<u>Type d'immunoglobulines :</u>				
- IgG (g/L)	11,3	12,0	9,0	0,050
- IgA (g/L)	2,6	2,5	2,6	0,813
- IgM (g/L)	5,5	5,5	5,6	0,968
<u>Chaines légères libres sériques (mg/l) :</u>				
- Kappa	88,6	62,0	247,7	0,031
- Lambda	37,4	39,7	23,5	0,361
- Rapport kappa/lamba	3,7	1,5	17,5	0,491

Pour des raisons de lisibilité, nous ne mentionnons pas les trois patients dont les dossiers, incomplets, ne permettaient pas de statuer sur le caractère symptomatique de la CG.

3.2.4 Résultats histologiques

Trente et un patients (18,6%) avaient bénéficié d'une biopsie cutanée. Il s'agissait plus souvent de patients du groupe CG symptomatique ($p = 0,003$; $n = 12$ (40%) versus $n = 19$ (14,2%) ; IC 95% [1.4897 ; 10.4029]). Les interprétations anatomopathologiques de ces biopsies retrouvaient significativement plus de vascularite leucocytoclastique dans le groupe CG symptomatique que CG asymptomatique ($p < 0,001$; $n = 10$ (83,3%) versus $n = 4$ (21%) ; IC 95% [4.0534 ; 75.1762]). Les diagnostics étiologiques retenus pour les quatre patients du groupe CG asymptomatiques avec vascularite leucocytoclastique étaient : une vascularite à IgA ($n=2$), une vascularite sans précision ($n=1$), une infection virale sans précision ($n=1$).

Trois patients (10%) du groupe CG symptomatique avaient une glomérulonéphrite membrano-proliférative, et les trois patients (2,2%) du groupe CG asymptomatique avaient une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA ($n = 1$), une glomérulonéphrite endo-extracapillaire post-infectieuse ($n = 1$) ou une absence de lésion histologique ($n = 1$). Les résultats des analyses histologiques des biopsies cutanées et rénales sont reportés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Résultats anatomopathologiques des biopsies cutanées et rénales

	Total Patients (n= 166) (%)	Non classé (n = 3) (%)	CG asymptomatique (n=133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
<u>Biopsies cutanées n = 31 (100%) :</u>	31/166 (18,6%)	0 (0%)	19/133 (14,2%)	12/30 (40%)	0,003
- Vascularite leucocytoclastique	14/31 (45,2%)	0 (0%)	4/19 (21%)	10/12 (83,3%)	< 0,001
- Purpura sans image de vascularite.	8/31 (25,8%)	0 (0%)	7/19 (36,8%)	1/12 (8,3%)	0,108
- Hypodermite	2/31 (6,4%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	1/12 (8,3%)	1
- Dermatose vacuolaire évoquant un lupus	1/31 (3,2%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	0/12 (0%)	NS
- Foyer d'abcédation intra-épidermique	1/31 (3,2%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	0/12 (0%)	NS
- Prolifération tumorale métastatique de cancer du sein	1/31 (3,2%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	0/12 (0%)	NS
- Ulcération cutanée	1/31 (3,2%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	0/12 (0%)	NS
- Tissu cutané d'aspect normal	1/31 (3,2%)	0 (0%)	1/19 (5,2%)	0/12 (0%)	NS
- Pas d'information	2/31 (6,4%)	0 (0%)	2/19 (10,5%)	0/12 (0%)	NS
<u>Biopsies rénales n= 7 (100%) :</u>	7/166 (4,2%)	1 (33,3%)	3/133 (2,2%)	3/30 (10%)	0,076
- GNMP	3/7 (42,9%)	0 (0%)	0/3 (0%)	3/3 (100%)	NS
- GN à dépôts mésangiaux d'IgA	2/7 (28,5%)	1 (33,3%)	1/3 (25%)	0/3 (0%)	NS
- GN endo et-extra-capillaire post-infectieuse	1/7 (14,2%)	0 (0%)	1/3 (25%)	0/3 (0%)	NS
- Pas de lésions histologiques	1/7 (14,2%)	0 (0%)	1/3 (25%)	0/3 (0%)	NS

3.2.5 Antécédents principaux

Les antécédents d'évènements thromboemboliques veineux étaient plus fréquents dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,016$; $n = 14$ (10,5%) versus $n = 9$ (30%) ; IC 95% [0,09 ; 0,82]), avec notamment une plus grande fréquence d'embolies pulmonaires ($p = 0,038$; $n = 4$ (13,3%) vs $n = 4$ (3%) ; IC 95% [0,85 ; 28,10]), et une tendance forte pour l'antécédent de thrombose veineuse profonde ($p = 0,064$; $n = 4$ (13,3%) versus $n = 5$ (3,7%)). Il existait une tendance à une plus grande fréquence d'asthme dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,117$; $n = 3$ (10%) versus $n = 4$ (3%)).

Il n'était pas retrouvé de différence significative de répartition entre les deux groupes pour les antécédents d'exposition à la consommation de toxique (alcool ($p = 0,370$), tabac ($p = 0,253$)), les antécédents cardiovasculaires (HTA ($p = 0,838$), athéromatose vasculaire sténosante ($p = 0,255$), atteinte cardiaque ischémique ($p = 0,728$), AVC ($p = 0,697$)), les antécédents respiratoires (BPCO ($p = 1$), asthme ($p = 0,117$), SAOS ($p = 1$)), les antécédents hépato-gastro-entérologiques (cirrhose hépatique ($p = 0,689$), hémorragie digestive ($p = 1$)), les antécédents endocrinologiques (diabète ($p = 0,793$), dysthyroïdie ($p = 0,464$), hyperparathyroïdie ($p = 1$)) et les antécédents neurologiques ((déficit sensitif ($p = 0,728$) et sensitivomoteur ($p = 1$), maladies neurologiques ($p = 1$)). La répartition des principaux antécédents selon la symptomatologie de la CG est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23 : Principaux antécédents médicaux et répartition selon le caractère symptomatique de la CG

Antécédents		Total patients (n= 166) (%)	Non classé (n= 3)	CG asymptomatique (n=133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	P
Ethylo- tabagisme	OH	15 (9%).	0 (0%)	14 (10,5%)	1 (3,3%)	0,307
	<u>Tabagisme :</u>	44 (26,5%)	2 (66,6%)	37 (27,8%)	5 (16,6%)	0,253
	- Actif	28 (16,8%)	2 (66,6%)	22 (16,5%)	4 (13,3%)	NS
	- Sevré	16 (9,6%)	0 (0%)	15 (11,2%)	1 (3,3%)	0,309
Cardio- vasculaires	HTA	62 (37,3%).	0 (0%)	51 (38,3%)	11 (36,6%)	NS
	Athéromatose vasculaire sténosante	25 (15,1%).	1 (33,3%)	22 (16,5%)	2 (6,6%)	0,255
	Atteinte cardiaque ischémique	14 (8,4%)	0 (0%)	11 (8,2%)	3 (10%)	NS
	<u>Thrombose veineuse :</u>	24 (14,4%)	1 (33,3%)	14 (10,5%)	9 (30%)	0,016
	- Superficielle	6 (3,6%)	0 (0%)	5 (3,7%)	1 (3,3%)	NS
	- Profonde	9 (5,4%)	0 (0%)	5 (3,7%)	4 (13,3%)	0,064
	- Embolie pulmonaire	9 (5,4%)	1 (33,3%)	4 (3%)	4 (13,3%)	0,038
	<u>AVC :</u>	12 (7,3%)	0 (0%)	11 (8,2%)	1 (3,3%)	NS
	- Ischémique	11 (6,6%)	0 (0%)	10 (7,5%)	1 (3,3%)	NS
	- Hémorragique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
- AIT	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS	
Respiratoire	<u>Total :</u>	28 (16,8%)	1 (33,3%)	22 (16,5%)	6 (20%)	NS
	- BPCO	12 (7,2%)	0 (0%)	10 (7,5%)	2 (6,6%)	NS
	- Asthme	7 (4,2%)	0 (0%)	4 (3%)	3 (10%)	0,117
	- SAOS	8 (4,8%)	0 (0%)	7 (5,2%)	1 (3,3%)	NS
Hépto-gastro- entérologiques	Cirrhose hépatique	10 (6%)	0 (0%)	9 (6,7%)	1 (3,3%)	NS
	Hémorragie digestive	4 (2,4%)	0 (0%)	4 (3%)	0 (0%)	NS
Endocrinologie	<u>Diabète :</u>	31 (18,7%)	1 (33,3%)	24 (18%)	6 (20%)	NS
	- Type 1	2 (1,2%)	1 (33,3%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
	- Type 2	29 (17,5%)	0 (0%)	23 (17,2%)	6 (20%)	NS
	<u>Dysthyroïdie :</u>	12 (7,3%)	0 (0%)	9 (6,7%)	3 (10%)	NS
	- Hypothyroïdie	10 (6%)	0 (0%)	7 (5,2%)	3 (10%)	0,393
	-Thyréotoxose	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
-Thyroïdite auto-immune	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS	
Hyperparathyroïdie	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS	
Neurologique	<u>Atteinte neurologique :</u>					
	- Sensitive	14 (8,4%)	0 (0%)	11 (8,2%)	3 (10%)	NS
	- dont sensitivomotrice	4 (2,4%)	0 (0%)	4 (3%)	0 (0%)	NS
	<u>Maladie neurologique :</u>	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (1,4%)	0 (0%)	NS
	- Maladie de Parkinson	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS
- Pathologie inflammatoire	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	NS	

