

Protéines cryoprécipitantes en pathologie : cryoglobuline et cryofibrinogène

Marie-Nathalie Kolopp-Sarda^{a,*}, Colette Chapuis-Cellier^a, Isabelle Dimet^a, Christine Lombard^a

RÉSUMÉ

Le froid entraîne des signes cliniques chez certains sujets du fait de la précipitation de protéines sériques ou plasmatiques dans les vaisseaux de petit et moyen calibre, telles que les cryoglobulines et le cryofibrinogène. Les cryoglobulines sont constituées principalement d'immunoglobulines monoclonales ou polyclonales. Elles sont essentielles ou secondaires à des pathologies immunoprolifératives, auto-immunes ou infectieuses. Les signes cliniques associés sont des vascularites, se traduisant par des signes cutanés (purpura, phénomène de Raynaud), des arthralgies, une insuffisance rénale et des neuropathies périphériques. Le cryofibrinogène, en association avec de la fibronectine et autres protéines plasmatiques, est impliqué dans des phénomènes thrombotiques liés au froid (purpura, livedo, ulcération, nécrose). La recherche de ces cryoprotéines exige des conditions pré-analytiques très strictes : prélèvement, transport et coagulation à 37 °C. Les demandes doivent être initiées dans un contexte clinique évocateur, car le diagnostic d'une cryoglobulinémie ou d'une cryofibrinogénémie est difficile : d'une part ces cryoprotéines sont présentes chez des sujets asymptomatiques et d'autre part leur concentration n'est pas toujours proportionnelle à la sévérité des signes cliniques. La recherche et le suivi de ces cryoprotéines sont essentiels car leur présence peut entraîner des complications graves par atteinte d'organes vitaux ou développement de néoplasie.

Cryoglobuline – cryofibrinogène – vascularites – diagnostic biologique – hépatite C.

Liste des abréviations

- aa : acides aminés
- Acs : anticorps
- FR : facteur rhumatoïde
- Ig : immunoglobuline
- VHC : virus de l'hépatite C

^a Laboratoire d'immunologie

Centre de biologie Sud
Centre hospitalier Lyon-Sud
165, chemin du Grand-Revoynet
69495 Pierre-Bénite cedex

* Correspondance

marie-nathalie.sarda@chu-lyon.fr

article reçu le 25 mai, accepté le 30 mai 2012.

© 2012 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Cryoprecipitating proteins in pathology: cryoglobulin and cryofibrinogen

Cold is responsible for clinical symptoms in some subjects, caused by seric or plasmatic proteins precipitation in small or medium vessels, as cryoglobulins or cryofibrinogen. Cryoglobulins are constituted with monoclonal or polyclonal immunoglobulins, with sometimes rheumatoid factor activity. They are essential or secondary in immunoproliferative, autoimmune or infectious diseases. Cutaneous vasculitis (purpura, Raynaud phenomenon), arthralgies, peripheral neuropathies or renal failure are the main cryoglobulinemic symptoms. Cryofibrinogen, associated with fibronectin and others plasmatic proteins, is involved in cold triggered thrombotic events (purpura, livedo, ulceration, necrosis). Strict pre-analytic conditions are essential to evidence cryoproteins in serum or plasma: blood sample, transport and coagulation at 37 °C. Cryoprotein analysis must be initiated in evocating clinical context, because of difficulties in cryoglobulinemia or cryofibrinogenemia diagnosis: first, these cryoproteins could be present in asymptomatic subjects, second, cryoprotein concentration is not proportional to symptom severity. Nevertheless, biologic study is essential, even in low concentration, because of potential renal or neoplastic complications of these cryoproteins.

Cryoglobulin – cryofibrinogen – vasculitis – biologic diagnosis – hepatitis C.

1. Introduction

Wintrobe et Buell [1] furent les premiers en 1933 à décrire le cas d'un patient myélomateux dont le sérum « donnait au froid un précipité inhabituel disparaissant avec son réchauffement ». Les signes cliniques rapportés alors étaient une grande susceptibilité au froid, un syndrome de Raynaud, une acrocyanose des extrémités, des épistaxis, des hémorragies gingivales et de la langue et des thromboses rétinienne. En 1947, Lerner et Watson [2] proposèrent le terme de cryoglobulines pour ces protéines sériques cryoprécipitantes. Meltzer et Franklin [3] décrivent une triade de signes cliniques purpura – arthralgie – asthénie associée aux cryoglobulinémies. En 1974, Brouet et al. [4] proposèrent une classification des cryoglobulines après

analyse immuno-chimique. Cette classification a permis des corrélations entre la biologie des cryoglobulines et les pathologies associées. L'origine virale de certaines cryoglobulines était déjà suspectée, mais ce n'est que dans les années 90 qu'une relation étroite avec le virus de l'hépatite C (VHC) a été montrée [5, 6]. Ceci a permis d'expliquer l'origine de nombreuses cryoglobulines définies alors comme essentielles et de mettre en évidence leur rôle pathogénique dans certaines complications hépatiques et rénales.

Après la définition des cryoprotéines, nous aborderons plus particulièrement la biologie et la clinique des cryoglobulines et des cryofibrinogènes, cryoprotéines les plus fréquemment recherchées.

