



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



ANNEE: 2019

THESE N°: 06

LE SYNDROME D'HYPERPERMÉABILITÉ CAPILLAIRE IDIOPATHIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR :

Mme. Fatima Zohra RAHMAOUI

Née le 07 Décembre 1994 à Rabat.

Pharmacienne interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

MOTS CLES : Hyperperméabilité capillaire - Choc hypovolémique - Gammopathie monoclonale
- Immunoglobulines polyvalentes.

JURY

Mr. L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. S.AOUFI

Professeur d'Hématologie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR / PRESIDENT

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قالوا سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا ﴾

﴿ انك انت العليم الحكيم ﴾

صدق الله العظيم

الآية (32) سورة البقره



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophthalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +

Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*

Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - ***Directeur Hôp. Cheikh Zaid***
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - ***Directeur Hôp. d'EnfantsRabat***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - ***Directeur Hôpital Ibn Sina***



Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie



Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie(*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale Dir. Hôp. Av. Marrakech

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie



Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phthisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie



Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophthysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

** Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie



Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie



Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie-chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie



Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces



A Dieu (ALLAH)

*Le Tout puissant, Qui m'a inspiré, et Qui m'a guidé dans le bon chemin, Je
vous dois ce que je suis devenue.*

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A

Ma très chère mère

FAIAD latifa

A la lumière de mes jours, la source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice ;

Aucun hommage ne pourra traduire l'amour, le dévouement, le respect et la reconnaissance que j'ai pour toi

Je ne saurai guère te récompenser pour tes efforts et tes sacrifices. Tu as consacré ta vie à mon éducation. Tu m'as appris les bonnes valeurs, la persévérance. Ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je te remercie de m'avoir tout donné sans compter.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, et le fruit de vos innombrables sacrifices.

Puisse Dieu vous protéger et vous procurer santé et bonheur.

A

Mon très cher Père

RAHMAOUI Mustapha

A mon exemple éternel, A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...

A

Mon maître Monsieur TAGHZOUTI Khalid

Professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences de Rabat

Veillez accepter Mr l'expression de ma profonde gratitude de votre soutien et encouragements.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect de m'avoir toujours apporte aide tout au long de mon parcours.

Vous avez été toujours la pour moi, vos précieux conseils ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A

Mon Monsieur JABRI Bouazza

Professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences de Rabat

Veillez accepter Mr l'expression de ma profonde gratitude de votre soutien et encouragements.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect de m'avoir toujours apporte aide tout au long de mon parcours.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

A

Mes chers frères

RAHMAOUI Mehdi et RAHMAOUI Zakaria

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour...

Votre soutien et ton encouragement ont été d'un grand réconfort pour moi ...

Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance et la profonde affection...

Je vous souhaite beaucoup de courage et de succès dans vos études.

Que Dieu Vous protège et vous assure une bonne santé.

A

La mémoire A mes grands parents maternels

La mémoire de mon grand père paternel

*Merci d'avoir été les meilleurs des grands parents et d'avoir fait de moi la fille que je suis
aujourd'hui.*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur et de vous exprimer mon
amour et mon affection.*

Que dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A ma grande mère paternelle,

*Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma
reconnaissance pour toi*

*Je te dédie mon travail qui traduit mes remerciements pour tes soutiens et tes prières
sincères.*

Merci pour ton encouragement et ton affection.

Que dieu vous accorde santé et sérénité.

A

Mes oncles et mes tantes,

FAIAD Rachida

FAIAD Fatima

FAIAD Souad

FAIAD Mohamed et son épouse BOUR Saida

FAIAD Abdrahim et son épouse BELWALID Souad

FAIAD Fatima et son époux LKHDAR Mohamed

ROUSSAFI Mustapha et son épouse RAHMAOUI Fatima

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.

*Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail,
pour tous les moments de joie qu'on a pu partager ensemble.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de
bonheur.*

A

Mes cousins et cousines,

*Je vous remercie Pour tous les souvenirs qu'on a partagés ensemble depuis notre enfance
et pour tous nos moments de joie et de taquinerie*

Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé et bonheur

A

L'Homme de ma vie, Dr RHATOUS Mustapha

Tu as su me soutenir, m'épauler et m'encourager durant toutes les étapes. Je saisie cette occasion pour te remercier du fond de mon cœur et pour t'exprimer ma reconnaissance pour tout ce que m'as offert et tu continues de m'offrir chaque jour.

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur. Je t'aime mon cœur.

Mes très chères amies :

Docteur HAMZAOUI Abdjalil

Merci d'avoir été un deuxième frère pour moi, merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel

Ta présence chaleureuse et bienveillante a su toujours me faire du bien

Je te serai toujours reconnaissante pour le courage que tu as su me donner

Ma copinette MIRI Meryem

La fratrie n'est pas seulement héréditaire : tu m'as toujours soutenu. Jamais un simple merci ne suffira à te témoigner ma reconnaissance. JE T'aime bébé

Dr MECHAL Youness,

*Tu as été ma plus belle rencontre scientifique et amicale. Tes conseils et encouragements
m'ont donnés du tonus pour aller de l'avant.*

Qu'Allah te guide dans ce noble métier frère

Dr OUASSOU Abdelaziz, Dr SAFI Yassine,

Dr TAKI Zineb, Dr ABDELLATIFI Lina

Dr MORCHID Hamza, Dr LHOUFATI Majda, Dr SEHLAOUI Amine,

Dr OUADRASSI Anas, Dr HAMD AOUI Omar,

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes
tendres pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous
avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé
et de bonheur.*

À mes anciens internes

À mes promotionnaires, promotion d'internat 2017

À mes jeunes internes

À toute personne qui m'est chère et que j'ai omis de citer qu'elle me pardonne

*À toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

À l'internat et notre devise éternelle « vive l'internat, vive l'APIR »



Remerciements



Notre maître et Rapporteur de thèse Monsieur et Président de jury,

BALLOUCH LHOUSSEINE

Professeur d'enseignement supérieur en Biochimie à la FMPR

Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant la réalisation de ce travail.

*Sans votre savoir, votre aide, votre investissement, et vos conseils, ce travail n'aurait pu
été préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous vous sommes grandement reconnaissants pour votre patience, sympathie, modestie,
et l'accueil chaleureux que vous avez manifesté à notre égard.*

*Veillez recevoir, cher professeur, l'expression de nos sincères gratitudee et notre profonde
estime.*

A

Notre Maître et juge de thèse,

Madame BENKIRANE Souad

Professeur d'enseignement supérieur en hématologie à la FMPR

Nous avons été très sensible à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous avez accordé à ce travail en acceptant de le juger.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre reconnaissance et de notre grande estime.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur

A

Notre Maître et juge de thèse,

Madame LAOUFFI Sara

Professeur d'enseignement supérieur en parasitologie à la FMPR

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A

Notre maitre et juge de thèse,

Monsieur DAMI abdellah

Professeur de l'enseignement supérieur de Biochimie à la FMPR

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail*

*Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement théorique et
pratique.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel
sans limites soient pour nous un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre profonde
reconnaissance.*

A decorative teal scrollwork border frames the central text. It consists of two corner pieces, one on the left and one on the right, each featuring intricate, symmetrical scroll patterns that curve towards the center.

Liste des Illustrations

LISTE DES ABREVIATION:

ACE :	Antigène carcino-Embryonnaire
ACTH :	Adrénocorticotrophine
Ag2 :	Angiopoietin-Tie2
BOEC :	Blood-out growth endothelial cells
C1.INH :	Inhibiteur de la C1 estérase
CD:	Cluster de différenciation
CPK :	Créatine PhosphoKinase
CRP :	C. Réactive Protéine
EPP :	Electrophorèse des protéines plasmatiques
ET :	l'endothéline
GB :	Globules Blancs
Ig :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
IV :	Intraveineux
IVD :	Intra-Veineux Direct
MGUS :	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM:	Myélome Multiple

PCR : Polymerase Chain Reaction

PM : Poids Moléculaire

PSA : Prostatic Specific Antigen (Antigène Spécifique Prostatique)

RP : Radiographie pulmonaire

SHCI : Syndrome d'Hyperperméabilité Capillaire Idiopathique

TAS : Tension Artérielle Systolique

TCA : Temps de céphaline activée

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP : Taux de Prothrombine

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

VPF : Vascular Permeability Factor

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Processus global de revue de la littérature	6
Figure 2: Œdèmes segmentaires touchant la face (A) disparaissant totalement après résolution de la crise (B).....	12
Figure 3 : Progression d'un épisode aigu classique du SHCI	16
Figure 4: Papules érythémateuses de la couleur de la couleur de la peau localisée sur le coude[65]...32	
Figure 5: Papules érythémateuses de la peau localisée sur les mains	32
Figure 6: Aspect morphologique des cellules endothéliales normales (A) et apoptotiques (B). Les cellules apoptotiques semblent rétrécies avec un cytoplasme condensé, une fragmentation nucléaire et une protrusion étendue de la surface cellulaire (Original x 40).....	34
Figure 7: Coloration à l'Annexine V.....	35
Figure 8: Les sérums de patients avec SHCI aigu ont induit une déstabilisation jonctionnelle et une contraction des cellules endothéliales.	39
Figure 9: Considérations cliniques dans le diagnostic prospectif de SHCI.....	50
Figure 10: Sujet normal ; pas de rétention de l'albumine marquée	55
Figure 11: Sujet pathologique ; rétention de l'albumine marquée.....	55

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau I: Formes chroniques du syndrome d'Hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI).....	11
Tableau II : Étiologies des syndromes de fuite capillaire secondaires.	66
Tableau III : Diagnostics différentiels d'accès oedémateux ou hypotensifs.	67
Tableau IV : Syndromes de fuite capillaire secondaires rapportés dans la littérature.	68
Tableau V : Prise en charge du SFCI en crise et au long cours.....	70



Sommaire



Introduction.....	1
Matériel et méthode	4
Epidémiologie	7
1. Répartition géographique	8
2. Sex-ratio.....	8
3. Age de survenue.....	9
Sémiologie clinique.....	10
I. Histoire naturelle de la maladie.....	11
II. Présentation clinique.....	12
1. Phase prodromique.....	12
2. Phase d'état.....	13
3. Phase de résolution.....	15
4. Facteurs déclenchants.....	15
III. Complications	17
1. Cardiaques	17
2. Pulmonaires	17
3. Rénales.....	18
4. Musculaires.....	18
5. Neurologiques	19
6. Hépatiques	19

Evolution et pronostic	20
Biologie.....	23
I. Au niveau sanguin	24
1. Hémogramme.....	24
2. La protidémie	24
3. Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques	24
4. Le complément.....	25
5. Ionogramme sanguin.....	25
6. Le bilan de la coagulation	26
7. Le bilan d'allergie	26
8. Le bilan carcinologique	26
9. Le bilan hormonal	26
10. Le bilan d'immunodépression	26
11. Autres paramètres.....	26
II. D'autres liquides biologiques	27
1. Protéinurie.....	27
2. La ponction lombaire	27
3. Ponction d'ascite	27
III. Au niveau tissulaire	28
1. Biopsie ostéo-médullaire/Myélogramme	28
2. Biopsie musculaire	28

3. Biopsies cutanées	28
4. Biopsie rectale.....	28
Physiopathologie.....	29
1 Rôle des hormones	31
1.1 Hormones sexuelles.....	31
1.2 Hormones surrénaliennes	31
1.3 Autres hormones	31
2 Histologie non spécifique	31
3 Rôle de l'apoptose.....	33
4. Rôle de facteurs vaso-actifs.....	36
4.1 Histamine, prostaglandines.....	36
4.2 Leucotriènes.....	36
5. Complément.....	37
6. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).....	37
7. Rôle des cytokines	40
7.1 Rôle de l'interleukine 2	40
7.2 Rôles des autres cytokines.....	41
7.3 Endothelial Expression of Endothelin Receptor A in the SCLS	42
7.4 Rôle du composant monoclonal.....	44
Diagnostic.....	46
I. Diagnostic positif.....	47
1. Sur le plan clinique.....	47
2. Sur le plan paraclinique	47

2.1 Sémiologie paraclinique	47
2.1.1 La biologie	47
2.1.2 Radiologie.....	51
II. Exploration complémentaire	52
1. Mesure du volume plasmatique	52
2. Diffusion de l'albumine marquée	52
3. L'index de MARKS	53
4. Le test de LANDIS isotopique	53
Diagnostics différentiels	57
1. Choc anaphylactique	58
2. Œdème angioneurotique.....	60
3. Insuffisance surrénale aigue	62
4. Syndrome d'œdèmes récidivants avec Hyperéosinophilie ou syndrome de GLEICH	64
5. Œdèmes cycliques idiopathiques.....	65
6. Syndromes de fuite capillaires secondaires (SFCS).....	65
Traitement	69
1. Phase aigue	71
1.1 Le remplissage vasculaire.....	71
2. Traitement pendant la phase prodromique	73
3. Traitement prophylactique	74
Conclusion	80

Résumés	83
Annexe.....	87
Références bibliographiques.....	127



Introduction

En 1960, le Dr Bayard Clarkson a décrit une femme victime d'épisodes de choc et d'œdèmes récurrents et sporadiques. Le plasma d'une attaque aiguë induisait un syndrome de type choc lorsqu'il était injecté à des rats.

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI), également appelé maladie de Clarkson[1], est un syndrome unique caractérisé par des épisodes récurrents et hautement imprévisibles d'hypotension inexplicée, d'hémoconcentration et d'hypoalbuminémie paradoxale à la suite d'une fuite de plasma et de protéines dans l'espace extravasculaire.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1960 et depuis lors, plus de 250 cas ont été rapportés dans la littérature[2, 3]. Bien que considérée à l'origine comme une maladie rare, la fréquence croissante de déclarations de SHCI dans la littérature actuelle, probablement en raison d'une sensibilisation accrue, suggère que cette maladie reste souvent non diagnostiquée et que son incidence exacte peut être sous-estimée. La majeure partie de la littérature publiée sur le SHCI étant composée de rapports de cas et de séries de cas, les recommandations fondées sur des preuves pour ce trouble font défaut[4]. En conséquence, plusieurs aspects de la physiopathologie et de la gestion du SHCI restent insaisissables.

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire peut être causé par un cancer, des infections, des médicaments ou une intervention chirurgicale, mais peut se présenter sous la forme d'un syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique après l'élimination des causes secondaires. La plupart des patients atteints de SHCI présentent une présence concomitante de gammopathie monoclonale généralement de la classe des IgG, critère facilitant mais non obligatoire pour le diagnostic[4]. Néanmoins, le diagnostic de SHCI est difficile et de nombreux cas de SHCI sont encore mal diagnostiqués et, éventuellement, traités comme une Polyglobulie primitive ou un choc septique.

Dans les établissements de soins de courte durée, la plupart des patients atteints de SHCI sont traités conformément aux directives de « Surviving Sepsis »[5] et reçoivent une réanimation agressive en volume pour établir une perfusion adéquate, ce qui n'est pas la stratégie de gestion optimale pour ces patients.

Le cours naturel de SHCI a été décrit comme comprenant trois phases distinctes, à savoir : phase prodromique avec ses symptômes non spécifiques, phase de fuite (caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire conduisant à l'œdème, l'hypotension et, dans quelques cas, au syndrome de compartiment). En cas de survie, on assiste à une phase post-fuite ou inversion caractérisée par un retour du fluide du troisième espace dans le compartiment intravasculaire, ce qui peut provoquer un œdème pulmonaire.

La plupart des patients atteints de SHCI sont reconnus en phase de fuite lorsqu'ils présentent une image de choc distributif[6].

La modalité de traitement la plus courante pendant les épisodes est l'utilisation judicieuse de fluides intraveineux et de vasopresseurs pour maintenir la perfusion dans le cerveau et les organes vitaux.

Comme discuté plus loin dans cette revue, les perfusions d'une grande quantité de cristalloïdes au cours de cette phase peuvent conduire à une aggravation de l'œdème et peuvent en réalité compliquer l'évolution clinique du SHCI avec le développement de syndromes de compartiments[7, 8]. Pour cette raison, la reconnaissance précoce du SHCI et sa différenciation du choc septique sont d'une importance primordiale dans la prise en charge initiale de tels patients.

Connu depuis 1960, de pronostic sombre, prise en charge non maîtrisée, cette entité pathologique nécessite vraiment un détour.

Ce travail a pour objectif alors, de se tenter une synthèse de la littérature disponible sur le SHCI, dans le but de mettre au point un document plus facilement exploitable par les professionnels.



Matériel et méthode

Nous avons utilisé trois bases de données pour rattraper tous les documents quotés publiés sur le sujet (PubMed, Ovid et Medline)

Les requêtes ont été effectuées avec les mots-clés “systemic capillary leak syndrome” ou “idiopathic capillary leak syndrome” ou “capillary leak syndrome” OR “Clarkson’s syndrome”.

Les entrées en double et les articles portant sur le syndrome de fuite capillaire systémique secondaire à d'autres causes ont été exclus.

Les résumés des articles jugés pertinents pour cette revue ont été lus par les auteurs de cette étude. Nous avons récupéré les textes intégraux de toutes les publications incluses axées sur le SHCI (que ce soit des rapports de cas, des études originales ou articles de revue).

Les listes de références des articles inclus ont également été examinées afin de capturer d'autres publications pertinentes pour cette revue.

Le nombre total de publications pertinentes identifiées et le processus global de revue de la littérature sont résumés dans la **figure 1**.

Les informations issues de ces articles ont été organisées dans plusieurs domaines clés

L'exploitation des publications disponibles nous a permis de dégager les éléments sur lesquels il est intéressant de se focaliser. Ainsi la structure du document à réaliser s'est dégagée comme suit :

Partie I : Epidémiologie

Partie II : Sémiologie clinique

Partie III : Evolution et pronostic

Partie IV : Biologie

Partie V : Physiopathologie

Partie VI : Diagnostic

Partie VII : Diagnostic différentiels

Partie VIII : Traitements

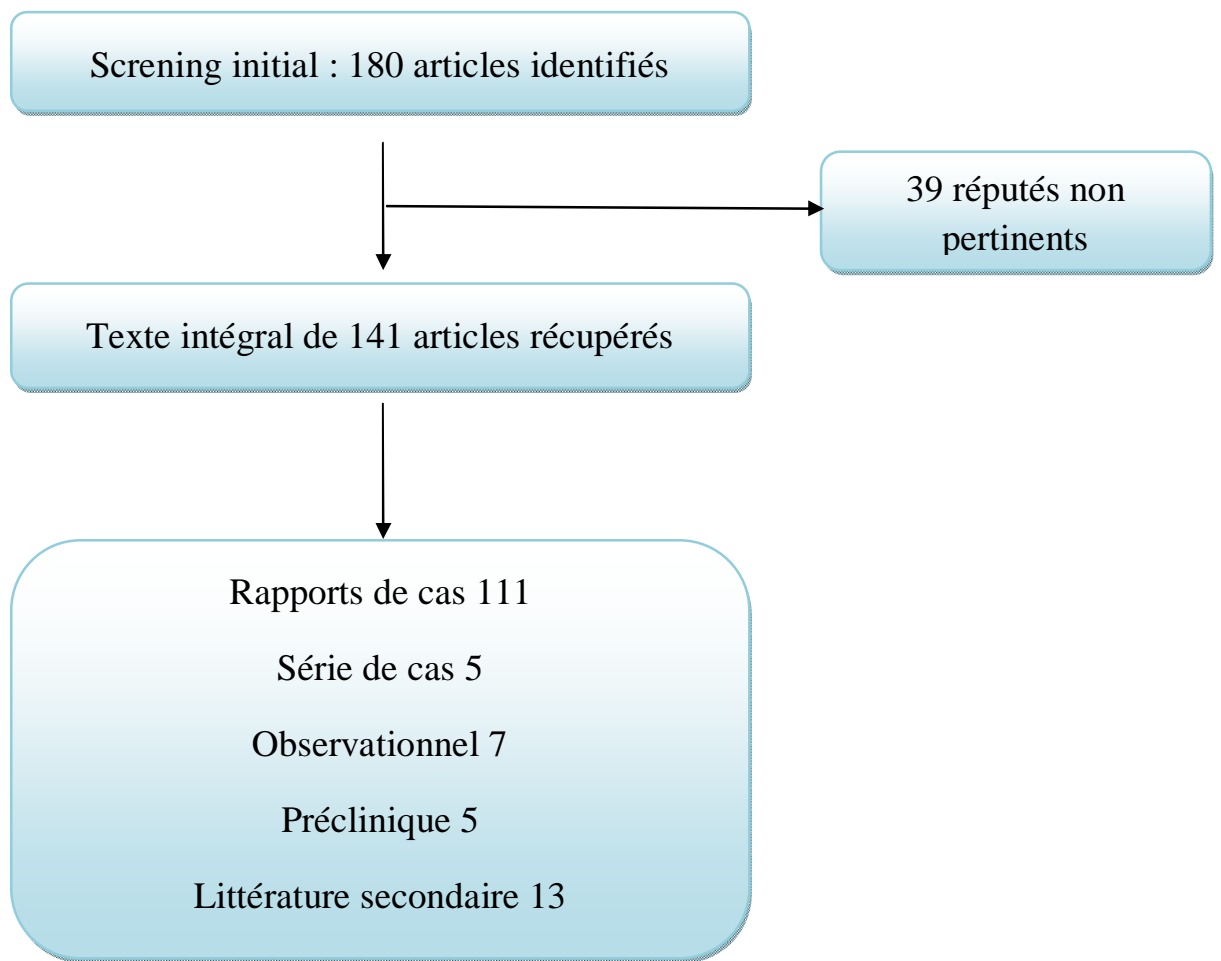


Figure 1: Processus global de revue de la littérature



Epidémiologie

Il est difficile de déterminer avec certitude l'incidence du SHCI dans la population générale en raison de la pénurie d'études à grande échelle. Depuis 1960 plus de 250 cas ont été rapportés dans la littérature.

De nombreux patients ne survivent pas à leur premier épisode du SHCI et restent non diagnostiqués[6]

Par ailleurs, l'absence de critères de diagnostic rigoureux dans la plupart des rapports publiés complique encore ce problème, car certains patients présentant d'autres troubles apparentés (tels que le syndrome de Gleich) peuvent être diagnostiqués à tort comme SHCI. Pour cette raison, l'incidence et la prévalence de ce trouble ne peuvent être estimées avec précision.

1. Répartition géographique

Les cas recensés le sont dans les pays à niveau de vie élevé ; ceci peut être le reflet d'un biais : l'établissement du diagnostic nécessitant des moyens d'investigation performants, et donc difficilement accessible

On note tout de même une prédominance de la répartition dans le pourtour méditerranéen.

Les sujets sont le plus souvent caucasiens. Des cas asiatiques[9, 10]et d'origine africaine sont décrits[11, 12] mais les données manquent clairement concernant les pays non caucasiens

2. Sex-ratio

Il est proche de 1 (très légère prédominance masculine).

Il ne semble pas que l'on puisse retenir une incidence du sexe sur l'apparition de la maladie.

Dans une revue de Dhir et ses collègues[13], une légère prépondérance des patients de sexe masculin était notée (ratio homme-femme de 1,4: 1).

Cependant, dans l'étude de Kapoor et ses collègues, la répartition des patients masculins (n = 13) et féminins (n = 12) était presque égale[4].

Dans une revue narrative plus large réalisée par Druey et Greipp, 118 cas ont été examinés et le ratio hommes-femmes était de 1,3: 1[6]

3. Age de survenue

L'âge moyen (et médian) de début des symptômes est de 44 ans, et les patients n'ont pas d'antécédents particuliers. L'âge moyen au diagnostic est de 46 ans (médiane : 45 ans), témoignant d'un retard diagnostique qui tend à s'amenuiser à mesure que les cliniciens avertis diffusent l'information sur ce syndrome.

Dans une étude consécutive de 25 patients atteints de SHCI, Kapoor et al. ont rapporté que l'âge médian au moment du diagnostic était de 44 ans[4].

Dans une revue de Dhir et ses collègues[13] l'âge moyen d'apparition était de 47,2 ans.

Alors que le SHCI est principalement reconnu comme un trouble épisodique chez les adultes d'âge moyen, plus de 10 cas ont été rapportés dans la population pédiatrique[14, 15].

En 2010, Sion-Sarid et al. ont rapporté le cas d'un garçon de 8 ans avec SHCI, qui avait des antécédents familiaux fortement positifs pour la SHCI (8 parents affectés).

Bien qu'il ne soit pas tout à fait clair si tous les membres de la famille remplissaient la définition de la SHCI, ce cas serait encore une preuve d'une prédisposition génétique à cette maladie[15].

De plus, un sous-type chronique de SHCI a également été décrit dans la littérature, qui se manifeste par un œdème périphérique chronique et une hypo albuminémie (au lieu d'une fuite capillaire épisodique).

Dans l'examen de Druey et Greipp, au moins 6 cas de SHCI chronique ont été identifiés, représentant environ 5% de tous les cas rapportés[6].

Une synthèse des publications est présentée dans le tableau E1 et E2 (voir annexe).

A decorative border made of intricate blue scrollwork and floral patterns, framing the central text.

Sémiologie clinique

I. Histoire naturelle de la maladie

L'histoire naturelle de la maladie est la survenue de crises de fuite capillaire, de courtes durées (généralement deux à trois jours), spontanément réversibles, répétitives avec un intervalle libre variable, allant de quelques semaines à plusieurs années (variable chez un même individu).

Il existe une grande variabilité interindividuelle de présentation clinique mais celle-ci est en général très stéréotypée pour un même individu, quoique de sévérité hautement imprévisible. Le délai entre les crises peut être de quelques semaines[11] jusqu'à 25 accès décrits en neuf mois[12], à plusieurs années[16], et peut varier chez un même individu. Le premier épisode peut être fatal[17, 18], et des épisodes typiques bien qu' uniques ont été décrits[19]. Les crises peuvent durer de deux jours à deux semaines mais des formes subintrantes ou chroniques ont été également rapportés (**Tableau 1**) [16, 20, 21].