3.2.6 Lieux et motifs de consultation / hospitalisation

Les lieux de prise en charge médicale menant à la prescription d'une recherche de dosage de CG ne différaient pas selon le caractère symptomatique de la CG avec respectivement ($p = 0,834$; $n = 46$ (34,6%) versus $n = 11$ (36,7%)) à l'issue d'une consultation et ($p = 0,834$; $n = 87$ (65,4%) versus $n = 19$ (63,3%)) au cours d'une hospitalisation. Les patients du groupe CG asymptomatique avaient tendance à consulter plus fréquemment pour une anomalie biologique et une infection aiguë, sans que la différence ne soit statistiquement significative avec respectivement ($p = 0,14$; $n = 52$ (39,4%) versus $n = 7$ (23,3%)) et ($p = 0,127$; $n = 19$ (14,2%) versus $n = 1$ (3,3%)). Ceux du groupe CG symptomatique consultaient plus fréquemment pour une néoplasie et/ou une hémopathie, la différence n'était cependant pas statistiquement significative ($p = 0,122$; $n = 4$ (13,3%) versus $n = 7$ (5,2%)). Les comparaisons selon le type et le motif de prise en charge médicale au moment du dosage de la CG sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Comparaisons selon le type et le motif de prise en charge médicale au moment de la demande de dosage de CG

	Total Patients (n=166) (%)	Non typé (n =3) (%)	CG asymptomatique (n= 133) (%)	CG symptomatique (n=30) (%)	p
Lieu :					
- Consultation	58 (34,9%)	1 (33,3%)	46 (34,6%)	11 (36,7%)	0,834
- Hospitalisation	108 (65%)	2 (66,6%)	87 (65,4%)	19 (63,3%)	
Anomalie :					
- Biologique	60 (36,1%)	1 (33,3%)	52 (39,4%)	7 (23,3%)	0,14
- Clinique	78 (47%)	1 (33,3%)	65 (49,2%)	12 (40%)	0,422
Infection :	29 (17,5%)	1 (33,3%)	25 (18,7%)	3 (10%)	0,297
- Aiguë	21 (12,7%)	1 (33,3%)	19 (14,2%)	1 (3,3%)	0,127
- Chronique	8 (4,8%)	0 (0%)	6 (4,5%)	2 (6,6%)	NS
Néoplasie et/ou hémopathie	13 (6,6%)	0 (0%)	7 (5,2%)	4 (13,3%)	0,122

3.3 Évaluation des implications cliniques d'une modification de la valeur seuil de rendu positif de cryoglobulinémie

La corrélation entre le taux de CG et une atteinte clinique liée à l'expression de la CG est illustré sous la forme d'une courbe ROC (figure 17). La valeur de l'aire sous le courbe (AUC) était de 0,649 (erreur standard de 0,058 avec une significativité asymptotique de 0,011 IC 95% [0,53 ; 0,76]).

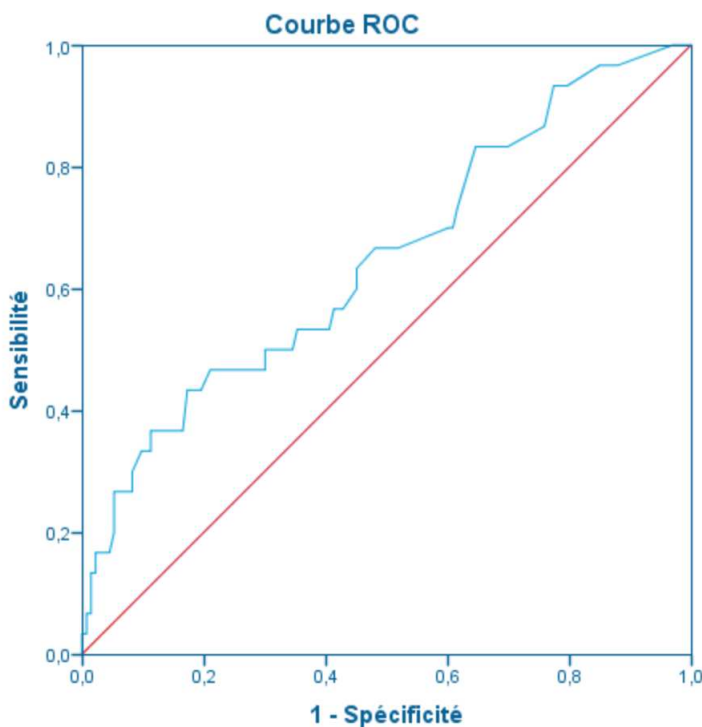


Figure 17 : Courbe ROC pour la corrélation entre le taux de cryoglobulinémie et l'atteinte clinique retenue liée à l'expression de la cryoglobulinémie

Le seuil de CG à 20 mg/L actuellement utilisé avait dans notre effectif une spécificité de 3%. Le seuil de 50 mg/L envisagé avait une sensibilité de 50% et une spécificité de 65,4%. En cas de modification du seuil à 50 mg/l, quatorze patients soit 46,6% des patients ayant une CG

symptomatique auraient eu un résultat rendu négatif. Le tableau 25 expose l'impact en termes de sensibilité et de spécificité de différentes valeurs seuils de positivité de CG.

Quel que soit le type de CG, l'élévation du seuil de 20 mg/L à 50 mg/L entraînait une déléation d'un nombre conséquent de patients, avec respectivement un tiers de patients pour la CG de type 1, la moitié des patients pour les CG de type 2 et la moitié des patients pour la CG de type 3. L'impact de la modification de ce seuil selon le type de CG est illustré par le tableau 26.

Tableau 25 : Impact en termes de sensibilité et de spécificité des valeurs seuils de CG retenues.

Valeur seuil (mg/L)	Sensibilité	Spécificité	Nombre de patients CG symptomatiques détectés (n= 30) (%)	Nombre de patient CG symptomatique non détectés (n = 30) (%)
20	100 %	3%	30 (100 %)	0 (0%)
25	83,3%	30,8%	26 (86,6%)	4 (13,3%)
30	66,7%	48,1%	21 (70%)	9 (30%)
35	66,7%	51,1%	20 (66,6%)	10 (33,3%)
40	56,7%	57,1%	18 (60%)	12 (40%)
45	53,3%	59,4%	17 (56,6%)	13 (43,3%)
50	50%	65,4%	16 (53,3%)	14 (46,6%)
55	50%	68,4%	15 (50%)	15 (50%)
60	46,7%	75,2%	14 (46,6%)	16 (53,3%)
65	46,7%	78,2%	14 (46,6%)	16 (53,3%)
70	43,3%	80,5%	14 (46,6%)	16 (53,3%)
75	43,3%	82%	13 (43,3%)	17 (56,6%)
80	36,7%	83,5%	13 (43,3%)	17 (56,6%)
85	36,7%	84,2%	13 (43,3%)	17 (56,6%)
90	36,7%	86,5%	13 (43,3%)	17 (56,6%)
95	36,7%	86,5%	13 (43,3%)	17 (56,6%)
100	36,7%	88%	11 (36,6%)	19 (63,3%)
1000	0,67%	98,5%	2 (6,6%)	28 (93,3 %)

Tableau 26 : nombre retenu de de patients CG symptomatiques en fonction du type de CG

Seuil	Total (n=30) (%)	Type 1 (n=6) (%)	Type 2 (n=16) (%)	Type 3 (n=8) (%)
20 mg/L	30 (100%)	6 (100%)	16 (100%)	8 (100%)
50 mg/L	16 (53,3%)	4 (66%)	8 (50%)	4 (50%)

4 Discussion

I. CG de type 1 versus CG de type mixte

Données générales :

Notre population présentait des caractéristiques comparables à celles retrouvées dans la littérature. Le ratio femme/homme de notre cohorte était de 1,18 confortant la prédominance féminine déjà connue mais se situe dans la fourchette basse des données épidémiologiques retrouvées dans la littérature ⁸. L'âge moyen au diagnostic de CG était de 64,37 ans dans notre étude. Les résultats d'autres études de cohortes de patients cryoglobulinémiques retrouvaient un ratio femme/homme variant de 1,1 à 5 et un âge moyen variant de 45 à 65 ans ^{8 26 30 31 32 33 34}.