2. Définition

Les cryoprotéines sont des molécules formant des complexes précipitant à une température inférieure à 37 °C et se redissolvant à chaud. Les cryoprotéines peuvent être des complexes CRP-albumine, immunoglobulines-albumine, immunoglobulines-fibrinogène, des agglutinines froides, des immunoglobulines, du fibrinogène. Les agglutinines froides sont des auto-anticorps agglutinant les globules rouges à basse température. Elles sont constituées d'IgM monoclonales précipitant entre 0 et 25 °C et sont recherchées par leur activité. Elles ne seront pas abordées dans cet article.

2.1. Les cryoglobulines

Elles sont composées essentiellement d'immunoglobulines et peuvent précipiter dès 36 °C, d'où une phase pré-analytique délicate et essentielle à la bonne réalisation de leur recherche. Lors de leur précipitation, elles peuvent entraîner divers composés tels que des fractions du complément, de l'albumine, de la fibronectine, du fibrinogène,.... Leur prévalence est mal connue. Comme certaines cryoglobulines sont fréquemment associées aux infections par virus de l'hépatite C, elles suivent la prévalence de cette pathologie [7].

Les cryoglobulinémies sont essentielles (primaires ou idiopathiques, par absence de pathologie sous-jacente), ou secondaires à diverses pathologies, en particulier des syndromes lymphoprolifératifs, des dyscrasies plasmocytaires, des maladies auto-immunes et des infections. Elles se traduisent ou non par des signes cliniques. Elles peuvent précipiter dans les petits et moyens vaisseaux, entraînant une vascularite, en fonction de différents paramètres tels que le froid ou leur propension à former des complexes immuns.

Les cryoglobulines sont composées d'immunoglobulines monoclonales seules, ou associées à des immunoglobulines polyclonales, formant des complexes immuns. En 1974, Brouet et al. [4] ont proposé une classification élaborée à partir de 86 observations qui fait la quasi-unanimité des auteurs. On distingue trois types de cryoglobulines :

- **les cryoglobulines de type I** constituées par une immunoglobuline monoclonale, le plus fréquemment une IgM Kappa, mais des IgG voire des IgA monoclonales sont

également retrouvées. Brouet et al. [4] ont décrit dans leur série des chaînes légères libres monoclonales ;

- **les cryoglobulines de type II** associant une immunoglobuline monoclonale et des immunoglobulines polyclonales. Toutes les possibilités d'association d'IgM, IgG et IgA sont retrouvées ;

- **les cryoglobulines de type III** associant des immunoglobulines polyclonales de type IgM, IgG et plus rarement IgA. Tridon et al. [8] ont mis en évidence une oligoclonalité de certaines cryoglobulines, stade intermédiaire entre type II et III. Cette classification peut être alors complétée par deux sous-types : cryoglobuline de type IIa associant une Ig monoclonale à des Ig polyclonales et type IIb, associant des Ig oligoclonales et polyclonales.

De leur côté, les équipes américaines décrivent les cryoglobulines en deux grands types : les cryoglobulines de type I monoclonales et les cryoglobulines mixtes, regroupant les types II et III. C'est dans le groupe des cryoglobulines mixtes que l'on a mis en évidence le rôle majeur du virus de l'hépatite C dans la pathogénie d'un grand nombre de ces cryoglobulinémies [5, 6].

2.2. Le cryofibrinogène

« Cryofibrinogène » est le nom donné en 1955 par Korst et Kratochvil pour décrire une protéine plasmatique anormale précipitant au froid. Ce cryoprécipité, apparaissant dans le plasma placé au froid au moins 72 h et non dans le sérum, est constitué d'un complexe associant de la fibrine, du fibrinogène, de la fibronectine, du facteur VIII et d'autres protéines plasmatiques [9].

Le cryofibrinogène peut être associé à des cryoglobulines. Dans ce cas, il est moins impliqué dans la pathologie que lorsqu'il est isolé et ne sera pas pris en compte pour le traitement. C'est pour cette raison que la recherche d'un cryofibrinogène, sur un tube avec anti-coagulant, doit être associée à la recherche d'une cryoglobuline dans le sérum : sa signification clinique et sa prise en charge thérapeutique en seront modifiées [10].

Les cryofibrinogénémies peuvent être essentielles ou secondaires à des pathologies inflammatoires telles que des connectivites, des vascularites, des cancers, des infections [10, 11]. Elles se traduisent ou non par des signes cliniques, le plus fréquemment des phénomènes thrombotiques liés au froid. La prévalence des cryofibrinogénémies est mal connue, certainement sous-estimée car plus rarement recherchée. Il est rapporté des prévalences de 3,4 à 13 % dans différentes populations de patients [9]. L'hypothèse physiopathologique la plus plausible des cryofibrinogénémies serait la présence de concentrations élevées en inhibiteurs de la fibrinolyse, en particulier en alpha 1 anti-trypsine et en alpha 2 macroglobuline. Ces deux protéines ont un rôle d'inhibition de la plasmine, agent fibrinolytique. Le cryofibrinogène accumulé peut alors entraîner des occlusions thrombotiques des petits vaisseaux, en particulier dans la peau, via des mécanismes de vasospasmes réflexes, de stase vasculaire ou d'hyperviscosité [9, 10].

L'implication des cryofibrinogènes en pathologie reste difficile à prouver et repose sur des éléments biologiques et cliniques, en particulier l'existence d'aucune autre hypothèse diagnostique possible [9].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7653668>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7653668>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)