Tableau I: Formes chroniques du syndrome d'Hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI).

Cas (ref)	Auteurs/année	Sexe	Suivi (an)	Âge début symptômes	Âge dg	F. déclenchants opposé	Décès	EPP
[16]	Stirling et al./1998	F	1,5	30	30	–	Non	IgG K + 2 IgG L
[17]	Airaghi et al./2000	F	1	63	64	–	Non	IgG K
[2,15]	Amoura et al./1997- pat 3 (Rauzy et al./1998)	M	13,75	35	43	N	Non	IgG K
	Luke/1962	–	–	–	–	–	–	–
	Robin/1972-pat 1	–	Septique ?	–	–	–	–	–
	Robin/1972-pat 2	–	Hémorragique ?	–	–	–	–	–
	Fishbein/1974	–	post appendicectomie, douteux	–	–	–	–	–
	Keiko Kanda/1980	–	Septique ?	–	–	–	–	–
	Abramov/1995	–	Secondaire ? (tératomeovarien)	–	–	–	–	–
	Garces/2002	–	Pas SFCI	–	–	–	–	–
	Onal/2007	–	Septique/déshydratation?	–	–	–	–	–

II. Présentation clinique



Figure 2: (Edèmes segmentaires touchant la face (A) disparaissant totalement après résolution de la crise (B).

La clinique typique se présente en trois phases : phase prodromique, phase d'état, phase de résolution.

1. Phase prodromique

La grande majorité des observations relate l'existence de signes avant-coureurs d'un accès du SHCI. Ces signes prodromiques apparaissent quelques heures à trois ou quatre jours avant l'accès.

Ils sont en général quasi identiques pour un patient donné qui au fil du temps, les analyse comme tels.

Les signes prodromiques sont principalement représentés par :

- **Des signes généraux :**

Prise de poids , sensation de gonflement , Asthénie d'intensité variable[22-27], Sueurs plus ou moins abondantes[23, 25, 28, 29] , Polydipsie[28, 30], Oligurie[30], Sensation de malaise[28, 31], Lipothymie , Céphalées[27].

- **Des signes digestifs :**

Douleurs abdominales [19, 22, 32-34], épigastalgies [25, 29], nausées, vomissements [1, 19, 32], météorisme, troubles du transit à type de diarrhée ou constipation [33, 35].

- **Des signes ORL :**

Raucité de la voix[1], dysphonie, tableau d'infection des voies aériennes supérieures associant une congestion nasale ou rhinorrhée, une congestion lacrymale et une fièvre modérée[24, 35].

- **Des signes neuropsychiques :**

Vertiges[36], désorientation temporo-spatiale, obnubilation[35], modification de l'humeur à type d'irritabilité[22], angoisse

- **Des signes pulmonaires :**

Toux[34], dyspnée[37],

- **Un syndrome grippal [27, 38, 39] :**

Myalgies, arthralgies, asthénie, fièvre.

2. Phase d'état

Suite à ces prodromes, le tableau clinique d'un accès du SHCI apparait.

Ce tableau est celui d'un collapsus dans le cas d'un accès mineur, pouvant évoluer vers un véritable état de choc hypovolémique lors d'un accès majeur. Ce collapsus est associé à d'autres signes dont le principal est la présence d'œdèmes plus ou moins marqués.

- **Le collapsus [1, 22] :**

Il est présent dans toutes les observations recensées et va d'une hypotension modérée (on parle alors d'accès mineur) à un état de choc hypovolémique (accès majeur) avec tension artérielle imprenable, pouls filant, extrémités cyanosées, marbrures, peau froide, sueurs, veines collabées, pression veineuse centrale basse voire nulle.

Il s'y associe souvent une oligoanurie.

- **Le syndrome œdémateux :**

Il est lui aussi présent dans la quasi-totalité des cas.

Il est la traduction de l'hyperperméabilité capillaire et de l'extravasation liquidienne vers les milieux interstitiels. Il est d'importance variable, allant d'une simple infiltration de la face[40] jusqu'à un état d'anasarque[23] avec toutes les phases intermédiaires possibles.

Ces œdèmes peuvent entraîner des myalgies et se compliquer de rhabdomyolyse ou de syndrome des loges[41].

- **Etat de conscience :**

Il est dans la très grande majorité des cas conservé[42] (un seul cas de confusion a été rapporté[35])

- **Examen pulmonaire :**

Cliniquement et radiologiquement, il témoigne de l'intégrité pulmonaire lors de l'accès [19, 36]. Néanmoins, des œdèmes pulmonaires sont décrits secondairement par réintégration du volume extravasé et par surcharge en volume perfusés lors de la réanimation[1, 23, 43].

Cet œdème pulmonaire peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aigüe[44].

La conservation de l'état de conscience et de l'état pulmonaire serait synonyme d'une certaine sélectivité du trouble de la perméabilité capillaire épargnant ainsi le cerveau et les poumons.

3. Phase de résolution

Elle correspond à la réintégration du volume liquidien extravasé dans le secteur intravasculaire. Cette réintégration se fait de manière rapide.

Le cœur a alors parfois des difficultés à s'adapter à cette surcharge volémique, ce qui peut entraîner un œdème aigu du poumon pouvant être fatal[44].

En fin de crise, on assiste en général à une polyurie[16].

Entre les crises les patients sont la plupart du temps asymptomatiques.

4. Facteurs déclenchants

Un facteur déclenchant des crises est parfois présent. La description princeps rapportait un lien avec les menstruations, et plusieurs cas de crises en période prémenstruelle ou durant le post-partum ont été décrits [1, 9, 24, 32, 45].

La plupart des patients présentent cependant plutôt un tableau infectieux (deux tiers des cas renseignés), surtout des voies aériennes supérieures avec fébricule, rhinorrhée, éventuellement pharyngite ou angine.

Ces éléments sont parfois considérés comme les symptômes propres de la maladie et non comme une pathologie déclenchante. Néanmoins, d'authentiques infections ont été documentées [46, 47]. Enfin, certains patients décrivent des crises déclenchées par les efforts physiques intenses (données du registre et de la littérature[48, 49])

Progression d'un épisode aigue de SHCI

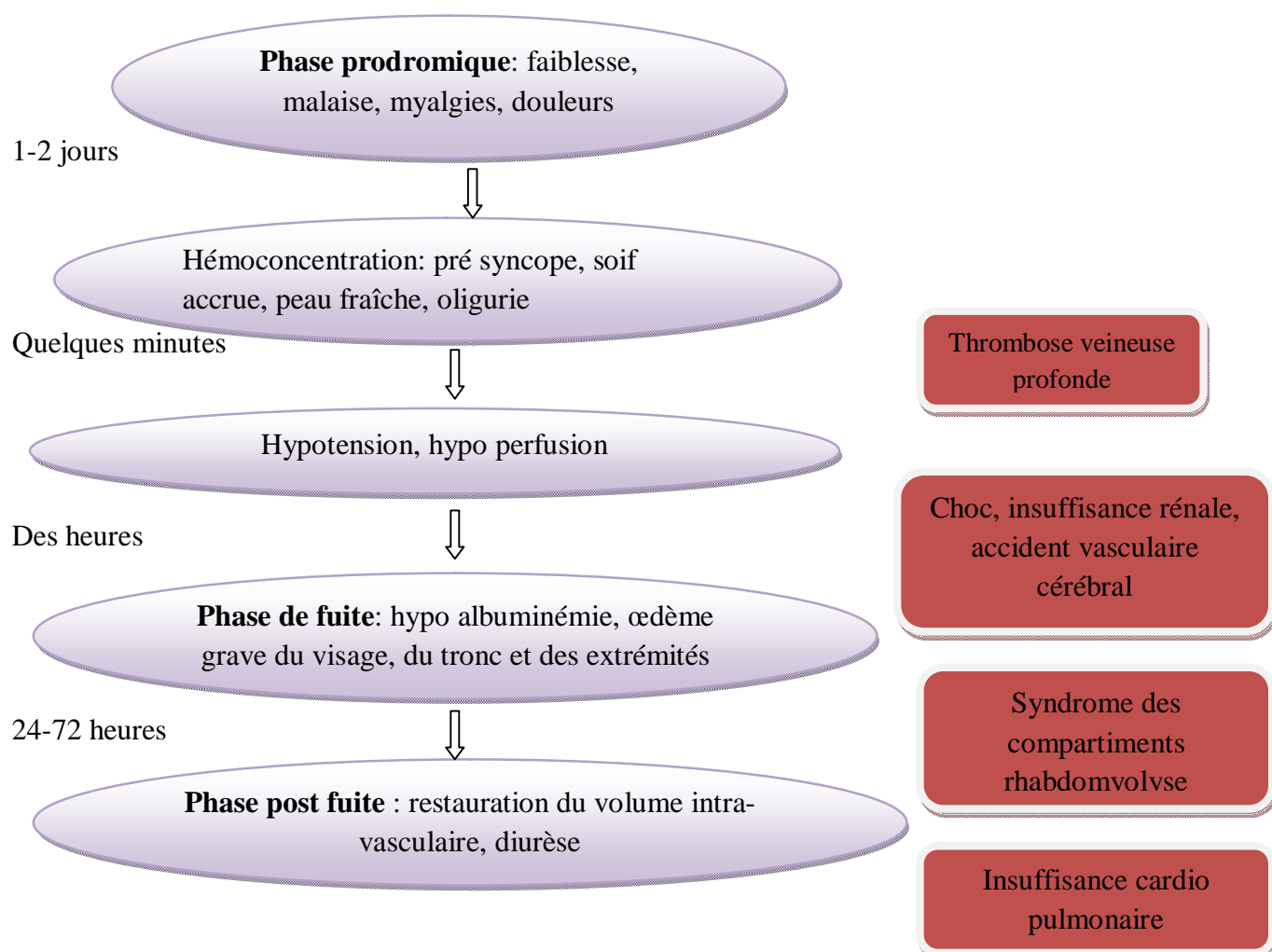


Figure 3 : Progression d'un épisode aigue classique du SHCI

Des symptômes précurseurs typiques allant de quelques heures à quelques jours précèdent le développement rapide d'une hémoconcentration et d'une hypovolémie. L'hypoalbuminémie et l'œdème dû à une extravasation de liquides et de protéines caractérisent la «phase de fuite», qui dure généralement plusieurs jours. La «phase post fuite» comprend la restauration de la fonction de barrière capillaire avec recrutement de fluides dans l'espace intravasculaire et la diurèse. Les complications associées à chaque phase sont énumérées à droite.

III. Complications

1. Cardiaques

Les principales complications cardiaques rencontrées[16] sont :

- Myocardite par infiltration œdémateuse du myocarde.
- Péricardite par infiltration du péricarde.
- Insuffisance coronarienne par chute de la pression artérielle aortique (effet majorant de l'hyperviscosité).

Ces trois complications peuvent entraîner une insuffisance cardiaque.

Des troubles du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire ont également été décrits[22].

Les lésions retrouvées lors d'autopsies sont :

- Epanchements péricardique,
- Myocardite,
- Insuffisance cardiaque congestive.

2. Pulmonaires

Les manifestations pulmonaires pendant un accès du SHCI se résument en général à un syndrome grippal avec toux et dyspnée.

La principale et la plus grave des complications est l'œdème pulmonaire aigu qui peut survenir lors de la phase résolutive de l'accès de ce syndrome. En effet, il est la conséquence de la réintégration du volume plasmatique extravasé, auquel s'ajoute le volume des solutés de remplissage administrés lors de l'accès.

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe ont été décrits [44].

Il est donc essentiel d'avoir cette notion de réintégration à l'esprit afin de ne pas induire une surcharge d'origine iatrogène (remise au patient d'un certificat attestant la pathologie).

Cet œdème pulmonaire est donc d'origine cardiogénique par surcharge. Il ne s'agit

aucunement d'un œdème lésionnel.

Des pleurésies exsudatives ont aussi été rapportées.

Le fait que le poumon soit épargné pendant l'accès est peut être due au régime de basse pression qui règne dans le tissu pulmonaire [36, 44].

Les autopsies pratiquées montrent comme lésions pulmonaires :

- Œdèmes pulmonaires,
- Epanchements pleuraux,
- Embolie pulmonaire massive,
- Atélectasies pulmonaires bilatérales.

3. Rénales

La manifestation rénale la plus fréquente est une insuffisance rénale fonctionnelle réversible (due à l'hypo-perfusion par hypotension) avec oligo-anurie.

Rarement cette insuffisance rénale devient définitive par nécrose tubulaire aigue en cas de rhabdomyolyse[19] ou si le choc se prolonge.

L'atteinte rénale peut aussi être un phénomène iatrogène par un remplissage macromoléculaire excessif pendant le choc.

Les autopsies réalisées mettent en évidence :

- Fibroses rénales et calcifications secondaires probablement à une ischémie des néphrons,
- Néphrose hémoglobinurique,
- Atélectasie rénale,
- Néphrite interstitielle diffuse.

4. Musculaires

La fuite plasmatique vers les tissus musculaires entraîne des myalgies. Si l'infiltration

œdémateuse se poursuit, une rhabdomyolyse peut apparaître[19, 50].

L'hypertension régnant alors dans les compartiments musculaires peut aussi se manifester par de véritables syndromes des loges, pouvant nécessiter la réalisation de fasciotomie de décharge[38, 41].

Un remplissage trop massif et/ou trop rapide peut, en majorant l'œdème, altérer l'état musculaire.

Biologiquement, on note une augmentation des CPK.

5. Neurologiques

L'état de conscience est remarquablement conservé pendant la durée des accès. En effet, cela peut être expliqué par le fait que le cerveau est protégé tant que la pression artérielle systolique est supérieure à 50 mmHg.

Néanmoins, précocement on peut observer des troubles neuropsychiatriques : agitation, agressivité, irritabilité[16, 22].

AMOURA[16] rapporte un cas d'accident ischémique cérébral pendant un accès, pouvant avoir été favorisé par l'état d'hyperviscosité sanguine.

CICARDI[30] a rapporté un cas d'œdème cérébral survenue pendant la phase résolutive.

Des épisodes de crises convulsives généralisées sont mentionnés par LOFDAHL[29].

6. Hépatiques

Une observation fait état d'une élévation des transaminases de façon inconstante.

Il peut s'installer un « foie de choc » [16]avec cytolyse biologique.

NB : les fonctions hépatiques sont altérées si les pressions de perfusion sont inférieures à 40 ou 50 mmHg.

Les examens échographiques et tomodensitométriques ne retrouvent pas d'anomalie.

Les autopsies ne mettent pas en évidence de lésions anatomiques.

A decorative border made of intricate blue scrollwork and floral patterns, framing the central text.

Evolution et pronostic

La mortalité dans les cas du SHCI survient de deux manières: soit pendant la phase de fuite en raison d'une hypo-perfusion et de lésions des organes cibles, soit pendant la phase post fuite, lors du retour du fluide du troisième intervalle dans le compartiment intravasculaire entraînant un œdème pulmonaire fatal[6].

Le pronostic de la maladie est sévère. Alors que les taux de mortalité exacts ne sont pas connus La mortalité calculée sur les cas publiés jusqu'à 2009[51] est de 34% à dix ans (31 décès sur 92 cas renseignés), mais beaucoup de patients étaient déjà décédés avant cinq ans (durée moyenne de suivi de 4,6 ans).

Deux cas de décès sont tardifs à 11 et 18 ans de suivi.

Druey et Parikh ont rapporté un taux de mortalité estimé à 14% lors de l'examen de 134 cas diagnostiqués entre 2010 et 2016[3]. Nous pensons également que la prise de conscience accrue de la maladie et de meilleurs soins de soutien au cours des dernières années ont probablement réduit la mortalité.

Ceci peut être déduit du fait que la plupart des rapports de cas de SHCI décrits précédemment ont décrit des cas mortels, ce qui présageait un pronostic plus sombre. Cependant, des séries de cas plus récentes ont décrit des résultats plus favorables, en particulier chez les patients traités par des traitements d'appoint.

Lors d'une revue de 50 cas, Dhir et ses collègues ont observé que 70% des patients avec SHCI ayant survécu aux attaques initiales étaient encore en vie (en moyenne) cinq ans après le diagnostic[52].

Dans la cohorte de Kapoor et al., Le taux de survie à 5 ans de 25 patients atteints de SHCI était de 76% [8].

Ces résultats rapportés par Kapoor et al. ont été davantage étayés dans une série de cas de 28 patients basés sur « the European SCLS registry » par Gousseff et ses collaborateurs [53], qui ont estimé le taux de survie à cinq ans des patients avec SHCI à 73%.

Certaines preuves suggèrent en outre que le développement de SHCI chez les enfants est associé à un meilleur pronostic par rapport à celui chez les adultes[4].

De même, malgré la présence de MGUS chez la plupart des patients avec un SHCI, seule une faible proportion a commencé à développer un MM[54, 55].

Ces observations justifient, d'une part, la recherche active d'un myélome dès le diagnostic de SHCI posé et, d'autre part, une surveillance attentive et prolongée des patients.



Biologie

I. Au niveau sanguin

1. Hémogramme

Au moment de l'accès, toutes les observations font état d'une hémococoncentration caractérisée par une élévation de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

L'hématocrite variant de 42% pour les accès mineurs à des valeurs très élevées : 87 % pour des accès majeurs[11].

Dès la fin de l'accès, l'hématocrite redevient normal.

L'hémoglobine est augmentée, pouvant atteindre des valeurs allant jusqu'à 26g/dl.

On note souvent une hyperleucocytose, généralement modérée, mais celle-ci peut parfois être très élevée jusqu'à 38000/mm³[40].

Cette hyperleucocytose est à nette prédominance de polynucléaires neutrophiles.

2. La protidémie

Dans tous les cas où la protidémie a été dosée, on, retrouve :

- Une hypoprotidémie très modérée à 60g/l, ou bien alors effondrée à 15g/l[32].elle se normalise entre les accès. Cette hypoprotidémie serait due à la fuite de l'albumine.
- Une hypoalbuminémie de 35 g/l à 17g/l.

3. Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques

Ces examens mettent en évidence dans la très grande majorité des cas (85% des observations), une gammopathie monoclonale[28]. Cette gammopathie monoclonale est le plus souvent à immunoglobine G (80% des cas).

La présence de chaînes légères est à prédominance kappa dans 56 % des cas.

NB : DOORENBOOS fait état d'une immunoglobuline mixte[19] (75% IgG kappa, 25% IgG lambda).

La fréquence de cette paraprotéine dans le SHCI laissait penser qu'elle avait une implication dans le trouble de la perméabilité capillaire.

Cette gammopathie monoclonale est la seule anomalie biologique persistant entre les accès.

Elle peut être totalement absente[56][39] , ou absente au début de la symptomatologie et n'apparaître que secondairement[33].

Il serait intéressant de noter qu'un cas d'hypogammaglobulinémie a été rapporté[46] .

4. Le complément

Le dosage de l'inhibiteur de la C1 estérase est toujours normal (quand il est effectué), ce qui permet d'écarter le diagnostic d'œdème angioneurotique.

Le CH50 est en général diminué [27, 37, 40, 57].

Le taux de C3 et C4 peut être normal ou modérément diminué [22, 29, 37]

Ces dosages reviennent à la normale après l'accès.

5. Ionogramme sanguin[16]

- Natrémie, kaliémie et chlorémie normales.
- L'urée et la créatinine sérique sont augmentées lorsqu'il existe une insuffisance rénale fonctionnelle (elles retrouvent leurs valeurs normales à la régression du choc) ; rarement cette élévation traduit une insuffisance rénale organique lors d'une rhabdomyolyse par exemple.
- Cette rhabdomyolyse est souvent liée à un syndrome des loges.

6. Le bilan de la coagulation

Généralement normal, on note un cas d'allongement du temps de Quick[1, 38] et un cas d'allongement de TCA et du temps de Quick avec Facteurs II, VII, X bas et Facteur V normal.

Les facteurs II, VII et I ont un PM normal de 100000 Dalton. Le facteur V a un PM supérieur à 200000 Dalton et ne traverse donc pas la membrane capillaire.

7. Le bilan d'allergie

N'est pas contributif.

Un seul patient avait des tests positifs au pollen, candidine, vaccin antistreptococcique, avec un dosage des IgE totales normales[27].

8. Le bilan carcinologique

La recherche des marqueurs tumoraux est négative.

9. Le bilan hormonal

Les dosages hormonaux répétés éliminent une endocrinopathie par leur normalité[11, 19, 22, 58].

10. Le bilan d'immunodépression

Il s'est toujours avéré négatif sauf chez un patient VIH positif[38]. (Statut sérologique connu antérieurement au diagnostic de SHCI).

11. Autres paramètres

Le bilan hépatique, lipidique, inflammatoire, infectieux sont sans particularité[16].

Les enzymes musculaires sont normales en dehors des cas de rhabdomyolyse[19].

L'hémoglobine et la myoglobine sont normales.

II. D'autres liquides biologiques

1. Protéinurie

La protéinurie est négative[16], à chaque fois qu'elle a été recherchée, de même que la protéinurie de Bence-Jones.

2. La ponction lombaire

Est normale.

3. Ponction d'ascite

Réalisée par ABRAHAMOV [59], elle montre un liquide contenant 33 g de protéines par litre et une richesse en récepteurs à l'IL2.

III. Au niveau tissulaire

1. Biopsie ostéo-médullaire/Myélogramme

Ils sont normaux dans l'immense majorité des cas sauf pour JACOX qui retrouve une hyperplasie myéloïde avec 4.8% d'éosinophiles (normale entre 0 et 1%) et des lignées plasmatiques augmentées.

Chez un même patient, deux autres biopsies ostéo-médullaires réalisées trois ans plus tard puis en post-mortem s'avèrent être normales.

2. Biopsie musculaire

Les anomalies mises en évidence sont :

- Soit en rapport avec l'infiltration œdémateuse des tissus musculaires lors d'un accès pouvant aller jusqu'à une nécrose ischémique,
- Soit un épaississement de la membrane basale des capillaires musculaires (environ 15 fois la normale) pendant et après les accès[58],
- De nombreux corps multivésiculaires dans l'endothélium vasculaire des muscles chez un jeune homme de 28 ans[25].

Ces anomalies musculaires sont toutefois rares.

3. Biopsies cutanées

Lorsqu'elles ont été effectuées, elles n'ont permis de mettre en évidence qu'une seule fois des dépôts d'IgG sur les parois vasculaires lors d'un examen en immunofluorescence[20].

4. Biopsie rectale

Elle permet par sa normalité d'éliminer un diagnostic d'amylose.



Physiopathologie

Si tous les auteurs sont unanimes sur le fait que la survenue d'un accès du SHCI est directement liée à une brutale et importante augmentation de la perméabilité des parois capillaires, il n'en est pas de même quant aux mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer cette hyperperméabilité.

A l'état physiologique, la perméabilité vasculaire est assurée par de nombreux facteurs qui tendent soit à la renforcer, soit à la diminuer. Les études concernant les mécanismes physiopathologiques ont donc porté sur la mise en évidence d'une substance qualitativement et quantitativement anormale.

Des explorations systématiques historiques déjà évoquées permettent d'éliminer les diagnostics différentiels de fuite liquidienne dans l'interstitium. De plus, ces mécanismes n'expliquent pas la fuite capillaire de protéines dont le PM est inférieur à un PM compris entre 350 et 700 kDa. Les tests de mesure de la masse sanguine (tests aux globules rouges marqués) et de la cinétique du métabolisme protéique (RISA) ont confirmé le mécanisme d'hyperperméabilité capillaire [22, 29].

C'est ce mécanisme particulier qui pourrait expliquer l'association inhabituelle de chocs avec hypotensions profondes et d'une conscience préservée, ainsi que des lactates souvent peu élevés.

En effet, le choc par fuite capillaire s'accompagne d'une élévation de l'hématocrite qui pourrait induire des modifications dans les transferts d'oxygène, permettant la préservation l'oxygénation tissulaire[60].

Aucune hypothèse physiopathologique ne s'est montrée satisfaisante à ce jour. L'hyperperméabilité peut résulter d'altération soit de l'endothélium lui-même (lésions des jonctions intercellulaires et/ou des cellules elles-mêmes), soit des mécanismes de régulation de la perméabilité, ou de substances vaso-actives. Les études autopsiques disponibles sont sans particularité[1, 22, 33, 42, 43]ou ne constatent que de l'œdème[31, 44, 61]

1 Rôle des hormones

Les hormones ont été suspectées comme responsable dès la première observation[1].

1.1 Hormones sexuelles

Plusieurs observations rapportent un lien avec les périodes menstruelles, comme le cas princeps, ou du péri-partum. Les œstrogènes et la progestérone ont alors été incriminés

Cette hypothèse fut rapidement abandonnée car :

- ⇒ La création de cycles artificiels chez une patiente grâce à de la 19 norprogestérone ne modifie en rien la survenue des accès[1, 62].
- ⇒ La ménopause artificielle par hystérectomie et ovariectomie bilatérale ne modifie pas non plus l'évolution de la maladie[1, 62].
- ⇒ Les hommes sont autant concernés que les femmes avec un sex-ratio de 1[62].

1.2 Hormones surrénaliennes

La corticosurrénale : le collapsus vasculaire peut faire suspecter une insuffisance corticosurrénalienne aiguë. Les dosages des hormones surrénaliennes (cortisol, 17 OH stéroïdes) et test à l'ACTH sont normaux[1, 62].

La médullosurrénale : On se doit devant le tableau clinique du SHCI d'éliminer un phéochromocytome, ce qui est fait de par la normalité des dosages de catécholamines urinaires, de l'acide vanil mandilique, de la noradrénaline et de l'adrénaline qui sont également normaux[1, 63].

1.3 Autres hormones

Les explorations thyroïdiennes, hypophysaires, pancréatiques sont normales[1, 63].