Les fréquences de répartition des différents types de de CG étaient équivalentes à celles rapportées dans la littérature (9,6% CG de type 1, 46,4% CG de type 2 et 38% CG de type 3 dans notre étude versus 10 à 15 % de CG de type 1, 50 à 60% de CG de type 2 et 30 à 40% de CG de type 3 dans la littérature) ³. Les différentes études notaient un taux de CG de type 1 compris entre 7 à 34%, un taux de CG de type 2 entre 22 à 74% et un taux de CG type 3 entre 9 à 47% ^{3 18 30 34 35 36}.

Dix CG n'avaient pas été typées par le laboratoire, en raison d'un taux trop faible pour déclencher l'étape d'immunotypage (n = 8) ou d'une erreur de manipulation (n = 2). Les taux faibles de CG rendent difficile la lecture visuelle à l'immunoélectrophorèse permettant le typage. Les échantillons concernés avaient un taux de CG compris entre 19,8 et 24 mg/L.

Étiologie des CG :

L'étiologie des CG type 1 était comme attendue, essentiellement hématologique ($p < 0,001$) ; l'étiologie du groupe CG mixte était principalement auto-immune ($p = 0,023$) et infectieuse ($p = 0,012$), ce qui concorde avec les données de la littérature ⁴. Coliche et al. dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique française de 2018 retrouvait des résultats équivalents ³⁰. Dans le groupe CG mixte, la fréquence de patients dont aucune étiologie n'était retrouvée à l'origine de la CG, donc considérée essentielle (27,8%) était proche de celle rapportée dans la littérature, qui est d'environ 25% ⁵.

Le taux de patients infectés par le VHC était de 14,5% ($n=24$) ; ils présentaient quasi exclusivement une CG mixte. Ce taux de patients infectés par le VHC était moins important que les valeurs rapportées dans d'autres études de cohortes, où le taux de patients atteints de VHC dans les groupes CG mixte pouvait atteindre 30 à 95% ^{26 31}. Ce résultat est à mettre en relation avec la diminution de la prévalence de l'infection à VHC ces dernières années et aux avancées thérapeutiques récentes permettant la guérison du VHC. Les données des cohortes récentes de patients cryoglobulinémiques montrent des taux de plus en plus faibles de patients infectés par le VHC.

Dans les CG mixtes associées à une pathologie auto-immune, le syndrome de Gougerot-Sjögren et le Lupus érythémateux disséminé sont décrits dans la littérature comme étant les principales pathologies étiologiques ⁵. Elles étaient plus faiblement représentées dans notre cohorte (respectivement $n = 7$ (4,2%) et $n = 4$ (2,4%)). La polyarthrite rhumatoïde était la pathologie auto-immune la plus fréquemment représentée chez nos patients ($n = 13$ (9,2%)), avec une fréquence semblable à celles d'autres études de cohorte de patients cryoglobulinémiques ; Trejo et al en 2001, Laanani et al. en 2014, et Salah et al en 2017 notaient un taux de prévalence de la polyarthrite rhumatoïde entre 0,5 et 11,1% ^{34 35 37}.

En comparaison à notre étude, Mohr et al. en 2013 au centre hospitalo-universitaire de Strasbourg rapportait au sein d'une cohorte de 300 patients CG, 76% d'infections (VHC compris), 10% de maladies auto-immunes, 13% d'hémopathies et 4% de CG essentielle ³⁸. Mohr retrouvait une prévalence équivalente à notre étude pour l'étiologie associée à une CG de type 1, avec 81% d'hémopathies. L'étiologie des CG mixtes étaient principalement secondaires à une infection au VHC (80,5%). L'étude de Mohr et al. se référait à des dossiers de patients datant de 2006 à 2010, tandis que notre étude se référaient à des dossiers datant de 2015 à 2019. Cet écart de décennie pourrait expliquer la différence de prévalence de VHC entre notre étude et celle de Mohr et al. Le tableau 27 expose la comparaison des résultats de ces deux études. Les principales étiologies auto-immunes dans l'étude Mohr et al. étaient un Lupus systémique (4,4%), un syndrome de Gougerot-Sjögren (2,6%) et une polyarthrite rhumatoïde (1,1%) ; celles de notre étude étaient proches avec une polyarthrite rhumatoïde (9,2%), un syndrome de Gougerot-Sjögren (4,3%) et un Lupus systémique (2,1%).

Tableau 27 : Comparaison de l'étiologie de CG type 1 et de CG mixte entre notre étude et l'étude de cohorte strasbourgeoise de Mohr et al.³⁸

Maladies associées aux CG type 1	Notre étude (n=16) (%)	Mohr et al. (n=31) (%)
Hémopathie	13 (81,2%)	25 (81%)
Maladie auto-immune	0 (0%)	1 (3%)
Infectieux	0 (0%)	2 (6%)
Cancers solides	0 (0%)	0 (0%)
Pas de diagnostic retenu ou essentielle	3 (18,7%)	3 (10%)

Maladies associées aux CG mixtes	Notre étude (n=140) (%)	Mohr et al. (n=267) (%)
<u>Infectieux :</u>	38 (27,1%)	224 (83,8%)
- VHC	23 (16,4%)	215 (80,5%)
- Hors VHC	15 (10,7%)	9 (3,3%)
Auto-immuns	34 (24,2%)	26 (9,7%)
Hémopathies	24 (17,1%)	10 (3,7%)
Cancers solides	5 (3,5%)	0 (0%)
Pas de diagnostic retenu ou essentielle	39 (27,8%)	7 (2,6%)

Atteintes cliniques :

Concernant les arthralgies, nous n'avons retenu que les arthralgies d'horaires inflammatoires. En effet, le relevé d'arthralgies mécaniques se confondait avec les pathologies arthrosiques qui prédominent en termes de prévalence dans la population générale. Les données de la littérature rapportent une fréquence élevée d'arthralgies (80% des cas avec dans 10% des cas association à une ou des arthrites), avec une prédominance dans les CG de type mixte⁵. Les arthralgies d'heure inflammatoire étaient présentes chez vingt-sept patients (16,3%), qui étaient quasi-exclusivement répartis dans le groupe CG mixte (n= 25). Cette fréquence est proche de celle retrouvée dans d'autres études de cohortes de patients cryoglobulinémiques

(10 à 24%), telles que celles de Terrier et al. en 2012, de Néel A. en 2014, Coliche et al. en 2018

^{25 30 33}.

Les atteintes cutanées (54,2%), notamment les lésions purpuriques (17,5%), les ulcérations cutanées (4,2%) et les acrocyanoses/syndromes de Raynaud (13,3%) retrouvées dans notre population étaient comparables avec les résultats d'autres études de cohortes de patients cryoglobulinémiques. Ces dernières retrouvaient une fréquence de 24 à 83% d'atteintes cutanées, 5% à 75% de lésions purpuriques, 3% à 16% d'ulcérations cutanées, 5 à 26% d'acrocyanose/syndromes de Raynaud ^{25 26 30 31 32 33 34 35}.

Les syndromes secs (6%) et atteintes neuropathiques périphériques (9,4%) retrouvées dans notre population étaient moins fréquentes que les données décrites dans la littérature, qui rapportent un tiers de syndromes secs et 20% d'atteintes du système nerveux périphérique cliniquement significatives ^{3 5}. Les études de cohortes de patients cryoglobulinémiques retrouvaient 27% de syndromes secs et 3% à 34% de neuropathies périphériques ^{30 31 32 33 34}.

Les dossiers médicaux de notre cohorte omettaient peut-être de mentionner des symptômes secs d'expression clinique peu invalidante, expliquant potentiellement les différences des taux retrouvés dans notre cohorte en comparaison avec ceux de la littérature ou d'autres cohortes. Notre cohorte comportait également moins de patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren que dans d'autres études. Les fréquences d'atteintes neuropathiques périphériques retrouvées dans notre cohorte étaient, elles, comparables à ceux des autres études de cohorte.