2 Histologie non spécifique

Certains rapports ont suggéré un rôle du dérèglement du système immunitaire dans la pathogenèse de la maladie. Un nombre accru de cellules CD25 + en circulation [30] et de cellules T CD25 + [64] ont été documentés dans deux rapports de cas distincts, mais aucun

autre immunophénotypage n'a été effectué. Sur les études histologiques de tissus musculaires ou cutanés disponibles, il est noté à plusieurs reprises des infiltrats mononucléés périvasculaires[26, 65-67].



Figure 4: Papules érythémateuses de la couleur de la couleur de la peau localisée sur le coude[65].



Figure 5: Papules érythémateuses de la peau localisée sur les mains[65].

Dans la peau, on note en outre dans un cas une hyperplasie du derme réticulaire avec dépôts mucineux [65] et dans un autre une importante part de lymphocytes T CD8 (50 %), avec présence de cellules de Langerhans dans le derme superficiel (CD1a/S100+) [67].

Des lésions endothéliales compatibles avec une souffrance cellulaires ont aussi décrites.

Enfin, plusieurs auteurs rapportent un épaissement de la membrane basale endothéliale du capillaire dermique, musculaire [41, 58, 68] et même cérébral [35].

Bien qu'une immunofluorescence de l'immunoglobuline (Ig) ou du complément ait été réalisée sur la majorité des échantillons de biopsie, aucun dépôt d'Ig ou de complément n'a été observé chez aucun d'entre eux.

À l'opposé, sont aussi rapportés des examens histologiques musculaires [22, 26, 43, 65] ou cutanés[50, 65, 66] normaux pendant ou entre les crises.

En outre, et bien que certains médiateurs inflammatoires soient bien à l'origine de phénomènes de fuites capillaires secondaires, les dosages des divers paramètres de

l'inflammation sont normaux chez la plupart des autres auteurs lors des accès de SFCl : fractions C3a et C5a du complément, inhibiteur de la C1-estérase, α_1 -anti-trypsine, prostaglandines, bradykinine/kallicréine, histamine, sérotonine, substance P, interleukines.

3 Rôle de l'apoptose

L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.

Le mécanisme d'apoptose est gouverné par deux voies principales d'activation :

- une voie dite extrinsèque, impliquant l'intervention des récepteurs de mort (ou DR pour *Death Receptor*) de la superfamille du récepteur du TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*)
- une voie dite intrinsèque mettant en jeu la mitochondrie ; cette voie est gouvernée principalement par des protéines appartenant à la super-famille de Bcl-2.

Ces deux voies conduisent à l'activation de protéases à cystéine (caspases) dites effectrices. Celles-ci sont responsables du clivage de plusieurs molécules, comme certaines protéines de structure, ce qui se traduit par des phénomènes morphologiques et biochimiques caractéristiques se terminant par le démantèlement de la cellule : exposition de phosphatidylsérine à la surface de la membrane cellulaire, arrêt de la réplication, fragmentation du noyau et du cytosquelette entraînant la formation de corps apoptotiques phagocytés par les cellules environnantes.

Dans un article d'ASSALAY [61], l'apoptose serait impliquée dans la genèse du trouble de la perméabilité capillaire :

Des cellules endothéliales cultivées *in vitro* ont été mises en contact avec du sérum de patients atteints de SHCl. Il a été constaté une apoptose importante de ces cellules peu après leur exposition.

L'apoptose a été déterminée par des critères morphologiques, la fragmentation de l'ADN, la coloration à l'annexine V et par un dosage photométrique quantitatif.

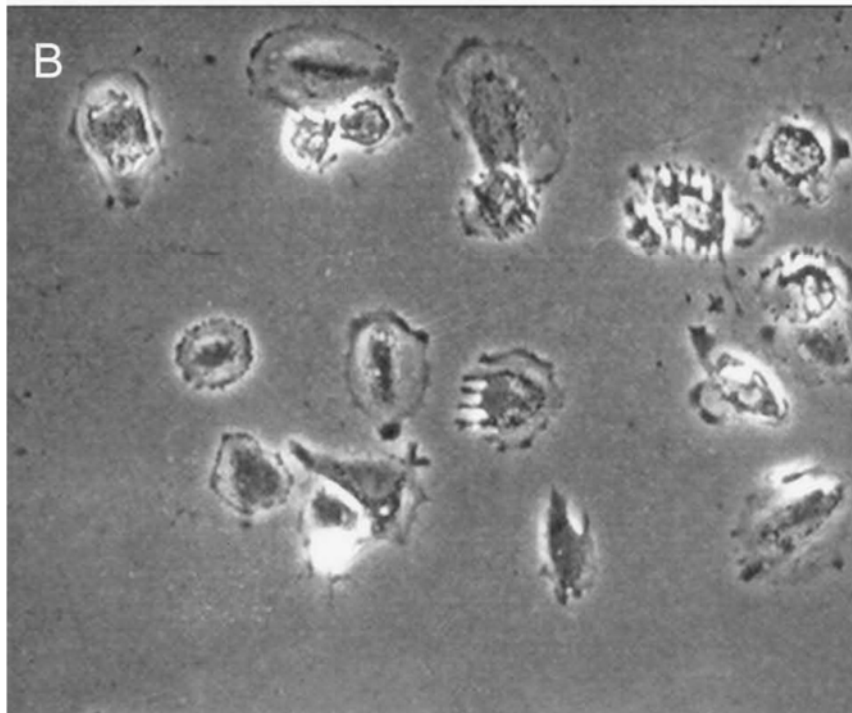
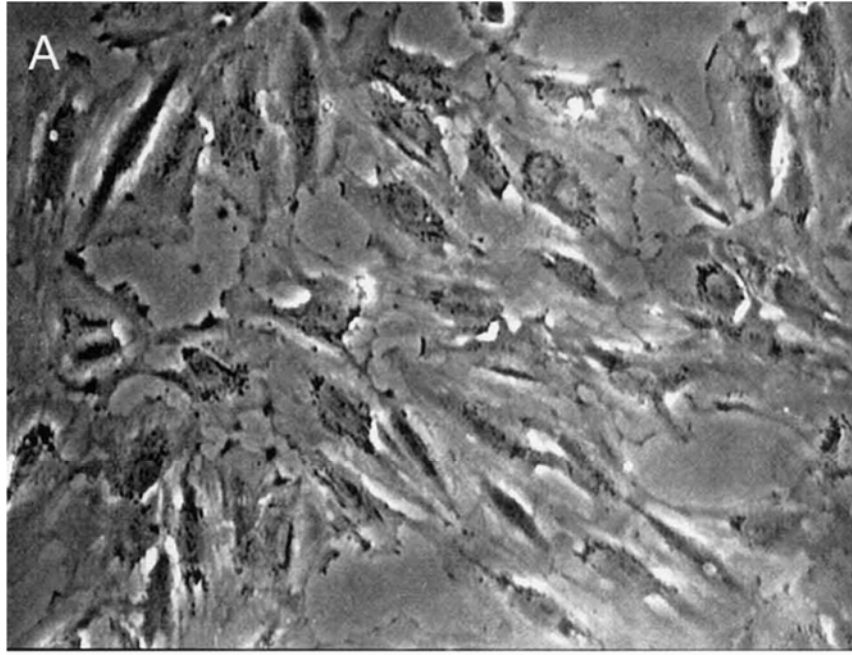


Figure 6: Aspect morphologique des cellules endothéliales normales (A) et apoptotiques (B). Les cellules apoptotiques semblent rétrécies avec un cytoplasme condensé, une fragmentation nucléaire et une protrusion étendue de la surface cellulaire (Original x 40).

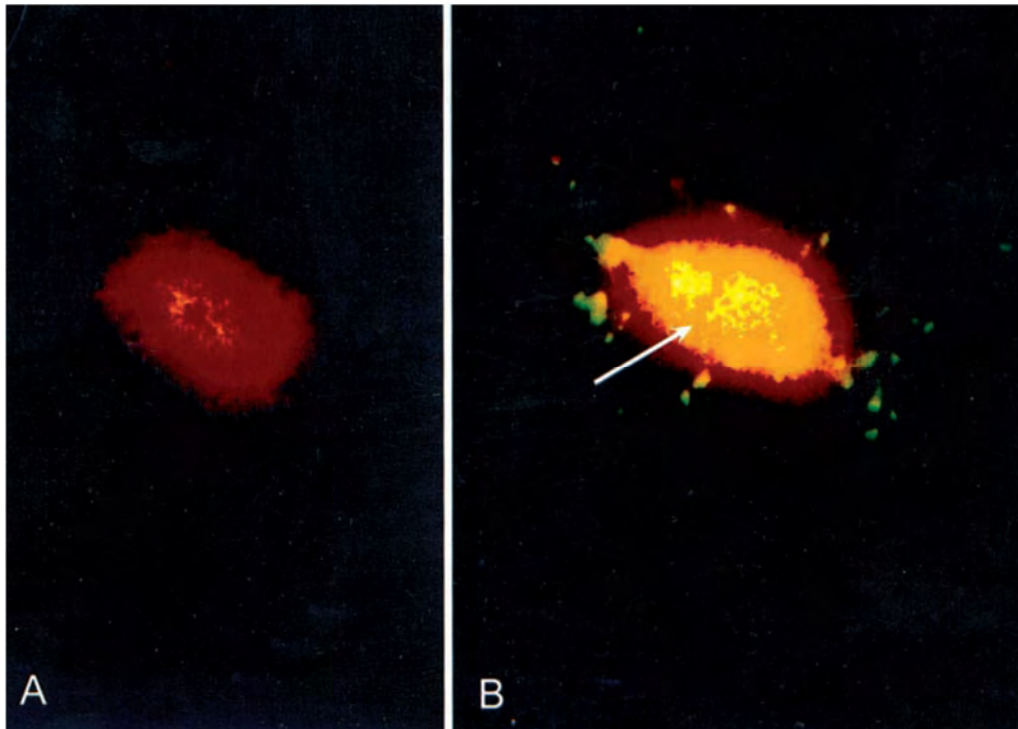


Figure 7: Coloration à l'Annexine V

Des cellules endothéliales traitées avec des sérums de contrôle (A) ou les sérums de patients SHCI (B). Les taches de fluorescence (flèche) représentent la liaison de l'annexine V à la phosphatidylsérine qui se déplace de la face interne de la membrane plasmique vers la surface cellulaire au début de l'apoptose (original x 100)

Ceci résulterait de deux mécanismes :

- Augmentation du ratio Bax/Bcl2 dans les cellules exposées.

Bax : gène promoteur de l'apoptose

Bcl 2 : gène répresseur de l'apoptose

Ce ratio est déterminant pour la survie cellulaire. Un ratio élevé augmente la sensibilité des cellules endothéliales aux agents oxydants.

- Augmentation de radicaux libres oxygénés intracellulaires dans les cellules endothéliales exposées. Ces radicaux libres responsables de lésions mitochondriales aboutissent à une diminution de l'AMP cyclique, ce qui constituerait le signal inducteur de l'apoptose.

Ces résultats suggèrent que l'inhibition de l'apoptose endothéliale par des anticaspases et / ou des antioxydants peut avoir une valeur thérapeutique. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette approche thérapeutique possible

Le rôle décrit ci-dessus de l'AMPc dans la régulation de la lésion endothéliale est à bien des égards compatible avec le succès^{20, 21} rapporté de la théophylline (inhibiteur de la phosphodiesterase) et de la terbutaline (β 2-agoniste) pour réduire la récurrence et la sévérité des crises du SHCI. Par conséquent, il est concevable que l'augmentation de l'AMPc intracellulaire en bloquant sa dégradation (théophylline) et / ou en facilitant sa production (terbutaline) peut ralentir ou prévenir l'endothélial apoptose.

Néanmoins, ces études ont été menées in vitro et doivent être vérifiées in vivo afin de juger de la responsabilité de cette dernière piste physiopathologique.

4. Rôle de facteurs vaso-actifs

4.1 Histamine, prostaglandines

Des substances telles l'histamine, les prostaglandines, la prékallitréine, la kallitréine, la substance P, les protéases, ont un rôle dans la formation des œdèmes et la modification de la perméabilité capillaire dans le cas de choc anaphylactique.

Par analogie, on a dosé chez des sujets atteints de SHCI ces substances. Les dosages sont normaux^[29] sauf dans un cas, où le taux d'histamine est très modérément élevé, et celui de prékallitréine faiblement diminué lors d'un choc^[22] sans que l'auteur n'établisse un lien entre les anomalies et le SHCI.

4.2 Leucotriènes

Les leucotriènes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique dans les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et les macrophages. Ils ont un rôle dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

RONDEAU^[11] émet l'hypothèse qu'au cours du SHCI, une production excessive de leucotriènes LTB₄ (par le biais d'une activation de la 5 lipoxygénase) pourrait provoquer une augmentation de la perméabilité capillaire.

Le LTB4 a la propriété d'induire l'adhésion des leucocytes à l'endothélium entraînant une agrégation leucocytaire et une fuite capillaire. Or des dosages réalisés sur une suspension leucocytes-plaquettes issue d'un patient en crise montraient un relargage de LTB4, avec majoration possible de l'activité de la 5-lipo-oxygénase, contrairement aux suspensions obtenues hors crise ou chez un témoin[11].

Cette hypothèse n'a pas été retenue (car non vérifiée).

5. Complément

Une activation de la voie classique du complément a été suspectée par Löfdahl et Johansson devant un déséquilibre des composants C1r et C1s par rapport au C1q associé à une baisse du C4. Cependant, l'interprétation de ces dosages pourrait être faussée par une infection déclenchante (activation du complément) ou par la fuite capillaire (pseudoconsommation du C4 du fait d'un PM de 200 000 Da). L'analyse en microscopie électronique des biopsies musculaires de leur patient étayait leur hypothèse [25, 29]:

Ils observaient en période de crise un « blebbing » (constitution de bulles) de la surface luminale endothéliale interprété comme une hyperactivité hétérophagique de l'endothélium. Des anomalies de cellules myocardiques de rat ont été rapportées après incubation avec des immunoglobulines anticellules de rat et du complément[69]. Par analogie, les corps multivésiculaires des cellules endothéliales leur évoquaient une possible agression par le complément activé. Un épaissement de la membrane basale était aussi observé mais l'étude en immunofluorescence n'a pas été réalisée. Les jonctions intercellulaires étaient normales.

6. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Bien que les premières études utilisant des mesures en série de l'albumine radio marquée ont établi le lien entre une hyperperméabilité vasculaire marquée mais transitoire et les manifestations cliniques des épisodes du SHCI, on sait peu sur les événements moléculaires menant à l'hyperperméabilité épisodique du SHCI.

Les seuls indices moléculaires proviennent de la description originale de Clarkson, qui a indiqué que le plasma prélevé lors d'un épisode d'un cas index induit un syndrome de type

choc lorsqu'il est injecté chez le rat et contient une protéine précipitable par l'héparine [1]. Une de ces protéines précipitant l'héparine, VEGF, a été rapportée par Senger[70] en 1983 et, à ce moment-là, cette protéine a été nommée VPF (« Vascular Permeability Factor ») pour sa capacité à induire une forte perméabilité vasculaire. Peu de temps après, en 1989, Ferrara et Henzel, ont quant à eux identifié un nouveau facteur de croissance appelé VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor »). Plus tard, il a été admis que ces deux molécules correspondaient en réalité à un même et unique facteur de croissance connu aujourd'hui sous le nom de VEGF.

Le VEGF est sécrété par diverses cellules, y compris les fibroblastes, les kératinocytes et les mastocytes, et se lie aux récepteurs tyrosine kinases exprimés à la surface des cellules endothéliales vasculaires. Une voie endothéliale analogue régulant la fonction de barrière vasculaire, l'axe de signalisation Angiopoietin-Tie2, a été décrite pour la première fois en 1996[71].

Une étude historique de Xie et ses collègues publiée en 2012 [72] a étudié les sérums de 23 patients atteints du SHCI. Les taux sériques de VEGF et d'Ang2 étaient significativement élevés dans le groupe défini SHCI au cours des épisodes aigus par rapport aux sujets asymptomatiques avec un SHCI et aux témoins sains. Notamment, le sérum Ang2 était également élevé chez les sujets ayant le SHCI pendant les périodes asymptomatiques par rapport au groupe témoin.

Ainsi l'aspect le plus significatif de cette étude est la découverte que les sérums, de sujets présentant un SHCI en phase aigue, induisent une perméabilité endothéliale par le remodelage des jonctions de cellules endothéliales. Les médiateurs de perméabilité dans le SHCI identifiés, VEGF et Ang2, régulent la fonction de barrière endothéliale par VE-cadhérine. Le VEGF favorise l'internalisation de VEcadherin en induisant la phosphorylation de la tyrosine. tandis que Ang2 perturbe les jonctions adhérentes par la phosphorylation de la chaîne légère de myosine (article parikh).

Ces résultats fournissent une démonstration que les épisodes du SHCI, mais pas les périodes asymptomatiques, sont associés à une activité circulante qui favorise la dégradation de la barrière endothéliale microvasculaire. VEGF et Ang2 semblent contribuer à ce

processus.

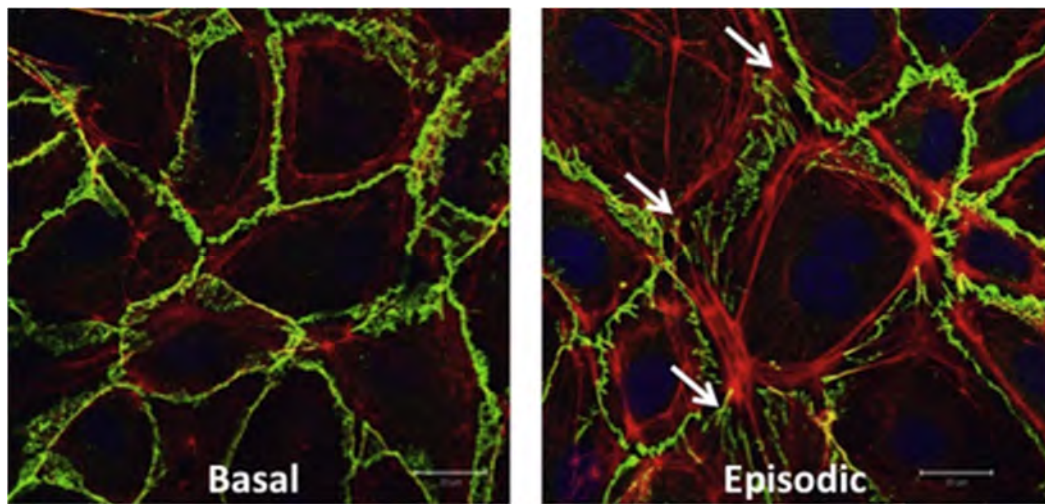


Figure 8: Les sérums de patients avec SHCI aigue ont induit une déstabilisation jonctionnelle et une contraction des cellules endothéliales.

L'application de sérums de même sujet provenant de patients atteints d'un SHCI de période non symptomatique(basale, gauche) par rapport à ceux obtenus lors d'une crise aigue (épisode, droite) sur des cellules microvasculaires dermiques humaines primaires montre une perturbation de la VE-cadhérine jonctionnelle(verte), augmentation du nombre de fibres de stress actiniques (rouge) et développement de lacunes entre les cellules adjacentes (flèches blanches)

De plus, comme discuté dans l'article de Xie et al. (2013)[72], les patients atteints de SHCI ne présentent pas tous le même profil de cytokines et ne répondent pas de la même manière aux options de traitement disponibles (telles que l'immunoglobuline intraveineuse [IgIV] ou la théophylline et la terbutaline).

Cela suggère que ce syndrome peut représenter un groupe hétérogène de troubles qui aboutissent tous au critère commun de fuite capillaire. Ceci est corroboré par l'observation de Nagao et al. (2010), qui ont trouvé des taux sériques de VEGF normaux au cours de la phase de fuite dans un cas défini SHCI en phase aigue[73].

Une autre explication possible de ces observations a été proposée par Lesterhuis et ses collègues[74], qui ont rapporté deux cas avec un SHCI traités avec le bevacizumab (un

anticorps monoclonal anti-VEGF). Aucun bénéfice clinique du traitement par bevacizumab n'a été noté chez les deux patients, même si la normalisation des taux de VEGF a été documentée chez l'un des patients après une rémission spontanée. Cela suggère que l'élévation des taux sériques de VEGF au cours des épisodes aigus du SHCI pourrait être due à une production accrue de VEGF (secondaire à l'hypoxie tissulaire) et, par conséquent, représenter un épiphénomène plutôt qu'un événement étiologique.

7. Rôle des cytokines

7.1 Rôle de l'interleukine 2

La description de syndrome d'hyperperméabilité capillaire secondaire à des traitements par IL2 a suggéré qu'un dérèglement de la sécrétion de cytokines pourrait être à l'origine des accès. Le seul argument en faveur du rôle de l'IL2 dans le SHCI est tiré du travail de CICARDI.

Cicardi et al. ont décrit chez un patient une élévation des cellules mononuclées porteuses de récepteurs pour l'interleukine 2 (IL-2), avec augmentation du taux de récepteurs solubles à l'IL-2 en phase de récupération et normalisation en dehors des crises[30].

Ces récepteurs étant exprimés en réponse à l'IL-2, elle pourrait jouer un rôle dans l'induction des crises. L'IL-2 est par ailleurs connue pour induire une hyperperméabilité vasculaire *in vitro*[75] et *in vivo*[76].

Cependant, l'absence d'atteinte pulmonaire dans le SHCI (contrairement au grand nombre d'œdèmes aigus du poumon présents dans les syndromes d'hyperperméabilité capillaire secondaires à un traitement par l'IL2) plaide contre l'hypothèse du rôle de l'IL2.

De plus, lors des crises de SHCI, le dosage de l'IL-2 reste normal[30, 46, 63], voire abaissé[77], mais son interprétation est difficile car le PM de l'IL-2 est faible (fuite possible).

Le rôle de l'IL2 n'a donc pas été retenu.

7.2 Rôles des autres cytokines

Pour évaluer le rôle de l'infection et / ou de l'inflammation dans les épisodes aigus du SHCI et découvrir de nouveaux médiateurs pouvant contribuer à l'apparition et / ou à la gravité de la maladie, Xie et al[78] en 2014 ont analysé un panel de 27 cytokines sériques provenant de 31 patients avec un SHCI en rémission, 14 patients avec un SHCI en phase aiguë et 37 contrôles sains par dosage multiplex sur billes.

Dix cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, G-CSF, GM-CSF, CCL3) étaient absentes ou présentes à de très faibles taux dans la plupart des sérums testés. Les quantités de huit cytokines (IL-1RA, IL-7, IL-9, bFGF, PDGFb, CCL4 et CCL11) ne différaient pas de manière significative entre les groupes.

Ils ont détecté une augmentation significative des taux de sept cytokines dans les sérums de patients avec un SHCI en phase aiguë par rapport aux sérums de donneurs sains, en particulier CXCL10, CCL2, IL-12, IL-1 β , IL-6, IL-8 et TNF α .

De toutes les cytokines mesurées, seule la CXCL10 était significativement augmentée à la fois dans les sérums de base et les sérums aigus par rapport aux témoins. CXCL10 semble provenir principalement des monocytes périphériques, et les patients avec un SHCI ont significativement plus de monocytes circulants avec la capacité de produire CXCL10 que les contrôles.

Bien que les symptômes associés aux infections virales ne précèdent pas tous les épisodes du SHCI, certains patients rapportent des épisodes déclenchés par des infections. Les résultats obtenus (quantités accrues de CCL2, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 et CXCL10 dans les sérums de patients avec SHCI en phase aiguë), suggèrent que les réponses immunitaires de type 1 TH1 (par exemple infections virales chroniques, bactériennes ou protozoaires), plutôt que l'immunité allergique TH2, peut contribuer au phénotype du SHCI dans au moins une fraction des patients.

Parce que des taux sériques élevés de CXCL10 ont été observés dans de nombreuses maladies, y compris la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique et l'infection par le VIH, il n'a probablement pas d'utilité

diagnostique spécifique pour le SHCI. Cependant, il peut être utile pour le diagnostic et / ou le pronostic lorsqu'il est envisagé avec les médiateurs de perméabilité précédemment identifiés VEGF et Ang2. CXCL10 est un agent chimio-attractif puissant pour les monocytes / macrophages et les cellules T activées et favorise la transmigration des leucocytes à travers l'endothélium dans les tissus enflammés. Une étude plus approfondie de la production anormale de CXCL10 et de ses sources cellulaires pourrait fournir des indications sur le déclencheur initial de la perméabilité dans les épisodes de SHCI, ainsi que de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ce trouble potentiellement mortel.

7.3 Endothelial Expression of Endothelin Receptor A in the SCLS

Bien qu'il existe de bonnes preuves pour suggérer que les facteurs solubles jouent un rôle dans l'induction de la perméabilité vasculaire chez les patients atteints de SHCI, il n'est pas tout à fait clair si l'endothélium de ces patients est intrinsèquement réactif à de tels facteurs induisant une perméabilité.

Pour évaluer la contribution des mécanismes intrinsèquement endothéliaux dans le SHCI, Sek et al (2015) [79] ont généré des Cellules endothéliales (BOEC blood-out growth endothelial cells) à partir du sang périphérique, des sujets avec SHCI et des témoins sains, appariés selon l'âge, le sexe et l'ethnicité et ont examiné les profils d'expression des gènes.

Les BOEC ont la morphologie et la signature moléculaire caractéristiques des Cellules endothéliales matures et peuvent favoriser la formation de vaisseaux sanguins in vivo. Les BOEC possèdent un phénotype stable qui facilite l'exploration des maladies associées aux anomalies vasculaires et leurs fondements génétiques.

Ednra, codant pour le récepteur A de l'endothéline (ETA) - la cible de l'endothéline 1 (ET-1) - a été significativement augmentée dans les BOEC dérivés de patients avec SHCI par rapport aux témoins sains.