Lorsque nous comparions les patients selon le type de CG (1 versus mixte), les atteintes cliniques les plus fréquentes étaient cutanées ($p = 0,414$), avec notamment des manifestations purpuriques, sans prédominance significative dans l'un des deux groupes ($p = 1$), alors que les données de la littératures rapportaient une prédominance de lésions purpuriques dans le

groupe CG de type mixte⁵. Trejo et al., qui publiait en 2001 la plus grande étude de cohorte de patients cryoglobulinémiques (n = 443), retrouvait significativement plus d'atteintes cutanées dans le groupe CG de type mixte que CG de type 1 (p = 0,039 ; 53% versus 30%)³⁵. Un trop faible effectif de patients dans notre étude pourrait potentiellement expliquer l'absence de différence significative retrouvée. Par ailleurs la catégorie « atteintes cutanées » pouvait rendre compte de symptômes qui n'étaient pas forcément liés à l'expression d'une CG (par exemple des ulcères variqueux). Il n'y avait pas différence de répartition entre les deux groupes pour la présence d'acrocyanoses/syndromes de Raynaud (p = 0,698), alors que les données de la littérature décrivent une répartition plus fréquente dans le groupe CG type 1⁸. Cependant d'autres études retrouvaient également une répartition équivalente de syndrome de Raynaud entre les deux groupes³⁵. Nous ne retrouvons pas de différences de répartitions entre les deux groupes de patients pour présence de fièvre, d'arthralgies, et d'adénopathies. Ces résultats concordent avec ceux de Trejo et al. Une splénomégalie était plus fréquemment rapportée dans le groupe CG type 1 (p = 0,003). Cette splénomégalie est à mettre en lien avec la pathologie hématologique sous-jacente responsable de la CG.

En comparaison, Mohr et al. retrouvait une prévalence de taux d'expression clinique de CG qui était similaire à notre étude pour les CG type 1, moins marquée que notre étude pour les CG mixtes. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que 73% des demandes de dosage de CG émanant du groupe CG mixte de la cohorte de Mohr avaient été demandées à titre systématique dans le cadre du suivi d'infections au VHC, sans tenir compte de la présence d'une symptomatologie clinique. Le tableau 28 expose la comparaison des signes cliniques entre notre étude et celle de Mohr et al.

Tableau 28 : comparaison des différentes atteintes cliniques pour les CG type 1 et de CG mixte entre notre étude et l'étude de cohorte strasbourgeoise de Mohr et al.³⁸

Signes cliniques associés aux CG type 1	Notre étude (n=16) (%)	Mohr et al. (n=31) (%)
Atteintes cutanées	6 (37,5%)	13 (41,9%)
Purpura	2 (12,5%)	4 (12,9%)
Syndrome de Raynaud	1 (6,3%)	8 (25,8%)
Livedo	1 (6,3%)	6 (19,3%)
Nécrose distale	0 (0%)	2 (6,4%)
Neuropathie	1 (6,3%)	4 (12,9%)

Signes cliniques associés aux CG mixtes	Notre étude (n=140) (%)	Mohr et al. (n=267) (%)
Atteintes cutanées	77 (55%)	31 (11,6%)
Purpura	23 (16,4%)	23 (8,6%)
Syndrome de Raynaud	20 (14,3%)	13 (4,8%)
Livedo	12 (8,6%)	2 (0,7%)
Nécrose distale	3 (2,1%)	2 (0,7%)
Neuropathie	14 (10%)	18 (6,7%)

Biologie :

Dans notre cohorte n = 28 (41,8%) avaient une atteinte rénale, dont n = 1 (10%) des patients avec une CG type 1 et n = 25 (45,5%) des patients avec CG mixte , ce qui est proche des valeurs retrouvées dans la littérature, qui sont de 22 à 35 % pour l'ensemble des CG avec de 15 à 30% dans les CG type 1 et de 30 à 40% dans les CG mixtes ⁵ ; et des études de cohortes qui retrouvent un taux de 11 à 45% parmi les patients cryoglobulinémiques^{25 32 34 35 37}.

Les taux de la VS étaient plus élevés dans le groupe CG type 1 (p < 0,001) ce qui est un résultat attendu puisque le syndrome d'hyperviscosité est plus important en cas de CG type 1 confirmant les données de la littérature ⁸. Il peut y avoir deux explications : l'augmentation de

la VS est liée à la présence de CG, dont les taux sont en général plus élevés dans les CG de type 1 que dans les CG mixtes ; l'hyperviscosité sanguine liée aux IgM qui sont les immunoglobulines les plus volumineuses et lourdes regroupées sous forme de pentamère. On retrouve notamment un taux élevé d'IgM dans la maladie de Waldenström qui est une des principales pathologies étiologiques de CG de type 1.

Concernant le bilan immunitaire, il était retrouvé dans tous les cas, une prédominance d'IgM quel que soit le type de CG, et une répartition des IgA et IgG dans le groupe CG mixte, ce qui concorde avec les données de la littérature ⁵. Le taux de chaînes kappa était plus représenté que les lambda dans le groupe CG mixte, cette donnée est également retrouvée dans la littérature ⁵.

Le dosage du complément hémolytique 50 (CH50) tendait à être plus fréquemment diminué dans le groupe CG mixte ($p = 0,150$), ce qui suggère une consommation du complément par la voie classique plus élevée ce groupe, mais il n'y avait pas de différence significative en ce qui concernait la consommation des éléments de la voie classique du complément ($p = 0,390$ pour le taux de C4), ce qui est surprenant car la voie classique du complément est classiquement activée dans le cas des CG mixte et ne l'est pas dans les CG type 1 ⁵. Trejo retrouvait une absence de différences des paramètres C3, C4, CH50 entre les groupes CG de type 1 et CG de type mixte ³⁵.

Le taux d'anticorps anti peptides C citrullinés était significativement plus élevé dans le groupe CG mixte ($p = 0,005$), qui était un résultat attendu, puisque la polyarthrite rhumatoïde est l'étiologie diagnostique la plus fréquente de ce groupe dans notre cohorte.

Taux de CG :

Les taux moyen de CG type 1 étaient supérieur à ceux des CG mixtes ($p = 0,007$; 394,18 vs 101,01 mg/L ; IC 95% [79,6 ; 506,7]), confirmant les données d'autres études ⁴.

Biopsies :

Il n'était pas retrouvé de différences significatives de répartition des résultats de biopsies cutanées entre les 2 groupes. Il y avait un taux équivalent de vascularites leucocytoclastiques ($p = 1$). Ce résultat diffère des données de la littérature qui décrivent une prédominance de vascularites leucocytoclastiques dans les CG mixtes ⁵. Cette différence est probablement liée à notre faible effectif de patients, insuffisant pour mettre en évidence une différence significative.

Concernant les biopsies rénales, il était retrouvé trois GNMP dans le cadre d'une CG mixte mais le faible effectif ne permettait pas de mettre en évidence de différence de répartition statistiquement significative entre les deux groupes. Ce résultat conforte les données de la littérature, qui rapportent une plus grande fréquence d'atteintes rénales glomérulaires dans les CG mixtes ⁵. Sidana et al. dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique nord-américaine de 2017, et Coliche V. et al. dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique française de 2018, identifiaient également la GNMP comme le type histologique le plus retrouvé dans les biopsies de patients cryoglobulinémiques ^{30 33}.

Service prescripteur :

Le service prescripteur le plus représenté était la médecine interne $n = 88$ (53%), quel que soit le groupe ($p = 0,290$; $n = 11$ (68,7%) pour le groupe CG type 1 ; $n = 72$ (51,4%) pour le groupe CG mixte). Ce résultat était attendu pour les CG mixtes dans la mesure où le service de

médecine interne dans notre hôpital comporte de nombreux lits de médecine polyvalente recevant des patients polyopathologiques en plus de patients atteints de maladies auto-immunes et inclus également le service d'infectiologie. Il s'agit du service de médecine disposant du plus grand nombre de lits ainsi qu'un grand nombre de praticiens ayant une spécialité de médecine interne. La prédominance dans le diagnostic des CG de type 1 reflète que de nombreux diagnostics d'hémopathies sont réalisés dans le service de médecine interne, ce qui est aussi une particularité dans notre hôpital, le service d'hématologie étant peu doté en nombre de lits ou de praticiens pendant la période étudiée. Les services prescripteurs étaient plus variés pour les CG mixtes, ce qui traduit l'hétérogénéité des manifestations cliniques d'organes et de l'étiologie des CG mixtes (Service de Dermatologie, Hépatogastro-entérologie, Rhumatologie, Néphrologie, Réanimation, Neurologie, Hématologie, Maladies infectieuses, Endocrinologie, Cardiologie, Chirurgie vasculaire, Médecine Physique et Réadaptation, Pédiatrie, Pneumologie).

Le second service prescripteur de CG était la dermatologie avec une tendance forte à la répartition dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,090$). Ce résultat n'est pas surprenant puisque les atteintes cutanées sont les atteintes cliniques les plus fréquentes d'une CG.