Dans des conditions homéostatiques, l'endothélium exprime les récepteurs à ETB mais pas les récepteurs à ETA. Bien que l'ET-1 soit connue pour provoquer une vasoconstriction en se liant à l'ET-A sur les cellules musculaires lisses vasculaires, ses effets directs sur les cellules endothéliales vasculaires ne sont pas complètement caractérisés.

Pour évaluer la signification fonctionnelle de l'expression d'Ednra endothéliale pour l'intégrité vasculaire, Sek et al ont généré une lignée de cellules endothéliales (CE) exprimant l'ETA. Ils ont transfecté de manière stable des cellules EAhy (EAHy926) avec des rétrovirus codant pour ETA-YFP ou avec GFP en tant que contrôle.

Le traitement des CE exprimant l'ETA (EAhy-ETA) avec l'ET-1 a provoqué une forte mobilisation du Ca^{2+} qui n'a pas été observée dans les lignées cellulaires parentales (EAhy926) ou témoins (EAhy-GFP). Le prétraitement des cellules avec des antagonistes spécifiques de l'ETA avant la stimulation a presque supprimé la réponse de Ca^{2+} à l'ET-1, tandis qu'un antagoniste spécifique de l'ETB n'a eu aucun effet. Ces résultats démontrent que l'ETA, mais pas l'ETB, intervient dans la signalisation du Ca^{2+} induite par l'ET-1 dans les CE, suggérant que l'expression de l'ETA dans les CE confère un phénotype contractile de type VSMC (cellules musculaires lisses vasculaires) en réponse à l'ET-1.

Pour déterminer le rôle de l'ETA et de son ligand ET-1 dans le SHCI, les taux d'ET-1 dans les sérums isolés chez des patients atteints de SHCI et les effets fonctionnels endothéliaux de l'expression de l'ETA ont été examinés. Les taux sériques d'ET-1 étaient élevés dans les sérums de patients avec un SHCI en phase aiguë par rapport aux sérums de rémission et de contrôle sain. Cependant, bien que ET-1 seul n'a pas induit une hyperperméabilité de la BOEC dérivée d'un patient, un médiateur lié au SHCI (CXCL10) a augmenté les quantités d'Ednra-Le gène codant pour le récepteur de l'endothéline A- dans les BOEC, suggérant un lien entre SHCI et l'expression endothéliale de l'ETA.

Cependant, d'autres études plus approfondies de l'axe ET-1-ETA dans les SHCI et dans les syndromes de fuite plasmatique plus courants, y compris l'infection à sepsis et au filovirus, feraient progresser la compréhension des mécanismes d'intégrité vasculaire et pourraient découvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques

7.4 Rôle du composant monoclonal

S'il existe une anomalie endothéliale expliquant l'hyperperméabilité, une toxicité directe ou indirecte du composé monoclonal doit être évoquée. En effet, la présence d'une anomalie clonale de l'EPP est quasi constante et bien supérieure à la valeur attendue dans la population (autour de 1% après 50 ans et 3% après 70 ans [80]).

Amoura et al. (1997) ont signalé une cohorte de 13 patients atteints de SHCI, dont les 13 patients (100%) présentaient des signes de MGUS[16]. Dans la cohorte de Kapoor et al. (2010), 76% des patients avec SHCI avaient MGUS[4]. Druey et Greipp ont indiqué dans leur rapport narratif qu'environ 79 à 82% des patients atteints de SHCI avaient une MGUS associé[6]. Dans la revue systématique d'Eo et al.[2], 88% des patients avaient des immunoglobulines G (IgG) MGUS avec des IgG-MGUS à chaînes légères-K dans 64,2% et des IgG MGUS à chaînes légères λ dans 22,1% des cas. De plus, la MGUS d'immunoglobuline A (IgA) était détectable dans 2,1% des cas, tandis que la gammopathie biclonale et la gammopathie triclonale n'étaient observées que chez 1 et 2 patients respectivement.

Cependant, le taux de composant monoclonal est stable entre les crises [81](mais une activation préalable pourrait être nécessaire), et surtout il existe des tableaux typiques sans paraprotéine.

Les expériences réalisées avec des plasmas de patients sont discordantes. Sur le cas princeps, des plasmas ont été prélevés en phase de choc (P+) et en phase asymptomatique (P-). Les plasmas P+ provoquaient une hypotension artérielle sévère maximale à deux heures d'une injection IV chez des rats anesthésiés. Cet effet n'était pas retrouvé avec les plasmas P-.

En revanche, les deux lots de plasma montraient une activité vasodilatatrice sur mésoappendice de rat. Cet effet disparaissait après dilution du plasma P- mais pas du plasma P+ [1].

Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par les études ultérieures : les injections IV de plasma, de sérum, ou de paraprotéine partiellement purifiée n'ont pas reproduit d'hyperperméabilité chez des animaux de laboratoire [22, 27, 72].

Le rôle de la paraprotéine dans une activation de la 5-lipo-oxygénase comme hypothèse de la perméabilité n'a pas non plus pu être démontré[11].

Sur le plan fonctionnel, l'hypothèse de lésions endothéliales émise par Löfdahl a été reprise par Zhang en 1993 à la recherche d'une toxicité directe de la paraprotéine sur l'endothélium vasculaire.

La structure type immunoglobuline de la paraprotéine suggère une toxicité directe sur l'endothélium par reconnaissance d'une cible antigénique. Pourtant, chez trois patients souffrant de SHCI, les paraprotéines purifiées n'ont pas montré d'adhérence aux cellules endothéliales. Il n'a pas non plus été retrouvé de signes de cytotoxicité endothéliale après incubation en présence de la paraprotéine. La nécessité d'une préactivation cellulaire aux phénomènes de toxicité expliquerait le caractère intermittent des crises malgré la présence constante du composant monoclonal.

Néanmoins, ni adhérence de la paraprotéine à l'endothélium, ni cytotoxicité n'ont été observées respectivement après activation cellulaire par le TNF α ou l'IL-2, et après ajout de polynucléaires neutrophiles au milieu. Une autre cible antigénique pourrait être évoquée, mais la recherche de complexes immuns était négative chez le seul des trois patients testé. En outre, aucun idiotype commun n'était mis en évidence entre les trois composants monoclonaux (mais des cibles distinctes pourraient appartenir au même antigène) [81]. Enfin, aucune étude histopathologique n'a permis de corroborer l'hypothèse d'un rôle du composant monoclonal dans la physiopathogénie du syndrome ; les examens en immunofluorescence montrent jamais de dépôt d'IgG ni dans le muscle, ni dans la peau[22, 26, 58, 65, 81].

En tant que tel, le rôle exact de la MGUS et des paraprotéines dans la pathogénèse du SHCI reste inconnue. Cependant, on a émis l'hypothèse que pendant les crises du SHCI, les paraprotéines - en présence de co-activateurs - peuvent se lier et inhiber un facteur nécessaire à la fonction de barrière endothéliale[6].



Diagnostic

I. Diagnostic positif

Au terme de cette revue de la littérature, on arrive à mettre en exergue des signes cliniques et biologiques dont la présence permanente ou quasi-permanente permet de faire le diagnostic du SHCI à savoir :

1. Sur le plan clinique

- Malaises hypotensifs d'intensité variable,
- Conscience conservée,
- Syndrome œdémateux, faisant suite le plus souvent à une phase prodromique à type de syndrome grippal.

2. Sur le plan paraclinique

2.1 Sémiologie paraclinique

2.1.1 La biologie

➤ En crise :

La phase d'état est caractérisée par l'association quasi pathognomonique d'une hémococoncentration et d'une hypoalbuminémie paradoxale (élévation de l'hématocrite jusqu'à 90% [24,43]). L'élévation du taux d'hémoglobine peut parfois être masquée par une anémie sous-jacente ou à l'inverse mimer une polycythémie [24,44]. L'hyperleucocytose peut en imposer à tort pour un sepsis. Une lymphopénie et une thrombopénie sont parfois observées (données du registre). Il existe une diminution des protéines de poids moléculaire (PM) inférieur à une valeur entre 350 000 et 700 000 Da environ, témoignant de la fuite capillaire.

Les taux d'IgM (PM : 970 000 Da) et d'_2-macroglobuline (PM : 750 000 Da) sont normaux ou augmentés mais il existe une diminution de l'albumine (PM : 69 000 Da), de l'orosomucoïde, de l'haptoglobine, de la fraction C3 du complément (PM : 185 000 Da), parfois des IgG (PM : 150 000 Da) ou des IgA (PM : 160 000 Da) [45] et des facteurs de coagulation avec baisse du TP (PM du facteur V: 300 000 Da) [43,46].

On observe souvent une insuffisance rénale fonctionnelle (fraction d'excrétion du sodium inférieure à 2 %, rapport urinaire Na/K inférieur à 1, hyperaldostéronisme secondaire [47]), pouvant se compliquer d'une part organique en cas de nécrose tubulaire (secondaire à l'hypotension et/ou à la rhabdomyolyse).

Malgré des pressions artérielles effondrées, les lactates sont souvent peu élevés, et le bilan hépatique peu perturbé : cytolysse parallèle à la rhabdomyolyse possible, foie de choc rare (données du registre).

Les monitorages invasifs des pressions et débits cardiovasculaires confirment le tableau de choc hypovolémique (pression veineuse centrale, pression capillaire bloquée et débit cardiaque abaissés, résistances vasculaires périphériques élevées)[32, 48, 49].

Des tests de réalisation difficile ont permis de mettre en évidence la fuite d'albumine pendant les crises.

Modérément fiables, ils ne sont actuellement plus utilisés : mesures radio-isotopiques de décroissance d'albumine marquée (radioactive iodinated serum albumin [RISA]), calcul de l'index de Marks (comparaison du volume plasmatique évalué à l'aide du volume globulaire et de l'hématocrite, et du volume plasmatique mesuré par albumine marquée), ou tests de Landis (mesure d'une rétention d'albumine marquée au ^{99m}Tc dans le secteur extravasculaire après injection intraveineuse [IV])[1,27,31,32,43,50,51].

➤ **En période quiescente :**

En dehors de la phase d'état des crises, les examens biologiques standards sont strictement normaux. En revanche, l'électrophorèse des protides (EPP) montre presque toujours une immunoglobuline monoclonale (79% des 94 cas renseignés, IgG kappa : 49, IgG lambda : 16, IgG kappa plus lambda : 2, IgA lambda : 1, IgM lambda : 1, indéterminée : 5). Cette paraprotéine n'est cependant pas constante puisque 15 cas présentent une EPP normale et cinq des anomalies non clonales des gammaglobulines (hyper-IgA : 1, hyper-IgM : 1, hypogammaglobulinémie : 2, hypergammaglobulinémie : 1). Elle peut préexister aux épisodes de fuite[13, 52,53] ou apparaître dans l'évolution (registre).

La fréquence, la gravité et la durée de ces accès sont imprévisibles.

Entre les crises le patient est asymptomatique.

Les autres examens sont normaux.

Le caractère récurrent des crises, la préservation de la vigilance malgré l'hypotension profonde et la survenue d'un syndrome des loges lors du remplissage sont des arguments forts pour le diagnostic positif.

Bien que les crises de SHCI soient généralement de courte durée et complètement réversibles, plusieurs formes d'évolution « chronique » ont été rapportées[82].

Devant une telle crise, notamment en l'absence de gammopathie monoclonale, il convient de traquer une cause secondaire, notamment néoplasique. Cependant, chez des patients ayant des SHCI typiques, il est possible de voir apparaître une évolution « chronique », définie par la survenue de crises rapprochées, s'enchaînant quasiment sans intervalle libre[16, 53]

Algorithme de diagnostic du SHCI

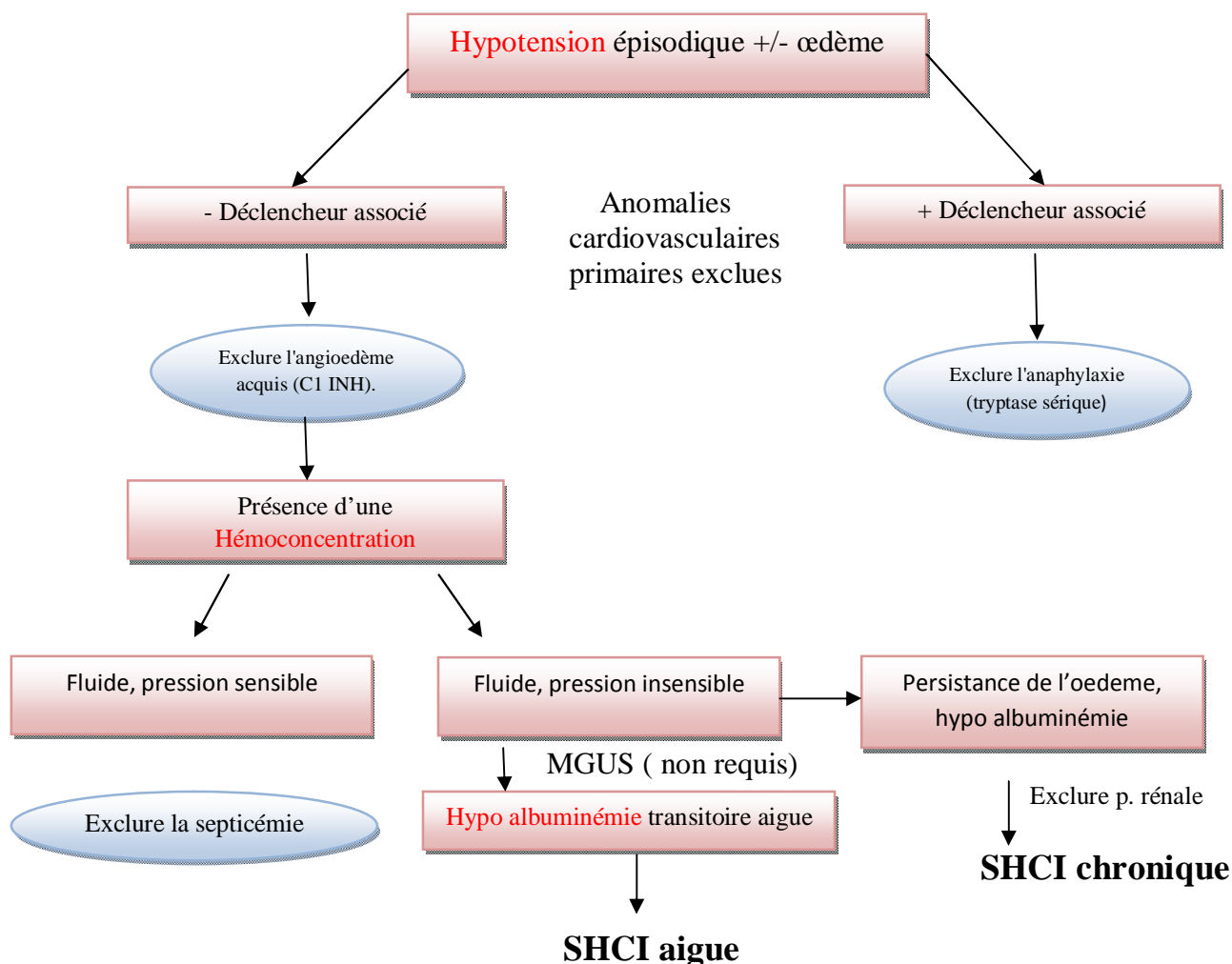


Figure 9: Considérations cliniques dans le diagnostic prospectif de SHCI.

Après exclusion des causes primaires cardiovasculaires et / ou allergiques, un diagnostic de SHCI doit être posé chez les patients présentant une hypotension inexplicée, passagère et / ou un œdème périphérique. L'anaphylaxie systémique et l'angioedème héréditaire et / ou acquis peuvent être exclus en mesurant la tryptase sérique au cours de l'épisode aigue et en effectuant des analyses quantitatives et fonctionnelles C1-inhibiteur (C1 INH). Bien que le traitement présomptif de la sepsie soit prudent chez le patient SHCI non diagnostiqué au cours du premier épisode sévère, l'hypotension et l'hémococoncentration du SHCI sont généralement réfractaires à la réanimation liquidienne par voie intraveineuse, ce qui aggrave l'œdème périphérique. L'hypoalbuminémie due à une extravasation de protéines

est une caractéristique de la SHCI aiguë classique, alors que des taux bas d'albumine sérique et un œdème qui ne disparaît pas entre les épisodes devraient inciter au diagnostic de SHCI «chronique». La MGUS n'est pas universellement présente dans SHCI et n'est donc pas requise pour le diagnostic.

2.1.2 Radiologie

• Radiographie pulmonaire :

Au cours de l'accès, la radiographie est normale.

Secondairement, pendant la phase résolutive, des images à type d'opacités floconneuses bilatérales évocatrices d'un œdème aigu du poumon peuvent apparaître.

Des images d'épanchements pleuraux sont également parfois visibles.

• L'échographie abdominale est sans particularité.

• Electrocardiogramme :

Celui-ci ne montre que des anomalies non spécifiques ou alors un aspect évoquant un cœur pulmonaire aigu [22].

• Electromyogramme :

Il est normal pendant l'accès.

• Epreuve d'effort :

En dehors d'un accès, ADOUE décrit une augmentation du syndrome œdémateux chez un de ses patients par une épreuve d'effort.

LOFDAHL [29] décrit, quant à lui, un cas où les accès surviennent après un effort physique.

• Capillaroscopie :

RAUZY[20] a trouvé chez un de ses patients souffrant du SHCI des capillaires dystrophiques.

II. Exploration complémentaire

Il s'agit essentiellement de mesure de la perméabilité capillaire :

L'association, dans le SHCI, d'une hémococoncentration et d'une hypoprotidémie suggère qu'il existe une extravasation du plasma et de certaines protéines plasmatiques.

Des mesures permettent de confirmer cette hypothèse.

1. Mesure du volume plasmatique[1, 22, 24, 25, 27, 43]

Elle est effectuée par la dilution d'albumine marquée à l'iode 131 ou de globules rouges marqués au chrome 51 avec hémato-crite corrigée.

Au cours du choc, la diminution du volume sanguin total est essentiellement due à la baisse du volume plasmatique car le volume des hématies n'est que peu modifié.

2. Diffusion de l'albumine marquée[1, 22, 24, 25, 27, 43]

De l'albumine humaine marquée à l'iode 131 est injectée en IV puis dosée à intervalles réguliers par prélèvements sanguins.

La courbe de radioactivité obtenue en fonction du temps permet d'objectiver la fuite d'albumine dans le secteur extravasculaire.

Le taux d'albumine marquée décroît chez un sujet normal selon la demi-vie du traceur (soit : 260± 146 minutes pour l'iode 131).

Ce taux de diffusion est normalement de 3 à 6 %.

En cas d'hyperperméabilité capillaire, la décroissance est nettement plus importante (jusqu'à 13 minutes). Selon ATKINSON, le passage trans-capillaire de l'albumine vers le secteur extra-vasculaire est de 30 à 50 %.

3. L'index de MARKS[16, 24]

Il est défini par la formule suivante : $I = [(A-R)/R] \times 100$

Avec :

- A : volume plasmatique mesuré par l'albumine marquée,
- R : Volume plasmatique calculé à partir du volume globulaire et de l'hématocrite.

Pour un sujet normal, A et R sont égaux donc l'index I est nul ou tout au plus inférieur à 0.5+/- 5.2 %.

GEORGE décrit quant à lui un index de 32 % le 2^{ème} jour ce qui signifie que le volume mesuré par l'albumine marquée est supérieur de 32% à celui mesuré par le volume des hématies, ce qui plaide en faveur d'une fuite de protéines plasmatiques et donc d'hyperperméabilité capillaire.

4. Le test de LANDIS isotopique

Après injection IV d'albumine marquée par du technétium 99, la radioactivité est mesurée par une gamma caméra au niveau des deux avant bras du patient.

Un avant bras sert de témoin.

Un brassard à 80mmHg est posé pendant 12 minutes sur l'autre avant-bras (le temps nécessaire à la répartition homogène de l'albumine marquée dans le secteur vasculaire étant de 10 minutes). On retire ensuite le brassard et le comptage est poursuivi 10 minutes.

Normalement, après retrait du garrot, la radioactivité disparaît en moins de 3 minutes (à 10% près).

Chez le sujet présentant une hyperperméabilité capillaire, la radioactivité diminue moins rapidement que chez le sujet normal. Ceci témoigne d'une rétention d'albumine marquée hors du secteur vasculaire.

Le pourcentage de radioactivité est proportionnel à l'intensité de l'hyperperméabilité capillaire.

On évalue ainsi l'indice de rétention[24]: $(C-A) \times 100 / (B-A)$

Ou :

- A : radioactivité basale (avant-bras témoin),
- B : radioactivité avec garrot,
- C : radioactivité mesurée 6 minutes après la levée du garrot.

Normalement, l'indice de rétention est inférieur à 8%.

Dans l'observation de GEORGE[24], 55% de la radioactivité persistait au 4^{ème} jour et 30% au 17^{ème} jour.

Ces mesures (MARKS et LANDIS), en confirmant la fuite extravasculaire de l'albumine, sont les seuls examens pouvant affirmer le diagnostic de SHCI, mais du fait de l'urgence, elles ne peuvent être réalisées.

TEST DE LANDIS ISOTOPIQUE

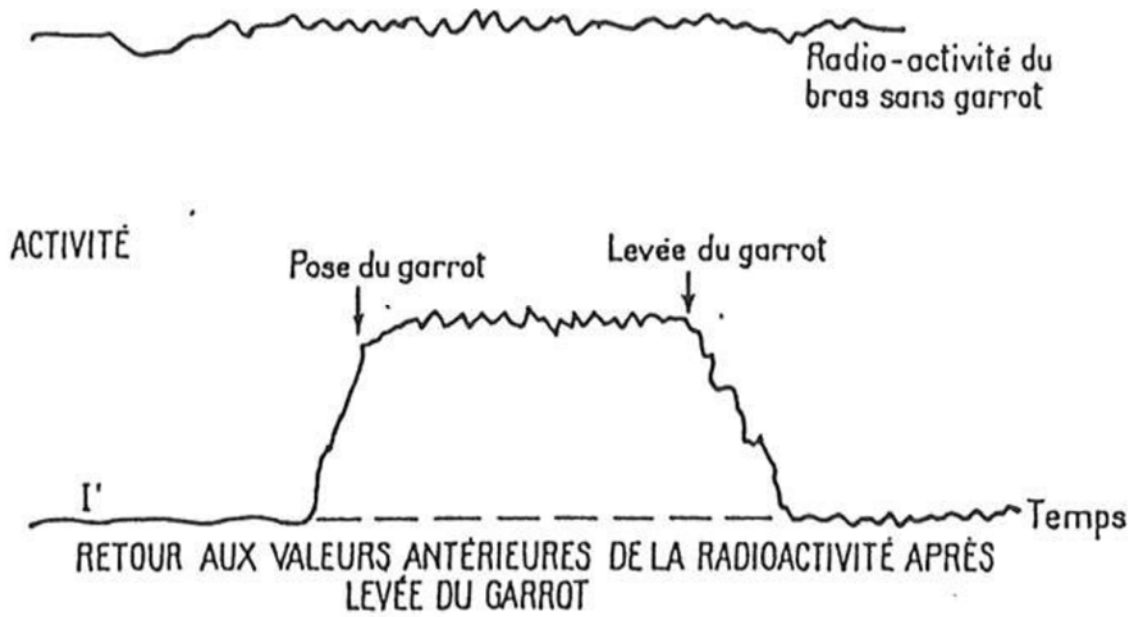


Figure 10: Sujet normal ; pas de rétention de l'albumine marquée

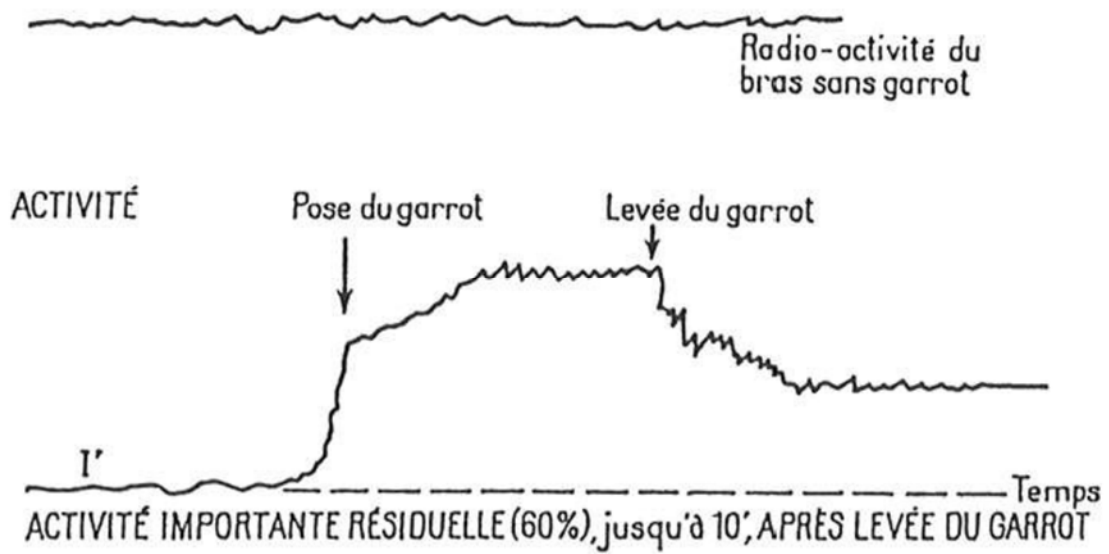


Figure 11: Sujet pathologique ; rétention de l'albumine marquée

Exploration de la sélectivité capillaire :

Deux auteurs : ATKISON[22] et MARASINI[83] ont cherché à évaluer le degré de la perméabilité capillaire lors des chocs.

Ils arrivent à la conclusion suivante : seules les protéines d'un PM inférieur à 200000 Dalton passent la paroi vasculaire et fuient donc dans le secteur extravasculaire pendant un choc.

Étude des capillaires en microscopie électronique :

JOHANSSON et LOFDAHL[25] avaient émis l'hypothèse d'un élargissement des jonctions inter-cellulaires de l'endothélium vasculaire.

A decorative border made of intricate blue scrollwork and floral patterns, framing the central text. The scrollwork is symmetrical and extends from the corners towards the center.

Diagnostics différentiels

Un certain nombre de diagnostics différentiels doit être évoqués de principe, mais la présentation clinicobiologique ne laisse en général aucune ambiguïté. Il faut se méfier de chocs septiques qui peuvent présenter une hémococoncentration initiale.

Si l'albuminémie n'est dosée qu'une fois le remplissage débuté (en règle très précocement dans le choc septique) elle peut égarer le diagnostic et faire différer une thérapeutique urgente.

La liste ci-dessous est loin d'être exhaustive mais se limitera à l'essentiel.

1. Choc anaphylactique[84, 85]

Le choc anaphylactique est la traduction allergique la plus grave dans le cadre d'hypersensibilité immédiate.

• **Le tableau clinique** se caractérise par :

Des manifestations cutané-muqueuses qui sont en général les premières à apparaître, et qui sont présentes dans 70 % des cas. Ce sont :

- Réactions urticariennes plus ou moins étendues,
- Réaction œdémateuse dont la gravité est représentée par l'œdème de QUINCKE, pouvant entraîner une asphyxie.

Des manifestations respiratoires (dyspnée inspiratoire, toux, polypnée, hypersécrétion bronchique) existent dans 1/3 des cas. Elles sont liées à un œdème des voies aériennes.

Des manifestations cardio-vasculaires variées, mais dramatiques :

- « Choc chaud » : tachycardie, hypotension, vasodilatation cutanée,
- Choc hypovolémique par extravasation plasmatique du fait d'une augmentation de la perméabilité capillaire,
- Troubles du rythme, troubles de la repolarisation,
- Arrêt cardiaque inaugural possible (5 %).

Des manifestations neurologiques (vertiges, acouphènes, convulsions) sont présentes dans 85 % des cas et dues à un bas débit cérébral.

Des manifestations digestives à type de douleurs abdominales, diarrhée et vomissements.

• **La Physiopathologie :**

La réaction anaphylactique est une réaction immédiate qui fait suite à un conflit immunologique à médiation IgE dont les principaux sont :

- Les médicaments en premier lieu (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés...) 70 % des cas.
- Les piqures d'hyménoptères : 15 % des cas
- L'alimentation : 5 % des cas.
- Latex, sulfites, efforts...

Cette réaction va activer les mastocytes et les basophiles qui vont à leur tour libérer des dégranulation des médiateurs :

- Histamine,
- Leucotriènes,
- Activation de la voie classique du complément

Cette cascade d'événements produit plusieurs effets dont les principaux sont :

- Bronchoconstriction et hypersécrétion de mucus bronchique,
- Augmentation de la perméabilité capillaire,
- Effet inotrope et chronotrope positif,
- Vasoconstriction coronaire et cérébrale.

Des facteurs favorisants peuvent être mentionnés ; terrain atopique, anxiété, antécédents d'allergie médicamenteuse.

Le pronostic vital étant engagé, le traitement est extrêmement urgent et consiste en :

- Eviction des agents allergisants,
- Libération des voies aériennes supérieures, oxygénation voire intubation,
- ADRENALINE intraveineuse directe,
- Remplissage vasculaire,
- Corticothérapie sans sulfites.

L'éducation du patient et de son entourage est primordiale.

La différence entre SHCI et choc anaphylactique, se fait sur le délai d'installation des troubles, très rapide dans le choc anaphylactique et 48 heures dans le SHCI.

Il existe souvent des signes cutanés dans le choc anaphylactique contrairement au SHCI.

Par ailleurs la protidémie est normale dans le choc anaphylactique.

2. Œdème angioneurotique[86]

C'est une affection rare due à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Ce déficit est dans 95 % des cas d'origine génétique par transmission autosomique dominante d'une anomalie du gène codant pour la C1 INH localisé sur le chromosome 11.

Les 5 % restant constituent des formes secondaires acquises, ou le déficit en C1 INH est du à une augmentation de sa consommation (c'est le cas des lymphomes ou des néoplasies) et non à une diminution de sa synthèse. Ce déficit en C1 INH est responsable d'une activation incontrôlée de la voie classique du complément.

Il existe des facteurs déclenchants qui sont :

- Le traumatisme,
- Les gestes chirurgicaux ORL, buccaux, faciaux,
- Origine médicamenteuse : inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- Grossesse en dehors du deuxième trimestre.

Le tableau clinique se caractérise par :

- Un œdème sous cutanée généralement localisé à la partir supérieure du corps (mains, avant-bras, bras, face). Cet œdème, qui peut néanmoins atteindre les territoires, est indolore, et ne s'accompagne ni de prurit, ni d'érythème. La peau est normale entre les crises.
- Une atteinte laryngée doit être suspectée et conduire à une prise en charge hospitalière rapide en cas de dysphonie, raucité de la voix (par œdème pharyngo-laryngé). Il existe alors un risque asphyxique élevé.
- Des localisations digestives peuvent exister, simulant une occlusion.

La biologie montre :

- C4 sérique bas (< 0.10g/l pour une normale de 0.2 à 0.4),
- C3 normal,
- C1 INH inférieur à 30 % de la valeur normale dans 95 % des cas (si le taux est normal, c'est l'activité fonctionnelle qui est abaissée).

Remarque : la ponction de sang du cordon permet en dosant les taux de C4 et de C1 INH de faire le diagnostic chez le bébé en cas de famille atteinte.

Le pronostic est gravissime avec une mortalité de 50 % (quasiment toujours due à une asphyxie)

Le traitement repose sur les stéroïdes anabolisants ou sur les antifibrinolytiques et/ou sur l'injection intra-veineuse de C1 INH concentré.

Les différences entre le SHCI et l'œdème angioneurotique sont :

- L'absence de contexte familial dans le SHCI,
- Une hypotension artérielle pouvant être sévère dans le SHCI (hypotension modérée dans l'œdème angioneurotique),
- Hypoprotidémie dans le SHCI (protidémie normale dans l'œdème angioneurotique).

3. Insuffisance surrénale aiguë[87]

C'est une urgence médicale devant la mise en jeu du pronostic vital, avec installation rapide **d'un tableau clinique** associant :

- Des troubles digestifs : douleurs épigastriques en barre, abdomen souple, nausées et vomissements, parfois diarrhée sanglante.
 - Des troubles psychiatriques : adynamie, ou au contraire agitation, délire, pouvant aller jusqu'au coma.
 - Collapsus cardio-vasculaire : tension effondrée, extrémités froides, pouls rapide et filant.
 - Tableau de déshydratation extracellulaire : perte de poids, myalgies.
 - Pigmentation cutanée : celle-ci peut être préexistante, mais alors accentuée lors de l'accès.
- **Le bilan biologique** montre :
- Ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie,
 - Ionogramme urinaire : hypernatriurèse et kaliurèse basse,
 - Une hémococoncentration,
 - Hyperprotidémie,
 - Hypoglycémie,
 - Hyperéosinophilie,
 - Hypercalcémie,
 - élévation de l'ACTH plasmatique, cortisolémie basse (de même que l'aldostéronémie).

- **Les étiologies :**

- Décompensation d'une maladie d'ADDISON (choc psychiatrique, émotions, stress, efforts physiques, chaleur, hypersudation, chirurgie, traumatismes, infections, traitement laxatif, grossesse, arrêt d'un traitement d'insuffisance surrénalienne lente, régime désodé).
- Hématomes bilatéraux surrénaliens,
- Troubles congénital de l'hormonosynthèse surrénalienne touchant le nourrisson,
- Médicamenteuses,
- Traitement d'un hypercorticisme par anticortisolique de synthèse,
- Inducteurs enzymatiques,
- Origine centrale (cause hypothalamo-hypophysaire) : panhypopituitarisme et chirurgie antéhypophysaire.

Le traitement se déroule en unité de soins intensifs pour une surveillance optimale en évitant toute manipulation intempestive du malade. Il consiste en :

- Rééquilibration hydroélectrolytique,
- Compensation hormonale,
- Traitement du facteur déclenchant s'il existe,
- Education du patient et de la famille, remise d'une carte à porter en permanence par le malade ou sont mentionnés : la pathologie dont on est atteint, son traitement, le nom de l'hôpital et des médecins qui le suivent.

Les principales différences entre le SHCI et l'insuffisance surrénale aigue sont :

- L'absence de syndrome œdémateux dans l'insuffisance surrénale aigue,
- L'existence de facteurs favorisants connus (stress, infections...) dans l'insuffisance surrénale aigue.

Autres états de chocs :

Cliniquement, l'épisode de choc du SHCI peut simuler un autre choc hypovolémique[88]

, comme par exemple :

- **Le choc hémorragique**, mais il n'existe pas de spoliation sanguine dans le SHCI.
- **Le choc septique**, mais il n'existe pas de contexte infectieux dans le SHCI.
- **Le choc cardiogénique**, mais on ne note aucune défaillance cardiaque dans le SHCI (échographie, électrocardiogramme, enzymes cardiaques normaux).
- **Le choc par obstacle au flux sanguin**, mais l'effondrement de la pression veineuse centrale dans le SHCI élimine cette hypothèse.

4. Syndrome d'œdèmes récidivants avec Hyperéosinophilie ou syndrome de GLEICH[89]

Ce syndrome du à une augmentation de la perméabilité capillaire (comme le montre le test de LANDIS isotopique) associe :

- Œdème généralisé,
- Prurit, urticaire,
- Hypotension artérielle,
- Asthénie intense,
- Fébricule,
- Hyperleucocytose (parfois supérieur à 100000/mm³), à prédominance éosinophile (pouvant être supérieur à 80%).

Ce tableau clinique régresse le plus souvent spontanément, ou alors avec de courtes cures de corticoïdes.

Dans le SHCI, il n'existe pas d'Hyperéosinophilie.

5. Œdèmes cycliques idiopathiques

Ce syndrome fréquent qui touche électivement la femme, est du à une insuffisance lutéale dans plus de 2/3 des cas.

Il est caractérisé par un syndrome œdémateux évoluant par poussées avec oligurie et variation de poids.

Il s'y associe souvent une polydipsie, une asthénie, une hypotension orthostatique, des troubles neuro-psychaitriques, des céphalées.

L'évolution se fait par poussées, souvent rythmées par les phases menstruelles, aggravées par l'orthostatisme et la chaleur, et au contraire, améliorées par le décubitus et le froid.

Ce syndrome n'entraîne ni choc hypovolémique, ni modification protidique et ne touche que les femmes contrairement au SHCI, pour lequel le sexe ratio est voisin de 1.

6. Syndromes de fuite capillaires secondaires (SFCS)

À l'instar du SHCI, les SFCS se traduisent par des œdèmes le plus souvent généralisés, une hypotension artérielle et une hypoalbuminémie. Il n'existe cependant pas de critères parfaitement définis de SFCS et il conviendra d'éliminer les pathologies dont la présentation peut être proche (Tableau 2). Les données de la littérature suggèrent que l'hémoconcentration est moins constante au cours du SFCS que du SHCI, et que la présence d'une gammopathie monoclonale associée est rare en dehors des causes hématologiques. Les principales causes de SFCS sont les hémopathies malignes et leur traitement par greffe de moelle, certaines infections, en particulier virales, et des médicaments.

Ils sont résumés dans le **Tableau II**. Le contexte est alors souvent évocateur, la fuite touche l'ensemble de la circulation (notamment le poumon avec un tableau d'œdème aigu) et sans hémoconcentration aussi franche. Il s'agit le plus souvent d'un accès unique.

Tableau III : Étiologies des syndromes de fuite capillaire secondaires.

- Hémopathies et leurs complications
 - Syndromes lympho-prolifératifs
 - Maladie du greffon contre l'hôte
 - Syndrome d'activation macrophagique acquis
 - Lympho histiocytose hémophagocytaire
- Médicaments et toxiques
 - IL-2
 - G-CSF et GM-CSF
 - Immunotoxines
 - Chimiothérapies anticancéreuses (vinorelbine, bortezomib, ciclosporine, pemetrexed, taxanes, gemcitabine, doxorubicine, clofarabine, trastuzumab)
 - Interférons
 - Intoxication au monoxyde de carbone
 - Venins de serpent
- Postopératoires et post-traumatiques
 - Chirurgie sous circulation extracorporelle (ou bypass cardiopulmonaire)
 - Entérocolite nécrosante opérée
 - Appendicectomie
 - Accidents de décompression
 - Pathologies dermatologiques et systémiques
 - Psoriasis et anti-psoriasiques (acitrétine, sirolimus)
 - Lymphomes T cutanés (dont syndrome de Sézary)
 - Maladie d'Ofuji
 - Maladie de Kawasaki
 - Maladie de Gaucher
- Infections
 - Virales : fièvres hémorragiques virales, grippe, Epstein Barr Virus
 - Bactériennes : Chlamydia pneumoniae, Brucellose, sepsis
- Autres causes
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

G(M)-CSF : Granulocyte (Macrophage) Colony-Stimulating Factor.

Tableau IV : Diagnostics différentiels d'accès oedémateux ou hypotensifs.

- OANa
- ISAb
- Mastocytose
- Phéochromocytome
- Tumeurcarcinoïde
- Hypothyroïdie
- Syndrome néphrotique
- Entéropathie exsudative
- Insuffisance cardiaque
- Altitude (pulmonaire)

a OAN: oedème angioneurotique (déficit en C1 inhibiteur le plus souvent héréditaire (autosomique dominant) avec accès oedémateux récidivants type urticaire profonde).

b ISA : insuffisance surrénalienne aiguë.

Tableau V : Syndromes de fuite capillaire secondaires rapportés dans la littérature.

Hémopathies et complications	Médicaments et toxiques	Post opératoires et gynécologiques	Pathologies dermatologiques	Infections
Syndromes lymphoprolifératifs [90]	Cytotoxiques [93, 94]	Appendicectomie [101]	Psoriasis et antipsoriasiques (acitrétine, sirolimus) [104, 105]	Choc septique [108]
GVH [91]	IL-2 et/ou interférons [95, 96]	Bypass cardiopulmonaire [102]		Dengue [109]
SAM acquis [92]	G-CSF [97] Piroxicam [98]	Hyperstimulation ovarienne [103]	Lymphomes T [106]	Brucellose [110]
	Héroïne[99]	Tératome ovarien [59]	Papuloérythrodermie d'Ofujia[107]	
	CO [100]			
<p>CO : oxyde de carbone ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; IL-2 : interleukine 2 ; SAM : syndrome d'activation macrophagique. aPapuloérythrodermie d'Ofuji : éruption cutanée chronique du sujet âgé, papuleuse, brun-rouge, prurigineuse avec éosinophilie</p>				



Traitement



Aucun traitement ou attitude thérapeutique n'a fait la preuve de son efficacité à la phase aiguë, et la prise en charge reste symptomatique.

Les patients sont généralement hospitalisés en milieu de soins intensifs en raison de la gravité des crises et doivent être, dans tous les cas, surveillés en milieu spécialisé.

L'évolution de la crise étant spontanément favorable en 48–72 heures, l'objectif est de réussir à passer le cap de la phase « d'hypotension ». Une proposition de modalités thérapeutiques en crise et au long cours est résumée dans le **Tableau V**.

Tableau VI : Prise en charge du SFCI en crise et au long cours.

<p>En crise grave</p> <ul style="list-style-type: none">Surveillance en milieu de soins intensifsMesure de la pression artérielle invasiveLimiter le remplissage vasculaireTolérer l'hypotension artérielle (monitorer le lactate artériel)Surveillance régulièrement de la tension des loges musculaires et de l'examen neurologique des quatre membresSurveiller l'apparition d'un œdème pulmonaire lors de la phase de récupérationPrendre l'avis de l'interniste référent ou des médecins du registre EurêClark <p>Au long cours</p> <ul style="list-style-type: none">Avis et inscription dans le registre EurêClarkSuivi prolongé et spécialiséÉducation du maladeVaccinations et éradication des foyers infectieuxBilan biologique de crise (Hb, Alb) au moindre douteTraitement par IgIV 2 g/kg par mois pendant au moins 1 anSi pas de récurrence, décroissance progressive (1 g/kg par mois, puis 0,5 g/kg par mois).Espacement et sevrage à discuter
<p>SFCI : syndrome de fuite capillaire idiopathique ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; Hb : hémoglobine plasmatique ; Alb : albumine sérique</p>

1. Phase aigue

Ce traitement correspond à la prise en charge d'un état de choc hypovolémique.

Elle se fera dans un service spécialisé de soins intensifs.

Ce traitement repose sur l'association d'un remplissage vasculaire et l'utilisation d'amines vaso-actives.

1.1 Le remplissage vasculaire[111]

Le remplissage devra surtout être prudent. Il est souvent inefficace en phase d'état et expose à de graves complications : rhabdomyolyse, syndrome de loge, OAP.

Il doit tenir compte du risque d'œdème aigu du poumon secondaire à la réintégration, en fin de crise, du volume plasmatique extravasé.

Ce remplissage ne doit donc pas majorer ce retour.

Il doit donc se faire sous contrôle de la pression veineuse centrale.

Les produits utilisés peuvent être :

- Des colloïdes :
 - Gélatines : PLASMION, GELOFUSINE...
 - Dextrans : RHEOMACRODEX...
 - Hydroxy-ethyl-amidon: ELOHES, HESTERIL.
- De l'albumine humaine
- Des cristalloïdes: RINGER LACTATE, NaCL9/1000.

Aucune donnée n'est suffisante pour préconiser un soluté de remplissage particulier quoique

l'utilisation de colloïdes de synthèse tels que l'hydroxyéthylamidon a été largement rapportée[7, 24, 112, 113], de même que le remplissage par albumine[9, 24, 114].

Nous pensons que l'utilisation de colloïdes pourrait permettre de diminuer le volume de

remplissage vasculaire, mais certains auteurs suggèrent que l'utilisation d'albumine, en augmentant la pression oncotique extravasculaire, pourrait favoriser la survenue de syndrome des loges[38].

• **Les amines vaso-actives :**

Le recours aux amines vasopressives est fréquent sans qu'aucune donnée fiable ne permette de juger leur efficacité.

- ADRENALINE.

- EPHEDRINE.

- DOBUTAMINE.

- DOPAMINE.

On peut préférer les amines vasopressives moins arythmogènes(noradrénaline plutôt que dobutamine ou adrénaline) en raison de troubles du rythme cardiaque parfois observés.

• **D'autres traitements sont à envisager en urgence en fonction de la survenue des complications :**

- DIURETIQUES en cas d'œdème aigu du poumon.

- FASCIOTOMIE de décharge en cas de syndrome des loges[38].

- UNE EPURATION EXTRA-REANLE peut être nécessaire transitoirement en cas de nécrose tubulaire, mais l'insuffisance rénale est généralement rapidement régressive

• **D'autres traitements ont été essayés en phase aigue[62]:**

De nombreux traitements de crises ont été proposés ou rapportés comme efficaces dans des cas isolés ou de petites séries de malades. Aucune de ces études n'était contrôlée, et compte tenu du caractère spontanément résolutif des crises, évaluer l'efficacité des traitements est difficile.

- LARGUE[115] signale la régressions des signes cliniques de sa patiente grâce à la perfusion intra-veineuse de GINKGO BILOBA à la dose de 400 mg en 2 heures. Ce traitement

poursuivi en prophylaxie aura, semble-t-il, une bonne efficacité puisque le patient était toujours en vie après 10 ans.

- FELLOWS[66] rapporte l'efficacité à 5 reprises chez un même patient d'une perfusion intra-veineuse d'EPOPROSTENOL à la dose de 4ng/kg/min pendant 12 heures.

NB : Il est démontré que chez le lapin, l'utilisation intra-veineuse d'EPOPROSTENOL inhibe l'extravasation plasmatique induite par l'activation des polynucléaires neutrophiles.

- LES CORTICOSTEROIDES n'ont pas fait preuve de leur efficacité lorsqu'ils ont été employés [1, 16, 22].

Tous ces traitements ont été discutés, mais il n'y a pas de données suffisantes pour recommander leur utilisation.

2. Traitement pendant la phase prodromique

Cette tentative thérapeutique n'a fait l'objet d'aucune publication à ce jour.

L'originalité du traitement chez Monsieur B porté sur l'utilisation de gammaglobulines polyvalentes dès l'installation des premiers signes prodromiques. Cette utilisation a été justifiée par l'activité anti-cytokine connue des gammaglobulines polyvalentes.

La SANDOGLOBULINE fut utilisée dans un 1^{er} temps puis rapidement remplacée par la TEGELINE car moins allergisante

Le protocole était le suivant :

- Perfusion IV,
- Posologie de 1g/kg/j soit 60g chez Monsieur B sur 1 jour,
- Débit de 60ml/h pendant la 1ere demi-heure en augmentant progressivement jusqu'à 240 ml/h,
- Surveillance clinique étroite.

Ce traitement a été utilisé lors des 7 derniers accès du SHCI chez monsieur B (à chaque fois après constatation des signes prodromiques).

Les 5 premières fois, le traitement fut très bien toléré et les prodromes ne furent pas suivis de phase aiguë du SHCI.

Les résultats lors de l'avant-dernière hospitalisation furent moins spectaculaires : il y eut recrudescence du syndrome œdémateux nécessitant une seconde cure de TEGELINE le lendemain avec cette fois le succès escompté.

Malheureusement la dernière cure de TEGELINE n'a pu éviter le décès.

Il semble donc que le traitement par gammaglobulines polyvalentes n'ait eu qu'une efficacité relative (épuisement de l'effet anti-cytokine ? décès par pathologie intercurrente ?...)

Néanmoins, des études sur de plus grandes séries seraient judicieuses afin d'évaluer plus fiablement l'efficacité de cette thérapeutique.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) sont actuellement la pierre angulaire du traitement préventif de la récurrence. Leur utilisation à la phase aiguë a été proposée [55, 116-118]. L'analyse récente des données du registre montre une tendance à la surmortalité chez les patients traités par IgIV mais non indépendante de la gravité initiale (définie par le score de SOFA). Il n'existait pas d'amélioration du pronostic chez les patients traités par IgIV.

La survenue d'une insuffisance rénale anurique était un facteur péjoratif dans cette cohorte. Ainsi, l'utilisation d'un médicament néphrotoxique comme les IgIV dans une situation d'insuffisance rénale fonctionnelle et de rhabdomyolyse est discutable. En pratique, et compte tenu du caractère spontanément résolutif des crises, l'indication des IgIV doit être pesée avec la plus grande prudence.

3. Traitement prophylactique

L'évolution du SHCI est capricieuse, avec des intervalles parfois longs entre les crises (plusieurs mois à plusieurs années) et avec des cas de décès par crises graves après une longue phase asymptomatique. Ainsi, la variation d'intensité ou de fréquence des crises peut ne refléter que l'histoire naturelle de la maladie chez un patient donné.

L'évaluation de l'efficacité des traitements préventifs est donc particulièrement difficile. Les données sur l'efficacité des traitements prophylactiques proviennent de cas isolés et de cohortes rétrospectives.

Les traitements les mieux documentés sont les IgIV et les bêta-2-agonistes.

L'objectif du traitement de fond est de prévenir la survenue des crises et/ou d'en diminuer la gravité.

• **Education du patient :**

La prophylaxie passe par l'éducation[16] du patient.

Celui-ci doit avoir une bonne connaissance de sa pathologie.

En cas de prodromes, il faut mieux pêcher par excès et vérifier facilement la numération et l'albuminémie. Si elles sont normales, on propose une surveillance simple à domicile. Dans le cas contraire, elle se fera impérativement en milieu hospitalier.

Ainsi, dès les premiers prodromes, il doit se rendre en milieu hospitalier afin de ne pas risquer de présenter un accès du SHCI loin d'un service spécialisé.

De plus il est bénéfique de prévenir ses proches et de rester en contact étroit avec le médecin traitant, il est également utile de prévenir les médecins urgentistes susceptibles d'avoir à le prendre en charge.

De même le port d'une carte par le patient (similaire à une carte d'insuffisant surrénalien) mentionnant : la pathologie dont il est atteint, le nom et les coordonnées du Médecin et du centre Médical le prenant en charge, semble être intéressant.

Sur cette carte, on peut mentionner les précautions relatives au remplissage lors de la réanimation.

• **Traitements médicamenteux :**

Z.AMOURA propose de lutter contre les infections sinusiennes et les lésions dentaires.

En effet il a remarqué dans ses séries que des accès pouvaient faire suite à une infection.

Néanmoins, plusieurs traitements médicamenteux ont été tentés :

- Corticothérapie,
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Antihistaminiques H1,
- Danazol (DANATROL)
- Antifibrinolytique : acide traxénamique (EXACYL).

La plupart des thérapeutiques basées sur une hypothèse physiopathologique inflammatoire se sont soldées par des échecs : anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine en préventif[22, 29, 42, 83, 119], antihistaminiques préventifs[1, 22, 23, 42]ou curatifs[66], corticoïdes

préventifs[1, 23, 39]ou curatifs[29, 43], cromoglycate de sodium, anti-leucotriènesou prostaglandines préventifs[55, 66], anti-fibrinolytiques préventifs[22, 29, 34], ciclosporine A (effet modulateur sur l'IL-2) [55].

• **Traitements chirurgicaux :**

Des traitements chirurgicaux ont été essayés lors des premières descriptions (hystérectomie, ovariectomie) sans effet.

• **Association terbutaline/théophylline :**

L'association entre un bêta-2-agoniste (la terbutaline) et la théophylline diminuerait la perméabilité capillaire.