Antécédents médicaux :

Dans notre étude, nous retrouvons une tendance à une plus grande fréquence d'antécédents de thrombose veineuse superficielle dans le groupe CG type 1 que dans le groupe CG mixte ($n = 2$ (12,5%) versus $n = 4$ (2,9%) ; $p = 0,116$). Ce résultat était compatible avec les plus grands nombres d'évènements thrombotiques décrits dans la littérature pour les CG type 1, dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité et favorisé par l'hémopathie sous-jacente ³⁹.

Notre cohorte comportait 18,7% de patients diabétiques, cette fréquence était proche de celle retrouvée par l'étude française de Coliche (11%)³⁰.

II. CG asymptomatique versus CG symptomatique

Classement des patients selon le caractère symptomatique de la CG :

Pour répartir les patients dans les groupes CG cliniquement symptomatique ou asymptomatique, nous nous sommes basés sur les conclusions des comptes rendus de consultation et d'hospitalisation, résultant le plus souvent de l'analyse d'un seul praticien. Il existe probablement une variabilité inter-individuelle de l'interprétation. Par ailleurs, les résultats de CG étaient parfois mentionnés dans ces courriers sans qu'il n'y ait d'interprétation de la significativité de ce résultat, notamment parce que certains résultats de CG étaient disponibles après la sortie d'hospitalisation et que le patient était ensuite perdu de vue.

Étiologie des CG :

Aucune différence significative de répartition entre les deux groupes CG asymptomatique et CG symptomatique n'était retrouvée pour les familles étiologiques (essentiels, auto-immune, infectieux, hémopathie, cancers solides), cependant cette absence de différence retrouvée pourrait être en lien avec notre faible effectif. A notre connaissance, il n'existe que peu d'études s'intéressant à la comparaison de l'étiologie selon le caractère symptomatique ou non de la CG.

Le taux de patients atteints du VHC était équivalent dans chacun des groupes (13,3%). Sur les vingt-deux patients infectés au VHC, seuls quatre (18,1%) étaient considérés symptomatiques pour la CG. Ces résultats allaient dans le sens des données de la littérature, qui rapportent une

taux de 5 à 15% de patients symptomatiques pour une CG parmi ceux présentant une CG et une infection au VHC ²⁰.

Les atteintes cliniques liées à la CG :

Certains signes cliniques liés à la CG ne sont pas très spécifiques.

Une asthénie était présente chez seulement quarante-trois patients (25,9%), avec une répartition équivalente dans les groupes CG asymptomatiques et symptomatiques. Une étude notait la présence d'une asthénie chez 90% des patients cryoglobulinémiques, mais l'étude de la prévalence de symptômes courant aspécifique est difficile ⁷. Parmi les symptômes cliniques, seules les atteintes dermatologiques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe CG symptomatique avec une plus grande fréquence de purpura, d'acrocyanoses/syndromes de Raynaud dans ce groupe. Les ulcérations cutanées et les nécroses distales tendaient à être plus fréquentes dans ce groupe mais la différence n'était pas significative. Ce résultat est à prendre en compte avec le terrain poly-pathologique de nos patients, qui pouvaient avoir plusieurs explications à un même symptôme évocateur de CG. Les ulcérations cutanées relevées pouvaient ainsi également être des ulcérations veineuses ou artérielles (par exemple en lien avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Dans le groupe CG asymptomatique, l'étiologie retenue pour le patient avec une nécrose distale était une maladie des agglutinines froides (n = 1), et l'étiologie retenue pour les quatre patients avec des ulcérations cutanées était : ecthyma de jambe (n = 1), érysipèle (n = 1), une ulcération veineuse dans un contexte de syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 1) et une ulcération veineuse dans un contexte d'auto-immunité non étiquetée (n = 1). Cet exemple souligne la difficulté d'attribution de symptômes à la CG.

Biologie :

Les taux de leucocytes et de plaquettes tendaient à être plus bas dans le groupe CG symptomatique que dans le groupe CG asymptomatique. Ce résultat est à mettre en lien avec les pathologies hématologiques, prédominantes dans le groupe CG symptomatique, qui sont également responsables de cytopénies, liées à la pathologie hématologique en elle-même ainsi qu'à son traitement ²⁴.

On retrouvait une tendance à syndrome inflammatoire biologique moins important (CRP, VS) dans le groupe CG symptomatique que dans le groupe CG asymptomatique. Une explication pourrait être que le groupe CG asymptomatique comportait davantage d'infections aiguës ; une autre explication pourrait être la plus grande consommation de traitements immunosuppresseurs dans le groupe CG symptomatique.

Les taux de charge virale pour le VHC n'étaient pas différents entre les deux groupes, suggérant que le niveau de réplication viral est indépendant de la symptomatologie clinique. Ce résultat concorde avec les données de la littérature ²⁰.

La consommation du complément par la voie classique tendait à être plus fréquente dans le groupe CG symptomatique ; à l'inverse les patients du groupe asymptomatique présentaient plus fréquemment une consommation du complément par la voie alterne. La consommation plus fréquente de la voie alterne dans le groupe CG asymptomatique suggère que les symptômes présentés par les patients n'étaient pas liés à la CG, mais à une pathologie intercurrente telles que des infections bactériennes. Weber et al. dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique de 78 patients de 2015, comparant les patients avec CG symptomatique (s'exprimant par une vascularite leucocytoclastique) et les patients avec CG symptomatique (sans vascularite spécifique) retrouvait également une absence de différence significative de concentration en C4 entre les deux groupes; cette étude suggérait que la

concentration en C4 seul ne paraissait pas être un paramètre prédictif des vascularites cryoglobulinémiques⁴⁰. L'interprétation des autres paramètres du complément, en plus du taux de C4, semble plus pertinente.

Les taux d'IgG étaient moins importants dans le groupe CG symptomatique que dans le groupe CG asymptomatique avec une valeur à la limite de la significativité ($p = 0,050$). Della Rossa, dans une publication dans *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* en 2003, suggérait qu'il existait une consommation d'immunoglobulines lors de la formation de complexes antigène-anticorps et de leurs dépôts sur les parois des vaisseaux lors de vascularites cryoglobulinémiques, ces phénomènes pourraient expliquer la différence retrouvée²⁴.

Taux de CG :

Les taux de CG entre les groupes CG asymptomatique et CG symptomatique n'étaient pas significativement différents malgré une tendance en faveur du groupe CG symptomatique ($p = 0,106$; IC 95% [-527,58 ; 53,64]), avec des taux moyens respectifs de 82 mg/L [19,59 – 2 700] et de 319 mg/L [20 – 3 625].

Ce résultat confirme les données de multiples études antérieures montrant l'absence de lien entre le taux de CG et l'expression clinique de la CG⁴¹.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude étudiant l'association entre les paramètres biologiques des patients et l'expression clinique de la CG.

Weber et al a rédigé une thèse dont un des objectifs s'apparentait au notre : « Les cryoglobulines : étude rétrospective monocentrique des cas diagnostiqués dans les services de médecine de l'hôpital de Libourne en 2010 et 2011 »⁴⁰. Les objectifs de cette étude étaient de comparer les taux de CG entre deux groupes de patients cryoglobulinémiques avec ou sans

vascularite cryoglobulinémique, ainsi que d'observer le caractère cliniquement symptomatique, en fonction des taux de la CG dans le groupe vascularite cryoglobulinémique. Les critères d'inclusions étaient un taux de CG supérieur ou égal à trois mg/L sur au moins un prélèvement, être âgé de plus de quinze ans, avoir un dossier suffisamment renseigné pour permettre l'analyse des données et avoir bénéficié d'une analyse histologique statuant sur la présence ou l'absence d'une vascularite cryoglobulinémique. Étaient exclus les patients avec une CG de type 1, car considérées comme une pathologie différente de la CG de type mixte, et relevant d'une prise en charge différente.

Chaque patient inclus avait bénéficié d'un recueil standardisé renseignant : l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, les données cliniques et biologiques, les résultats anatomopathologiques. Un protocole de prélèvements sanguins avait été établi pour réduire le risque d'erreurs pré-analytiques. Les patients étaient issus des services de médecine interne, néphrologie, rhumatologie et onco-hématologie sur une période de 24 mois.

Sur les 820 demandes de recherche de CG, 224 étaient revenues positives (27,31%) et concernaient 200 patients. 122 dossiers de patients furent exclus en raison de données cliniques, biologiques ou histologiques manquantes, ou en raison de l'appartenance à une CG de type 1. L'analyse des 78 dossiers de patients restant retrouvait un ratio femme/homme de 1 et un âge moyen de 60,4 ans. Suivant les résultats histologiques, 58 patients appartenaient au groupe « CG sans vascularite cryoglobulinémique spécifique » et 20 patients au groupe « CG avec vascularite cryoglobulinémique ».