Le traitement par bêta-2 mimétiques repose sur le fait qu'une stimulation bêta-2 adrénergique par la terbutaline engendre une diminution de la perméabilité capillaire induite par l'histamine et la bradykinine[120].

Ce traitement parfois associé à des apparentés d'aminophylline a étéessayé semble-t-il avec succès chez certains patients.

Marasini et Löfdahl décrivaient les premiers en 1979 des crises moins fréquentes sous terbutaline[29, 83].

Sur ces données, et l'hypothèse que ces traitements inhiberaient la contraction des

cellules endothéliales de la même façon que les cellules bronchiques, l'équipe de la Mayo Clinic rapportait les cas de huit patients traités par bêta-2 mimétiques. Sur 33 patients traités dans la littérature, les résultats sont mitigés avec environ un tiers de patients où le traitement est considéré comme efficace (disparition ou diminution franche des crises, huit patients)[8, 16, 42, 83, 121], un tiers inefficace (dix patients) [16, 26, 46, 68] et un tiers avec une efficacité mitigée (diminution modérée de la fréquence ou de la gravité des crises, rechutes chez 15 patients).

Les rechutes étaient attribuées par l'équipe de la Mayo Clinic à des taux sériques infra-thérapeutiques (mais seuils déterminés pour l'asthme)[8, 23].

Ces résultats n'étaient pas confirmés par les données françaises recueillies en 1997. Néanmoins, d'autres auteurs ont considéré que les modalités d'administration (absence de dosages mais posologies habituelles de l'asthme) n'étaient pas similaires et que les données, surtout rétrospectives, étaient discutables[16].

Les données expérimentales obtenues en 2001 par Assaly pourraient expliquer en partie une efficacité potentielle de ces traitements. Les lésions de type apoptotique des cellules endothéliales décrites plus haut sont associées à une augmentation de formes réactives de l'oxygène (ROS). Or des lésions similaires liées à des ROS et à une réduction de l'AMPc intracellulaire pourraient être inhibées en présence d'agents augmentant cet AMPc (inhibiteurs calciques notamment)[122].

Ainsi la théophylline (inhibition de la dégradation de l'AMPc par activité inhibitrice de la phosphodiesterase) et la terbutaline (augmentation de la production d'AMPc) pourraient s'opposer à ces lésions endothéliales apoptotiques[61].

Malheureusement, cette efficacité reste à démontrer clairement. Sur les 44 patients du registre, la moitié environ a reçu des bêta-2 mimétiques. L'efficacité semble limitée et des décès ont été d'ailleurs observés sous traitement.

De plus, ce traitement est le plus souvent mal toléré aux doses habituellement prescrites (terbutaline : 5 mg, trois à cinq fois/jour, théophylline ou aminophylline : 200 mg à 400 mg, deux fois/jour) avec tremblements, palpitations, voire troubles du rythme.

• Rôle du composant monoclonal

En cas de toxicité directe ou indirecte de la paraprotéine, une diminution de son taux sérique devrait atténuer la fréquence ou la gravité des crises.

On peut envisager tout d'abord une épuration du composant monoclonal. Une tentative de plasmaphérèse sur un cas avec symptomatologie chronique (œdèmes, asthénie, hypotension orthostatique) émaillée de vrais chocs hypovolémiques se serait révélée transitoirement efficace avec possible « effet rebond » lors de la réascension du pic monoclonal.

Une des patients rapportés par Ewan et Zhang aurait également bénéficié de l'épuration du composant monoclonal (plasmaphérèse et épuration extracorporelle sur colonne)[123].

Des résultats négatifs ont aussi été rapportés[26, 42, 55].

Une seconde possibilité est la diminution de production de la paraprotéine par lymphopénie chimio-induite. Les quatre patients du registre ayant évolué vers un myélome n'ont plus présenté de crises. Cela pourrait être dû à des modifications immunologiques du fait même du myélome ou à une efficacité de la chimiothérapie.

Néanmoins, un patient de la littérature a fait dix crises sous chimiothérapie[54]. Dans le même cadre, une tentative unique de traitement par rituximab n'a pas montré d'efficacité nette (mais il s'agissait d'une forme particulière avec œdème maculaire) [119].

Enfin, on peut envisager la neutralisation des potentiels effets négatifs de cette paraprotéine.

Un traitement par IgIV pourrait entrer dans ce cadre. Leur mécanisme d'action pourrait être

mixte par : neutralisation directe d'une immunoglobuline pathologique par interaction avec sa région variable ; modulation de la prolifération des lymphocytes et de la sélection de leur répertoire; solubilisation de complexes immuns circulants, modulation du système du complément et de la production de cytokines[124].

Ainsi, quoique la physiopathologie du syndrome soit mal connue, ce traitement pourrait agir sur plusieurs mécanismes de la fuite capillaire et permettre une amélioration à la fois en situation de crise et en prophylaxie.

De nombreux cas isolés et plusieurs séries ont montré l'efficacité des IgIV dans la diminution de la gravité des crises et dans l'amélioration de la survie[53, 55, 112, 114, 116, 125, 126].

Plus récemment, l'analyse des données de 69 malades du registre Eurê-Clark a montré qu'en analyse multivariée, le traitement par IgIV était le principal facteur associé à la survie au long cours des malades.

Aujourd'hui, il semble légitime de proposer ce traitement à tous les malades présentant un SFCI défini. Le schéma thérapeutique est l'administration mensuelle de 2 g/kg (en deux jours d'hospitalisation) d'IgIV.

La tolérance est plutôt satisfaisante avec comme principaux effets secondaires des céphalées et nausées cédant à l'étalement des perfusions sur quelques jours. Des thromboses veineuses et des réactions cutanées allergiques non graves sont aussi observées.

Le traitement doit être poursuivi au long cours. Dans le cadre du registre EurêClark, nous proposons une décroissance après un an sans crise, en diminuant la posologie par paliers d'une année (1 g/kg, puis 0,5 g/kg) ou en espaçant les perfusions (toutes les cinq, puis six semaines...).

Des rechutes, voire le décès, peuvent survenir malgré le traitement par IgIV, lors de la décroissance et à l'arrêt de ce traitement. Une étude récente évoque la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée[127].



Conclusion

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire est un groupe hétérogène de désordres cliniques qui aboutissent à un point final commun de fuite capillaire. Alors que certains infections et médicaments sont connus pour causer le syndrome d'hyperperméabilité capillaire, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique reste une entité cryptique (SHCI). Comme mentionné précédemment, les patients atteints de SHCI ont probablement une prédisposition génétique aux fuites capillaires.

Une telle prédisposition génétique peut être une conséquence d'une expression accrue de l'ET-A sur les cellules endothéliales ou d'une synthèse accrue d'autres facteurs tels que l'IL-1 β , le VEGF et l'Ang2.

Les patients présentant un choc distributif secondaire à un SHCI peuvent être différents de ceux présentant un choc septique ou une anaphylaxie. Le pool de cytokines impliquées dans la fuite capillaire chez les patients atteints de SHCI est unique en ce que les taux de protéines du complément, de prostaglandines, d'histamine et de bradykinine sont normalement normaux.

Lorsque de tels patients génétiquement prédisposés sont exposés à certains déclencheurs, tels que l'infection par la grippe A, un épisode aigu de SHCI est précipité. Malheureusement, en raison de la faible connaissance du SHCI chez les cliniciens, beaucoup de ces patients sont réanimés de manière agressive avec des fluides intraveineux.

Une telle stratégie de gestion est inappropriée pour les patients atteints de SHCI, car une hydratation intraveineuse agressive conduit souvent au développement du syndrome de compartiment. De plus, au cours de la phase d'inversion, le retour du fluide dans le compartiment intravasculaire peut provoquer un œdème pulmonaire.

Par conséquent, nous recommandons fortement que les patients présentant un SHCI connu, ou présentant un tableau clinique évocateur du SHCI, soient traités avec une initiation précoce du traitement par vasopresseur et une utilisation judicieuse de fluides intraveineux.

Une telle stratégie de gestion peut préserver la perfusion aux organes cibles et éviter le développement de complications liées au volume, telles que le syndrome des loges ou l'œdème pulmonaire.

De plus, après la résolution de l'épisode aiguë, les patients doivent être informés de la nature récurrente de leur maladie et de la nécessité d'un traitement préventif. Compte tenu de la rareté de la maladie et du manque de connaissances scientifiques, les patients devraient être encouragés à envisager de participer à des études de recherche en cours.

Malgré le nombre croissant de rapports sur SHCI, la littérature disponible sur cette entité se limite largement à des rapports de cas et à quelques séries de cas. Au cours des cinq prochaines années, il semble probable que les cliniciens et les médecins seront mieux informés sur le SHCI et que cette entité sera reconnue et détectée plus fréquemment. Cependant, le développement de modalités de traitement plus efficaces pour le SHCI ne sera pas possible sans une connaissance approfondie de sa pathogenèse.

Des études prospectives bien conçues sur la gestion du SHCI sont nécessaires pour mieux évaluer l'efficacité des options de traitement nouvellement disponibles. Bien que mener des essais randomisés sur des patients SHCI reste insaisissable, des études à grande échelle avec des méthodologies standardisées peuvent aider à fournir des preuves plus concluantes concernant les meilleures modalités de traitement (par exemple, IGIV, stéroïdes, terbutaline, théophylline) lors d'attaques aiguës de SHCI.

Les données des registres basés sur la population peuvent également aider à établir des estimations précises de l'incidence et de la mortalité de la maladie, ce qui donnera une perspective plus large de l'impact de cette maladie sur les individus et la population dans son ensemble.



Résumés

Résumé

Titre : Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique

Auteur : Fatima Zohra RAHMAOUI

Directeur de thèse : Pr. Lhousaine BALOUCH

Mots clés : Hyperperméabilité capillaire, Choc hypovolémique, Gammopathie monoclonale, Immunoglobulines polyvalentes.

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI) ou syndrome de Clarkson est une maladie rare, mal connue des cliniciens, mais de pronostic sévère. Cette maladie est définie par la survenue de chocs répétitifs, avec hémococoncentration et hypoprotidémie paradoxale, en présence d'une gammopathie monoclonale. La physiopathologie du SHCI n'est pas connue.

Il atteint les adultes après 50 ans, avec un sex-ratio équilibré. La gammopathie monoclonale est présente chez la quasitotalité des malades, le plus souvent de type IgG. Les crises conduisent souvent les malades en réanimation. Le tableau clinique associe des signes d'hypovolémie (asthénie, lipothymie, hypotension artérielle, oligurie...) et d'oedème interstitiel (oedèmes diffus, manifestations musculaires, digestives ou myocardiques...). Les anomalies biologiques sont caractéristiques, associant une élévation marquée de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec une baisse paradoxale des protides sanguins, en l'absence de protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle oligurique est très fréquente.

Les crises sont spontanément résolutive en 48 à 72 heures. Dans les formes graves, le syndrome des loges est une complication caractéristique. Le décès des malades peut survenir lors des crises graves dans un tableau de défaillance multiviscérale. Aucun traitement n'ayant fait preuve de son efficacité à la phase aiguë, il est essentiellement symptomatique. Le remplissage vasculaire excessif semble associé à une morbidité importante, notamment à la survenue du syndrome des loges, et devrait donc être limité au maximum. Bien que les immunoglobulines intraveineuses soient la pierre angulaire du traitement préventif des récurrences, elles sont possiblement délétères à la phase aiguë, et leur utilisation doit être prudente.

Abstract

Title: Idiopathic capillary hyperpermeability syndrome

Author: Fatima Zohra RAHMAOUI

Supervisor: Pr. Lhousaine BALOUCH

Keywords: Capillary hyperpermeability, Hypovolemic shock, Monoclonal gammopathy, Polyvalent immunoglobulins.

Systemic capillary leak syndrome (SCLS), also known as Clarkson's syndrome, is a rare and poorly known condition. It's characterized by recurrent shock with a pathognomonic profile of hemoconcentration and paradoxical hypoproteinemia in the presence of monoclonal gammopathy. Pathophysiology of SCLS remains unknown.

It mostly affects adults during their fifth decade with a balanced sex ratio. A monoclonal gammopathy of IgG type can be found in almost every patient. During severe attacks, patients are usually admitted to intensive care unit with a characteristic clinical picture of acute hypovolemia (e.g., asthenia, faintness, arterial hypotension, oliguria) and interstitial edema (e.g., diffuse edema with muscular, abdominal, and myocardial involvement). Biological findings are typical with highly elevated hemoglobin/ hematocrit and paradoxical hypoproteinemia, in the absence of proteinuria. Acute pre-renal failure is a very frequent feature.

SCLS attacks spontaneously resolve in 48 to 72 h. In severe cases, the most classical complication is lower-limb or even four-limb compartment syndrome. Severe attacks can lead to multiple organ failure and finally prove fatal. No treatment has proven to be effective during severe attacks and management is mainly supportive. Excessive fluid therapy seems to be associated with high morbidity, especially the occurrence of compartment syndrome, and mortality; it should therefore be limited. Intravenous immunoglobulins have proven to be effective in prevention of attacks. However, as their efficacy and safety is questionable during severe attacks, their indication should be carefully weighed.

ملخص

العنوان: متلازمة فرط النفاذية الشعيرية مجهولة السبب

من طرف: فاطمة الزهراء الرحماوي

مدير الاطروحة: السيد الحسين بالوش

الكلمات الأساسية: فرط النفاذية الشعيرية ، صدمة نقص حجم الدم ، اعتلال غدي أحادي النسيلة ، الجلوبولينات المناعية متعددة التكافؤ

متلازمة فرط النفاذية الشعيرية مجهولة السبب أو متلازمة كلاركسون هو مرض نادر ، لا يعرفه الأطباء إلا قليلاً ، ولكن مع اندثار حاد.

يتم تعريف هذا المرض من خلال حدوث الصدمات المتكررة ، مع زيادة تركيز الدم ، ونقص بروتينات الدم في وجود الاعتلال الغشائي أحادي النسيلة. الفيزيولوجيا المرضية غير معروفة.

يصيب هذا المرض البالغين بعد 50 سنة ، مع وجود نسبة متوازنة بين الجنسين.

الاعتلال الغشائي أحادي النسيلة موجود عند معظم المرضى تقريباً ، وغالباً ما يكون من نوع الغلوبولين المناعي ج.

غالباً ما تؤدي الأزمات المرضية إلى الإنعاش.

ترتبط الصورة السريرية بين علامات نقص حجم الدم (الوهن ، انخفاض ضغط الدم ، قلة البول...) و الوذمة البيفرجية (مظاهر العضلات ، أو الجهاز الهضمي...).

تعتبر التشوهات البيولوجية مميزة ، لأنها تربط بين الارتفاع الملحوظ للهِموجلوبين والهِماتوكريت مع انخفاض متناقض لبروتينات الدم ، في غياب البروتينية.

بعد الفشل الكلوي الوظيفي الحاد شائع جداً. تتحلل الأزمات عفويا ما بين 48 الى 72 ساعة.

في الأشكال الشديدة، تعد متلازمة النزول مضاعفة مميزة. يمكن أن يحدث موت المرضى أثناء النوبات الشديدة في مخطط فشل متعدد الأعضاء.

لم يثبت أن أي علاج فعالته في المرحلة الحادة.

يبدو أن الحشو الوعائي المفرط يرتبط بارتفاع معدل المراضة والوفيات ، بما في ذلك حدوث متلازمة الحيز ، وبالتالي يجب أن يتم الحفاظ عليه إلى الحد الأدنى. على الرغم من أن الغلوبولينات المناعية الوريديّة هي النواة في المعالجة الوقائية ، إلا أنها قد تكون ضارة في المرحلة الحادة ، ويجب استخدامها بحذر.



Annexe



Repository Tables

Table E1. Summary profiles of patients in case reports with idiopathic capillary leak syndrome

Author, year	Age/ Sex	Presenting symptoms	Presenting signs and laboratory findings	Mono clonal protein	Complications	Treatments		Relapse (times)	Out-come	Cause of death
						Acute	Prophylactic			
Simonin et al., 2016	11/F	Myalgia, arthralgia, cyanosis, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pulmonary edema, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia		-	Volume replacement (fluid, albumin), dopamine, steroids		No relapse	Alive	
Prete et al., 2016	30/F	Generalized edema, arthralgia, abdominal pain	Hypotension, hypoalbuminemia, fever, pericardial effusion, pleural effusion, leukocytosis, hypokalemia, hypernatremia		-	Volume replacement (albumin), prednisolone, IVIG		No relapse	Alive	
Kyeremanteng et al., 2016	57/M	Extremity edema, leg pain, nausea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, pleural effusion, ascites, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy	Volume replacement (crystalloid, albumin), NE, hydrocortisone, milrinone		-	Alive	

Kulihova et al., 2016	0/F	Oliguria, generalized edema	Hypotension, hypoalbuminemia, ascites, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia		ARF, DIC, multi organ failure	Volume replacement (fluid, albumin, plasma, transfusion, platelets), dopamine, dobutamine, NE, hydrocortisone, milrinone, terlipressin		-	Dead	SCLS
Yardimci et al., 2016	58/F	Extremity edema, leg pain, fatigue, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency		Rhabdomyolysis, neuropathy	Volume replacement, methyl-prednisolone	Terbutaline, theophylline, IVIG	No relapse	Alive	
Ibata et al., 2016	41/M	Generalized edema, arm pain, headache, nausea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD, stroke	Volume replacement	Theophylline, IVIG, dexamethasone, VMP (bortezomib, melphalan, and prednisolone) therapy, thalidomide	14	Alive	
Moreira et al., 2016	5/F	Extremity edema, abdominal pain, vomiting	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, pleural effusion, ascites, tachycardia, leukocytosis, hyponatremia		-	Volume replacement (fluid, plasma, transfusion), IVIG		-	Alive	

Günes et al., 2016	43/F	Extremity edema, disturbance of consciousness, nausea, vomiting, expressive aphasia	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever		Cerebral venous thrombosis		IVIg	2	Alive	
Scanvion et al., 2016	36/F	Weight gain, generalized edema	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia		-		Theophylline, terbutaline, IVIG, SCIG	8	Alive	
Pratesi et al., 2016	73/F	Arm pain, leg pain, disturbance of consciousness, vomiting, diarrhea	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, leukocytosis, renal insufficiency, hypokalemia		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, DIC, cardiac arrest, pneumonia	Volume replacement (fluid, albumin), inotropes, corticosteroid, theophylline		1	Dead	Pneumonia
Wu et al., 2016	49/M	Abdominal pain, syncope or presyncopal episode	Hypotension, hemoconcentration, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy	Volume replacement, Inotropes		-	Alive	
Hirosaki et al., 2015	65/F	Extremity edema, facial edema, back pain, disturbance of consciousness, fatigue, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pericardial effusion, pulmonary edema, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia	IgGk	-	Volume replacement, dopamine		No relapse	Dead	SCLS

Garnes et al., 2015	60/M	Generalized edema, syncope or presyncopal episode	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency		Rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy	Volume replacement (crystalloid, colloid, albumin), dopamine, NE, corticosteroid, IVIG	Terbutaline, theophylline	No relapse	Alive	
Kerketta et al., 2015	6/F	Oliguria, generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, disturbance of consciousness, previous flu-like illness	Hypotension, hypoalbuminemia, fever, pleural effusion, tachycardia, renal insufficiency		-	Volume replacement (crystalloid, albumin), dopamine, NE, IVIG	Terbutaline, theophylline	No relapse	Alive	
Zancanaro et al., 2015	49/M	Dyspnea, weight gain, extremity edema, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, fever, pericardial effusion, pulmonary edema, pleural effusion, tachycardia, renal insufficiency		Neuropathy, cardiac arrest, multi organ failure	Volume replacement (crystalloid, colloid, albumin), dopamine, prednisolone, furosemide	Verapamil, theophylline	6	Dead	SCLS

Then et al., 2015	64/M	Oliguria, weight gain, extremity edema	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pericardial effusion, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency	IgGk	Multiple hormone abnormalities	Volume replacement (crystalloid), prednisolone, IVIG	IVIG, theophylline, terbutaline	6	Alive	
Aroney et al., 2015	51/M	Myalgia, arthralgia, malaise, fatigue, nausea, vomiting	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis		ARF	Volume replacement, furosemide	Theophylline, terbutaline, IVIG	Relapse	Alive	
Manning et al., 2015	53/F	Extremity edema, diarrhea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, tachycardia, renal insufficiency	IgGk	ARF	Volume replacement (crystalloid), inotropes	Theophylline	3	Alive	
Ledochowski et al., 2015	35/F	Oliguria, weight gain, generalized edema, arm pain, leg pain, back pain	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis, multi organ failure	NE, E, diuretics, IVIG	Theophylline, terbutaline, IVIG	1	Alive	

Ledochowski et al., 2015	54/F	Malaise	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia, leukocytosis		-	Volume replacement (crystalloid), NE	Theophylline, terbutaline, IVIG	No relapse	Alive	
Hsu et al., 2015	8/M	Generalized edema, hypovolemic shock, leg pain, abdominal pain, lethargy, thirst, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pulmonary edema, tachycardia, metabolic acidosis		-	Volume replacement (fluid, albumin), steroid	IVIG, SCIG	1	Alive	
Hsu et al., 2015	1.83/F	Generalized edema, hypovolemic shock, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pericardial effusion, pulmonary edema, metabolic acidosis		Rhabdomyolysis	Volume replacement (fluid, albumin)	IVIG, SCIG	2	Alive	
Hsu et al., 2015	6/F	Facial edema, hypovolemic shock, leg pain, abdominal pain, thirst, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, metabolic acidosis		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement		5	Alive	

Hsu et al., 2015	3/F	Periorbital edema, headache, abdominal pain, lethargy, vomiting, diarrhea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pulmonary edema, hyponatremia		-	Volume replacement (crystalloid, albumin), inotropes, steroid, IVIG	IVIG	Relapse	Alive	
Hsu et al., 2015	4/M	Periorbital edema, abdominal pain, lethargy, sore throat, vomiting, diarrhea, previous flu-like illness	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pericardial effusion, pulmonary edema, pleural effusion, ascites, hyponatremia		Cardiac arrest	Volume replacement (crystalloid, albumin), Montelukast, IVIG	IVIG	Relapse	Alive	
Iwasa et al., 2014	10/F	Oliguria, weight gain, generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pericardial effusion, pleural effusion, ascites, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, albumin, plasma), dopamine, methyl prednisolone, IVIG, plasma exchange	Theophylline, terbutaline	No relapse	Alive	

Marra et al., 2014	49/M	Edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, colloid), IVIG	Theophylline, terbutaline, IVIG	1	Alive	
Val-Flores et al., 2014	53/F	Oliguria, generalized edema, syncope or presyncopal episode, cyanosis, malaise, sweating	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis	IgGλ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, albumin), IVIG	Aminophylline, IVIG	1	Alive	
Xie et al., 2014	59/M	Generalized edema	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgA	-		Theophylline, terbutaline, lisinopril, montelukast, IVIG	Relapse	Alive	
Lamou et al., 2014	54/M	Weight gain, syncope or presyncopal episode, vertigo (dizziness)	Hemoconcentration, leukocytosis, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Inotropes	Theophylline, terbutaline, prednisolone	No relapse	Alive	
Bouchet et al., 2014	85/M	Oliguria, hypovolemic shock, myalgia, malaise, fatigue, depression	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, renal insufficiency, hyperkalemia	IgGk	ARF, rhabdomyolysis	Volume replacement, diuretics		1	Alive	

Umbrello et al., 2014	56/M	Oliguria, weight gain, extremity edema, fatigue, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, pericardial effusion, pleural effusion, tachycardia, renal insufficiency, hyponatremia	IgGk	ARF	Volume replacement (crystalloid), NE, methylene blue	Theophylline	3	Alive	
Cerqueira et al., 2014	48/M	Dyspnea, oliguria, generalized edema, hypovolemic shock, thirst	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency		ARF	Volume replacement	Salbutamol, aminophylline	No relapse	Alive	
Xie et al., 2014	28/M	Dyspnea, back pain, cyanosis, sweating	Hypotension, hemoconcentration, fever, pulmonary edema, tachycardia, leukocytosis		-	Volume replacement (colloid, albumin), methyl-prednisolone		-	Alive	
Sheehan et al., 2013	60/F	Headache, malaise, vomiting	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia	IgGk	Rhabdomyolysis, neuropathy	Volume replacement (crystalloid), NE, methyl-prednisolone, aminophylline, IVIG	Terbutaline	-	Alive	

Milani et al., 2013 / Hsu et al., 2015	2/F	Oliguria, weight gain, generalized edema, hypovolemic shock, pruritus, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia, renal insufficiency		Rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy	Volume replacement (crystalloid), methylprednisolone, furosemide	Aminophylline, verapamil	8	Alive	
Miyata et al., 2013	40/M	Hypovolemic shock, abdominal pain, disturbance of consciousness, malaise, nausea, diarrhea, previous flu-like illness, right hemiparesis	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, pericardial effusion, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, metabolic acidosis	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD, ischemic stroke	Volume replacement (crystalloid, albumin), IVIG, corticosteroid, immunosuppressive therapy	Theophylline	7	Alive	
Aman et al., 2013	64/F	Dyspnea, weight gain, generalized edema, fatigue, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, pleural effusion	IgGk	-	Diuretics	Imatinib	8	Alive	

Gempp et al., 2013	51/M	Headache, vertigo (dizziness), nausea, vomiting	Hemoconcentration, pericardial effusion, pleural effusion, ascites, leukocytosis, renal insufficiency		ARF	Volume replacement (crystalloid), hyperbaric oxygen, acetyl-leucine, metoclopramide, methylprednisolone, aspirin, enoxaparin		1	Alive	
Rabbolini et al., 2013	61/M	Extremity edema, syncope or presyncopal episode, disturbance of consciousness, cyanosis, malaise, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia	IgGk	ARF	Volume replacement (crystalloid), furosemide	IVIG	No relapse	Alive	
Berti et al., 2012	40/M	Oliguria, syncope or presyncopal episode, sore throat, sweating, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, fever, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency		-	Volume replacement (crystalloid, colloid), IVIG, rituximab	Aminophylline, clenbuterol, IVIG	8	Alive	

Almagro et al., 2012	48/F	Oliguria, edema	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGκ	-	Volume replacement, dopamine	Terbutaline, aminophylline, melphalan, prednisolone, IVIG	28	Alive	
Piastra et al., 2012	6/F	Disturbance of consciousness, lethargy, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever		-	Volume replacement (crystalloid), dopamine, fenoldopam		1	Alive	
Rahn et al., 2012	47/M	Periorbital edema, hypovolemic shock, leg pain, syncope or presyncopal episode, fatigue	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid)		-	Alive	
Arnaiz et al., 2012	65/M	Generalized edema, abdominal pain	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pericardial effusion, pleural effusion, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia, hyperkalemia		ARF, cardiac arrest	Volume replacement, NE		-	Dead	SCLS
Nakagawa et al., 2011	28/F	Oliguria, generalized edema, fatigue, vertigo (dizziness)	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis	IgGλ	-	Volume replacement (crystalloid, colloids), NE	Beta-2 agonists, theophylline, prednisolone	2	Alive	

Ansari et al., 2011	80/M	Dyspnea, weight gain, hypovolemic shock, complaints of fullness in his pelvis and rectum	Hypotension, hypoalbuminemia, pericardial effusion, ascites, leukocytosis, renal insufficiency		-	Thyroxine (for hypothyroidism)		1	Dead	SCLS
Brown et al., 2011	32/M	Oliguria, hypovolemic shock, arm pain, leg pain, disturbance of consciousness, malaise, vertigo (dizziness)	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid), inotropes		-	Alive	
Zipponi et al., 2011	35/F	Weight gain, generalized edema, hypovolemic shock, vertigo (dizziness), vomiting	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency	IgGk	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid), vasopressors, IVIG	Theophylline, terbutaline, corticosteroid, antihistamine, oral contraceptive, IVIG	20	Alive	
Nagao et al., 2011	62/F	Oliguria, generalized edema, abdominal pain, sore throat	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, fever, renal insufficiency	IgGk	ARF, rhabdomyolysis, DIC, cardiac arrest	Volume replacement (fluids, albumin, transfusion), methylprednisolone, IVIG		-	Dead	SCLS

Teutonico et al., 2011	65/F	Oliguria, extremity edema, fatigue	Hypotension, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, renal insufficiency	IgGκ	ARF	Volume replacement (crystalloid, albumin), NE, steroids	Salbutamol, theophylline	No relapse	Alive	
Merceron et al., 2011	46/M	Sweating	Hemoconcentration, renal insufficiency, hyperkalemia		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid), NE, dobutamine, E, IVIG		-	Dead	SCLS
Guillaume et al., 2011	62/M	Dyspnea, oliguria, extremity edema, hypovolemic shock, myalgia, chest pain, cyanosis, previous flu-like illness, diffuse maculopapule rash	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia	IgGλ	ARF, rhabdomyolysis	Volume replacement, corticosteroids		-	Alive	
Pecker et al., 2011	56/M	Oliguria	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD		Terbutaline, theophylline, IVIG	9	Alive	

Hollenberg et al., 2010	41/M	Disturbance of consciousness, cyanosis, nausea, vomiting, diarrhea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pulmonary edema, leukocytosis, renal insufficiency, hypernatremia, hyperkalemia		Rhabdomyolysis, compartment SD, cardiac arrest	Volume replacement (crystalloid, colloids, plasma), NE, corticosteroids, furosemide, atropine	Montelukast, terbutaline, IVIG	Relapse	Dead	SCLS
Simon et al., 2010	57/M	Extremity edema, hypovolemic shock, leg pain, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, fatigue, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency	IgG λ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, inotropes, pressors		-	Alive	
Abgueguen et al., 2010	43/F	Abdominal pain, nausea, vomiting	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, renal insufficiency	IgGk	ARF		Terbutaline, theophylline, IVIG	10	Alive	
Sion-Sarid et al., 2010	8/M	Hypovolemic shock, abdominal pain, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia, hyperkalemia		ARF, rhabdomyolysis, bilateral cerebellar edema	Volume replacement (saline, albumin), aminophylline, E, NE, vasopressin, steroid, IVIG		Relapse	Alive	
Karagol et al., 2010	0/M	Seizure	Hypoalbuminemia, renal insufficiency		-	Methylprednisolon, valproate		No relapse	Alive	

Kinoshita et al., 2010	24/M	Generalized edema, diarrhea, previous flu-like illness	Hypoalbuminemia, fever, pleural effusion, ascites, renal insufficiency		-	Volume replacement (fluids, albumin), prednisolone, theophylline, terbutaline		-	Alive	
Saugel et al., 2010	41/M	Extremity edema, hypovolemic shock, leg pain, sore throat, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, NE, hydrocortisone, diuretics		-	Alive	
Solomon et al., 2009	50/M	Oliguria, generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, vertigo (dizziness)	Hypotension, hypoalbuminemia, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency		-	Volume replacement (crystalloid), dobutamine	Theophylline, β -2 agonists	3	Dead	SCLS
Keller et al., 2009	45/M	Weight gain, generalized edema, arthralgia, malaise, fatigue, sweating	Hypoalbuminemia, ascites		-	Prednisolone, terbutaline	Prednisolone, terbutaline	4	Alive	

Dowden et al., 2009	48/M	Extremity edema, sweating, nausea	Hemoconcentration, monoclonal gammopathy		Rhabdomyolysis, compartment SD	Theophylline, terbutaline	Theophylline, terbutaline	2	Dead	SCLS
Dowden et al., 2009	59/F	Weight gain, extremity edema, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, renal insufficiency		ARF	Theophylline, terbutaline	Theophylline, terbutaline	1	Alive	
Dowden et al., 2009	6/M	Periorbital edema, nausea, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, renal insufficiency		ARF, rhabdomyolysis	Methylprednisolone, IVIG, infliximab	Theophylline, terbutaline	-	Alive	
King et al., 2009	35/F	Generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, cyanosis, malaise, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, leukocytosis	IgGk	Cardiac arrest	Volume replacement (crystalloids, colloids)	Theophylline, terbutaline	No relapse	Alive	
De et al., 2009	46/M	Generalized edema, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, disturbance of consciousness, cyanosis, vertigo (dizziness)	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, pericardial effusion, pleural effusion, ascites, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis	IgGk	ARF	Volume replacement (crystalloids, albumin), methylprednisolone	Theophylline, clenbuterol	2	Alive	

Perry et al., 2009	54/M	Leg pain	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyperkalemia		ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, cardiac arrest	Volume replacement (crystalloids, colloids)		-	Dead	SCLS
Lesterhuis et al., 2009	66/M	Generalized edema	Monoclonal gammopathy	IgGk	-	Bevacizumab		-	Alive	
Lambert et al., 2008	34/M	Weight gain, extremity edema, hypovolemic shock, malaise, previous flu-like illness	Hypotension, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-	IVIG		6	Alive	
Lambert et al., 2008	59/F	Generalized edema, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGλ	-	IVIG	Theophylline, terbutaline	1	Alive	
Lambert et al., 2008	43/M	Weight gain, generalized edema, syncope or presyncopal episode	Hypotension, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-	Volume replacement (albumin), furosemide, spironolactone, cyclosporine, theophylline, terbutaline, IVIG	IVIG	Relapse	Alive	

Dams et al., 2007	59/M	Disturbance of consciousness, cyanosis, malaise, vertigo (dizziness), thirst, nausea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, fever, pulmonary edema, metabolic acidosis	IgG λ	-	Volume replacement		No relapse	Dead	SCLS
Onal et al., 2007	0.42/F	Vomiting, diarrhea	Leukocytosis, metabolic acidosis, hyponatremia		-	Volume replacement, methylprednisolone, IVIG	Aminophylline, terbutaline, ginkgo biloba	1	Alive	
Matsumura et al., 2007	26/F	Hypovolemic shock, abdominal pain, malaise, sore throat, nausea, previous flu-like illness	Hypotension, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, tachycardia, renal insufficiency	IgG λ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, dopamine, steroid pulse therapy	Theophylline, terbutaline	3	Alive	
Lee et al., 2007	37/F	Dyspnea, oliguria, generalized edema, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, pulmonary edema, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency	IgGk	-	Volume replacement (colloid), inotropes, methylprednisolone, aminophylline, diuretics		No relapse	Alive	

Lee et al., 2007	36/F	Dyspnea, generalized edema, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency	IgGk	-	Volume replacement (crystalloid, colloid), inotropes, methyl-prednisolone, aminophylline	Methyl-prednisolone, theophylline	-	Alive	
Dhir et al., 2007	24/M	Oliguria, generalized edema	Hypotension, hypoalbuminemia, fever, pleural effusion, ascites, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis		-	Volume replacement (crystalloid), dopamine	Theophylline, terbutaline	4	Alive	
Lions et al., 2007	67/M	Disturbance of consciousness, cyanosis, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia		-	Volume replacement (colloid), inotropes		-	Alive	
Mosadik et al., 2007	41/F	Extremity edema, facial edema, abdominal pain, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pleural effusion, leukocytosis		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement		No relapse	Alive	
Debourdeau et al., 2007	67/M	Syncope or presyncopal episode,	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia,	IgGk	arrhythmia	Volume replacement (crystalloid,		2	Alive	

		diarrhea	monoclonal gammopathy, tachycardia			colloid)				
Bonadies et al., 2006	35/F	Generalized edema, hypovolemic shock, headache, syncope or presyncopal episode, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia	IgGk	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, corticosteroids	Terbutaline, theophylline	No relapse	Alive	
Sanghavi et al., 2006	48/M	Oliguria, extremity edema, leg pain, cyanosis	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia, hyperkalemia	IgGk	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy, pneumonia	Volume replacement (crystalloid, colloids), hydrocortisone		1	Alive	
Karatzios et al., 2006	6/F	Edema, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, leukocytosis, renal insufficiency		Bilateral nonpurulent conjunctivitis	Volume replacement, dopamine, E, IVIG		1	Alive	

Doubek et al., 2005	35/M	Generalized edema	Hemoconcentration, monoclonal gammopathy, fever, leukocytosis, renal insufficiency	IgGλ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, NE, corticosteroid, antihistamines	Antihistamines, aminophylline	2	Alive	
Chiche et al., 2005	74/M	Oliguria, generalized edema, convulsion	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, renal insufficiency	IgGκ	ARF, ischemic stroke	Volume replacement, dobutamine, inotropes, hydrocortisone -> corticosteroid		-	Alive	
Balcarek et al., 2005	49/M	Oliguria, extremity edema, cyanosis, sweating	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pleural effusion, tachycardia, renal insufficiency	IgGλ	Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, colloid, albumin, plasma), inotropes, prednisolone		-	Alive	
Sahnoun et al., 2005	34/F	Generalized edema	Hypotension, hemoconcentration, tachycardia, renal insufficiency		Rhabdomyolysis	Volume replacement, inotropes		1	Alive	
Sahnoun et al., 2005	41/F	Generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, chest pain, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, renal insufficiency		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement		No relapse	Alive	

Fardet et al., 2004	64/F	Oliguria, weight gain, extremity edema, periorbital edema, myalgia, vertigo (dizziness), previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	Rhabdomyolysis	Volume replacement		No relapse	Alive	
Fardet et al., 2004	67/F	Oliguria, weight gain, generalized edema, myalgia, vertigo (dizziness), previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia	IgGk	Rhabdomyolysis	Volume replacement		No relapse	Alive	
Fardet et al., 2004	45/F	Oliguria, weight gain, extremity edema, malaise	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, tachycardia		Rhabdomyolysis	Dexamethasone, dexchlorpheniramine		2	Alive	
Müller et al., 2004	52/F	Hypovolemic shock, cyanosis, fatigue, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, tachycardia, leukocytosis	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD, multi organ failure	Volume replacement (fluid, albumin), inotropes, furosemide, prednisolone, montelukast, cyclophosphamide	Terbutaline, theophylline	2	Dead	SCLS

Staak et al., 2003	61/M	Extremity edema, hypovolemic shock, almost complete loss of vision	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, pulmonary edema	IgGk	Macula edema	Lisinopril, hydrocortisone, acetazolamide, aspirin, verapamil, plasma exchange, rituximab, thalidomide	Theophylline, terbutaline	Relapse	Alive	
Kawabe et al., 2002	38/F	Oliguria, weight gain, generalized edema, hypovolemic shock, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency	IgGλ	-	Volume replacement (fluid, albumin), diuretics, Dobutamine, dopamine	Theophylline	1	Alive	
Chihara et al., 2002	46/M	Dyspnea, weight gain, generalized edema, disturbance of consciousness, vertigo (dizziness), sore throat, sweating, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pleural effusion, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyponatremia	IgGk	-	Volume replacement (fluid, albumin), loop diuretics, hydrocortisone		-	Alive	

Sabbadini et al., 2002	54/M	Abdominal pain, syncope or presyncopal episode, cyanosis, nausea, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, tachycardia, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyperkalemia	IgGk	-	Volume replacement (albumin, colloid), NE, dobutamine, hydrocortisone, theophylline	Theophylline, terbutaline	1	Alive	
Vigneau et al., 2002	33/M	Oliguria, generalized edema	Monoclonal gammopathy, pericardial effusion		-		Corticosteroids, cyclophosphamide, cyclosporin, plasma exchanges, naftazone	Relapse	Dead	Cardiac and hepatic amyloidosis
Wakao et al., 2002	30/M	Generalized edema, abdominal pain	Hemoconcentration, monoclonal gammopathy		-	Volume replacement (fluid, albumin)	Terbutaline, theophylline, corticosteroid	Relapse	Alive	
Garcês et al., 2002	39/F	Generalized edema	Pericardial effusion, pulmonary edema, pleural effusion, ascites		-	Prednisone, furosemide, aminophylline		Relapse	Dead	
Assaly et al., 2001	32/F	Previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, metabolic acidosis	IgGk	-	Volume replacement, inotropes		No relapse	Alive	

Assaly et al., 2001	40/M	Weight gain, abdominal pain, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, pericardial effusion, pulmonary edema, ascites, tachycardia, leukocytosis	IgGk	-	Exploratory laparotomy, cholecystectomy		-	Dead	SCLS
Fogliani et al., 2001	22/F	Oliguria, myalgia, leg pain, headache, cyanosis, fatigue, sore throat, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, fever, pulmonary edema, tachycardia, renal insufficiency, metabolic acidosis, hyperkalemia		Rhabdomyolysis, cardiac arrest, arrhythmia, cardiac arrest, heart failure	Volume replacement (crystalloid, albumin, colloid), E		-	Dead	SCLS
Airaghi et al., 2000	64/F	Dyspnea, extremity edema, facial edema	Monoclonal gammopathy, pleural effusion, renal insufficiency	IgGk	-	Theophylline, furosemide, prednisolone		No relapse	Alive	
Bénédict et al., 2000	62/F	Extremity edema, facial edema, malaise, previous flu-like illness	Hemoconcentration, leukocytosis, renal insufficiency, hyperkalemia	IgGk	Cardiac arrest, multi organ failure	Volume replacement (crystalloid, colloid), aminophylline, IVIG		-	Dead	SCLS
Beuls et al., 2000	61/M	Abdominal pain, vertigo (dizziness), previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, renal insufficiency	IgGk	-	Volume replacement, inotropes	Terbutaline, theophylline	Relapse	Alive	

Nicolas et al., 2000	56/F	Extremity edema, myalgia, headache, malaise, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, renal insufficiency	IgGk	Neuropathy	Volume replacement		Relapse	Alive	
Fischer et al., 2000	46/M	Dyspnea, extremity edema, myalgia, vertigo (dizziness), nausea, vomiting	Hemoconcentration, tachycardia, renal insufficiency, hyponatremia		Rhabdomyolysis, compartment SD, Perimyocarditis	Volume replacement (colloid), diuretics, epoprostenol	Cortisone, terbutaline, theophylline	-	Alive	
Timmers et al., 2000	32/M	Generalized edema, arm pain, leg pain, disturbance of consciousness, malaise, vertigo (dizziness), nausea, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, tachycardia, leukocytosis		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement, inotropes	Terbutaline, theophylline	Relapse	Alive	
Claessens et al., 1999	53/M	Generalized edema, hypovolemic shock, vertigo (dizziness), nausea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, tachycardia, leukocytosis, triclonal gammopathy		-	Volume replacement (crystalloid)		1	Alive	

Prieto et al., 1999	50/M	Oliguria, extremity edema, leg pain, back pain, cyanosis, malaise, nausea	Hypotension, hemoconcentration, fever, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, colloid), dopamine, furosemide	Aminophylline, terbutaline	3	Alive	
Tahirkheli et al., 1999	28/M	Hypovolemic shock, myalgia, syncope or presyncopal episode, sore throat, thirst, nausea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, pleural effusion, ascites, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency	IgGκ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD, cardiac arrest	Volume replacement (crystalloid, albumin), corticosteroid, furosemide	Terbutaline, theophylline	1	Dead	SCLS
Tahirkheli et al., 1999	51/M	Hypovolemic shock, weakness, nausea, vomiting, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGκ	-		Extended-release theophylline, terbutaline	1	Alive	
Tahirkheli et al., 1999	39/F	Hypovolemic shock, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, nausea, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGλ	-		Aminophylline, terbutaline	3	Alive	

Tahirkheli et al., 1999	47/M	Dyspnea, hypovolemic shock, myalgia, abdominal pain	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pericardial effusion		-		Extended-release theophylline, terbutaline	1	Alive	
Tahirkheli et al., 1999	66/F	Hypovolemic shock, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, nausea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pulmonary edema, leukocytosis		-		Extended-release theophylline, terbutaline	No relapse	Alive	
Stirling et al., 1998	30/F	Weight gain, generalized edema	Hypoalbuminemia, pleural effusion, trichloroacetic acid	IgGκ IgGλ	-	Plasma exchange, IVIG, prednisolone		No relapse	Alive	
Beermann et al., 1998	68/M	Hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, leukocytosis	IgGλ	-	Melphalan, prednisolone		Relapse	Dead	Multiple myeloma
Lassoued et al., 1998	26/M	Dyspnea, generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, fever, tachycardia, leukocytosis		-	Volume replacement (crystalloid, albumin), dopamine, E	Terbutaline, aminophylline, IVIG	Relapse	Alive	
Amoura et al., 1997	49/F	Generalized edema, hypovolemic shock, malaise, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGκ	-	Volume replacement	Terbutaline, aminophylline	1	Alive	

Amoura et al., 1997	54/M	Generalized edema, hypovolemic shock, myalgia, vertigo (dizziness), nausea, diarrhea, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, fever, leukocytosis	IgGk	-	Volume replacement (plasma, albumin)	Terbutaline, aminophylline	1	Alive	
Amoura et al., 1997	44/M	Weight gain, generalized edema, hypovolemic shock, myalgia	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema	IgGk	-		Spironolactone, prednisone, indomethacin, cyclosporine, terbutaline, aminophylline	1	Alive	
Amoura et al., 1997	61/M	Generalized edema, hypovolemic shock, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgG λ	-		Terbutaline, aminophylline	1	Alive	
Amoura et al., 1997	53/M	Generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-		Prednisone	46	Alive	
Amoura et al., 1997	63/F	Generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-		Aminophylline, terbutaline, aminophylline	2	Alive	

Amoura et al., 1997	64/M	Generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	Stroke		Plasmapheresis, polychemotherapy	2	Dead	SCLS
Amoura et al., 1997	53/F	Generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-		Gingko biloba	6	Dead	Multiple myeloma
Amoura et al., 1997	49/F	Generalized edema, hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGλ	-		Polychemotherapy, BM autograft	2	Dead	Pulmonary fibrosis after BM autograft
Bertorini et al., 1997	45/M	Disturbance of consciousness, malaise, fatigue, nausea, vomiting, previous flu-like illness	Hemoconcentration, monoclonal gammopathy, fever, metabolic acidosis	IgGk	Cardiac arrest, cerebral edema	Volume replacement (crystalloid), inotropes		-	Dead	SCLS
Foeldvari et al., 1995	3/F	Oliguria, facial edema, abdominal pain, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, fever, renal insufficiency		-	Volume replacement (crystalloid, colloid)		4	Alive	

Barnadas et al., 1995	34/F	Dyspnea, extremity edema, facial edema, hypovolemic shock, abdominal pain, chest pain, vertigo (dizziness), nausea, vomiting, diarrhea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis	IgGk	Rhabdomyolysis, compartment SD, DIC, ischemic stroke	Volume replacement, dopamine	Tranexamic acid, disodium chromoglycate, ginkgo biloba, methylprednisolone, Oral contraceptive, diphenhydramine	Relapse	Dead	SCLS
Bréchnignac et al., 1995 / Amoura et al., 1997	56/F	Generalized edema, syncope or presyncopal episode, convulsion, disturbance of consciousness, malaise, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis, renal insufficiency	IgGk	-		Theophylline, terbutaline, prednisone, IVIG	5	Alive	
Bouhaja et al., 1994	33/F	Hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, pulmonary edema		-	Volume replacement (crystalloid, colloid), dopamine		6	Dead	SCLS

Dolberg-Stolik et al., 1993	38/M	Abdominal pain, syncope or presyncopal episode, cyanosis, malaise, nausea	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency	IgGκ	ARF, rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (crystalloid, colloid)		No relapse	Alive	
Dolberg-Stolik et al., 1993	16/M	Oliguria, headache, abdominal pain, vertigo (dizziness), nausea	Hypotension, hemoconcentration, fever, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, hyponatremia, hyperkalemia		-	Volume replacement (crystalloid, plasma, colloid), dopamine		No relapse	Alive	
Kao et al., 1993	36/M	Oliguria, back pain, weakness, nausea, vomiting	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy	IgGκ IgGλ	-	Volume replacement	Theophylline, ephedrine, antihistamine, plasmapheresis, plateletpheresis, prednisolone	-	Dead	SCLS
Handfield-Jones et al., 1992	33/F	Pruritus, widespread erythrodermic psoriasis	Renal insufficiency		-	Volume replacement (fluid, mannitol), inotropes		No relapse	Alive	
Droder et al., 1992 / Tahirkheli et al., 1999	65/M	Hypovolemic shock, syncope or presyncopal episode, fatigue, weakness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis	IgAλ	-	Volume replacement (crystalloid, albumin)	Aminophylline, terbutaline	5	Alive	

Droder et al., 1992 / Tahirkheli et al., 1999	56/M	Generalized edema, weakness, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema	IgGκ	Steroid related cryptococcal meningitis, cardiomyopathy	Volume replacement, prednisolone	Aminophylline, terbutaline, prednisolone	11	Dead	Steroid related cryptococcal meningitis, cardiomyopathy
Droder et al., 1992 / Tahirkheli et al., 1999	58/F	Hypovolemic shock, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy	IgGκ	-	Diphenhydramine, prednisolone, cimetidine	Aminophylline, terbutaline	9	Alive	
Guidet et al., 1990	32/M	Oliguria, weight gain, extremity edema, leg pain, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, fever, pericardial effusion, tachycardia, renal insufficiency		Rhabdomyolysis, compartment SD	Volume replacement (colloid)	Gingko biloba	No relapse	Alive	
Navarro et al., 1990	37/M	Generalized edema, weakness, thirst, nausea, vomiting, diarrhea	Hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis, metabolic acidosis	IgGλ	-	Volume replacement (crystalloid)		2	Alive	
Navarro et al., 1990	44/F	Extremity edema, facial edema, hypovolemic shock, lethargy, thirst	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis	IgGλ	-	Volume replacement (crystalloid)	Terbutaline, ketotifene	12	Alive	

Cicardi et al., 1990 / Cicardi et al., 1990	52/F	Dyspnea, oliguria, weight gain, hypovolemic shock, myalgia, malaise, fatigue, thirst	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, pulmonary edema	IgGk	Cerebral edema	Volume replacement (colloids), steroids, dopamine	Procaterol, verapamil	24	Dead	SCLS
Luquel et al., 1989	23/F	Hypovolemic shock, cyanosis	Hypotension, hemoconcentration, pulmonary edema, leukocytosis		-	Volume replacement, dopamine	Gingko biloba	2	Alive	
Teelucksi ngh et al., 1989 / Teelucksi ngh et al., 1990	46/M	Oliguria, facial edema, hypovolemic shock, abdominal pain, chest pain, cyanosis, lethargy, thirst, vomiting, previous flu-like illness, loss of appetite	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	Secondary hyperaldosteronism, pulmonary embolism	Volume replacement (crystalloid, colloid), hydrocortisone		7	Dead	SCLS
Doorenbo s et al., 1988	39/M	Hypovolemic shock	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk IgGλ	-		Terbutaline	Relapse	Dead	SCLS

Fellows et al., 1988	49/M	Hypovolemic shock, abdominal pain, syncope or presyncopal episode, vomiting	Hypotension, monoclonal gammopathy	IgGk	-	Volume replacement (plasma), hydrocortisone	Epoprostenol	11	Alive	
Madrenas et al., 1987	37/M	Generalized edema, hypovolemic shock, leg pain, malaise, thirst	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis, metabolic acidosis	IgGλ	Rhabdomyolysis, compartment SD, neuropathy	Volume replacement (parenteral)		2	Alive	
Rondeau et al., 1987 / Amoura et al., 1997	33/M	Oliguria, extremity edema, hypovolemic shock, leg pain, abdominal pain, cyanosis, lethargy	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, leukocytosis	IgGk	-	Volume replacement (plasma, albumin, colloid)	Terbutaline, aminophylline, IVIG	59	Alive	
Piette et al., 1985 / Amoura et al., 1997	63/F	Hypovolemic shock, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy	IgGk	-		None	No relapse	Alive	
Tanguy et al., 1984	24/F	Abdominal pain, cyanosis, malaise,	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia,		-	Volume replacement (crystalloid,		-	Dead	SCLS

		sweating	pulmonary edema, ascites, leukocytosis			plasma, albumin), dobutamine				
Kanda et al., 1980	29/F	Dyspnea, generalized edema, hypovolemic shock, malaise	Hypotension, fever, pleural effusion, tachycardia, leukocytosis, renal insufficiency, metabolic acidosis		-	Volume replacement (crystalloid, plasma, transfusion), NE, furosemide, dexamethasone		No relapse	Alive	
Löfdahl et al., 1979	44/M	Oliguria, myalgia, convulsion, disturbance of consciousness, malaise, fatigue, sweating	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, pulmonary edema, tachycardia, leukocytosis, hyperkalemia	IgGλ	Cardiac arrest	Volume replacement (crystalloid, colloids), furosemide	Tranexamic acid, indomethacin, prednisolone, terbutaline	Relapse	Alive	
George et al., 1978	37/F	Generalized edema, abdominal pain, cyanosis, nausea	Hypotension, hemoconcentration, hypoalbuminemia, monoclonal gammopathy, tachycardia, leukocytosis	IgGκ	-	Volume replacement (crystalloid, colloids, fresh plasma, albumin), isoproterenol, dopamine		-	Alive	

Atkinson et al., 1977	38/M	Oliguria, generalized edema, hypovolemic shock, abdominal pain, malaise, fatigue, thirst	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, pulmonary edema	IgG λ	Tracheal obstruction, arrhythmia	Volume replacement (crystalloid, transfusion), epsilonaminocaproic acid, thiazine/promethazine, aspirin, diphenhydramine/dexchlorpheniramine, prednisone, alpha-fluorohydrocortisone, atropine		Relapse	Dead	SCLS
Jacox et al., 1973	40/M	Dyspnea, weight gain, hypovolemic shock, headache, thirst, diarrhea, pruritus	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, leukocytosis		-	Volume replacement (crystalloid, mannitol)	Chlorothiazide	Relapse	Dead	SCLS
Horwith et al., 1967	52/M	Hypovolemic shock, syncope or presyncopal episode, sweating, thirst, nausea, vomiting, previous flu-like illness	Hypotension, hemoconcentration, pulmonary edema, pleural effusion, leukocytosis, hyponatremia, hyperkalemia		Compartment SD, congestive heart failure	Volume replacement (crystalloid, plasma, albumin, transfusion), Inotropes, prednisolone, levarterol, angiotensin, hydrocortisone, salicylate		5	Dead	SCLS

WEINBR EN et al., 1963	45/M	Dyspnea, weight gain, weakness, thirst	Hemoconcentration, monoclonal gammopathy	IgG	-	Fixed fluid intake		5	Alive	
CLARKS ON et al., 1960	34/F	Weight gain, extremity edema, sore throat, nausea, vomiting, previous flu- like illness	Hypotension, hemoconcentration, monoclonal gammopathy, renal insufficiency	IgG	-	Volume replacement (crystalloid, plasma, albumin), corticosteroid, hydrocortisone, diphenhydramine	Hysterectomy , bilateral Salpingo- Oophorectom y	21	Dead	SCLS

ARF: Acute renal failure DIC: Disseminated intravascular coagulation NE: Norepinephrine E: Epinephrine CRRT: Continuous renal replacement therapy IVIG: Intravenous immunoglobulins Compartment SD: Compartment syndrome SCLS: Systemic capillary leak syndrome

A decorative border in a light blue color, featuring intricate scrollwork and floral patterns that frame the central text.