Le motif initial de consultation pour le groupe « CG sans vascularite cryoglobulinémique spécifique » était un syndrome de Raynaud (25%) et une asthénie (15,52%) ; pour le groupe « CG avec vascularite cryoglobulinémique », une neuropathie périphérique (25%), des ulcérations cutanées (20%), un syndrome néphrotique (20%).

La sensibilité de la recherche de CG était de 65% dans le groupe « CG sans vascularite cryoglobulinémique spécifique » et de 97,35% dans le groupe « CG avec vascularite cryoglobulinémique ». Au sein du groupe « CG avec vascularite cryoglobulinémique », la sensibilité était de 98,9% au-delà du seuil de 200 mg/L et de 43% en dessous de ce seuil. Parmi les patients ayant une vascularite cryoglobulinémique, 30% avaient une CG inférieure à 50 mg/L, 35% une CG entre 50 et 200 mg/L et 35% une CG supérieure à 200 mg/L. A l'inverse dans le groupe sans vascularite spécifique 86,6% des patients avaient une CG inférieure à 50 mg/L, 8,6% des taux compris entre 50 et 200 mg/L et 1,8% supérieurs à 200 mg/L.

Dans le groupe « CG avec vascularite cryoglobulinémique », des manifestations cliniques étaient présentes quel que soit le taux de CG.

L'étude de Weber et al. avait l'avantage d'avoir eu l'ambition de vouloir comparer les taux de CG de deux groupes de patients en employant un critère objectivement fiable pour statuer sur le caractère symptomatique d'une CG, à savoir la présence d'une vascularite cryoglobulinémique objectivée sur une analyse histologique.

Cette étude avait pour principale limite un biais de sélection important, puisque 61% des patients ayant eu une recherche positive de CG au laboratoire étaient exclus, notamment les patients CG de type 1. Par ailleurs, le faible nombre de patients ne permettait pas de retrouver de différence significative dans les analyses inter- ou intragroupe. Il n'y avait pas de description, ni de comparaison statistiques des symptômes cliniques et biologiques entre les deux groupes.

En conclusion, l'étude de Weber et al. était en faveur d'une absence de corrélation entre le taux de CG et le caractère symptomatique de la CG.

Nous suggérons que même si notre étude ne peut pas confirmer l'importance des valeurs de CG < 50 mg/L, il semble qu'il y ait une proportion non négligeable d'atteinte de la CG chez ces patients et donc un intérêt clinique.

L'analyse des cryoprécipités ne trouvait pas de différence de répartition des types d'immunoglobulines entre les groupes CG asymptomatique et CG symptomatique : IgM ($p = 1$; $n = 116$ (87,2%) versus 26 (86,6%)), IgA ($p = 0,44$; $n = 23$ (17,2%) versus $n = 7$ (23,3%)) et IgG ($p = 1$; $n = 91$ (68,4%) versus 21 (70,0%)). En revanche, nous retrouvons des taux de chaînes légères libres kappa significativement plus élevés dans le groupe CG symptomatique ($p = 0,031$). Ce résultat suggère que la présence d'une atteinte clinique n'est pas liée au type d'immunoglobuline « entière » mais liée à l'expression de chaînes légères libres kappa.

Antécédents médicaux :

D'avantage d'évènements thrombotique veineux et notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires étaient retrouvées parmi les antécédents des patients dans le groupe CG symptomatique. Ce résultat peut suggérer la préexistence chez les patients symptomatiques d'un certain degré d'endothéliopathie ou d'autres facteurs favorisant les maladies thrombo-emboliques veineuses favorisant l'expression de la CG et pourrait expliquer que le taux de CG seul n'est pas corrélé à l'atteinte clinique.

III. Seuil de CG :

Szymanowicz et al. a étudié le dosage de sept-cents cryoglobulinémies dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique de 2010, il notait que soixante-dix pourcent des concentrations étaient comprises entre 20 mg/L et 50 mg/L¹⁸. Au sein de notre étude 61,4% ($n = 102/166$) des valeurs de CG étaient comprises entre 20 mg/L et 50 mg/L.

L'augmentation du seuil de CG de 20 à 50 mg/L pour nos patients aurait eu pour conséquence la méconnaissance du diagnostic chez quatorze d'entre eux soit 46,6% des patients symptomatiques. Certains de ces patients ont pu bénéficier de thérapeutiques ciblées avec une amélioration de leurs symptômes et/ou le dosage de CG a pu permettre de rechercher une autre pathologie responsable de la CG.

La CG étant une pathologie rare, pour laquelle il existe un enjeu thérapeutique avec des traitements spécifiques variant selon le type de CG, il semble important de privilégier une meilleure sensibilité à la spécificité. Cependant il apparaît dans l'ensemble des études que le taux de CG seul ne semble pas un résultat très discriminant pour distinguer les patients symptomatiques de ceux asymptomatiques. La fonction d'efficacité du récepteur exprimé par l'aire sous la courbe (AUC) pour la CG était de 0,649. La mesure de la CG a donc une mauvaise performance diagnostique en ce qui concerne l'association à des symptômes confortant les données de la littérature. La création d'un score composite avec intégration de plusieurs variables permettrait peut-être d'augmenter la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de CG cryoglobulinémie symptomatique.

Biais et limites de l'étude :

Notre étude présente l'intérêt d'aborder un sujet peu traité dans la littérature pour lequel certains laboratoires de biologie ont déjà modifié les seuils de positivité sans qu'il n'y ait eu à notre connaissance d'étude au préalable. Des modifications des seuils de positivité pourraient avoir des conséquences pour nos patients. De plus, cela a permis d'étudier une relativement large cohorte de patients cryoglobulinémiques suivis dans notre hôpital. Notre effectif de patients était relativement important (n = 166) comparé aux autres études de cohortes de patients cryoglobulinémiques de la littérature. Il s'agit de la septième cohorte de CG sur

quatorze en termes d'effectif, qui allaient de 23 à 448 patients. Les données cliniques et biologiques recueillies étaient exhaustives.

Un des principaux biais de notre étude était lié au caractère monocentrique et rétrospectif de notre étude. Les données issues des dossiers médicaux étaient hétérogènes, parfois incomplets dans les descriptions cliniques et de la biologie. Certains patients avaient bénéficié de plusieurs dosages de CG avec des valeurs différentes, par un choix arbitraire nous n'avons étudié que le premier dosage de CG effectué au laboratoire de notre hôpital. De nombreux dosages de CG ont aussi pu être réalisés dans les laboratoires de villes et le recueil des patients est donc possiblement non exhaustif. De plus certains patients ont pu être suivis antérieurement par d'autres médecins dans un autre hôpital.

La recherche de CG nécessitant le respect strict de certaines conditions de prélèvement et d'acheminement des échantillons sanguins, la possibilité d'erreurs pré-analytique existe pouvant engendrer des résultats faussement négatifs. Si la suspicion clinique de CG est forte malgré des recherches antérieures négatives, le dosage de CG doit être réitéré.

L'une des difficultés majeures que nous avons rencontrées a été le classement des patients selon le caractère symptomatique ou non de la CG. Ces difficultés rendent compte de la variabilité des signes cliniques et biologiques d'une CG survenant dans un contexte de poly pathologie. La CG étant le plus souvent l'expression d'une seconde pathologie responsable d'atteintes cliniques et biologiques propres, l'attribution des symptômes clinique à la CG est complexe. Il n'existe pas, à ce jour, de test clinique ou biologique permettant d'affirmer le caractère symptomatique d'une CG, cette décision reste à l'entière charge du clinicien suivant le patient ou peut éventuellement être discuté en réunion de concertation.

Enfin l'analyse des 166 dossiers a été effectuée par un unique opérateur à la lecture des conclusions des praticiens responsables du patient. Une double-lecture des dossiers médicaux

par plusieurs médecins et/ou avec le médecin responsable du patient aurait pu permettre de limiter les biais de classement.

Pistes d'amélioration :

Il serait intéressant d'élargir cette étude à un effectif plus large de patients avec l'inclusion de plusieurs centres pour confirmer/préciser les résultats obtenus. Un recueil prospectif standardisé chez les patients avec une CG permettrait d'améliorer la comparabilité des données cliniques et biologiques. Le taux de CG seul reste un marqueur biologique imparfait et insuffisant, il serait intéressant d'élaborer un score composite intégrant des données cliniques et biologiques retrouvées statistiquement différentes entre les deux groupes CG symptomatique et CG asymptomatique. Enfin, ce travail souligne l'importance et la nécessité d'un dialogue entre les cliniciens et les biologistes pour l'interprétation d'une CG.

5 Conclusion

Les CG restent une manifestation rare. La recherche de CG doit être réalisée devant certains symptômes ou dans le cadre du suivi de pathologies hématologiques, auto immunes et infectieuses. Les manifestations cliniques sont diverses, principalement cutanées avec notamment la présence de purpura et d'acrocyanose/syndrome de Raynaud. Notre étude confirme que le taux de CG n'est pas corrélé à la présence et à la gravité des manifestations cliniques. La détermination d'un seuil de positivité reste ainsi difficile à établir. Il paraît préférable de maintenir le seuil à 20 mg/L plutôt que de le relever à 50 mg/L afin de ne pas méconnaître des patients symptomatiques avec un faible taux de CG. Ces résultats seraient à confirmer au sein d'une étude prospective avec un recueil de données préétabli pour homogénéiser les données sur un plus grand nombre de patients. Enfin, ce travail incite à l'élaboration de critères ou d'un score composite plus déterminant que le seul dosage de CG pour différencier les patients avec CG asymptomatiques et symptomatiques.

Vu et approuvé

Strasbourg, le ... 1. MARS 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Vu

Strasbourg, le ... 5/03/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur ... 5/0002

Professeur Thomas VOGEL
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Hôpital de la Robertsau
 POLE DE GERIATRIE
 67091 STRASBOURG Cedex

6 Bibliographie

1. Kolopp-Sarda, M.-N., Chapuis-Cellier, C., Dimet, I. & Lombard, C. Protéines cryoprécipitantes en pathologie : cryoglobuline et cryofibrinogène. */data/revues/1773035X/00420444/53/* (2012).
2. Motyckova, G. & Murali, M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am. J. Hematol.* **86**, 500–502 (2011). *Am J Hematol* 2011; 86 :500-2.
3. Morra, E. Cryoglobulinemia. *Hematology* **2005**, 368–372 (2005).
4. Sargur, R., White, P. & Egner, W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann. Clin. Biochem.* **47**, 8–16 (2010).
5. Desbois, A. C., Cacoub, P. & Saadoun, D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine* (2019) doi:10.1016/j.jbspin.2019.01.016.
6. Saadoun, D., Musset, L. & Cacoub, P. Les cryofibrinogénémies. */data/revues/02488663/v32i5/S0248866310007459/* (2011).
7. Ferri, C., Zignego, A. L. & Pileri, S. A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* **55**, 4–13 (2002).
8. Silva, F. *et al.* New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J. Autoimmun.* 102313 (2019) doi:10.1016/j.jaut.2019.102313.
9. Ostojic, P. & Jeremic, I. R. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions. *J Inflamm Res* **10**, 49–54 (2017).
10. Ramos-Casals, M., Stone, J. H., Cid, M. C. & Bosch, X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet* **379**, 348–360 (2012).
11. pubmeddev & al, B. J., et. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4216269>.
12. Netgen. Cryoglobulines et vasculite cryoglobulinémique. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2480/23798>.
13. De Vita, S. *et al.* Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis.

Ann. Rheum. Dis. **70**, 1183–1190 (2011).

14. Harel, S. & Talbot, A. Cryoglobulinémies | La Revue du Praticien. <http://www.larevuedupraticien.fr/article-web/cryoglobulinemies>.

15. Damoiseaux, J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev* **13**, 359–362 (2014).

16. Jennette, J. C. *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* **65**, 1–11 (2013).

17. Anis, S. *et al.* Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review. *World J Clin Cases* **2**, 160–166 (2014).

18. Masson, E. Analyse statistique, sur 20 mois, des types de cryoglobulines et de l'isotypie des immunoglobulines impliquées. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/262784/article/analyse-statistique-sur-20mois-des-types-de-cryogl>.

19. Traitement de la vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C. [/fr/CD011403/traitement-de-la-vascularite-cryoglobulinemique-associee-au-virus-de-lhepatite-c](https://www.orpha.net/CD011403/traitement-de-la-vascularite-cryoglobulinemique-associee-au-virus-de-lhepatite-c) doi:10.1002/14651858.CD011403.pub2.

20. RESERVES, I. U.--T. D. Orphanet: Vascularite cryoglobulinémique. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=91138&lng=FR.

21. Sene, D. *et al.* Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J. Rheumatol.* **31**, 2199–2206 (2004).

22. Diseases and Conditions Rheumatoid Arthritis. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>.

23. Sjogren's Syndrome. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Sjogrens-Syndrome>.

24. Della Rossa, A., Tavoni, A. & Bombardieri, S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin. Thromb. Hemost.* **29**,

473–477 (2003).

25. Terrier, B. *et al.* Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* **119**, 5996–6004 (2012).
26. Retamozo, S. *et al.* Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)* **92**, 273–284 (2013).
27. Terrier, B. *et al.* Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* **63**, 1748–1757 (2011).
28. Protocole de méthode de dosage de la cryoglobulinémie du laboratoire de biochimie des hôpitaux civils de Colmar.
29. Morra, E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 368–372 (2005) doi:10.1182/asheducation-2005.1.368.
30. Coliche, V. *et al.* Predictive factors of renal involvement in cryoglobulinaemia: a retrospective study of 153 patients. *Clin Kidney J* **12**, 365–372 (2018).
31. Mazzaro, C. *et al.* Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases. *Diseases* **6**, (2018).
32. Néel, A. *et al.* Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am. J. Hematol.* **89**, 156–161 (2014).
33. Sidana, S. *et al.* Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* **92**, 668–673 (2017).
34. Salah, R. B. *et al.* Caractéristiques cliniques et profil étiologique des cryoglobulinémies : à propos de 36 cas. *La Revue de Médecine Interne* **38**, A163 (2017).
35. Trejo, O. *et al.* Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* **80**, 252–262 (2001).
36. Terrier, B. *et al.* Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia

vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **62**, 1787–1795 (2010).

37. Laanani, A. *et al.* Profil étiologique des cryoglobulinémies : à propos de 87 patients. *La Revue de Médecine Interne* **35**, A157 (2014).

38. Mohr, M. Etude rétrospective de 300 cas de cryoglobulinémies au CHU de STRASBOURG. (2013).

39. Ostojic, P. & Jeremic, I. R. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions. *J Inflamm Res* **10**, 49–54 (2017).

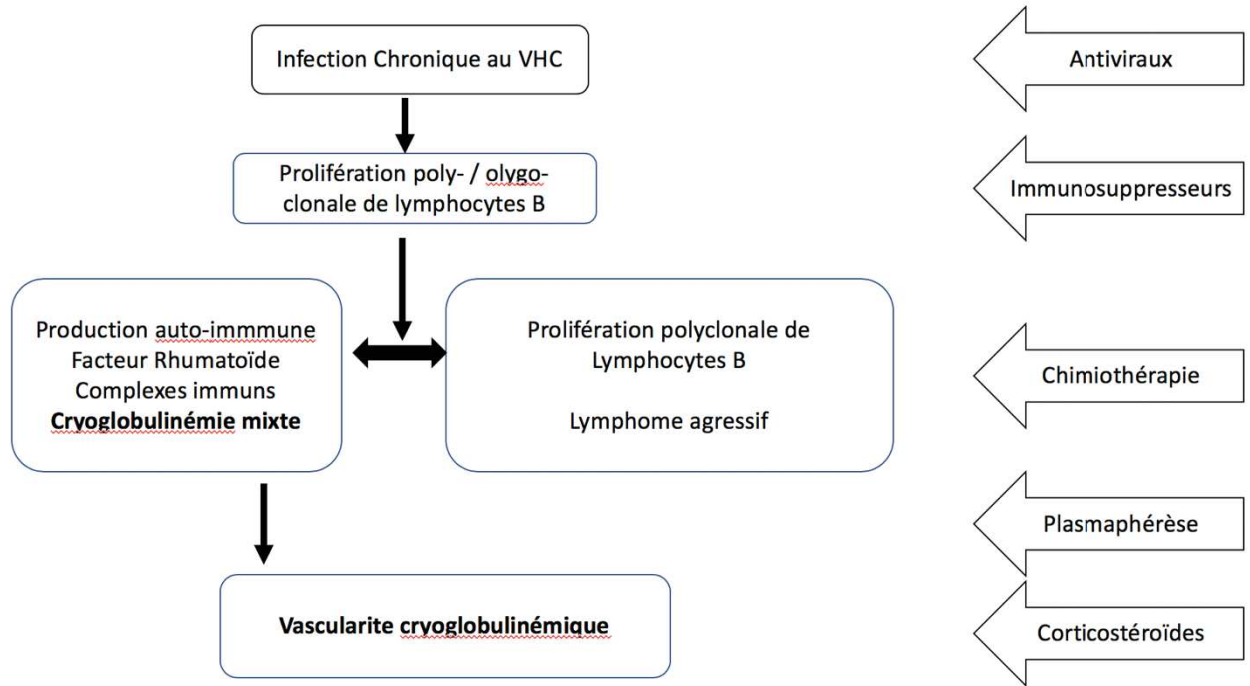
40. Weber, D. Les cryoglobulines : étude rétrospective monocentrique des cas diagnostiqués dans les services de médecine de l'hôpital de Libourne en 2010 et 2011. 83 (2015).

41. Le Carrer, D. Les cryoglobulinémies : exploration biologique et signification clinique. *Revue Française des Laboratoires* **1995**, 43–51 (1995).

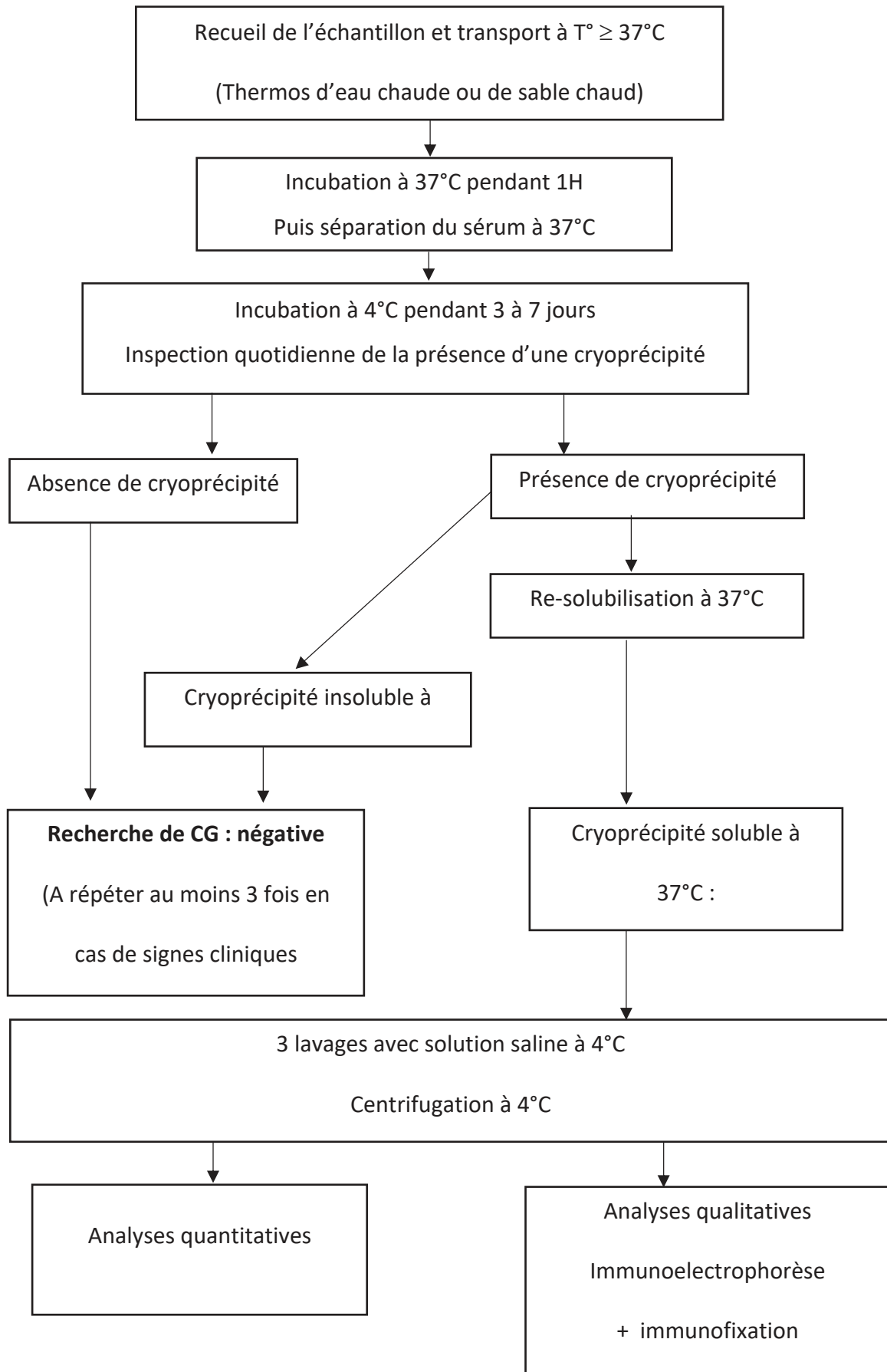
7 Annexes

Annexe 1 : Stratégie d'investigations devant une cryoglobulinémie d'après Harel et Talbot ¹⁴

	Examen de 1 ^{ère} intention	Examen de 2 ^{nde} intention
CG de type 1	EPS + Immunofixation	<p><u>Si IgG :</u></p> <p>Myélogramme</p> <p>Recherche de symptômes de myélome (hémogramme, calcémie, urée, créatinine, protéinurie, examen osseux)</p>
		<p><u>Si IgM :</u></p> <p>Phénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Myélogramme ou BOM</p> <p>Recherche de symptômes d'une maladie de Waldenström (hémogramme, TDM TAP ou échographie abdominale)</p>
CG de type mixte (type 2, type 3)	Sérologie VHC	<p><u>Recherche de pathologie dysimmunitaire :</u></p> <p>AC anti-nucléaires, anti- ADN natifs, anti-ENA</p> <p>Biopsie des glandes salivaires</p>
		<p><u>Recherche d'hémopathie B :</u></p> <p>EPS + Immunofixation</p> <p>Phénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>TDM TAP</p> <p>Myélogramme ou BOM</p>
		<p><u>Recherche d'autres agents infectieux :</u></p> <p>Sérologies VIH, VHB</p>



Annexe 2: Exemple des différentes stratégies thérapeutiques dans le cas d'une vascularite cryoglobulinémique développée suite à une infection au VHC d'après C Ferri, A L Zignego, and S A Pileri⁷



Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : AUBERTIN Prénom : Nils

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A STRASBOURG, le 28/02/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME : Les cryoglobulines (CG) sont des protéines sériques ayant la faculté de précipiter à une température inférieure à 37°C. Elles sont associées à diverses maladies : infectieuses, auto-immunes et hématologiques. Les CG peuvent être symptomatiques ou non. Le dosage de CG peut être réalisé par plusieurs méthodes avec une précision croissante. Au Hôpitaux civils de Colmar, le seuil de rendu positif a été fixé arbitrairement à 20mg/l. L'objectif de ce travail est d'évaluer les implications de la modification du seuil de positivité en décrivant une cohorte de patients avec CG positives, et de comparer les dosages de CG chez les patients considérés symptomatiques versus patients asymptomatiques.

Les dossiers de 166 patients avec CG positives dosées à l'hôpital Pasteur de COLMAR entre mai 2015 et avril 2019 ont été analysés de manière rétrospective. On retrouvait un taux moyen de CG de 124 mg/l ; 16 CG type 1 (9,6%), 77 CG type 2 (46,4%), 63 CG type 3 (63%), 10 non-typées (6%), 3 patients étaient exclus pour données cliniques insuffisantes. L'étiologie était hématologique pour les CG type 1, infectieuse et auto-immune pour les CG type mixte. Parmi les 163 patients, 30 avaient une CG cliniquement significative (groupe 1) contre 130 patients (groupe 2). Le taux moyen de CG dans le groupe 1 était de 319 mg/L et de 82 mg/L dans le groupe 2 ($p = 0,106$). Le seuil de CG à 20 mg/L actuellement utilisé avait dans notre effectif une spécificité de 3% et une sensibilité de 100%. Un seuil de 50 mg/L aurait une sensibilité de 50% et une spécificité de 65,4%. En cas de seuil à 50 mg/l, 14 patients (46,6% des patients) ayant une CG symptomatique auraient eu un résultat rendu négatif. Notre étude confirme l'absence de corrélation entre le taux de CG et l'expression clinique de la CG. L'élévation du seuil de rendu positif à 50 mg/L entraînait une exclusion diagnostique conséquente de patients CG avec une perte de chance thérapeutique. La détermination d'un seuil de positivité reste difficile à établir. Il paraît préférable de maintenir le seuil bas afin de ne pas méconnaître des patients symptomatiques avec un faible taux de CG.

Rubrique de classement : DES de médecine générale

Mots-clés : cryoglobulinémie, cryoglobulinémie monoclonale, cryoglobulinémie mixte, vascularite leucocytoclastique, purpura vasculaire, syndrome de Raynaud, hépatite C

Président : Professeur VOGEL Thomas

Directeurs : Docteur BACH-BUNNER Maxime

Docteur BOULDOIRES Bastien

Assesseurs : Professeur KALTENBACH Georges

Professeur ANDRES Emmanuel

Adresse de l'auteur : 4 rue des Aveugles, 67000 STRASBOURG