Références bibliographiques

- [1]. **Clarkson, B., et al.**, *Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability*. The American journal of medicine, 1960. **29**(2): p. 193-216.
- [2]. **Eo, T.S., et al.**, *Clinical presentation, management, and prognostic factors of idiopathic systemic capillary leak syndrome: a systematic review*. 2018. **6**(2): p. 609-618.
- [3]. **Druey, K.M., S.M.J.J.o.A. Parikh, and C.** Immunology, *Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease)*. 2017. **140**(3): p. 663-670.
- [4]. **Kapoor, P., et al.** *Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier.
- [5]. **Dellinger, R.P., et al.**, *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. 2013. **39**(2): p. 165-228.
- [6]. **Druey, K.M. and P.R.J.A.o.i.m. Greipp**, *Narrative review: the systemic capillary leak syndrome*. 2010. **153**(2): p. 90-98.
- [7]. **Valderrey, F.P., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome associated with rhabdomyolysis and compartment syndrome*. 1999. **17**(7): p. 743-744.
- [8]. **Tahirkheli, N.K. and P.R.** Greipp, *Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline: a case series*. Annals of internal medicine, 1999. **130**(11): p. 905-909.
- [9]. **Kawabe, S., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome*. Internal medicine, 2002. **41**(3): p. 211-215.
- [10]. **Matsumura, M., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome*. Internal Medicine, 2007. **46**(18): p. 1585-1587.

- [11]. **Rondeau, E., et al.,** *Production of 5-lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leucocytes in capillary leak syndrome (Clarkson disease).* European journal of clinical investigation, 1987. **17**(1): p. 53-57.
- [12]. **Kang, P., et al.,** *Fulminating systemic capillary leak syndrome with lymphocytosis and hypogammaglobulinemia.* Renal failure, 1995. **17**(5): p. 615-617.
- [13]. **Dhir, V., et al.,** *Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years.* Internal Medicine, 2007. **46**(12): p. 899-904.
- [14]. **Onal, H., et al.,** *Capillary leak syndrome in a 5-month-old infant associated with intractable diarrhoea.* 2007. **27**(1): p. 81-86.
- [15]. **Sion-Sarid, R., et al.,** *Neurologic involvement in a child with systemic capillary leak syndrome.* 2010: p. peds. 2009-1691.
- [16]. **Amoura, Z., et al.,** *Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment.* The American journal of medicine, 1997. **103**(6): p. 514-519.
- [17]. **Fogliani, J. and C. Doche.** *Rhabdomyolyse massive au cours d un syndrome d hyperpermeabilite capillaire.* in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* 2001.
- [18]. **Dams, K., et al.,** *A 59-year-old man with shock, polycythemia, and an underlying paraproteinemia.* Chest, 2007. **132**(4): p. 1393-1396.
- [19]. **Dolberg-Stolik, O.C., et al.,** *Idiopathic capillary leak syndrome complicated by massive rhabdomyolysis.* Chest, 1993. **104**(1): p. 123-126.
- [20]. **Rauzy, O., D. Adoue, and P. Arlet,** *Chronic systemic capillary leak syndrome not requiring treatment?* The American journal of medicine, 1998. **105**(4): p. 360.

- [21]. **Airaghi, L., et al.**, *Chronic systemic capillary leak syndrome. Report of a case and review of the literature.* Journal of internal medicine, 2000. **247**(6): p. 731-735.
- [22]. **Atkinson, J.P., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature.* Medicine (Baltimore), 1977. **56**(3): p. 225-39.
- [23]. **Droder, R.M., R.A. Kyle,** and P.R. Greipp, *Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline.* The American journal of medicine, 1992. **92**(5): p. 523-526.
- [24]. **George, C., et al.**, *Hypovolaemic shock with oedema due to increased capillary permeability.* Intensive Care Med, 1978. **4**(3): p. 159-63.
- [25]. **Johansson, B.R. and C.G. Lofdahl**, *Ultrastructure of the microvessels in skeletal muscle in a case of systemic capillary leak syndrome.* Acta Med Scand, 1979. **206**(5): p. 413-6.
- [26]. **Kao, N.L., G.W. Richmond,** and A.T. Luskin, *Systemic capillary leak syndrome.* Chest, 1993. **104**(5): p. 1637-8.
- [27]. **Larcen, A., et al.**, *Choc cyclique par exagération de la perméabilité capillaire. Responsabilité probable d'une immunoglobuline G.* Presse Med, 1969. **77**: p. 1931-1934.
- [28]. **Denes, E., et al.**, *[A history of diseases: apropos of idiopathic capillary hyperpermeability syndrome].* Presse Med, 1999. **28**(34): p. 1877-8.
- [29]. **Löfdahl, C.G., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome with monoclonal IgG and complement alterations: a case report on an episodic syndrome.* Acta Medica Scandinavica, 1979. **206**(1-6): p. 405-412.
- [30]. **Cicardi, M., et al.**, *The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks.* Annals of internal medicine, 1990. **113**(6): p. 475-477.

- [31]. **Tanguy, M., et al.**, *Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire après césarienne*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1984. **3**(5): p. 374-376.
- [32]. **Barnadas, M.A., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1995. **32**(2): p. 364-366.
- [33]. **Jacox, R.F., C. Waterhouse, and R. Tobin**, *Periodic disease associated with muscle destruction*. Am J Med, 1973. **55**(1): p. 105-10.
- [34]. **Fossati, P., et al.**, *Syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique*, in *Hème Congrès National de Médecine Interne*. 1981. p. 42.
- [35]. **Bertorini, T.E., M.S. Gelfand, and T.F. O'Brien**, *Encephalopathy due to capillary leak syndrome*. Southern medical journal, 1997. **90**(10): p. 1060-1062.
- [36]. **Teelucksingh, S. and P.L. Padfield**, *Systemic capillary leak syndrome*. Lancet, 1989. **1**(8633): p. 330-1.
- [37]. **Maestracci, P., et al.**, *Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire*. Nov Presse Med, 1981. **10**: p. 329-30.
- [38]. **Guidet, B., et al.**, *Capillary leakage complicated by compartment syndrome necessitating surgery*. Intensive care medicine, 1990. **16**(5): p. 332-333.
- [39]. **Janin-Manificat L, Martelet M, Guy H, Besancenot JF, Cortet P.** *Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire. Un cas sans dysglobulinémie monoclonale*. Nouv Presse Med 1982;11: 2716.
- [40]. **Luquel, L., et al.**, *Hyperperméabilité capillaire Cause exceptionnelle de choc hypovolémique*. La Revue de Médecine Interne, 1989. **10**(4): p. 359-360.

- [41]. **Madrenas, J., F. Garcia-Bragado,** and J. Fernandez, *Anterior tibial compartment syndrome secondary to systemic capillary leak syndrome.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1987. **50**(7): p. 943.
- [42]. **Cain, J.,** *Systemic capillary leak syndrome (SCLS): a rare cause of systemic edema.* Kidney Int, 1986. **29**: p. 181.
- [43]. **Horwith, M., et al.,** *Hypovolemic shock and edema due to increased capillary permeability.* JAMA, 1967. **200**(2): p. 101-104.
- [44]. **Bouhaja, B., et al.,** *Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome.* Intensive Care Med, 1994. **20**(4): p. 307-8.
- [45]. **Larcen, A., M.C. Laprevote,** and H. Lambert, *Cyclical shock with hyperglobulinemia.* Bibl Anat, 1975. **13**: p. 343-6.
- [46]. **Lassoued, K., et al.,** *Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia.* Intensive Care Med, 1998. **24**(9): p. 981-3.
- [47]. **Karatzios, C., et al.,** *Systemic capillary leak syndrome presenting as recurrent shock.* Pediatric Critical Care Medicine, 2006. **7**(4): p. 377-379.
- [48]. **Sanghavi, R., et al.,** *Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome and rhabdomyolysis.* Anaesthesia and intensive care, 2006. **34**(3): p. 388-392.
- [49]. **Bonadies, N., et al.,** *A case report of Clarkson's disease: If you don't know it, you'll miss it.* European journal of internal medicine, 2006. **17**(5): p. 363-365.
- [50]. **Doorenbos, C. and R. Valentijn,** *Systemic capillary leak syndrome. Preventive treatment with terbutaline.* The Netherlands journal of medicine, 1988. **32**(3-4): p. 178-184.

- [51]. **Gousseff, M. and Z.J.L.R.d.m.i. Amoura**, *Syndrome de fuite capillaire idiopathique*. 2009. **30**(9): p. 754-768.
- [52]. **Dhir, V., et al.**, *Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years*. 2007. **46**(12): p. 899-904.
- [53]. **Gousseff, M., et al.**, *The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry*. 2011. **154**(7): p. 464-471.
- [54]. **Beermann W, Horstrup KA, Will R**. *Systemic capillary leak syndrome*. *Am J Med* 1998;**105**:554.
- [55]. **Vigneau, C., et al.**, *An unusual evolution of the systemic capillary leak syndrome*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(3): p. 492-4.
- [56]. **Noirot A, Delacour JL, Floriot C, Kramarz P, Wagschal G, Daoudal P**. *Choc hypovolémique par hyperperméabilité capillaire. Un cas sans dysglobulinémie monoclonale*. *Presse Med* 1991;**20**:809.
- [57]. **Foeldvari, I., E. Waida, and A.K. Junker**, *Systemic capillary leak syndrome in a child*. *The Journal of pediatrics*, 1995. **127**(5): p. 739-741.
- [58]. **Navarro, C., et al.**, *Muscle biopsy findings in systemic capillary leak syndrome*. *Human pathology*, 1990. **21**(3): p. 297-301.
- [59]. **Abramov, Y., et al.**, *Postpartum systemic capillary leak syndrome: a possible etiology*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995. **74**(5): p. 395-8.
- [60]. **Gonzalez, N.C., et al.**, *Effect of hematocrit on systemic O₂ transport in hypoxic and normoxic exercise in rats*. *J Appl Physiol* (1985), 1994. **77**(3): p. 1341-8.
- [61]. **Assaly, R., et al.**, *Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome*. *Chest*, 2001. **120**(4): p. 1301-1308.

- [62]. **Amoura, Z., et al.,** *Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique.* 1997. **9**(3): p. 179-85.
- [63]. **Bréchnac, X., et al.,** *Syndrome d'hyperperméabilité capillaire: Une nouvelle observation.* La Revue de Médecine Interne, 1995. **16**(3): p. 227-228.
- [64]. **Dowden, A.M., et al.,** *Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks.* 2009. **124**(5): p. 1111-1113.
- [65]. **Fardet, L., et al.,** *Idiopathic systemic capillary leak syndrome: cutaneous involvement can be misleading.* Dermatology, 2004. **209**(4): p. 291-5.
- [66]. **Fellows, I., et al.,** *Epoprostenol in systemic capillary leak syndrome.* The Lancet, 1988. **332**(8620): p. 1143.
- [67]. **Cicardi, M., et al.,** *Idiopathic capillary leak syndrome: evidence of CD8-positive lymphocytes surrounding damaged endothelial cells.* J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(3): p. 417-9.
- [68]. **Garcia-Bragado, F.,** *Generalized capillary hyperpermeability syndrome: a rare cause of hypovolemic shock and cyclic generalized edemas. Contribution of 2 cases.* Med Clin, 1987. **89**: p. 426-428.
- [69]. **Friedman, I. and A. Laufer,** *Electron microscopical studies of the effect of antiheart antibodies and complement on beating heart cells in culture.* Journal of molecular and cellular cardiology, 1976. **8**(8): p. 641-648.
- [70]. **Senger, D.R., et al.,** *Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid.* 1983. **219**(4587): p. 983-985.
- [71]. **Thurston, G., et al.,** *Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1.* 1999. **286**(5449): p. 2511-2514.

- [72]. **Xie, Z., et al.**, *Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome)*. 2012: p. blood-2011-08-375816.
- [73]. **Nagao, Y., et al.**, *Possible mediators for systemic capillary leak syndrome*. 2011. **124**(1): p. e7-e9.
- [74]. **Lesterhuis, W.J., et al.**, *Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome*. 2009. **122**(6): p. e5-e7.
- [75]. **Rafi, A.Q., et al.**, *Evidence for the involvement of Fas ligand and perforin in the induction of vascular leak syndrome*. *J Immunol*, 1998. **161**(6): p. 3077-86.
- [76]. **Assier, E., et al.**, *Constitutive expression of IL-2Rbeta chain and its effects on IL-2-induced vascular leak syndrome*. *Cytokine*, 2005. **32**(6): p. 280-6.
- [77]. **Chihara, R., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome*. *Internal medicine*, 2002. **41**(11): p. 953-956.
- [78]. **Xie, Z., et al.**, *Mechanistic classification of the systemic capillary leak syndrome: Clarkson disease*. 2014. **189**(9): p. 1145-1147.
- [79]. **Sek, A.C., et al.**, *Endothelial expression of endothelin receptor a in the systemic capillary leak syndrome*. 2015. **10**(7): p. e0133266.
- [80]. **Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar**, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression*. *Br J Haematol*, 2007. **139**(5): p. 730-43.
- [81]. **Zhang, W., P. Ewan, and P. Lachmann**, *The paraproteins in systemic capillary leak syndrome*. *Clinical & Experimental Immunology*, 1993. **93**(3): p. 424-429.
- [82]. **Stirling, C., J. Boulton-Jones, and K. Simpson**, *Progressive oedema in a 30-year-old*. *The Lancet*, 1998. **352**(9126): p. 450.

- [83]. **Marasini, B., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome. Evaluation of single protein fractions in serum and in interstitial fluid.* *Bibl Anat*, 1979(18): p. 41-3.
- [84]. **Ponvert, C.J.J.e.d.u.**, *Bases immunopathogéniques des réactions allergiques, anaphylactiques et anaphylactoïdes. 2è partie.* 1998. **11**(1): p. 12-20.
- [85]. **Facon, A.J.J.e.d.u.**, *Choc anaphylactique.* 1997. **10**(2): p. 88-96.
- [86]. **Laurent, J. and M.J.R.f.d.a.e.d.i.c.** Guinnepain, *Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur.* 1997. **37**(5): p. 585-594.
- [87]. **Mosnier-Pudar, H., V. Paoli, and J.J.E.M.C.E.N. Luton**, *Insuffisances surrénales.* 1991. **10015**.
- [88]. **Gajdos, P. and P.J.E.M.-C. Margent**, *Le choc hypovolemique.* 1979. **36840**: p. 10-11.
- [89]. **Gleich, G.J., et al.**, *Episodic angioedema associated with eosinophilia.* 1984. **310**(25): p. 1621-1626.
- [90]. **Jillella, A.P., et al.**, *Non-Hodgkin's lymphoma presenting as anasarca: probably mediated by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha).* *Leuk Lymphoma*, 2000. **38**(3-4): p. 419-22.
- [91]. **Gyger, M., et al.**, *Vascular leak syndrome and serositis as an unusual manifestation of chronic graft-versus-host disease in nonmyeloablative transplants.* *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(2): p. 201-3.
- [92]. **Gauvin, F., et al.**, *Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome.* *Crit Care Med*, 2000. **28**(9): p. 3341-5.
- [93]. **Guiserix J, Perez Poubeau E, Finielz P, Ch G.** *Insuffisance rénale aigüe par syndrome d'hyperperméabilité capillaire.* *Reanim Soins Intensifs Med Urg* 1996;12:85-7.

- [94]. **Dahan, L., et al.**, *L'anasarque: une complication du traitement par la gemcitabine chez deux malades porteurs d'un cancer du pancréas*. Gastroenterologie Clinique et Biologique, 2007. **31**(12): p. 1143-1145.
- [95]. **Puri, R.K. and S.A. Rosenberg**, *Combined effects of interferon alpha and interleukin 2 on the induction of a vascular leak syndrome in mice*. Cancer Immunol Immunother, 1989. **28**(4): p. 267-74.
- [96]. **Schmidt, S., et al.**, *Lethal capillary leak syndrome after a single administration of interferon beta-1b*. Neurology, 1999. **53**(1): p. 220-2.
- [97]. **Deeren, D.H., P. Zachee, and M.L. Malbrain**, *Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements*. Ann Hematol, 2005. **84**(2): p. 89-94.
- [98]. **El Mahou, S., et al.**, *Angioedème généralisé avec syndrome de fuite capillaire sous piroxicam: une observation*. Thérapie, 2003. **58**(5): p. 465-467.
- [99]. **Wiest, G.H., et al.**, *[Artificial respiration dependent respiratory failure in a 20-year-old patient. Heroin-induced capillary leak syndrome]*. Med Klin (Munich), 2001. **96**(6): p. 365-6.
- [100]. **Abdul-Ghaffar, N.U., M.M. Farghaly, and A.S. Swamy**, *Acute renal failure, compartment syndrome, and systemic capillary leak syndrome complicating carbon monoxide poisoning*. J Toxicol Clin Toxicol, 1996. **34**(6): p. 713-9.
- [101]. **Fishbein, M.C., et al.**, *Capillary leak syndrome with massive intestinal edema after appendectomy*. Am J Surg, 1974. **127**(6): p. 740-4.
- [102]. **Hamada, Y., et al.**, *Capillary leakage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, 2004. **12**(3): p. 193-197.

- [103]. **Balasz, J., et al.**, *Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome*. *Ann Intern Med*, 1994. **121**(1): p. 27-33.
- [104]. **McGregor, J., J. Barker, and D. MacDonald**, *Pulmonary capillary leak syndrome complicating generalized pustular psoriasis: possible role of cytokines*. *British Journal of Dermatology*, 1991. **125**(5): p. 472-474.
- [105]. **105. Kaplan, M.J., et al.**, *Systemic toxicity following administration of sirolimus (formerly rapamycin) for psoriasis: association of capillary leak syndrome with apoptosis of lesional lymphocytes*. *Arch Dermatol*, 1999. **135**(5): p. 553-7.
- [106]. **Dereure, O., et al.**, *Biclonal Sezary syndrome with capillary leak syndrome*. *Dermatology*, 1994. **188**(2): p. 152-6.
- [107]. **Carsuzaa, F., et al.** *Syndrome de fuite capillaire révélant une papulo-erythrodermie d'Ofuji*. in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 1996. Masson.
- [108]. **Marx, G., et al.**, *Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(9): p. 1252-8.
- [109]. **Rigau-Pérez, J.G.**, *Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991*. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 1997. **1**: p. 381-388.
- [110]. **Erkurt, M.A., et al.**, *The first documented case of brucellosis manifested with pancytopenia and capillary leak syndrome*. *Intern Med*, 2008. **47**(9): p. 863-5.
- [111]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé %J *Recommandations pour la pratique clinique Synthèse, P., Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues*. 1997.
- [112]. **Miyata, K., et al.**, *Malignant hemispheric cerebral infarction associated with idiopathic systemic capillary leak syndrome*. 2013. **5**(3): p. 175-182.

- [113]. **Lee, Y.S., et al.**, *Two cases of systemic capillary leak syndrome that were treated with pentastarch*. Korean J Intern Med, 2007. **22**(2): p. 130-2.
- [114]. **Zancanaro, A., et al.**, *Clinical and pathological findings of a fatal systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease): a case report*. 2015. **94**(9).
- [115]. **Lagrue, G., et al.**, *Choc récidivant avec gammopathie monoclonale: traitement en phase aigüe et chronique par l'extrait de Ginkgo biloba oral et parentéral*. 1986. **15**: p. 1554-1555.
- [116]. **Ledochowski, S., et al.**, *An uncommon cause of distributive shock: Lessons from two consecutive cases of idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease)*. 2015. **34**(4): p. 251.
- [117]. **Zipponi, M., R. Eugster, and T.J.B.c.r. Birrenbach**, *Rare disease: High-dose intravenous immunoglobulins: A promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome*. 2011. **2011**.
- [118]. **Lambert, M., et al.**, *High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome*. Critical care medicine, 2008. **36**(7): p. 2184-2187.
- [119]. **Staak, J.O., et al.**, *Thalidomide for systemic capillary leak syndrome*. Am J Med, 2003. **115**(4): p. 332-4.
- [120]. **Svensjö, E., et al.**, *Quantitative physiological and morphological aspects of microvascular permeability changes induced by histamine and inhibited by terbutaline*. Acta Physiologica Scandinavica, 1982. **116**(3): p. 265-273.
- [121]. **Hiraoka, E., et al.**, *Systemic capillary leak syndrome associated with multiple myeloma of IgG kappa type*. Intern Med, 1995. **34**(12): p. 1220-4.
- [122]. **Shimura, H., et al.**, *Prevention of reactive oxygen-induced endothelial cell injury by blocking its process*. European surgical research, 1999. **31**(5): p. 390-398.

- [123]. **Ewan, P., et al.,** *Treatment of systemic capillary leak syndrome.* The Lancet, 1988. **332**(8626): p. 1496.
- [124]. **Bayary, J., et al.,** *Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms.* International immunopharmacology, 2006. **6**(4): p. 528-534.
- [125]. **Juthier, F., et al.,** *Myocardial involvement in systemic capillary leak syndrome: first demonstration by pathologic findings.* 2012. **1**(3): p. 248-252.
- [126]. **Hirosaki, Y., et al.,** *A fatal case of acute progression of generalized edema and simultaneous flash pulmonary edema in a patient with idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report.* 2015. **9**(1): p. 90.
- [127]. **Scanvion, Q., et al.,** *Subcutaneous immunoglobulin therapy prevents systemic capillary leak syndrome attack.* 2016. **129**(7): p. e77-78.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم
بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا
أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك
والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام
بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع
الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف
زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 06

سنة: 2019

متلازمة فرط النفاذية الشعيرية مجهولة السبب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف:

السيدة : فاطمة الزهراء الرحماوي

المزادة في : 07 دجنبر 1994 بالرباط.

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فرط النفاذية الشعيرية - صدمة نقص حجم الدم - اعتلال غدي أحادي النسيلة

- الجلوبيينات المناعية متعددة التكافؤ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

مشرف / رئيس

السيد : لحسين بالوش

أستاذ الكيمياء البيولوجية

عضو

السيد: عبد الله دمي

أستاذ الكيمياء البيولوجية

عضو

السيدة: سارة لعوفي

أستاذة في علم الطفيليات

عضو

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم