

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° *111/1*.....

**SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE CAPILLAIRE
IDIOPATHIQUE A PROPOS D'UN CAS.
REVUE DE LA LITTERATURE.**

THESE
POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2002
Par

Frédéric BRUNO
né le 02 février 1971, à Paris



EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	Président
Monsieur le Professeur WEINBRECK Pierre	Juge
Monsieur le Professeur MELLONI Boris	Juge
Monsieur le Professeur BUCHON Daniel	Juge
Madame le Docteur DEVESA MANSOUR Dominique	Membre invité
Madame le Docteur MITREA Liliana	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° *MM*.....

**SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE CAPILLAIRE
IDIOPATHIQUE A PROPOS D'UN CAS.
REVUE DE LA LITTERATURE.**

THESE
POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2002
Par

Frédéric BRUNO
né le 02 février 1971, à Paris

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	Président
Monsieur le Professeur WEINBRECK Pierre	Juge
Monsieur le Professeur MELLONI Boris	Juge
Monsieur le Professeur BUCHON Daniel	Juge
Madame le Docteur DEVESA MANSOUR Dominique	Membre invité
Madame le Docteur MITREA Liliana	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul *(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NÉPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MÉDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGÉNÉTIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistiques et Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHÉRAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel (C.S)	PÉDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE - HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MÉDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PÉDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	RÉANIMATION MÉDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NÉPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PÉDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HÉPATOLOGIE-GASTRO-ENTÉROLOGIE
MÉDECINE LÉGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MÉDECINE INTERNE
RÉANIMATION MÉDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE DORIANE

A mon fils Benjamin, pour tout le bonheur qu'il m'apporte.

A Carole, avec tout mon amour.

A mes parents, pour leur amour et leur soutien.

A Hélène, avec toute l'affection d'un frère pour sa sœur.

A Josy et Georges, avec toute mon affection.

En souvenir de mon grand-père.

A mes amis sur lesquels il est rassurant de pouvoir compter. Pour tous les bons moments partagés et surtout pour tous ceux à venir.

A tous ceux que j'ai cotoyé au cours de mes études et qui m'ont donné l'envie de progresser dans ce métier.

A notre président de thèse,

Madame le Professeur VIDAL
Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse, qu'il nous soit permis, à cette occasion de vous exprimer notre gratitude et notre respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Monsieur le Professeur MELLONI
Professeur des Universités de Pneumologie
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur BUCHON
Professeur des Universités de Médecine Générale
Professeur associé à mi-temps

Soyez assurés que nous garderons à l'esprit la qualité
de l'enseignement que vous nous avez dispensé.
Nous vous sommes reconnaissants de votre intérêt pour ce
travail que vous nous faites l'honneur de juger.

A Madame le Docteur MITREA
Assistant des Hôpitaux,

Qu'il me soit permis à cette occasion de te témoigner mon amitié.
En souvenir des gardes en commun, où il m'a été donné de me rendre
compte de tes qualités humaines et professionnelles.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur DEVESA MANSOUR
Médecin des Hôpitaux,

Merci de m'avoir confié ce travail, de m'y avoir aidé par tes conseils
avisés, ta patience et ta disponibilité.
Sois assurée de mon amitié et de ma profonde estime.

PLAN

INTRODUCTION

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Identité/ Profession/ Mode de vie/ Facteurs de risque/ Antécédents
1^{ère} hospitalisation à...
12^{ème} hospitalisation

REVUE DE LA LITTERATURE

Définition

Epidémiologie

Clinique :

Phase prodromique

Phase d'état

Phase de résolution

Complications

Evolution

Examens complémentaires :

Biologie

Autres examens

Exploration, mesure de la perméabilité capillaire

Diagnostic positif

Diagnostics différentiels

Traitement :

Phase aiguë

Traitement pendant la phase prodromique

Traitement prophylactique

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Hypothèses physiopathologiques anciennes

Rôle des hormones

Rôle des facteurs vaso-actifs

Rôle de l'interleukine 2

Rôle de la protéine monoclonale

Hypothèses physiopathologiques plus récentes

Rôle de l'interleukine 6

Rôle du vascular endothelial growth factor

Rôle de l'apoptose

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

ABREVIATIONS UTILISEES

- ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
- C1.INH : Inhibiteur de la C1 estérase
- CH : Centre Hospitalier
- CMV : Cytomégalovirus
- CRP : C. Réactive Protéine
- EBV : Epstein-Baar-Virus
- ECBU : Examen Cytobactériologique Urinaire
- GB : Globules Blancs
- HCG : Hormone Chorionique Gonadotrophique
- VIH : Virus d'Immunodéficiency Humaine
- Ig : Immunoglobuline
- IL 2 : Interleukine 2
- IL 6 : Interleukine 6
- IV : Intra-Veineux
- IVD : Intra-Veineux Direct
- NSE : Neuro Specific Endolase
- 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
- TNF α : Tumor Necrosis Factor α
- TP : Taux de Prothrombine
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I - INTRODUCTION

C'est au cours d'un stage de résidanat effectué dans le service de Médecine Interne du CH. GUERET que l'histoire clinique peu courante d'un patient a attiré notre attention sur la difficulté à réaliser certains diagnostics, à fortiori lorsque ceux-ci sont exceptionnels et méconnus.

Néanmoins, une question peut se poser : quel est l'intérêt pour un futur médecin généraliste de relater un cas clinique rarissime et un diagnostic de médecine interne hautement spécialisé ?

En fait, c'est de pouvoir, à partir d'un symptôme aussi courant que peut l'être la survenue d'un malaise, aborder deux pathologies rares que je n'avais jusque là jamais rencontrées durant mes études médicales et qui sont :

LA PNEUMOCYSTOSE chez un sujet IMMUNOCOMPETENT et LE SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE CAPILLAIRE IDIOPATHIQUE

Cette association fait à ce jour de ce patient le seul cas décrit dans la littérature internationale.

Notre travail ne portera que sur le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (autrement appelé : Maladie de CLARKSON ou systemic capillary leak syndrome), la pneumocystose chez ce patient ayant déjà fait l'objet d'une thèse⁵⁹.

Au cours de notre étude, nous tenterons avec l'aide de notre observation clinique et plus principalement d'une revue de la littérature de détailler les signes cliniques et les anomalies biologiques évocateurs de ce syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI).

Ces éléments nous permettront d'envisager différentes hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer ce syndrome.

De même, nous étudierons et listerons les diagnostics différentiels à évoquer.

Enfin, nous évoquerons les différentes évolutions de ce syndrome ainsi que les thérapeutiques utilisées ou en cours d'évaluation, et tenterons de voir s'il existe une possibilité de prévenir les récurrences.

II - PRESENTATION DE L'OBSERVATION

II.1 - Identité/ Profession / Mode de vie / Facteurs de risque / Antécédents

IDENTITE : Monsieur B.
Né le 17/05/1936 en Creuse
Masculin

PROFESSION : Agriculteur

MODE DE VIE : Marié, vit avec son épouse
Un enfant
Animal domestique : un chat
Pas de voyage récent à l'étranger

FACTEURS DE RISQUE : Pas de tabac
Pas d'alcool
Pas de dyslipidémie
Pas d'hypertension artérielle
Pas d'allergie connue
Absence de transfusions

ANTECEDENTS :

Chirurgicaux : Appendicectomie

Médicaux : Crise de paludisme en Algérie (1967)
Tachyarythmie traitée par CIPRALAN depuis 1995
Infections urinaires basses
Prostatites évoluant depuis un an traitées au coup par coup par OROKEN

II.2 - Première hospitalisation du 11 au 15 Avril 1997

Le 11 Avril 1997, Monsieur B appelle son médecin traitant à son domicile pour malaise sans perte de connaissance.

Ce dernier conclut à un malaise vagal et décide de ne pas le faire hospitaliser.

Le lendemain, Monsieur B. rappelle son médecin qui, devant un tableau associant : asthénie intense, bradycardie, tension imprenable, sueurs profuses et conscience conservée, décide d'appeler le SAMU.

A la prise en charge, le tableau est identique. Un traitement par macromolécules : ELOHES et drogue vaso-active : DOPAMINE est instauré.

A l'arrivée aux urgences la tension est alors de 70/50 mmHg.

Un transfert en réanimation est décidé, où l'examen clinique s'avèrera être normal en dehors d'un toucher rectal montrant une prostate augmentée de volume et douloureuse.

Le bilan biologique retrouve :

- hyperleucocytose à 17400 GB/mm³ à nette prédominance neutrophile,
- hémoglobine à 15.2 g/dl,
- hématocrite à 44.3%,
- plaquettes à 193 000/mm³,
- CRP à 7 mg/l,
- urée sanguine à 14.31 mmol/l, créatininémie à 169 µmol/l,
- protidémie à 29 g/l,
- osmolarité sanguine à 195 mosmol/l,
- signes d'insuffisance hépato-cellulaire avec un TP à 47% et une diminution des facteurs II, V, VII, X et du fibrinogène.

Le bilan d'imagerie montre :

Une première radiographie pulmonaire qui est normale.

La RP réalisée le troisième jour objective un discret infiltrat basal droit, motivant un bilan sérologique qui restera négatif (CHLAMYDIAE, RICKETTSIOSES, MYCOPLASME, LEGIONNELLE, CMV et GRIPPE).

Une échographie cardiaque trans-thoracique est normale.

Une échographie abdomino-pelvienne retrouve un résidu post-mictionnel de 188 ml sans autre anomalie.

Devant ces éléments et malgré la négativité des hémocultures et examens cyto-bactériologiques des urines, un traitement associant CLAFORAN et NETROMICINE est mis en route.

L'évolution favorable en 24 heures motive un retour au domicile avec un **traitement** par OROKEN et un rendez-vous de consultation urologique le 29 avril 1997.

Le **diagnostic retenu** en Réanimation est celui de **choc septique sur prostatite aiguë**.

II.3 - Deuxième hospitalisation du 29 Avril au 13 Juin 1997

Le 29 Avril 1997, Monsieur B. se rend à la consultation urologique de contrôle où un nouveau toucher rectal est réalisé.

Dans les heures qui suivent, Monsieur B. présente une hyperthermie à 39°C avec frissons, douleurs lombaires basses (sans signes urinaires).

Il signale de plus, l'apparition d'une toux sèche et modérée depuis 3 jours.

Ce tableau se complique dans la nuit d'un état de choc avec nouvelle intervention du SAMU qui trouve alors un patient avec une tension artérielle imprenable nécessitant un remplissage par ELOHES et ADRENALINE à la seringue électrique.

Cette thérapeutique permet la restauration d'une tension à 70/40 mmHg et d'un pouls à 90/min sinusal.

Monsieur B. est alors admis en réanimation, où l'**examen clinique** retrouve :

- un état neurologique normal avec conscience conservée,
- une hyperthermie à 41°C,
- une auscultation pulmonaire avec un discret foyer de crépitants basal droit ; la gazométrie réalisée sous oxygène (6 L/min) est normale.
- un examen abdomino-urologique révèle une prostate ferme et douloureuse au niveau du lobe droit.

L'échographie abdominale est normale ; l'échographie prostatique par voie endo-rectale montre une prostate discrètement hétérogène avec hypertrophie adénomateuse modérée (24 cm³) sans abcès ni calcification.

- absence de syndrome tumoral hématopoïétique,
- examen ORL normal.

Le bilan biologique montre :

- hyperleucocytose à 20 600/mm³ à prédominance neutrophile,
- hémoglobine à 18.3 g/dl,
- hématocrite à 53.3%,
- plaquettes à 197 000/mm³,
- CRP à 19 mg/l,
- hypoprotidémie à 32 g/l,
- créatininémie à 172 µmol/l,
- TP à 52 %.

Le diagnostic retenu en réanimation est celui de sepsis grave par décharge bactérienne d'origine prostatique probable.

Le traitement mis en route comprend :

- poursuite du remplissage,
- ADRENALINE à la seringue électrique,
- bi-antibiothérapie CIFLOX (ciprofloxacine) et NETROMICINE (nétilmicine),
- oxygénothérapie nasale.

L'évolution dans le service de réanimation est marquée par différents éléments :

- l'état hémodynamique s'améliore en 3 jours permettant un arrêt progressif du remplissage et de l'ADRENALINE,
- La NETROMICINE est aussi arrêtée à J3,
- Le CIPRALAN, momentanément interrompu est repris à J3 devant un accès d'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les bilans biologiques successifs montrent diverses anomalies résumées dans le tableau suivant :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Leucocytes/mm ³	20 600	22 300	13 700	5050	5950	5940
Neutrophiles/mm ³	17 800	19 891	11 905	4115	4896	4460
Hémoglobine (g/dl)	18,3	19,1	12,8	10,2	10,1	9,87
Hématocrite (%)	53,3	57,5	36,4	29,7	29,1	28,7
Créatinine sérique (μmol/l)	172	331	231	154	114	
Protidémie (g/l)	20	26	34	35	38	
TP (%)	39	39				71

NB : plaquettes normales

Le point évolutif le plus important de cette seconde hospitalisation est sans conteste **l'état respiratoire**.

En effet, le 3^{ème} jour est marqué par l'apparition d'un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral évoquant un aspect de pneumopathie bilatérale associé à une hypoxémie et ce malgré une oxygénothérapie au masque (8 L/min).

Cette dégradation brutale de l'état respiratoire fait tout d'abord suspecter une pneumopathie nosocomiale, et conduit à modifier l'antibiothérapie en associant : AMIKLIN (amikacine), FORTUM (ceftazidime) et VANCOCINE (vancomycine).

Ce tableau pulmonaire et l'apparition d'un souffle tubaire font réaliser une tomodensitométrie thoracique, confirmant la pneumopathie bilatérale.

Monsieur B. est toujours hypoxémique.

Biologiquement, il existe :

- une lymphopénie (<à 1000/mm³),
- l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent une gammopathie monoclonale à chaînes légères kappa,
- l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires est négative.

Le lavage broncho-alvéolaire effectué est négatif à l'examen direct mais l'examen en immunofluorescence met en évidence la présence de **PNEUMOCYSTIS CARINII**.

Le patient est alors transféré dans le service de Médecine Interne du CH. GUERET où, l'antibiothérapie est une nouvelle fois modifiée et remplacée par du BACTRIM IV et du SOLUMEDROL en raison de l'hypoxémie majeure.

Grâce à ce traitement, l'apyrexie est obtenue, de même que l'amélioration clinique et radiologique.

Le sevrage en oxygène se fait progressivement, les premières tentatives se soldant par un échec.

Le diagnostic de sortie est le suivant :

PNEUMOPATHIE HYPOXEMIANTE A PNEUMOCYSTIS CARINII.

Le jour de son transfert dans le service de Maladies Infectieuses du CHRU de LIMOGES, les différents examens à la recherche d'une immunodépression sont négatifs à savoir :

- sérologie VIH,
- dosage des antigènes P24 et P25,
- myélogramme,
- biopsie ostéo-médullaire à la recherche d'une hémopathie maligne.

Une érythrodermie fébrile au 6^{ème} jour du traitement par BACTRIM motive la diminution de la posologie d'un quart des doses initiales.

Au cours de son hospitalisation dans le service de Maladies Infectieuses, l'état clinique et paraclinique de Monsieur B. s'améliorant progressivement, permet le relais du BACTRIM intra-veineux en BACTRIM FORTE par voie orale à la dose de 1 comprimé par jour.

Ce traitement sera arrêté quelques jours plus tard devant la survenue d'une nouvelle intolérance cutanée (érythrodermie et prurit) et d'une pancréatite biologique (amylasémie à 3 fois la normale, lipasémie à 4 fois la normale).
Le relais sera effectué par des aérosols de PENTACARINAT (iséthionate de pentamidine).

Le 13 Juin 1997, jour de sa sortie, le bilan d'immunodépression est toujours négatif et ce malgré la diversité des examens biologiques et complémentaires réalisés, à savoir :

La biologie :

- bilan normal en dehors d'une albuminémie un peu basse (27 g/l) mais avec une pré-albumine normale.
- dosage du complément : normal.

L'immunologie :

- l'immunoélectrophorèse confirme la présence d'un pic monoclonal d'IgG à chaînes légères kappa.
- le dosage pondéral des autres immunoglobulines : normal.
- un immunophénotypage est réalisé devant une diminution des lymphocytes (500 à 800/mm³) et conclut à une lymphopénie pouvant être en rapport avec l'âge.
- le dosage des CD4 est à 326/mm³.

Une biopsie ostéo-médullaire est normale.

Le statut sérologique :

- sérologie VIH négative.
- PCR ARN VIH plasmatique négative.
- sérologies hépatites B et C négatives.
- sérologies EBV, CMV, PARVOVIRUS B19 témoignent d'infections anciennes.

Les marqueurs tumoraux : ACE, CA 19-9, HCG plasmatique, NSE, CYFRA 21-1, PSA sont normaux.

L'imagerie :

- échographie abdominale : splénomégalie non significative (130 mm).
- radiographies du squelette à la recherche d'un plasmocytome sont sans anomalies.
- scintigraphie osseuse normale.
- échographie thyroïdienne normale.
- tomodensitométrie thoraco-abdominale : le parenchyme pulmonaire est indemne de lésions suspectes ; il en est de même pour les organes intra-abdominaux.

NB : un ganglion dans la loge de BARETY est considéré comme réactionnel à la pneumocystose.

- une fibroscopie oeso-gastro-duodénale et une colonoscopie sont réalisées devant l'existence d'un méléna (ayant nécessité la transfusion de 2 culots globulaires). La fibroscopie retrouve un petit ulcère du bulbe avec biopsies normales ; la colonoscopie quant à elle est normale.

Un bilan ORL est normal.

Un bilan urologique est normal (TR, PSA, échographie rénale et prostatique).

Au terme de cette longue hospitalisation, la négativité du bilan fait poser le **diagnostic final** de : PNEUMOCYSTOSE chez un patient VIH négatif et à ce jour immunocompétent.

Cette pneumocystose a par ailleurs bien répondu au traitement.

Le traitement de sortie comporte :

- CYTOTEC (misoprostol) : 1/jour.
- CIPRALAN (cibenzoline) : 1 matin et soir.
- PENTACARINAT (iséthionate de pentamidine) : 1 aérosol mensuel.

Il est également décidé de suivre régulièrement Monsieur B. afin de dépister tout éventuel problème hématologique ou néoplasique sous-jacent.

De Juillet à décembre 1997

Monsieur B. bénéficiera d'un aérosol mensuel de PENTACARINAT en hospitalisation de jour à l'hôpital de GUERET ou au CHRU de LIMOGES.

Durant cette période, il ne présente pas d'autre malaise et les bilans biologiques sont normaux en dehors de la gammopathie monoclonale à chaînes légères kappa.

Seul existe un prurit exacerbé à l'eau associé à une sécheresse buccale et une splénomégalie stable échographiquement. Le prurit régressera progressivement sur deux mois.

Les examens effectués à la recherche d'une hémopathie resteront négatifs.

Un bilan d'autoimmunité est effectué (facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-mitochondries, facteur rhumatoïde, anticorps anti SSA et SSB, recherche de cryoglobuline) et s'avère négatif.

Une nouvelle biopsie ostéo-médullaire est également normale.

Le patient ne présente aucun problème jusqu'en Juin 1998, date d'une nouvelle hospitalisation.

II.4 - Troisième hospitalisation : Juin 1998

Le 13 Juin 1998, Monsieur B. est de nouveau hospitalisé dans le service de Médecine Interne de GUERET pour malaise avec sueurs, troubles visuels et troubles de l'équilibre, sans hypotension.

Le bilan biologique initial est strictement normal.

Une surveillance clinique est effectuée jusqu'au 20 Juin 1998 où Monsieur B. bénéficie d'une permission de week-end, qu'il passe à son domicile.

C'est alors qu'il présente un nouveau malaise avec brève perte de connaissance.

Le SAMU intervient et à la prise en charge trouve un patient conscient, angoissé avec frissons, la tension est imprenable, le pouls est à 80/min et il se plaint d'une oppression thoracique.

L'examen clinique pulmonaire et abdominal est normal.

L'électrocardiogramme est sans anomalie (pas de signe ischémique, pas de trouble du rythme, ni trouble de la conduction).

Le traitement sur place associe un remplissage par RINGER LACTATE et ELOHES, et drogues vaso-actives DOBUTREX et DOPAMINE.

Ce traitement permet la restauration rapide d'une tension artérielle systolique variant entre 85 et 100 mmHg.

La prise en charge se poursuit dans le service de Réanimation où l'évolution clinique sera progressivement favorable.

Le bilan biologique réalisé retrouve :

- hémoglobine à 15.9 g/dl,
- hématocrite à 47.9%,
- plaquettes à 186 000/mm³
- hyperleucocytose modérée qui reviendra à la normale en 2 jours,
- enzymes cardiaques normaux,
- ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguines normaux,
- bilan hépatique normal,
- hypoprotidémie à 25g/l qui remontera à J4 à 46 g/l puis à 52 g/l à J5,
- TP spontané à 50% remontant à 80% à J5,

Le bilan infectieux (ECBU et hémocultures) est négatif.

Le holter ECG est normal et le holter tensionnel montre quelques épisodes d'hypotension artérielle nocturnes.

L'échographie cardiaque trans-thoracique est normale

A J4 :

Monsieur B. est transféré de Réanimation en Cardiologie afin de poursuivre le bilan étiologique de ce malaise :

- nouveau holter tensionnel normal.
- dosage des catécholamines urinaires normal.
- protéinurie des 24 heures négative,
- cycles glycémique et insulinémique normaux,
- recherche de porphyrine urinaire négative,

Durant l'hospitalisation en Cardiologie la tension artérielle demeure stable à 110/70 mmHg.

A J10 :

Monsieur B. est transféré dans le service de Médecine Interne de l'hôpital de GUERET devant la négativité du bilan cardiologique.

Après avoir pris contact auprès du service de PHARMACOVIGILANCE (cf annexe n° 1) du CHRU de LIMOGES, il est décidé de remplacer le CIPRALAN (cibenzoline) par du SERECOR (hydroquinidine).

En effet, malgré une posologie adaptée et une fonction rénale normale, la responsabilité du CIPRALAN ne peut être totalement exclue.

Au terme de cette nouvelle hospitalisation, il n'existe toujours aucune cause d'immunodépression pouvant expliquer la pneumocystose .

L'étiologie la plus vraisemblable des malaises semble être iatrogène (CIPRALAN).

Entre Juin 1998 et Décembre 1998, devant l'inefficacité du SERECOR, un traitement par DIGOXINE (digoxine), CORDARONE (amiodarone), et PREVISCAN (fluindione) est instauré.

II.5 - Quatrième hospitalisation : Décembre 1998

Le 7 Décembre 1998, la veille d'une hospitalisation de jour programmée, Monsieur B. est pris en charge par le SAMU pour un nouveau malaise à son domicile.

Il est conscient : GLASGOW à 15 (cf annexe n° 2), a très froid, le pouls est à 55/min, la tension artérielle systolique est à 85 mmHg. Le reste de l'examen clinique est normal, de même que l'électrocardiogramme.

Un remplissage par macromolécules est instauré, permettant une amélioration de l'état hémodynamique du patient (TAS : 120 mmHg, pouls à 65/min).

Le patient se plaint d'une soif intense.

Le patient est hospitalisé aux soins intensifs de Cardiologie du CH. GUERET, où les examens cliniques successifs resteront normaux.

Le bilan biologique montre :

- une insuffisance rénale fonctionnelle,
- persistance de la polyglobulie avec taux d'hémoglobine à 18.1 g/dl, hématocrite à 54%. Elle se corrigera en quelques jours.
- hypoprotidémie à 36 g/l et hypoalbuminémie à 23.7 g/l.

Monsieur B. subit d'autres examens biologiques afin d'expliquer sa symptomatologie récurrente :

- bilan immunologique normal,
- bilan thyroïdien normal pour un patient traité par CORDARONE (T4L modérément élevée et T3 modérément abaissée),
- dosages de la vitamine B12, des folates, de l'érythropoïétine normaux,
- biopsie ostéo-médullaire normale avec recherche d'amylose négative,
- une insuffisance surrénalienne est éliminée (dosages hormonaux et tomodensitométrie surrénalienne normaux).

Au cours de cette hospitalisation, le patient présente un **malaise de type syncopal**.

Une exploration électrophysiologique du faisceau de HIS met en évidence un **bloc de conduction infra-hissien**, pouvant expliquer ce malaise et motivant l'implantation d'un stimulateur cardiaque (double chambre).

Au terme de cette hospitalisation, **le trouble conducteur** est retenu comme étant responsable des différents malaises présentés jusque là par le patient. La cause de la pneumocystose n'est toujours pas élucidée.

II.6 - Cinquième hospitalisation : Février 1999

Le 21 Février 1999, Monsieur B. est hospitalisé au CH. GUERET devant l'apparition brutale de vomissements avec douleurs épigastriques et asthénie intense.

Ces signes sont suivis d'un malaise avec hypotension artérielle (TAS à 70 mmHg) et conscience normale.

L'examen clinique retrouve un œdème péri-orbitaire bilatéral spontanément régressif en 24 heures. Il n'existe pas de prise de poids.

Un remplissage macromoléculaire est effectué (HESTERIL).

L'évolution clinique est marquée par l'apparition d'une polyurie (4 litres/jour) dans les deux jours suivant la crise.

Le bilan biologique montre les anomalies désormais habituelles à savoir :

- hématocrite à 55.3 % ,
- hémoglobine à 18.8 g/dl,
- hypoprotidémie à 45 g/l,
- insuffisance rénale sans hématurie ni protéinurie,
- persistance du pic monoclonal d' IgG kappa.

Le dossier clinique est alors présenté aux internistes du CHRU de LIMOGES qui évoquent alors le diagnostic de : **SYNDROME D'HYPERPERMEABILITE CAPILLAIRE IDIOPATHIQUE.**

Ce diagnostic est confirmé par le Docteur AMOURA (dernier médecin ayant publié des articles en français sur ce syndrome et colligeant les différents cas en France) à l'hôpital de LA PITIE SALPETRIERE (PARIS) où le patient sera admis en Mars 1999.

Un traitement préventif du SHCI est alors discuté. Ce traitement qui a montré une certaine efficacité repose sur l'association de :

- terbutaline (BRICANYL) : 5 mg x 4 par jour,
- théophylline (EUPHYLLINE) : 300 mg x 2 par jour.

Compte-tenu d'une contre-indication relative liée aux accès d'arythmie complète par fibrillation auriculaire, on instaurera du TORENTAL (pentoxifylline) 400 mg x 3 par jour (du fait de son activité anti-cytokines).

Le diagnostic étant posé, on remet au patient une carte mentionnant sa pathologie, les coordonnées du Centre Hospitalier et le nom du médecin le suivant, ainsi que les grandes lignes de la conduite à tenir lors de la prise en charge (cf annexe n° 3).

II.7 - Sixième hospitalisation du 4 au 8 Mai 1999

Monsieur B. est hospitalisé devant l'apparition de signes prémonitoires, désormais bien connus et évocateurs d'un accès de SHCI à savoir :

- soif intense,
- nausées,
- douleurs diffuses,
- œdème palpébral débutant.

Devant ce tableau, un traitement par gammaglobulines intra-veineuses est entrepris à la dose de 1g/kg/jour (SANDOGLOBULINE) sur 1 jour, parfaitement tolérées sur le plan hémodynamique et biologique.

Quatre jours après son admission dans le service, Monsieur B. regagne son domicile, son état clinique et son état hémodynamique étant stables.

Le bilan biologique est normalisé, **seul persiste le pic d'IgG kappa.**

Il semblerait donc, que la reconnaissance par le patient des signes prémonitoires de l'accès et le traitement par gammaglobulines aient permis d'éviter la phase aiguë du SHCI.

II.8 - Septième hospitalisation du 27 au 29 Juillet 1999

Le 27 Juillet 1999, Monsieur B. se présente spontanément au service des Urgences de GUERET en raison de la réapparition de signes précurseurs du syndrome à savoir :

- soif intense,
- troubles du sommeil, avec état d'excitation inhabituel,
- œdème palpébral.

A son admission, la tension artérielle était à 100/60 mmHg.

Son traitement associe :

- TORENTAL 400 : 1 cp x 3 / jour,
- HEMIGOXINE : 1 cp le matin,
- CORDARONE : 1 cp le matin 5 jours/7,
- PREVISCAN : ¼ cp les jours pairs, ½ cp les jours impairs.

Le bilan biologique révèle :

- des globules blancs normaux,
- un taux d'hémoglobine à 17.1 g/dl,
- une hématocrite à 51%,
- absence d'insuffisance rénale.

Un traitement par 60g de SANDOGLOBULINE par voie intraveineuse est réalisé.

Le lendemain du traitement on observe une régression totale de la symptomatologie et Monsieur B. quitte le service 48 heures après son admission.

II.9 - Huitième hospitalisation du 26 au 28 Décembre 1999

Le 26 Décembre 1999, Monsieur B. est adressé aux Urgences de GUERET par le médecin de garde pour malaise sans perte de connaissance.

Depuis 48 heures, il se sentait très asthénique avec une soif intense.

A sa prise en charge aux Urgences, le patient est conscient, la tension est à 100/80 mmHg, le pouls à 69/min.

Il existe sur le plan clinique, de volumineux oedèmes de la face plus marqués en palpébral.

Devant les signes désormais classiques précurseurs d'un accès du SHCI, le patient se voit administrer un traitement par TEGELINE à la dose de 60g (gammaglobulines), parfaitement bien toléré.

Monsieur B. regagne son domicile 48 heures après son admission devant la régression totale de la symptomatologie clinique.

Le bilan biologique réalisé est strictement normal.

Son traitement de sortie est identique à celui de la précédente hospitalisation.

NB : une consultation cardiologique en externe confirme le bon fonctionnement du pace-maker.

II.10 - Neuvième hospitalisation du 18 au 19 Avril 2000

Le 17 Avril 2000, Monsieur B. présente une soif intense, une asthénie, une anorexie et des oedèmes péri-orbitaires.

Le 18 Avril 2000, il est hospitalisé, le tableau clinique classique se manifestant.

A son admission, la tension artérielle est à 140/80 mmHg, le pouls est à 65/min, le poids à 62 Kg (poids habituel).

Cliniquement, les oedèmes péri-orbitaires prédominent à gauche. Il n'existe pas de syndrome tumoral hématopoïétique. L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité.

Le bilan biologique effectué le 18 Avril est normal en dehors d'une légère élévation de l'hémoglobine (16.2 g/dl) et de l'hématocrite (48.6%).

Une fois de plus, Monsieur B. bénéficie d'un traitement par TEGELINE à la posologie de 60g, et regagne son domicile dès le lendemain devant la normalisation biologique (16.2 g/dl pour l'hémoglobine ; 41.2% pour l'hématocrite) et surtout l'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle. Les oedèmes périorbitaires avaient quant à eux totalement régressés.

II.11 - Dixième hospitalisation du 10 au 15 Janvier 2001

Le 10 Janvier 2001, Monsieur B. est hospitalisé en urgence dans le service de Médecine Interne de l'hôpital de GUERET en raison de l'apparition depuis 48 heures :

- d'une soif intense,
- d'oedèmes palpébraux bilatéraux,
- d'une pâleur cutanéomuqueuse,
- d'une hypotension artérielle.

Le bilan biologique montre :

- hémoglobine à 18.5 g/dl,
- hématocrite à 56.9%,
- hyperleucocytose à 17 200 GB/mm³,
- taux de plaquettes normal,
- une minime insuffisance rénale avec une créatinine à 144 µmol/l,
- un pic en gammaglobulines à 17 g/l.

Comme précédemment, un traitement par perfusion de TEGELINE à la dose de 60g en intra-veineux est débuté mais 30 minutes après le début de la perfusion, le patient présente un choc hypovolémique (tension imprenable, sueurs profuses, vomissements puis hoquet, conscience conservée).

Ce choc répondra bien au traitement par EPHEDRINE et remplissage par ELOHES avec retour à une TAS aux alentours de 100 mmHg. Pour une surveillance continue, le patient est transféré aux soins intensifs de Cardiologie.

Le traitement par TEGELINE est effectué, bien toléré entraînant même une amélioration hémodynamique.

Monsieur B. retourne alors dans le service de Médecine Interne où le bilan biologique se normalisera.

Le 15 Janvier 2001, Monsieur B. regagne son domicile avec son traitement habituel associant HEMIGOXINE, TORENTAL, CORDARONE, PREVISCAN et DOGMATIL 50.

A noter qu'au cours de cette prise en charge, la survenue d'un choc hypovolémique pendant la perfusion est un phénomène nouveau qui nous est apparu comme inquiétant.

II. 12 - Onzième hospitalisation du 24 Juillet au 3 Août 2001

Le 24 Juillet, Monsieur B est pris en charge par le SAMU pour les mêmes signes cliniques précurseurs du SHCI, et conduit directement dans le service de Réanimation à l'hôpital de GUERET.

Le traitement par TEGELINE à la dose de 60g IV est débuté rapidement devant le tableau clinique associant :

- état de choc avec tension artérielle à 52/16 mmHg, pouls à 63/min,
- examen neurologique normal : GLASGOW à 14,
- tachypnée à 22/min, auscultation pulmonaire libre et symétrique,
- examen abdominal normal.

L'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire sont normaux.

Le bilan biologique révèle :

- élévation de l'hémoglobine à 20.5 g/dl, de l'hématocrite à 59.3%, une hyperleucocytose à 25 700 GB/mm³,
- élévation de la créatininémie à 145 µmol/l,
- protidémie normale,
- calcémie normale,
- natrémie normale,
- hyperkaliémie à 5.4 mmol/l,
- hyperglycémie à 7.9 mmol/l,
- CRP à 14 mg/l,
- TP à 16% sous ½ PREVISCAN/jour,
- TCA à 60 s,
- digoxinémie dans la zone thérapeutique.

Le diagnostic retenu est donc celui d'un **nouvel accès du SHCI**.

Après contact téléphonique avec le service de Médecine Interne de LA PITIE SALPETRIERE la **conduite thérapeutique** est la suivante :

- poursuite de la TEGELINE selon le protocole habituel,
- SOLUMEDROL IVD 100 mg/jour pendant 3 jours puis diminution progressive,
- expansion volémique par ELOHES à moduler en fonction de la pression artérielle moyenne et de la pression veineuse centrale.
- ADRENALINE à petites doses si besoin,
- perfusion de base G10% 1 litre par jour avec électrolytes et vitaminothérapie,
- poursuite du traitement habituel : CORDARONE 1/j, HEMIGOXINE 1/j, arrêt du PREVISCAN et relais par FRAXIPARINE 0.3 ml/j.

L'évolution en Réanimation est émaillée de plusieurs évènements :

- J1 : recrudescence des oedèmes de la face, malgré le traitement par gammaglobulines. De ce fait une nouvelle dose de 60 g de TEGELINE est administrée,
- J4 : œdème aigu du poumon par retour du volume extravasé vers le secteur vasculaire, rapidement résolutif sous diurétiques et baisse des apports sodés,
- J5 : - thrombopénie à 98600/mm³ motivant l'arrêt de la FRAXIPARINE,
 - élévation de la CRP à 95 mg/l ;
 - la radiographie pulmonaire montre un petit épanchement pleural basal droit et une légère atélectasie basale gauche. Introduction d'une antibiothérapie par amoxicilline à la dose de 3g/jour, malgré l'apyrexie,
- J7 : la CRP revient à 62 mg/l puis passera à 32 mg/l.

Sur le plan rénal, il existe une oligurie à 400cc/jour durant les 24 premières heures avec une insuffisance rénale fonctionnelle, qui régressera progressivement à J8.

Sur le plan digestif : présence de nausées maîtrisées par le PRIMPERAN IV et résolutive à distance de l'arrêt du traitement par TEGELINE.

Le 31 Juillet (J8), le patient quitte le service de Réanimation pour le service de Médecine Interne avec pour traitement :

- CLAMOXYL : 1g x 3 par jour,
- CORDARONE : 1 par jour,
- HEMIGOXINE : 1 par jour,
- PREVISCAN : 1/4 par jour.

L'évolution sera favorable avec régression complète des symptômes cliniques et correction du bilan biologique.

Même si cette hospitalisation se termine de manière identique aux précédentes, avec normalisation complète du tableau clinique et biologique, elle présente cependant **quelques particularités** :

- le bref délai entre les signes prémonitoires et l'installation des troubles hémodynamiques,
- la nécessité de maintenir l'ADRENALINE durant toute la durée du traitement par TEGELINE afin de corriger les troubles hémodynamiques,
- l'amélioration clinique après le traitement par TEGELINE a été moins spectaculaire que précédemment puisqu'il a fallu une seconde administration du produit devant la survenue de nouveaux oedèmes de la face,
- apparition pour la 1^{ère} fois d'un épisode d'œdème aigu du poumon survenu à distance du remplissage,
- par ailleurs, l'hospitalisation a été beaucoup plus longue que lors des 4 derniers accès (11 jours contre 48 heures en moyenne).

Jusqu'en Octobre, Monsieur B. ne présentera plus de problèmes particuliers.

II.13 - Douzième et dernière hospitalisation : les 7 et 8 Octobre 2001

Le 7 Octobre 2001, Monsieur B. est victime d'un nouveau malaise sans perte de connaissance à son domicile.

Le médecin trouve un patient conscient, en sueurs, avec une tension à 110/60 mmHg et un pouls à 80/min.

A son arrivée aux urgences, **le tableau se complète** avec l'apparition :

- de frissons,
- de sensations de malaise général,
- soif intense,
- oedèmes des paupières,
- nausées, vomissements,
- tension 120/80 mmHg, pouls régulier à 88/min, patient apyrétique.

L' électrocardiogramme trouve un rythme électroentrainé.

Le bilan biologique montre un taux d' hémoglobine à 19.4 g/dl, une hématokrite à 57% et un TP à 13%.

Devant ce nouvel accès, le patient est adressé aux Soins Intensifs de Cardiologie où le traitement par TEGELINE est débuté selon le protocole habituel.

Au cours de la nuit, Monsieur B. aura des hypotensions importantes jusqu'à 50 mmHg de systolique, qui ne répondront pas au traitement vasoconstricteur (ADRENALINE), ni au remplissage par macromolécules (ELOHES) et conduiront au décès du patient le 8 Octobre 2001.

III - REVUE DE LA LITTERATURE

III.1 - Définition

Le SHCI est une pathologie de description récente puisqu'elle l'a été pour la 1^{ère} fois par CLARKSON²⁵ en 1960 aux Etats-Unis, le 1^{er} cas français étant relaté LARCAN⁵⁶ en 1969.

Cette pathologie rare (entre 50 et 60 cas mondiaux selon les auteurs) associe un tableau clinique (choc hypovolémique, syndrome oedémateux) faisant suite à une phase prodromique et des modifications biologiques particulières (hémococoncentration, hypoprotidémie et gammopathie monoclonale) dont nous allons prendre connaissance au cours de cette revue de la littérature.

III.2 - Epidémiologie

III.2.1 - 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.

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

III.2.2 - Sex-ratio

Il est proche de 1^{6,27} (très légère prédominance masculine).

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

III.3.3 - Age de survenue

L'âge moyen de survenue du SHCI est de 42 ans^{5,7}.

Les cas extrêmes vont de 9³⁷ à 69 ans^{64,65}.

Pour le cas le plus jeune, il s'agissait d'une fillette métisse qui en reprenant l'histoire clinique, a présenté le 1^{er} accès de sa maladie à l'âge de 3 ans. Elle a eu 5 accès entre l'âge de 3 et 9 ans (il faut toutefois signaler que l'hypoprotidémie n'est pas mentionnée dans cette observation).

Chez l'homme, la répartition des cas est plus nette entre 30 et 50 ans alors que chez la femme, la répartition selon les différentes tranches d'âge semble être plus homogène.

Notre patient avait 61 ans lors de la 1^{ère} manifestation du SHCI et 63 ans lors du diagnostic. Dans ce laps de temps, il aura présenté 5 accès.

III.3 - Clinique

III.3.1 - Phase prodromique

La très 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 :

III.3.1.1 - Des signes généraux

- prise de poids, sensation de gonflement,
- asthénie d'intensité variable^{10,29,41,42,49,50,51,55,56,60,65,75,90}
- sueurs plus ou moins abondantes^{26,29,47,50,60,64,80,85}
- polydipsie^{23,26}
- oligurie²³
- sensation de malaise^{23,26,27,47,85}
- lipothymie,
- céphalées⁵⁶

III.3.1.2 - Des signes digestifs

- douleurs abdominales^{10,11,27,36,38,41,42,48,64,65}
- épigastralgies^{50,60}
- nausées, vomissements^{11,25,27,38,47,51,63,69,90}
- météorisme,
- troubles du transit à type de diarrhée ou constipation^{15,48,63,69}.

III.3.1.3 - Des signes O.R.L.

- rauçité de la voix²⁵,
- dysphonie,
- tableau d'infection des voies aériennes supérieures^{15,28,41,42,44,48,87}
associant une congestion nasale ou rhinorrhée, une congestion lacrymale et une fièvre modérée.

III.3.1.4 - Des signes neuropsychiques

- vertiges⁸⁷
- désorientation temporo-spatiale,
- obnubilation¹⁵
- modification de l'humeur à type d'irritabilité¹⁰
- angoisse

III.3.1.5 - Des signes pulmonaires

- toux³⁸,
- dyspnée^{64,65,90}.

III.3.1.6 - Un syndrome grippal^{44,49,56,70,75}

- myalgies,
- arthralgies,
- asthénie,
- fièvre.

Concernant notre patient, les signes prodromiques étaient :

- soif,
- œdème palpébral,
- asthénie,
- sueurs,
- nausées et/ou vomissements,
- irritabilité.

III.3.2 - Phase d'état

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

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.

III.3.2.1 - Le collapsus^{7,10,25,42,56}

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.

Notre patient présentait une tension imprenable ou au mieux inférieure ou égale à 100 mmHg de systolique. Le pouls était en général filant. Il a présenté une fois une oppression thoracique sans signes électriques.

III.3.2.2 - Le syndrome oedémateux

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 face⁶¹ jusqu'à un état d'anasarque²⁹ avec toutes les phases intermédiaires possibles.

Ces oedèmes peuvent entraîner des myalgies et se compliquer de rhabdomyolyse²⁷ ou de syndrome des loges⁶³.

Notre patient présentait quant à lui un syndrome oedémateux prédominant à la face et surtout en palpébral.

III.3.2.3 - Etat de conscience

Il est dans la très grande majorité des cas conservé^{5,6,20,87} (sauf dans un cas où le patient est confus)¹⁵.

Au cours des accès, Monsieur B. avait une conscience conservée en dehors d'un épisode de perte de connaissance brève.

III.3.2.4 - Examen pulmonaire

Cliniquement et radiologiquement, il témoigne de l'intégrité pulmonaire lors de l'accès^{5,27,87}. Néanmoins, des oedèmes pulmonaires sont décrits secondairement par réintégration du volume extravasé et par surcharge en liquides perfusés lors de la réanimation^{25,29,42,47}.

Cet œdème pulmonaire peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë¹⁶. La normalité de l'état de conscience et de l'examen pulmonaire semble montrer une certaine sélectivité du trouble de la perméabilité capillaire épargnant ainsi le cerveau et les poumons.

Concernant notre patient, en dehors des manifestations dues à sa pneumocystose (toux, crépitations, souffle tubaire, syndrome alvéolo-interstitiel) , il n'a présenté qu'un épisode d'œdème aigu du poumon lors de l'avant-dernière hospitalisation, rapidement régressif sous diurétiques.

III.3.3 - Phase de résolution

Elle correspond à la réintégration du volume liquidien extravasé dans le secteur intra-vasculaire. 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 fatal¹⁶.

En fin de crise, on assiste en général à une polyurie⁵.

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

Pour Monsieur B. on retrouve une polyurie en fin de crise.

Une seule fois il a présenté un œdème aigu du poumon, suite au retour du volume extravasé (avant-dernière hospitalisation), et ce malgré une expansion volémique adaptée à la pression veineuse centrale ; celui-ci a rapidement été contrôlé par le traitement diurétique.

III.3.4 - Les complications

III.3.4.1 - Cardiaques

Les principales complications cardiaques rencontrées⁵ sont :

- myocardite par infiltration oedémateuse 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 décrits¹⁰.

Les lésions retrouvées lors d'autopsies sont :

- épanchement péricardique,
- myocardite,
- insuffisance cardiaque congestive.

Notre patient aux antécédents d'arythmie complète par fibrillation auriculaire, a présenté des troubles de la conduction à savoir un bloc infra-hissien nécessitant la mise en place d'un pace-maker.

III.3.4.2 - 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 syndrome⁷. 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 aiguë ont été décrits¹⁶.

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 dû au régime de basse pression qui règne dans le tissu pulmonaire^{16,87}.

Les autopsies pratiquées montrent comme lésions pulmonaires :

- œdèmes pulmonaires,
- épanchements pleuraux,
- embolie pulmonaire massive,
- atélectasies pulmonaires bilatérales.

Monsieur B. a présenté une fois un épisode d'œdème aigu pulmonaire résolutif sous diurétiques.

A ce jour, il reste le seul cas décrit dans la littérature associant une pneumocystose sans immunodépression connue et un SHCI, sans qu'un lien de relation ne puisse avoir été établi entre les deux pathologies.

III.3.4.3 - Rénales

La manifestation rénale la plus fréquente est une insuffisance rénale fonctionnelle réversible (due à l' hypoperfusion par hypotension) avec oligo-anurie³.

Rarement, cette insuffisance rénale devient définitive par nécrose tubulaire aiguë en cas de rhabdomyolyse²⁷ 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.

Notre patient, en dehors d'une insuffisance rénale fonctionnelle per-critique, n'a pas présenté de complications rénales.

III.3.4.4 - Musculaires

La fuite plasmatique vers les tissus musculaires entraîne des myalgies. Si l'infiltration oedémateuse se poursuit, une rhabdomyolyse peut apparaître^{27,28}.

L'hyperpression régnant alors dans les compartiments musculaires peut aussi se manifester par de véritables syndromes des loges, pouvant nécessiter la réalisation de fasciotomie de décharge^{44,63}.

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

Biologiquement, on note une augmentation des CPK.

Notre patient, Monsieur B. n'a pas présenté de complications musculaires.

III.3.4.5 - 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^{5,7,10}.

AMOURA⁵ rapporte un cas d'accident ischémique cérébral pendant un accès, pouvant avoir été favorisé par l'état d'hyperviscosité sanguine.

CICARDI²³ a rapporté un cas d'œdème cérébral survenu pendant la phase résolutive.

Des épisodes de crises convulsives généralisées sont mentionnées par LÖFDAHL⁶⁰.

Notre patient n'a pas présenté de complications neurologiques.

III.3.4.6 - Hépatiques

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

Il peut s'installer un « foie de choc »⁵ 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 tomодensitométriques ne retrouvent pas d'anomalie.

Les autopsies ne mettent pas en évidence de lésions anatomiques.

Notre patient est indemne de toute complication hépatique.

III.3.5 - Evolution

L' évolution de la maladie est imprévisible tant dans la fréquence des crises que dans leur intensité et leur dénouement.

En effet, certains patients présenteront un accès unique^{27,44} et au contraire des patients présenteront un nombre relativement important de chocs (jusqu'à plus de 50)¹⁰.

La fréquence de ces accès, non prévisible, ne semble pas influencer sur l'intensité de ces derniers ; certains patients sont décédés dès le premier accès du SHCI, alors que d'autres sont toujours en vie malgré un nombre de chocs important.

Il faut néanmoins signaler la présence d'observations faisant état d'une certaine périodicité des accès : ATKINSON¹⁰, CAIN²⁰.

La mortalité de cette pathologie est d'environ 50% et le pronostic semble s'améliorer, probablement grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique des chocs, due à une meilleure approche diagnostique.

Il faut noter que la quasi totalité des décès survient au cours d'un accès et le plus souvent par défaillance multiviscérale (ce qui fut le cas de notre patient).

Dans deux cas, il est rapporté une évolution de patients vers un myélome multiple^{6,46}, tous deux décédés (dont un par fibrose pulmonaire après autogreffe de moelle).

La durée des accès varie de quelques heures à quelques jours (jusqu'à 14 jours⁴⁴ avec une moyenne de 24 à 48 heures).

Chez notre patient, aucune régularité des accès n'a été mise en évidence.

Il a été pris en charge à 12 reprises dont 4 fois avant le diagnostic et 8 fois à partir du diagnostic et ce sur une période de 4 ans ½.

Les 4 premiers épisodes apparaissent, rétrospectivement, comme évocateurs d'accès du SHCI, les 8 autres ont été diagnostiqués comme tels. On remarque que l'efficacité des gammaglobulines polyvalentes (constatée du 6^{ème} au 9^{ème} accès) s'est par la suite amoindrie lors des 10^{ème} et 11^{ème} accès, avec échec lors de la 12^{ème} et dernière hospitalisation.

Le décès de Monsieur B. est survenu lors d'un accès de SHCI comme dans la grande majorité des cas décrits.

Malgré le suivi dont a bénéficié notre patient, aucune cause à sa pneumocystose n'a été retrouvée, tout comme aucune évolution vers un myélome n'a été mise en évidence.

III.4 - Examens complémentaires

III.4.1 - Biologie

III.4.1.1 - 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 majeurs⁸⁰.

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

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

On note souvent une hyperleucocytose, généralement modérée, mais celle-ci peut parfois être très élevée jusqu'à 38 000/mm³⁶¹.

Cette hyperleucocytose est à nette prédominance de polynucléaires neutrophiles.

Notre patient a eu une hématocrite variant de 24.4% (lors de l'épisode de déglobulisation due à un ulcère gastrique au cours de la 2^{ème} hospitalisation) à 59.3%.
Le taux d'hémoglobine varie de 8.64 g/dl (ulcère) à 20.5 g/dl.
Le chiffre le plus élevé d'hyperleucocytose fut 25 700 GB/mm³.

III.4.1.2 - La protidémie

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

- une hypoprotidémie très modérée à 60 g/l, ou bien alors effondrée à 15 g/l¹¹. Elle se normalise entre les accès.
- une hypoalbuminémie de 35 g/l à 17 g/l.

Notre patient : l'hypoprotidémie la plus sévère fut à 20 g/l.
L'hypoalbuminémie la plus basse relevée était de 15.5 g/l.

III.4.1.3 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques

Ces examens mettent en évidence dans la très grande majorité des cas (85% des observations), une gammopathie monoclonale^{7,26}.

Cette gammopathie monoclonale est le plus souvent à immunoglobulines G (80% des cas).

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

NB : DOORENBOOS fait état d'une immunoglobuline mixte²⁷ (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.

NB : Cette gammopathie peut être absente au début de la symptomatologie et n'apparaître que secondairement⁴⁸.

Notre patient était porteur d'une gammopathie monoclonale IgG à chaîne légère kappa (dont le pic le plus haut a été mesuré à 25.9 g/l pour une normale allant de 5 à 10 g/l).

NB : LASSOUED⁵⁷ expose un cas avec hypogammaglobulinémie.

NOIROT⁷⁰ et JANIN-MANIFICAT⁴⁹ rapportent deux observations sans gammopathie monoclonale.

III.4.1.4 - Protéinurie

La protéinurie est négative⁶, à chaque fois qu'elle a été recherchée, de même que la protéinurie de BENCE-JONES.

Notre patient n'avait pas de protéinurie.

III.4.1.5 - 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^{37,56,61,65}.

Le taux de C3 et C4 peut être normal ou modérément diminué^{10,18,42,60,64,66}.

Ces dosages reviennent à la normale après l'accès.

Notre patient a eu un dosage de la fraction C3 du complément légèrement diminué à 0.56 (normale variant de 0.8 à 1.57).

III.4.1.6 - Bilan biologique standard^{6,7}

III.4.1.6.1 - *Le ionogramme sanguin*

- 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.

Notre patient a souvent présenté des chiffres d'urée et de créatinine sanguine en faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

III.4.1.6.2 - *Le bilan hépatique*

Les transaminases, les γ GT, la bilirubine et les phosphatases alcalines sont normales de même que l'haptoglobine.

Notre patient Monsieur B. a présenté une pancréatite biologique mais induite par le BACTRIM.

III.4.1.6.3 - *Le bilan lipidique* est sans particularité.

Notre patient a un bilan lipidique normal.

III.4.1.6.4 - *Le bilan de la coagulation* est normal.

NB : CLARKSON²⁵ rapporte un allongement du temps de Quick.

GUIDET⁴⁴ relève une augmentation du TCA à 55s (N : 32)

TQ à 18.3s (N :12)

Facteurs II, VII, X bas

Facteur V normal.

Les facteurs II, VII et I ont un PM normal de 100 000 Dalton. Le facteur V a un PM supérieur à 200 000 Dalton et ne traverse donc pas la membrane capillaire.

Notre patient a eu des TP abaissés jusqu'à 39% avec des signes d'insuffisance hépato-cellulaire.

III.4.1.6.5 - *Le bilan inflammatoire*

Il est normal : on ne trouve pas d'augmentation des $\alpha 1$ et des $\alpha 2$ globulines à l'électrophorèse des protéines sériques.
La vitesse de sédimentation est normale.

Notre patient avait un bilan normal en dehors d'une CRP à 95 mg/l lors de l'avant dernière hospitalisation.

III.4.1.7 - *Le bilan infectieux* est normal pendant les accès.

Chez notre patient, les ECBU, hémocultures et coprocultures n'ont jamais isolé de germes. Différentes sérologies sont restées négatives.

III.4.1.8 - *Le bilan d'allergie* n'est pas contributif.

Un seul patient avait des tests positifs au pollen, candidine, vaccin anti-streptococcique, avec un dosage des IgE totales normal⁵⁶.

Notre patient n'a pas eu de bilan d'allergie.

III.4.1.9 - *Le bilan carcinologique*

La recherche des marqueurs tumoraux est négative.

Notre patient a aussi un bilan négatif.

III.4.1.10 - *Le bilan hormonal*

Les dosages hormonaux répétés éliminent une endocrinopathie par leur normalité^{10,11,25,27,42,69,75,80}.

Notre patient avait des dosages hormonaux normaux (thyroïdien, surrénalien).

III.4.1.11 - Le bilan d'immunodépression

Il s'est toujours avéré négatif sauf chez un patient VIH positif⁴⁴. (statut sérologique connu antérieurement au diagnostic de SHCI).

Pour notre patient, atteint d'une pneumocystose, aucune cause d'immunodéficience n'est retrouvée malgré la répétition des investigations.

III.4.1.12 - Autres examens

Les enzymes musculaires sont normales en dehors des cas de rhabdomyolyse²⁷.

L'hémoglobinurie et la myoglobulinurie sont normales.

Notre patient ne présente aucune anomalie.

III.4.2 - Autres examens complémentaires

III.4.2.1 - Biopsie ostéo-médullaire/Myélogramme

Ils sont normaux dans l'immense majorité des cas sauf pour JACOX⁴⁸ qui retrouve une hyperplasie myéloïde avec 4.8% d'éosinophiles (normale entre 0 et 1%) et des lignées plasmatiques augmentées.

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

Notre patient a bénéficié de 3 biopsies ostéo-médullaires et 3 myélogrammes tous normaux.

III.4.2.2 - Examens anatomopathologiques

III.4.2.2.1 - *Biopsie musculaire*

Les anomalies mises en évidence sont :

- soit en relation avec l'infiltration oedémateuse des tissus musculaires lors d'un accès pouvant aller jusqu'à une nécrose ischémique,
- soit un épaissement de la membrane basale des capillaires musculaires (environ 15 fois la normale) pendant et après les accès⁶⁹,
- de nombreux corps multivésiculaires dans l'endothélium vasculaire des muscles chez un jeune homme de 28 ans⁵⁰.

Ces anomalies musculaires sont toutefois rares.

Notre patient, n'a pas eu de biopsie musculaire.

III.4.2.2.2 - *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 immunofluorescence⁷⁹.

Notre patient Monsieur B. n'en a pas eu.

III.4.2.2.3 - *Biopsie rectale*

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

Monsieur B. n'a pas eu de biopsie rectale, mais a bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires n'ayant pas retrouvée de lésions évocatrices d'amylose.

III.4.2.2.4 - La Ponction lombaire est normale.

Monsieur B. n'a pas eu de ponction lombaire.

III.4.2.2.5 - Ponction d'ascite

Réalisée par ABRAHAMOV¹, elle montre un liquide contenant 33 g de protéines par litre et une richesse en récepteurs à l'IL 2.

Monsieur B. n'a jamais eu d'ascite.

III.4.2.3 - Imagerie

III.4.2.3.1 - 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 oedème aigu du poumon peuvent apparaître.

Des images d'épanchements pleuraux sont également parfois visibles.

Notre patient, en dehors des images retrouvées lors de sa pneumocystose et lors de l'œdème aigu du poumon, présente des radiographies normales.

III.4.2.3.2 - L'échographie abdominale est sans particularité.

Il en est de même pour Monsieur B. en dehors d'une splénomégalie non significative.

III.4.2.4 - Electrocardiogramme

Celui-ci ne montre que des anomalies non spécifiques ou alors un aspect évoquant un cœur pulmonaire aigu¹⁰.

Monsieur B. en dehors de son arythmie complète par fibrillation auriculaire n' a jamais présenté d'anomalie significative.

III.4.2.5 - Electromyogramme

Il est normal pendant l'accès.

Monsieur B. n'a pas bénéficié de cet examen.

III.4.2.6 - Epreuve d'effort

En dehors d'un accès, ADOUE² décrit une augmentation du syndrome oedémateux chez un de ses patients par une épreuve d'effort.

LÖFDAHL⁶⁰ décrit, quant à lui, un cas où les accès surviennent après un effort physique.

III.4.2.7 - Capillaroscopie

RAUZY⁷⁹ a trouvé chez un de ses patients souffrant du SHCI des capillaires dystrophiques.

Monsieur B. n'a pas eu de capillaroscopie.

III.4.3 - Exploration, 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.

III.4.3.1 - Mesure du volume plasmatique^{10,13,25,42,47,50,56,60,90}

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

III.4.3.2 - Diffusion de l'albumine marquée^{10,13,25,42,47,50,54,60,90}

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 extra-vasculaire.

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)¹³. Selon ATKINSON¹⁰, le passage trans-capillaire de l'albumine vers le secteur extra-vasculaire est de 30 à 50%.

III.4.3.3 - L'index de MARKS^{5,42}

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^{41,42} 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.

III.4.3.4 - Le test de LANDIS isotopique^{13,54}

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 80 mmHg 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 (cf annexe n° 4).

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

On évalue ainsi l'indice de rétention^{13,42} : $(C - A) \times 100 / (B - A)$

- où :
- 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^{41,42}, 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 réalisées¹³.

III.4.3.5 - Exploration de la sélectivité capillaire

Deux auteurs : ATKINSON¹⁰ et MARASINI⁶⁶ 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 200 000 Dalton passent la paroi vasculaire et fuient donc dans le secteur extravasculaire pendant un choc.

III.4.3.6 - Etude des capillaires en microscopie électronique

JOHANSSON et LÖFDAHL⁵⁰ avaient émis l'hypothèse d'un élargissement des jonctions inter-cellulaires de l'endothélium vasculaire.

Celle-ci n'a jamais été confirmée lors d'études de capillaires en microscopie électronique^{48,79}.

Par contre, la formation de petites bulles cytoplasmiques à la surface luminale de l'endothélium a été visualisée.

III.5 - 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 :

Sur le plan clinique :

- malaises hypotensifs d'intensité variable,
- conscience conservée,
- syndrome oedémateux,
faisant suite le plus souvent à une phase prodromique à type de syndrome grippal.

Sur le plan biologique :

- hémococoncentration avec augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine,
- hypoprotidémie et hypoalbuminémie,
- présence d'une gammaglobuline monoclonale .

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 seul examen diagnostique est le test de LANDIS, mais sa réalisation pendant les crises est beaucoup trop complexe dans le contexte d'urgence.

III.6 - Diagnostics différentiels

Dans cette partie nous ne développerons que les principaux diagnostics différentiels.

III.6.1 - Choc anaphylactique^{34,76}

Le choc anaphylactique est la traduction allergique la plus grave dans le cadre de l'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 oedémateuse 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.

Physiopathologie :

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

- les médicaments en premier lieu (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés ...) 70% des cas.
- les piqûres 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 par dégranulation des médiateurs :

- histamine,
- leucotriènes,
- activation de la voie classique du complément (cf annexe n° 5).

Cette cascade d'évènements 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 :

- éviction des agents allergisants,
- libération des voies aériennes supérieures, oxygénation voire intubation,
- ADRENALINE intra-veineuse 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.

III.6.2 - Œdème angioneurotique^{58,68}

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, où le déficit en C1 INH est dû 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-cutané généralement localisé à la partie supérieure du corps (mains, avants-bras, bras, face). Cet œdème, qui peut néanmoins atteindre tous 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 (< 0.10 g/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).

III.6.3 - Insuffisance surrénale aiguë^{67,73}

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 extra-cellulaire : perte de poids, myalgies.

Pigmentation cutanée : celle-ci peut être pré-existante, mais alors accentuée lors de l'accès.

Le bilan biologique montre :

- ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie,
- ionogramme urinaire : hypernatrurèse, 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,
- trouble 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,

- éducation du patient et de la famille, remise d'une carte à porter en permanence par le malade où sont mentionnés : la pathologie dont est atteint le patient, son traitement, le nom de l'hôpital et des médecins qui le suivent.

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

- l'absence de syndrome oedémateux dans l'insuffisance surrénale aiguë,
- l'hyperprotidémie dans l'insuffisance surrénale aiguë,
- l'existence de facteurs favorisants connus (stress, infections...) dans l'insuffisance surrénale aiguë.

III.6.4 - Autres états de choc

Cliniquement, l'épisode de choc du SHCI peut simuler un autre choc hypovolémique⁴⁰, comme par exemple :

- **le choc hémorragique**⁸⁸, 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 (échocardiographie, 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.

III.6.5 - Syndrome d'oedèmes récidivants avec hyperéosinophilie ou Syndrome de GLEICH^{43,54}

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

- oedème généralisé,
- prurit, urticaire,
- hypotension artérielle,
- asthénie intense,
- fébricule,
- hyperleucocytose (parfois supérieure à 100 000/mm³), à prédominance éosinophile (pouvant être supérieure 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.

III.6.7 - Oedèmes cycliques idiopathiques⁵⁴

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 oedémateux évoluant par poussées avec oligurie et variation de poids.

Il s'y associe souvent une polydipsie, une asthénie, une hypotension orthostatique, des troubles neuro-psychiatriques, 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 sex-ratio est voisin de 1.

III.7 - Traitement

III.7.1 - Phase aiguë

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.

III.7.1.1 - Le remplissage vasculaire³⁰

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, NaCl 9/1000.

Il n'existe pas dans le SHCI de bénéfice à utiliser soit les colloïdes, soit les cristalloïdes⁸⁴.

III.7.1.2 - Les amines vaso-actives

- ADRENALINE.
- EPHEDRINE.
- DOBUTREX.
- DOPAMINE.

III.7.1.3 - D'autres traitements sont à envisager en urgence en fonction de la survenue de complications

- DIURETIQUES en cas d'oedème aigu du poumon.
- FASCIOTOMIE de décharge en cas de syndrome des loges⁴⁴.
- DIALYSE en cas d'insuffisance rénale.

III.7.1.4 - D'autres traitements ont été essayés en phase aiguë⁵

- LAGRUE⁵⁵ signale la régression des signes cliniques de sa patiente grâce à la perfusion intra-veineuse de GINKO 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.
- FELLOWS³⁵ rapporte l'efficacité à 5 reprises chez un même patient d'une perfusion intra-veineuse d'EPOPROSTENOL à la dose de 4 ng/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 neutrophiles⁷⁷.
- LES CORTICOSTEROIDES n'ont pas fait preuve de leur efficacité lorsqu'ils ont été employés^{6,10,25,60,65}.

Notre patient a bénéficié en phase aiguë d'une prise en charge adaptée avec mesures de réanimation.

III.7.2 - Traitement pendant la phase prodromique

Dans cette partie, nous relaterons l'expérience de notre patient.

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

L'originalité du traitement chez Monsieur B. a 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 (cf annexe n°6).

Le protocole était le suivant :

- perfusion IV,
- posologie de 1g/kg/j soit 60 g chez Monsieur B. sur 1 jour,
- débit de 60 ml/h pendant la 1^{ère} 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 oedémateux 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.

III.7.3 - Traitement prophylactique

III.7.3.1 - Education du patient

La prophylaxie passe par l'**éducation**⁶ du patient. Celui-ci doit avoir une bonne connaissance de sa pathologie. 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 (cf annexe n° 3).

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

Notre patient était porteur d'une carte.

III.7.3.2 - 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 infection⁶.

Néanmoins, plusieurs **traitements médicamenteux** ont été tentés :

- corticothérapie^{25,35,47,56,60,65}
- anti-inflammatoires non stéroïdiens⁶⁰
- anti-histaminiques H1^{10,20,25,28,51}
- danazol (DANATROL)^{33,35}
- antifibrinolytique : acide traxénamique (EXACYL)⁶⁰.

Tous se sont avérés inefficaces.

III.7.3.3 - Traitements chirurgicaux

Des traitements chirurgicaux ont été essayés lors des premières descriptions (hystérectomie, ovariectomie) sans effet²⁵.

III.7.3.4 - Echanges plasmatiques

Certains traitements ont fait preuve d'une efficacité relative ; c'est le cas des échanges plasmatiques pratiqués par EWAN³³ et qui ont entraîné une baisse transitoire du taux de la paraprotéine avec récurrence de la symptomatologie par la suite.

III.7.3.5 - Association terbutaline /théophylline

Une prophylaxie par association de terbutaline (BRICANYL) à la posologie de 5 mg x 4 /jour et théophylline à la dose de 300 mg x 2 /jour, semble avoir fait preuve d'une certaine efficacité.

C'est ce que constatent DRODER²⁹ ainsi que LÖFDAHL⁶⁰ et que confirme TAHIRKHELI⁸⁴.

L'utilisation de la terbutaline est fondée sur l'inhibition médiée, par la stimulation des récepteurs Béta 2, de l'hyperperméabilité capillaire induite par la bradykinine⁵.

Celle de la théophylline repose sur son action inhibitrice des phosphodiésterases.

Néanmoins, si ce traitement semble prometteur (en supposant qu'il ait une quelconque implication dans l'évolution des crises), il n'existe pas dans la littérature de bases physiopathologiques indiscutables permettant d'en faire le traitement prophylactique de référence.

L'efficacité du traitement médicamenteux est difficile à évaluer du fait de la grande variabilité des tableaux cliniques, de l'irrégularité des intervalles entre les crises et également de par le faible nombre de patients traités.

Il est donc difficile de savoir tout simplement si c'est le traitement prophylactique qui est efficace ou si l'amélioration est liée à l'évolution naturelle de la pathologie.

Ce traitement reste donc empirique.

Notre patient n'a pu bénéficier du traitement prophylactique associant théophylline et terbutaline du fait de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Un traitement par TORENTAL (pentoxifylline) a été instauré mais il n'a pas fait preuve d'une efficacité remarquable (répétition des crises sous traitement).

IV - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

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.

Plusieurs hypothèses ont été et sont à l'étude.

S'agit-il de modifications pariétales directes et/ou de substances vaso-actives ?

Il existe des analogies entre le SHCI apparemment primitif et ses équivalents appelés '**syndromes de fuite capillaire**' **secondairement observés** au décours :

- du traitement de certaines tumeurs par IL 2⁵⁴, interféron α et β , autres cytostatiques, G-CSF, GM-CSF^{19,21}
- d'intoxications au monoxyde de carbone¹⁹
- de lymphomes systémiques³² et cutanés,
- de maladies dermatologiques^{22,31,45,52,62,72,81}
- de pathologies infectieuses³⁴
- d'interventions chirurgicales^{36,82,85}.

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

IV.1 - Hypothèses physiopathologiques anciennes

CLARKSON²⁵ a démontré qu'un facteur plasmatique est responsable des accès.

En effet, l'injection chez un rat de plasma prélevé pendant un accès, entraîne une hypotension sévère chez l'animal, maximale 2 heures après l'injection, alors que l'injection de plasma prélevé en dehors d'accès est dépourvue d'effet.

IV.1.1- Rôle des hormones

Les hormones ont été suspectées comme responsables dès la première observation²⁵.

IV.1.1.1 - Hormones sexuelles

Le SHCI s'est manifesté chez une femme au cours des menstruations. Les oestrogènes et la progestérone ont alors été incriminées. 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^{5,25},
- la ménopause artificielle par hystérectomie et ovariectomie bilatérale ne modifie pas non plus l'évolution de la maladie^{5,25},
- les hommes sont autant concernés que les femmes avec un sex-ratio de 1^{5,6}.

IV.1.1.2 - Hormones surrénaliennes

La corticosurrénale : Le collapsus vasculaire peut faire suspecter une insuffisance surrénalienne aiguë. Les dosages des hormones surrénaliennes (cortisol, 17 OH stéroïdes) et test à l'ACTH sont normaux^{5,6,10,18,25}.

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^{5,18}.

IV.1.1.3 - Autres hormones

Les explorations thyroïdiennes, hypophysaires, pancréatiques sont normales^{5,6,18,87}.

Notre patient a eu des dosages hormonaux normaux.

IV.1.2 - Rôle des facteurs vaso-actifs

IV.1.2.1 - Histamine, prostaglandines

Des substances telles l'histamine, les prostaglandines, la prékallicréine, la kallicréine, la substance P, les protéases, ont un rôle dans la formation des oedèmes 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^{60,87} sauf dans un cas, où le taux d'histamine est très modérément élevé, et celui de prékallicréine faiblement diminué lors d'un choc¹⁰ sans que l'auteur n'établisse un lien entre les anomalies et le SHCI.

IV.1.2.2 - 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 vasculaire¹⁷.

RONDEAU⁸⁰ 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.

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

IV.1.2.3- Rôle du complément

Par analogie avec l'œdème angioneurotique, le C1 INH estérase a été dosé. Au cours du SHCI, ce dosage est toujours resté à un taux normal^{5,6}.

Il a été évoqué une activation de la voie classique du complément lors d'accès de SHCI (cf annexe n° 5).

MAESTRACCI⁶⁵ rapporte une observation où le CH50 est abaissé de même que le C1q, C3, C4, C5.

LÖFDAHL⁶⁰ retrouve un C3 et C4 diminués pendant l'accès et normaux en période intercritique.

Cette constatation est également faite par d'autres auteurs^{42,49,50,55,60,65,87}.

Néanmoins, PIETTE⁷⁵ pense que cette diminution pendant les épisodes de choc, ne peut être systématiquement interprétée comme traduisant un excès de consommation impliqué dans la pathogénie, mais pourrait correspondre à une simple extravasation des protéines du complément dont le poids moléculaire est inférieur à 200 000 Dalton.

Le rôle du complément n'a donc pas été retenu.

Notre patient a eu une fois un dosage de C3 un peu bas.

IV.1.3 - Rôle de l'interleukine 2

La description de syndrome d'hyperperméabilité capillaire secondaire à des traitements par IL 2 a suggéré qu'un dérèglement de la sécrétion de cytokines pourrait être à l'origine des accès⁵.

Le seul argument en faveur du rôle de l'IL 2 dans le SHCI est tiré du travail de CICARDI²³ révélant chez un patient pendant un accès de SHCI, l'augmentation du pourcentage de cellules mononuclées exprimant le récepteur de haute affinité pour l'IL 2.

D'autres dosages d'IL 2 réalisés lors d'accès de SHCI, se sont avérés normaux^{4,5,18}.

D'autre part, 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 IL 2) plaide contre l'hypothèse du rôle de l'IL 2.

Le rôle de l'IL 2 n'a donc pas été retenu.

IV.1.4 - Rôle de la protéine monoclonale

L'existence d'une gammopathie monoclonale dans 85% des cas de SHCI suggère que la paraprotéine (IgG à chaîne kappa dans la majorité des cas) pourrait avoir une implication directe dans la physiopathologie du SHCI⁵. C'est ce que plusieurs auteurs ont tenté de démontrer.

ATKINSON¹⁰ a injecté du sérum, du plasma et de l'immunoglobuline partiellement purifiée d'un patient avec un SHCI, à des cobayes et des lapins. Il n'a obtenu aucun résultat, que le sang soit prélevé en dehors ou pendant les accès.

ZHANG⁹³ a purifié les immunoglobulines monoclonales de 3 patients ayant un SHCI. Ils ont étudié l'interaction de ces immunoglobulines purifiées avec des cellules endothéliales humaines par technique ELISA et n'ont observé aucune liaison.

Cet auteur a étudié la cytotoxicité dépendant des anticorps en mettant en contact des neutrophiles avec des cellules endothéliales humaines marquées au chrome 51 en présence de l'immunoglobuline monoclonale. Cette expérience s'est révélée négative en montrant l'absence d'interaction directe de la paraprotéine avec les cellules endothéliales.

De plus, le fait que la paraprotéine persiste en dehors des accès, plaide contre le rôle direct de celle-ci dans le déclenchement des crises.

D'autre part, l'existence de véritables SHCI sans paraprotéine^{49,57,70} va également à l'encontre de la responsabilité directe de cette protéine monoclonale.

Pour le moment, la paraprotéine est donc seulement un critère diagnostique.

IV.2 - Hypothèses physiopathologiques plus récentes

IV.2.1 - L'interleukine 6 (IL 6)^{4,5,8,91} :

L'IL 6 est principalement synthétisée par les monocytes macrophages, les lymphocytes T et B, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et certaines cellules tumorales.

Elle est élevée dans tous les états inflammatoires aigus ou chroniques.

L'IL 6 possède plusieurs actions dont les principales sont :

- d'augmenter la synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B activés,
- d'induire la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques en présence d'IL 2,
- d'induire la synthèse d'ACTH en stimulant l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien,
- d'induire la synthèse de l'hormone de croissance,
- d'activer la synthèse des protéines hépatiques,
- d'induire la synthèse des protéines de l'inflammation de la phase aiguë,
- d'entraîner la différenciation des monocytes en macrophages,
- d'induire une fièvre, une asthénie et une anorexie si elle est administrée,
- d'entraîner une hyperleucocytose, un thrombocytose et une hypoalbuminémie,
- de stimuler les plasmocytes et l'hypergammaglobulinémie,
- d'entraîner une hyperactivation des ostéoclastes et conduire à un remodelage de l'os (myélome, maladie de PAGET...).

Une étude de 1997 par AMOURA⁴ a permis de doser pour 7 patients l'IL 6 pendant et en dehors d'accès de SHCI.

Les résultats sont les suivants :

	1	2	3	4	5	6	7
IL 6 en dehors des accès	42	40	91	162	ND	ND	ND
IL 6 pendant les accès	ND	ND	ND	155	290	196	151

ND: non dosé

Normale : IL 6 < à 10 pg/l

On remarque que l'IL 6 est élevée chez tous les patients pendant les accès de SHCI mais également en dehors des accès.

Ces résultats suggèrent selon l'auteur le rôle joué par l'IL 6 dans le SHCI.

Néanmoins, il faut nuancer ces résultats ; l'échantillon est de petite taille et le dosage pendant et en dehors des accès pour un même patient n'est fait que dans un cas.

IV.2.2 - Le rôle de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)^{1,4}

Le VEGF est un facteur de croissance spécifique des cellules endothéliales.

Il est principalement synthétisé par les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. Cette synthèse augmente lors des traumatismes pariétaux et lors de l'angiogénèse liée à la prolifération tumorale.

La synthèse du VEGF est aussi stimulée par l'hypoxie.

Le VEGF peut provoquer avec le facteur de croissance fibroblastique une extravasation des protéines plasmatiques et du fibrinogène. Il induit donc une augmentation rapide et réversible de la perméabilité capillaire.

La même étude de 1997 par AMOURA⁴ sur 7 patients a permis de doser le VEGF pendant et en dehors de l'accès.

Les résultats sont :

	1	2	3	4	5	6	7
VEGF hors de l'accès	145	114	40	113	ND	ND	ND
VEGF pendant l'accès	ND	ND	ND	2672	469	1749	1058

ND : non dosé

Normale : VEGF < 707 pg/ml

On remarque que les dosages en dehors des accès sont abaissés alors qu'ils sont nettement augmentés (3 cas/4) pendant les accès.

Ces résultats suggèrent le rôle du VEGF dans le SHCI. Mais comme pour l'IL 6, cette étude est critiquable pour les mêmes raisons (petit échantillon, dosage pendant et en dehors des accès pour un seul patient).

IV.2.3 - Rôle de l'apoptose⁹

L'apoptose est la mort cellulaire programmée.

Ce mécanisme qui est régulé par une famille gène Bcl 2, se déroule en 3 phases :

1) **Phase d'initiation** déclenchée par des signaux divers :

- oncogènes,
- toxiques,
- suppression de facteur de croissance.
- TNF

2) **Phase d'exécution** où la cellule change morphologiquement avec dégradation des membranes, diminution de volume, fragmentation de la chromatine, coupure d'ADN, présence de corps apoptotiques (microvésicules ayant été visualisées par JOHANSSON et LÖFDAHL⁵⁰ dans un cas de SHCI).

3) **Phase d'élimination** où la cellule est phagocytée par les cellules voisines.

Dans un article récent, selon ASSALY⁹, 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 du SHCI. Il a été constaté une apoptose importante de ces cellules peu après leur exposition.

Ceci résulterait de deux mécanismes :

- **augmentation du ratio Bax/Bcl 2 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.

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.

Au terme de cette revue des hypothèses physiopathologiques, il est important d'insister sur la nécessité de pouvoir collecter un plus grand nombre d'observations de SHCI afin de mener des études sur des échantillons quantitativement plus importants. C'est donc la justification de la création d'un registre national (cf annexe n° 7).

V - CONCLUSION

Cette thèse relate l'histoire clinique de Monsieur B., **cas unique** dans la littérature internationale de par l'association de deux pathologies très rares que sont

- une pneumocystose sans immunodépression connue (0.31% des pneumocystoses),
- et un syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique.

Cette entité qu'est le SHCI est de **description récente** puisque le premier cas est rapporté par CLARKSON en 1960, le premier cas français l'étant par LARCAN en 1969.

Le nombre de cas recensés dans le monde varie de 50 à 60 selon les auteurs.

C'est donc une **affection rare**, ce qui en rend le diagnostic difficile. Tel fut le cas dans notre observation puisqu'entre les premiers symptômes évocateurs et le diagnostic, un laps de temps de 22 mois s'est écoulé.

Le diagnostic de ce syndrome repose sur l'association de signes cliniques (choc hypovolémique sans perte de connaissance avec oedèmes) faisant suite à une phase de prodromes, de signes biologiques (hémococoncentration, hypoprotidémie) et existence d'une gammopathie monoclonale dans 85 % des cas avec une proportion de 56% de chaînes légères kappa. C'est la seule anomalie persistant entre les crises.

L'évolution de cette pathologie est **imprévisible**, allant de la régression spontanée en quelques heures sans séquelles, à la survenue de complications grévant alors un **pronostic** qui devient **sévère**, puisque la mortalité globale du SHCI est d'environ 50% (ce taux semble cependant diminuer du fait d'une meilleure prise en charge lors des accès).

La **physiopathologie** du SHCI reste **inconnue** même si plusieurs pistes sont actuellement explorées.

Il est utile de mentionner que de nombreux phénomènes de fuite capillaire sont secondaires à des facteurs déclenchants, mais qu'en ce qui concerne le SHCI, la confrontation des différentes observations ne laisse pas apparaître l'existence d'un tel facteur déclenchant.

La vérification des hypothèses les plus récentes nécessite un nombre de patients plus important.

La méconnaissance de ces phénomènes physiopathologiques ne permet pas de proposer un **traitement** curatif et/ou prophylactique **spécifique**.

Malgré de nombreux essais, le traitement reste **empirique** (même si certains semblent avoir une certaine efficacité mais non certifiable).

En ce qui concerne notre patient, l'originalité thérapeutique réside dans l'utilisation lors des phases prodromiques de perfusions de gammaglobulines polyvalentes se révélant efficaces à 5 reprises.

Ces éléments ont amené à la création d' un **Registre National** sous l'égide de Société Nationale Française de Médecine Interne, de la Société Française de Néphrologie et de la Société Française de Réanimation.

Le but de ce registre est de colliger les observations de SHCI afin de pouvoir confronter les différentes données, et d'essayer d'apporter des réponses physiopathologiques afin de trouver un traitement efficace.

Cette observation clinique a également le mérite de mettre en évidence l'intérêt, en cas d'hésitation diagnostique ou d'histoire échappant au clinicien, de pouvoir recourir à une équipe médicale pluridisciplinaire.

Il apparaît dès lors important pour le praticien de se créer un réseau de consultants à qui se référer car, la confrontation d'avis, en cas de diagnostic délicat, ne peut être que bénéfique à tous.

VI - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABRAHAMOV D., EREZ E., TAMARIZ M., et coll.

Plasma vascular endothelial growth factor level is a predictor of severity of postoperative capillary leak syndrome in neonates undergoing cardiopulmonary bypass.

PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL 2002 ; 18 (1) : 54-59.

2. ADOUE D., BUSCAIL L., ARLET Ph., et coll.

Hyperperméabilité capillaire chronique ?

ANNALES DE MEDECINE INTERNE 1986 ; 137 (6) : 532-533.

3. AIRAGHI L., MONTORI D., SANTAMBROGIO L., et coll.

Chronic systemic capillary leak syndrome. Report of case and review of the literature.

JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE 2000 ; 247 (6) : 731-735.

4. AMOURA Z., GHERARDI Rk., HATRON Py, et coll.

Le vascular endothelial growth factor et l'interleukine 6 sont élevés au cours du syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique : une 1^{ère} piste physiopathogénique ?

REVUE DE MEDECINE INTERNE 1997 ; 18 (5) : 449-450.

5. AMOURA Z., NINET J., LIGOUT F-C., et coll.

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique.

MINI-REVUE : SANG THROMBOSE VAISSEAUX 1997 ; 9 : 179-185.

6. AMOURA Z., PAPO Th., NINET J., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome : Report on 13 patients with Special Focus on Course and Treatment.

THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1997 ; 103 : 514-519.

7. AMOURA Z., PIETTE J.Ch.

Le syndrome de fuite capillaire idiopathique.

ANNALES DE MEDECINE INTERNE 2001 ; 152 : 543-545.

8. ANDRES E., VINZIO S., RUELLAN A., et coll.

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire de la face.

LA PRESSE MEDICALE 2000 ; 29 (23) : 1279-1281.

9. ASSALY R., OLSON D., HAMMERSLEY J., et coll.

Initial Evidence of Endothelial Cell Apoptosis as a Mechanism of Systemic Capillary Leak Syndrome.

CHEST 2001; 120 (4) : 1301-1308.

10. ATKINSON J.P., WALDMANN Th.A., STEIN S F., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome and Monoclonal IgG Gammopathy : Studies in a Sixth Patient and a Review of the Literature.

MEDICINE 1977; 56 (3) : 225-239.

11. BARNADAS M.A., CISTERO A., PASCUAL E.

Systemic Capillary Leak Syndrome.

J. AM. ACAD. DERMATOL. 1995 ; 32 : 364-366.

12. BEERMAN W., HÖRSTRUP K.A., WILL R., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome.

AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1998 ; 105 (6) : 554.

13. BEHAR A., BAILLET J., LAGRUE G.

Une nouvelle méthode de mesure de la perméabilité capillaire par méthode isotopique.

JOURNAL DES MALADIES VASCULAIRES 1977 ; 2 :101-104.

14. BERTIN M.H.

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique idiopathique.

THESE MEDICALE. CHU de NANTES 1997.

15. BERTORINI T.E., GELFAND. M.S., O'BRIEN T.F.

Encephalopathy Due to Capillary Leak Syndrome.

SOUTHERN MEDICAL JOURNAL 1997 ; 90 (10) : 1060-1062.

16. BOUHAJA B., SOMRANI N., THABET H., et coll.

Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome.

INTENSIVE CARE MEDICINE 1994 ; 20 : 307-308.

- 17. BRAY M.A., CUNNINGHAM F.M., FORD-HUTCHINSON A.W.**
Leucotriene B4 : a mediator of vascular permeability.
BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 1981 ; 72 : 483-486.
- 18. BRECHIGNAC X., COPPERE B., PINEDE L., et coll.**
Syndrome d'hyperperméabilité capillaire : une nouvelle observation.
REVUE DE MEDECINE INTERNE 1995 ; 16 : 227-228.
- 19. BRIATTE J.M.**
Choc hypovolémique par hyperperméabilité capillaire idiopathique.
THESE MEDICALE. CHU de DIJON 1998.
- 20. CAIN J.R., BOURGOIGNIE J.J., AHN Y.S., et coll.**
Systemic Capillary Leak Syndrome : a rare cause of systemic edema.
KIDNEY INTERNATIONAL 1986 ; 29 : 181.
- 21. CAHILL RA., SPITZER TR., MAZUMDER A.**
Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome.
BONE MARROW TRANSPLANTATION 1996 ; 18 (1) : 177-184.
- 22. CARSUZZA F., PIERRE C., MORAND J-J., et coll.**
Syndrome de fuite capillaire révélant une papulo-érythrodermie d' OFUJI.
ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEROLOGIE 1996 ; 123 : 559-562.
- 23. CICARDI M., GARDINAL M., BISIANI G., et coll.**
The Systemic Capillary Leak Syndrome : Appearance of IL-2-Receptor-Positive Cells during Attacks.
ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 1990 ; 113 (6) : 475-477.
- 24. CLAESSENS Y.E., JOLY L.M., CARIOU A., et coll.**
Acute reversible cardiac involvement associated with systemic capillary leak syndrome.
INTENSIVE CARE MEDICINE 1999 ; 25 (3) : 334-335.

- 25. CLARKSON B., THOMPSON D., HORWITH M., et coll.**
Cyclical Edema and Shock Due to Increased Capillary Permeability.
AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1960 ; 29 : 193-216.
- 26. DENES E., DEVESA D., MITREA L., VIDAL E., et coll.**
Une histoire de malaises : à propos du syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique.
LA PRESSE MEDICALE 1999 ; 28 (34) : 1877-1878.
- 27. DOLBERG-STOLIK O.C., PUTTERMAN C., RUBINOWA A., et coll.**
Idiopathic Capillary Leak Syndrome Complicated by Massive Rhabdomyolysis.
CHEST 1993 ; 104 (1) : 123-126.
- 28. DOORENBOS C.J., VAN ES A., VALENTIJN R.M., et coll.**
Systemic Capillary Leak Syndrome. Preventive Treatment with Terbutaline.
NETH J. MED. 1988 ; 32 : 178-184.
- 29. DRODER R., KYLE R., GREIPP P.**
Control of Systemic Capillary Leak Syndrome With Aminophylline and Terbutaline.
AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1992 ; 92 : 523-526.
- 30. DUROCHER A.**
Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues.
AGENCE NATIONALE POUR LE DEVELOPPEMENT DE L'EVALUATION MEDICALE (ANDEM) Juin 1996.
- 31. EECKHOUT I., VOGELAERS D., GEERTS M.L., et coll.**
Xanthomas due to generalized oedema.
BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 1997 ; 136 (4) : 601-603.
- 32. EL WADY Z., BAGOT M., WELHSLER J., et coll.**
Syndrome de fuite capillaire révélant un lymphome T diffus mixte.
ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE 1991 ; 118 : 882-883.

33. EWAN W.P., LACHMANN P.J., MORICE A.H., et coll.

Treatment of systemic capillary leak syndrome.

THE LANCET 1998 ; 2 : 1496.

34. FACON A.

Choc anaphylactique.

JEUR 1997 ; 1 : 88-96.

35. FELLOWS I.W., POWELL R.J., TOGHILL P.J., et coll.

Epoprostenol in systemic capillary leak syndrome.

THE LANCET 1988 ; 12 : 1143.

36. FISHBEIN M.C., STATE D., HIROSE F., et coll.

Capillary Leak Syndrome with Massive Intestinal Edema after Appendicectomy.

AMERICAN JOURNAL OF SURGERY 1974 ; 127 : 740-744.

37. FOELDVARI I., WAIDA E., JUNKER A.

Systemic capillary leak syndrome in a child.

JOURNAL OF PEDIATRIC 1995 ; 127 : 739-741.

38. FOSSATI P., HATRON P.Y., NEMEAU J.L.

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique. 4^{ème} congrès national de médecine interne. Nice 19-20/06/1981.

BULLETIN SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE MED. INT 1981 ; 5 : 42-43.

39. FREXINOS J.

Syndrome d'entéropathie exsudative.

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE CLINIQUE 4^{ème} édition Chap. V : 173-176.

40. GADJOS Ph., MARGENT P.

Le choc hypovolémique.

CARE. MED. 1980 ; 6 (4) : 238-242.

41. GEORGE C., LE GALL J.R.

Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire.

CONCOURS MEDICAL 1979 ; 101 (20) : 3333-3338.

42. GEORGE C., REGNIER B., LE GALL J.R., GASTINNE H., et coll.

Hypovolaemic Shock with Oedema Due to Increased Capillary Permeability.

INTENSIVE CARE MEDICINE 1978 ; 4 : 159-163.

43. GLEICH G.J., SCHROETER A.L., MARCOUX J.P., et coll.

Episodic angioedema associated with eosinophilia.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1984 ; 310 (25) : 1621-1626.

44. GUIDET B., GUERIN B., MAURY E., et coll.

Capillary leakage complicated by compartment syndrome necessitating surgery.

INTENSIVE CARE MEDICINE 1990 ; 16 : 332-333.

45. HANDFIELD-JONES S.E., GARVEY M., Mc-GIBBON D.H., et coll.

Capillary leak syndrome in generalized pustular psoriasis.

BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 1992 ; 127 : 64.

46. HIRAOKA E., MATSUSHIMA Y., INOMOTO-NARIBAYASHI Y., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome Associated with Multiple Myeloma of IgG K Type.

INTERNAL MEDICINE 1995 ; 34 (12) : 1220-1224.

47. HORTWITZ M., HAGSTROM J., RIGGINS R.C.K., et coll.

Hypovolemic Shock and Edema Due to Increased Capillary Permeability.

JAMA 1967 ; 200 (2) : 101-104.

48. JACOX R.F., WATERHOUSE C., TOBIN R.

Periodic disease Associated with Muscle Destruction.

THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1973 ; 55 : 105-110.

49. JANIN-MANIFICAT L., MARTELET M., GUY H., et coll.

Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire. Un cas sans dysglobulinémie monoclonale.

LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE 1982 ; 11 (36) : 2716.

50. JOHANSSON B., LÖFDAHL C.G.

Ultrastructure of the Microvessels in Skeletal Muscle in a case of Systemic Capillary Leak Syndrome.

ACTA-MED-SCAND 1979 ; 206 : 413-416.

51. KAO N.L., WENDELL RICHMOND G., LUSKIN A.T.

Systemic Capillary Leak Syndrome.

CHEST 1993 ; 104 (5) : 1637-1638.

52. KAPLAN M.J., ELLIS C.N., BATA-CSORGO Z., et coll.

Systemic Toxicity Following Administration of Sirolimus (Formerly Rapamycin) for Psoriasis.

ARCHIVES OF DERMATOLOGY 1999 ; 135 (5) : 553-557.

53. KEIKO K., ATSUO S., KENGO N., et coll.

Postpartum capillary leak syndrome.

CRITICAL CARE MEDICINE 1980 ; 8 (11) : 661-662.

54. LAGRUE G., BEHAR A., LAURENT J.

Les syndromes oedémateux par hyperperméabilité capillaire. Angio-oedèmes diffus.

LA PRESSE MEDICALE 1988 ; 17 (24) : 1234-1238.

55. LAGRUE G., RAHBAR K., BEHAR A., et coll.

Choc récidivant avec gammopathie monoclonale. Traitement en phase aiguë et chronique par l'extrait de Ginkgo biloba oral et parentéral.

LA PRESSE MEDICALE 1986 ; 15 (31) : 1554-1555.

56. LARCAN A., CALAMAI M., HEULLY M.C., et coll.

Choc cyclique par exagération de la perméabilité capillaire ; Responsabilité probable d'une immunoglobuline G.

LA PRESSE MEDICALE 1969 ; 77 (52) : 1931-1934.

57. LASSOUED K., CLAUVEL J.P., SIMILOWSKI T., et coll.

Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia.

INTENSIVE CARE MEDICINE 1998 ; 24 : 981-983.

58. LAURENT J., GUINNEPAIN M.T.

Les angio-oedèmes par déficit en C1 inhibiteur.

REVUE FRANCAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE 1997 ; 37 (5) : 585-594.

59. LEMOINE BRUNO.

Histoire de Pneumocystose Pulmonaire ! A propos d'un cas chez un patient non immunodéprimé.

THESE MEDICALE. CHU de LIMOGES 1999.

60. LÖFDAHL C.G., SÖLVELL L., LAURELL A.B., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome with Monoclonal IgG and Complement Alteration.

ACTA-MED-SCAND 1979 ; 206 : 405-412.

61. LUQUEL L., GLASER E., CANUEL C., et coll.

Hyperperméabilité capillaire. Cause exceptionnelle de choc hypovolémique.

REVUE DE MEDECINE INTERNE 1989 ; 10 : 359-360.

62. MC-GREGOR J.M., BARKER J.N., MAC-DONALD D.M.

Pulmonary capillary leak syndrome complicating generalized pustular psoriasis : possible role of cytokines.

BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 1991 ; 125 : 472-474.

63. MADRENAS J., GARCIA-BRAGADO F., FERNANDEZ J.M.

Anterior tibial compartment syndrome secondary to systemic capillary leak syndrome.

JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY 1987
50 : 943-944.

64. MAESTRACCI P.

Hypovolémie et perméabilité capillaire.

ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE REANIMATION 1985 ; 4 : 96.

65. MAESTRACCI P., BENOIT P., DUPEYRAT J., et coll.

Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire. Une observation.

LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE 1981 ; 10 (5) : 329-330.

66. MARASINI B., BERGAMASCHINI L., BOCASSINI G., et coll.

Systemic Capillary Leak Syndrome : Evaluation of Single Protein Fractions in Serum and in Interstitial Fluid.

BIBLIOTHECA ANATOMICA 1979 ; 18 : 41-43.

67. MOSNIER-PUDAR H., PAOLI V., LUTON J.P.

Insuffisance surrénalienne.

E.M.C. éditions techniques ENDOCRINO-NUTRITION 1991 ; 10015 . A10

68. MUsETTE P.

Système du complément.

CONFERENCE D'INTERNAT HIPPOCRATE éditions CONCOURS MEDICAL : 67-76.

69. NAVARRO C., GARCIA-BRAGADO F., LIMA J., et coll.

Muscle Biopsy Findings in Systemic Capillary Leak Syndrome.

HUMAN PATHOLOGY 1990 ; 21 (3) : 297-301.

70. NOIROT A., DELACOUR J.L., FLORIOT C., et coll.

Choc hypovolémique par hyperperméabilité capillaire. Un cas sans dysglobulinémie monoclonale.

LA PRESSE MEDICALE 1991 ; 20 (17) : 809.

71. NÜRNBERGER W., GÖBEL U., STANNIGEL H., et coll.

C1 inhibitor concentrate for sepsis-related capillary leak syndrome.

THE LANCET 1992 ; 339 : 990.

72. O'DONNELL P.G., HUGUES J.R., HIGGINS E.M., et coll.

A fatal case of capillary leak syndrome in erythrodermic psoriasis.

BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 1995 ; 132 : 160-161.

73. PERLEMUTER G.

Insuffisance surrénalienne.

ENDOCRINO-DIABETOLOGIE-NUTRITION. Collection MED-LINE éditions ESTEM : 73-77.

74. PETIT E.P., IFOUNDZA T.P., REGOUBY Y.

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire : une autre observation.

LA PRESSE MEDICALE 2000 ; 29 (8) : 429.

75. PIETTE A.M., DE ROHAN-CHABOT P., CHAPMAN A., et coll.

Choc hypovolémique apr augmentation de la perméabilité capillaire associé à une gammopathie monoclonale. Nouvelle observation et revue de la littérature.

ANNALES DE MEDECINE INTERNE 1985 ; 136 (7) : 572-574.

76. PONVERT C.

Bases immunopathogéniques des réactions allergiques, anaphylactiques et anaphylactoïdes.

JEUR 1997 ; 4 : 176-183.

77. RAMPART M., WILLIAMS T.J.

Polymorphonuclear leucocyte-dependent plasma in the rabbit skin is enhanced or inhibited by prostacyclin-depending on the route of administration.

AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY 1986 ; 124 : 66-73.

78. RAUZY O., ADOUE J., ARLET P.

Chronic systemic capillary leak syndrome not requiring treatment ?

AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1998 ; 105 (4) : 360.

79. RAUZY O., ADOUE J., ARLET P.

Hyperperméabilité capillaire : aiguë ou chronique ?

SANG THROMBOSE VAISSEAUX 1997 ; 9 : 389.

80. RONDEAU E., SRAER J., BENS M., et coll.

Production of 5 - lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leucocytes in capillary leak syndrome. (CLARKSON Disease).

EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 1987 ; 17 (1) : 53 - 57.

81. SADEH J.S., RUDIHOFF D., GORDON M.L., et coll.

Pustular Erythrodermic Psoriasis Complicated by Acute respiratory Distress Syndrome.

ARCHIVES OF DERMATOLOGY 1997 ; 133 : 747-750.

82. STILLER B., SONNTAG J., DÄHNERT I., et coll.

Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass : clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor.

INTENSIVE CARE MEDICINE 2001 ; 27 (1) : 193-200.

83. STIRLING C.M., BOULTON-JONES J.M., SIMPSON K.

Progressive oedema in a 30-year-old.

THE LANCET 1998 ; 352 : 450.

84. TAHIRKHELI N.K., GREIPP P.

Treatment of the Systemic Capillary Leak Syndrome with Terbutaline and Theophylline.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 1999 ; 130 (11) : 905-909.

85. TANGUY M., MALLEDANT Y., BEGUEC J.F., et coll.

Choc hypovolémique par augmentation de la perméabilité capillaire après césarienne.

ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE REANIMATION 1984 ; 3 : 374-376.

86. TEELUCKSINGH S., PADFIELD P.L.

Systemic Capillary Leak Syndrome.

THE LANCET 1989 ; 11 (1) : 330.

87. TEELUCKSINGH S., PADFIELD P.L., EDWARDS C.R.W.

Systemic Capillary Leak Syndrome.

QUARTERLY JOURNAL OF MEDICINE 1990 ; 75 (277) : 515-524.

88. VIGOUROUX C., LECAM B., CONSEILLER Ch.

Choc hémorragique.

*EDITIONS TECHNIQUES. ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE.
ANESTHESIE REANIMATION* 36840 B10 10 - 1990.

89. WEBB A.R.

Capillary leak : Pathogenesis and treatment.

MINERVA ANESTESIOLOGICA 2000 ; 66 (5) : 255-263.

90. WEINBREN I., CANTAB M.B.

Spontaneous periodic oedema : a New Syndrome.

THE LANCET 1963 ; 2 : 544-546.

91. WENDLING D.

Les cytokines.

REVUE DU PRATICIEN 1996 ; 10 (338) : 49-52.

92. WISS, KARP.

Choc cardiogénique et bloc intraventriculaire majeur au cours d'un traitement par CIBENZOLINE.

THERAPIE 1990 : 450-455.

93. ZHANG W., EWAN P.W., LACHMANN J.P.

The paraproteins in systemic capillary leak syndrome.

CLIN. EXP IMMUNOL. 1993 ; 93 : 424-429.

VII - ANNEXES

ANNEXE N° 1



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE LIMOGES

HÔPITAL UNIVERSITAIRE DUPUYTREN
2, avenue Martin-Luther-King
87042 LIMOGES CEDEX
Tél. 05 55 05 61 23
Télécopie 05 55 05 66 67

Attaches :

Dr A. BROSSET
Pr J. BUXERAUD
Dr J. DEBORD
Dr M.-F. DREYFUSS

N/Réf. : CL/FN/EF/YN/VR - 98.07.930.

SERVICE DE PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Pharmacologie clinique
et Pharmacovigilance
Pr L. MERLE, Responsable
Dr Y. NOUAILLE

Pharmacologie et Toxicologie
biologiques
Pr G. LACHATRE, Responsable
Dr J.-P. VALETTE
Dr P. MARQUET

Centre de prélèvements

Dr Y. NOUAILLE, Responsable

Limoges, le 9 juillet 1998

Mademoiselle le Docteur S:
Service de Cardiologie
Centre Hospitalier
39 avenue de la Sénatorerie
23011 GUERET Cedex

DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS N° 98-271

(A propos du cas de Monsieur Robert B)

Question :

Un homme de 62 ans est traité par CIPRALAN depuis un an pour tachyarythmie.
En 1997, il présente un premier collapsus cardiovasculaire dans un contexte infectieux (sepsis grave).

A la mi-juin 98, un nouveau collapsus apparaît, sans prodrome, en dehors de tout contexte infectieux. On note alors une bradycardie avec absence de pouls, une pression artérielle effondrée puis une bonne réaction au remplissage.

Aucune cause n'a été trouvée.

Le CIPRALAN peut-il être à l'origine de ces troubles ?

Réponse :

• La cibenzoline, principe actif du CIPRALAN, appartient principalement au groupe I, sous-groupe C, de la classification de VAUGHAN WILLIAMS. Ainsi, cette molécule provoque une diminution de la pente de dépolarisation (phase 0) du potentiel d'action mais n'a qu'une influence modérée sur la repolarisation ; la phase 3 du potentiel d'action n'est guère modifiée.

.../...

HUD 70 - 1 000 - 02-98

Secrétariat du Chef de Service et du Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance
Secrétariat du Service
Répondeur du Centre Régional de Pharmacovigilance

tél. 05 55 05 61 43
tél. 05 55 05 61 40
tél. 05 55 05 61 41

Télécopie : 05 55 05 61 62

Il en résulte une action dromotrope négative, surtout sur le faisceau de HIS-PURKINJE et le tissu myocardique ventriculaire, responsable de l'allongement du temps de conduction HV de l'ordre de 20 à 40 % et de la durée de QRS. Cette dernière est augmentée de façon linéaire avec la dose utilisée : ainsi, après administration orale journalière de 260 à 325 mg de cibenzoline, il a été noté une élévation de l'ordre de 20 % de cette durée.

Le tracé électrocardiographique du malade traité par CIPRALAN présente donc :

- un allongement de l'intervalle PR,
- un élargissement marqué du complexe QRS avec une augmentation proportionnelle de l'espace QT,
- une stabilisation de la durée de l'intervalle JT.

• La cibenzoline présente également les propriétés d'un antiarythmique du groupe IV mais pour des doses élevées. Ainsi, cela se caractérise par un effet dépresseur sur le nœud sinusal avec ralentissement de la fréquence sinusale et un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire (intervalle AH) proportionnellement à la dose. La diminution du courant entrant calcique lent induit un effet inotrope négatif. Ce phénomène se démasquerait à de fortes posologies mais serait par contre compensé à des doses plus basses par un mécanisme faisant intervenir le système nerveux autonome (catécholaminergique). Il est évident que cette réduction de la force de contraction du myocarde ne manque pas d'être préjudiciable en cas d'insuffisance cardiaque ne serait-ce que latente.

• Il est admis que la cibenzoline possède aussi les propriétés d'un antiarythmique de classe III. Il prolonge ainsi la durée de potentiel d'action dans le muscle ventriculaire et, à un degré moindre, dans le muscle atrial et le faisceau de His.

Les périodes réfractaires ventriculaires sont aussi allongées de façon significative. Par contre, les périodes réfractaires auriculaires et auriculo-ventriculaires ne sont pas modifiées.

• Concernant les voies accessoires, il est constaté que les périodes réfractaires antérogrades ou rétrogrades des faisceaux de Kent sont allongées.

Il est à noter également que les temps de conduction sino-auriculaires sont diminués à fortes doses, ce qui peut s'expliquer par un mécanisme faisant intervenir le système nerveux autonome.

En cas d'insuffisance rénale et donc chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination de la cibenzoline est ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables.

.../...

Dès lors que se passe-t-il en cas d'action toxique de la part de la cibenzoline ? Trois types de troubles cardiaques sont susceptibles de se manifester, qui tous peuvent conduire à un état de choc cardiogénique :

- L'effet inotrope négatif est dose-dépendant et peut devenir tel qu'il conduit à une défaillance cardiaque. Ceci est d'autant plus facile que la fraction d'éjection initiale est abaissée, par la maladie ou, éventuellement, par l'âge.

- L'effet dromotrope négatif peut être à l'origine d'un bloc sino-auriculaire, de blocs auriculo-ventriculaires, de bloc de branche et d'un bloc distal intraventriculaire. C'est donc l'ensemble de la conduction intra-cardiaque qui se trouve dégradée par l'action toxique de la cibenzoline. Le développement de ce trouble, qui peut comme le précédent être majeur, est d'autant plus facile qu'il existe préalablement une diminution de la conduction sous l'effet de la maladie ou bien de l'âge. Dès lors que la conduction s'altère autant, un rythme d'échappement peut se manifester.

- Enfin, la cibenzoline se montre arythmogène aux doses toxiques. C'est le cas surtout si la fonction ventriculaire gauche initiale est perturbée et l'on voit survenir divers troubles du rythme, notamment ventriculaires et sous Hissiens. L'espace électrocardiographique QT s'élargissant alors, des tachycardies ventriculaires, des torsades de pointe et des fibrillations ventriculaires peuvent se manifester.

Toutes ces données sont effectivement retrouvées dans diverses sources pharmacologiques. La littérature rapporte aussi des troubles cardiovasculaires à type de palpitations, de syncope ainsi que des troubles hémodynamiques tels qu'une hypotension sévère et une insuffisance cardiaque congestive.

Au total, la toxicité de la cibenzoline est en effet susceptible de s'exprimer par un choc cardiogénique. Plusieurs mécanismes pharmacologiques expliquent ce dernier selon les circonstances. Le terrain, c'est-à-dire l'âge, l'état des fonctions rénale et cardiaque, jouent à ce propos un rôle déterminant. Une posologie considérée comme normale peut pour certaines personnes être trop forte et même entraîner un surdosage. C'est là en fait une règle tout à fait générale en pharmacologie.

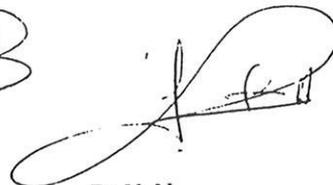
Des informations quant à la posologie et à l'état de la fonction rénale nous manquent pour pouvoir confirmer cette dernière hypothèse. Le premier collapsus n'aurait-il pas fragilisé les fonctions cardiaques de ce patient pour lequel le facteur "âge" n'intervient pas ?



C. L. - F. N.
Étudiantes hospitalières



E. F.
Interne



Dr Y. N.

ANNEXE N° 2

ECHELLE DE GLASGOW

Ouverture des yeux

- 4 : Spontanée
- 3 : Au bruit
- 2 : A la douleur
- 1 : Jamais

Réponse verbale

- 5 : Orientée
- 4 : Confuse
- 3 : Inappropriée
- 2 : Incompréhensible
- 1 : Rien

Meilleure réponse motrice

- 6 : Obéit à un ordre oral
- 5 : Orientée à la douleur
- 4 : Evitement
- 3 : Décortication
- 2 : Décérébration
- 1 : Rien

ANNEXE N° 3



CENTRE HOSPITALIER
DE GUERET

GUERET, le 25/02/1999

Docteur Marc LEVASSOR
Chef de Service
MEDECINE INTERNE

☎ Secrétariat : 05.55.51.70.32
Télécopie : 05.55.51.87.11

Monsieur B né le 17/05/1936, est porteur d'un
syndrome d'hyperperméabilité capillaire.

Ce syndrome peut entraîner dans un contexte infectieux ou pseudo-grippal, une hypotension majeure pouvant aller jusqu'au choc associé à une hypoprotidémie ou une hypoalbuminémie et une élévation de l'hématocrite durant le choc, tout ceci associé à une immunoglobuline monoclonale de type IgG Kappa.

Il est très important dans cette symptomatologie qui est habituellement régressive, de ne pas remplir de façon trop importante (2 litres) le patient car il y a un risque au moment de la régression de la symptomatologie d'œdème aigu du poumon majeur.

Il semble que le meilleur traitement au moment de la crise soit les immunoglobulines IV à la dose 1gr/kg/jour et ceci seulement un jour, dans une perfusion assez rapide. Les Ig IV auraient une action contre les cytokines qui seraient la cause majeure de ce syndrome.

Le Médecin qui suit Monsieur B habituellement est le
Docteur DEVESA au Centre Hospitalier de GUERET, téléphone : 05-55-51-70-32.
Merci de la contacter pour adapter le traitement.

Eric D -Interne-

ANNEXE N° 4

TEST DE LANDIS ISOTOPIQUE

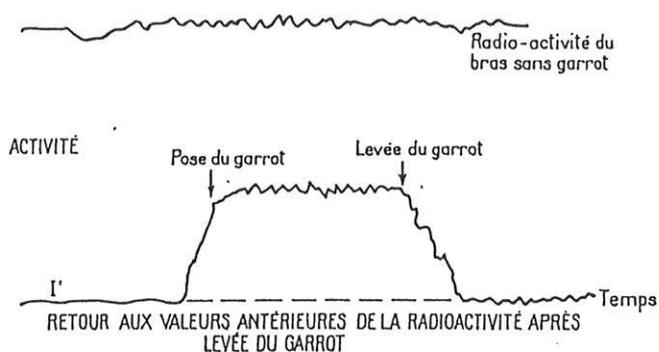


FIG. 1. — *Sujet normal.* Pas de rétention de l'albumine marquée.

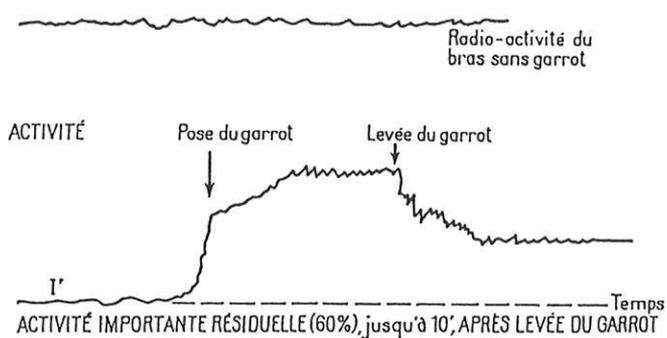
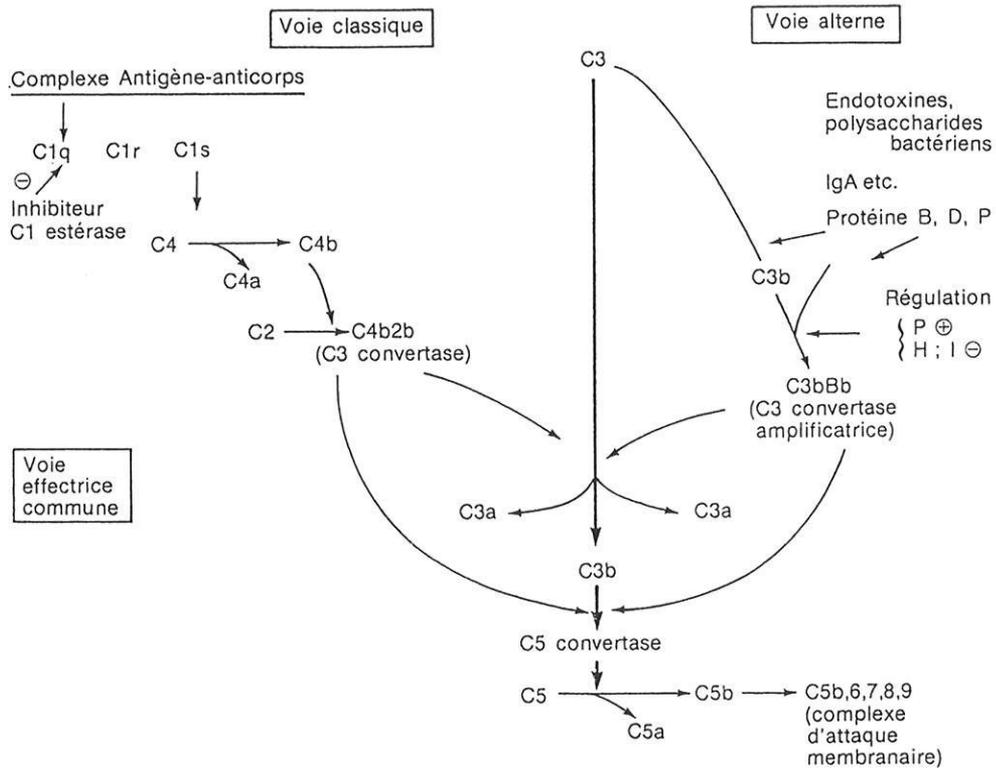


FIG. 2. — *Sujet pathologique.* Rétention de l'albumine marquée.

ANNEXE N° 5

ACTIVATION DU COMPLEMENT



TEGELINE®

Immuglobuline humaine normale IV 50 mg/ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEGELINE® 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immuglobuline humaine normale* 50 mg
pour 1 ml de solution reconstituée

Après reconstitution :

- un flacon de 10 ml contient 0,5 g d'immuglobuline humaine normale,
- un flacon de 50 ml contient 2,5 g d'immuglobuline humaine normale,
- un flacon de 100 ml contient 5 g d'immuglobuline humaine normale,
- un flacon de 200 ml contient 10 g d'immuglobuline humaine normale.

* La poudre a une teneur maximale en IgA de 17 mg/g de protéines et contient des traces de pepsine d'origine animale.

Pour les excipients voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

• Traitement de substitution : Déficiences immunitaires primaires avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale - Infections bactériennes récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH - Déficiences immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. • Traitement immunomodulateur : Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes - Rétinochoroïdite de Birdshot - Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte • Maladie de Kawasaki. • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'usage auquel est destiné le traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immuglobuline humaine normale par voie intraveineuse (IgIV) $\tau_{1/2}$ chez les patients atteints de déficit immunitaire. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif : • Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire primaire : Le traitement doit avoir pour but d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 4 à 6 g/l. Après le début d'un traitement par les IgIV, l'équilibre s'établit en 3 à 6 mois. On peut recommander une dose de charge de 0,4 à 0,8 g/kg selon les circonstances (infection) puis une perfusion de 0,2 g/kg toutes les 3 semaines. Les doses d'IgIV nécessaires pour atteindre un taux résiduel de 4 à 6 g/l sont de l'ordre de 0,3 g/kg/mois, avec des extrêmes de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. La fréquence de perfusion varie de 15 jours à 1 mois. La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes. Dans le traitement substitutif des déficiences immunitaires primaires, un dosage des concentrations sériques d'IgG avant chaque perfusion s'avère nécessaire pour contrôler l'activité du traitement et éventuellement ajuster la dose ou l'intervalle d'administration. • Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire secondaire : On peut recommander une dose de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) : Pour le traitement d'attaque, 0,8 à 1 g/kg/j au jour 1, éventuellement répété au jour 3, ou 0,4 g/kg/j pendant 2 à 5 jours. Ce traitement peut être renouvelé en cas de réapparition d'une thrombopénie sévère. • Traitement de la rétinopathie de Birdshot : La posologie initiale sera de 1,6 g/kg sur 2 à 4 jours toutes les 4 semaines pendant 6 mois. - En entretien, 1,2 g/kg sur 2 à 4 jours, toutes les 4 à 10 semaines. • Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte : 0,4 g/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours. • Maladie de Kawasaki : 1,6 à 2,0 g/kg administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg en dose unique, associées à l'acide acétylsalicylique. • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Les IgIV sont généralement utilisées avant et après l'allogreffe. Les IgIV ont un effet préventif vis-à-vis de la survenue de complications infectieuses et réduisent la fréquence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La posologie est déterminée sur une base individuelle et commence habituellement par une dose de 0,5 g/kg/semaine de J-7 à J+90. - En cas de défaut persistant de la production d'anticorps, on recommande actuellement la posologie de 0,5 g/kg/mois jusqu'à J+360.

Posologie et Mode d'administration

Indication	Posologie	Rythme des injections	Traitement associé
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primaires	- dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg - dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l	
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l	
Traitement immunomodulateur : Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	à J1, éventuellement répété à J3 pendant 2 à 5 jours	
Rétinochoroïdite de Birdshot	- dose initiale : 1,6 g/kg sur 2 à 4 j - dose d'entretien : 1,2 g/kg sur 2 à 4 j	toutes les 4 semaines pendant 6 mois toutes les 4 à 10 semaines	
Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	0,4 g/kg/j	pendant 5 jours	
Maladie de Kawasaki	1,6 à 2,0 g/kg ou 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en une dose unique	acide acétylsalicylique
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,5 g/kg	chaque semaine de J-7 à J+90	
• Prévention des complications infectieuses et de la maladie du greffon contre l'hôte • En cas de défaut persistant de la production d'anticorps	0,5 g/kg	chaque mois jusqu'à J+360	

Mode et voie d'administration

TEGELINE® se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, selon les modalités décrites dans le paragraphe "Instructions pour l'utilisation et la manipulation". Les IgIV doivent être exclusivement administrées par voie intraveineuse en une seule fois et immédiatement après reconstitution. Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité aux immuglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA ;
- hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Certains effets indésirables peuvent être associés au débit d'administration. Le débit recommandé au paragraphe "Posologie et mode d'administration" doit être scrupuleusement observé et les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Le risque de réactions anaphylactiques, voire d'état de choc, est plus fréquent : • en cas de perfusion intraveineuse rapide (voir paragraphe "Mode d'administration"), • chez les patients hypo-ou agammaglobulinémiques avec ou sans déficit en IgA, et plus particulièrement lors de la première perfusion d'IgIV, ou lorsque le dernier traitement par les IgIV remonte à plus de 8 semaines. Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Une intolérance aux immuglobulines peut se développer dans les très rares cas de déficit en IgA où le patient possède des anticorps anti-IgA. Très rarement, les IgIV peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'IgIV. Les complications potentielles peuvent être évitées. Il est souhaitable : - de surveiller attentivement le débit des perfusions ; - de s'assurer initialement de la tolérance de l'administration des IgIV par une perfusion lente (1 ml/kg/h) ; - en cas de diabète latent ou une glycosurie passagère peut survenir, de diabète ou de régime hypoglycémique, de tenir compte de la teneur en saccharose (2 g/g d'IgG) ; - de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie ou une obésité. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose : - une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV, - de surveiller la diurèse, - de doser la créatininémie, - d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse. Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part. Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc, le traitement symptomatique relatif à l'état de choc devra être instauré. Le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion. En cas de première perfusion d'IgIV, le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque est cependant limité par : - de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation

de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs, VIH, VHC, VHB; - la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma; - le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour la VIH, le VHC et le VHB, à l'aide de virus modèles. L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants. Ce médicament contient 8 mg de sodium pour 10 ml: en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

4.5.1. Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobuline humaine normale peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion de ce médicament, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant d'administrer ce type de vaccins. Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

4.5.2. Interférence avec des tests sérologiques

Après administration d'immunoglobuline humaine normale, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires. Ce médicament contenant des anticorps anti-érythrocytaires, son administration peut être suivie de façon transitoire d'un test de Coombs positif.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec tegeline® et à l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie.

Allaitement. Les protéines contenues dans les IgIV sont des constituants normaux du plasma humain. Leur passage dans le lait maternel ne doit pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que les IgIV diminuent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

• Les effets secondaires liés à l'administration d'IgIV sont plus fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primaires. • Des réactions de type frissons-hyperthermie parfois accompagnées de céphalées, nausées, vomissements, manifestations allergiques, chute de la pression artérielle, arthralgies et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement. • Le risque de réaction anaphylactique est plus élevé en cas de perfusion intraveineuse rapide (voir paragraphe "Mode d'administration") chez des patients agammaglobulinémiques avec déficit en IgA ou hypogammaglobulinémiques qui n'ont jamais reçu d'immunoglobuline humaine normale ou dont le dernier traitement par IgIV remonte à plus de 8 semaines. • De rares cas d'hypotension et de chocs anaphylactiques ont été rapportés même chez des patients n'ayant pas présenté de réactions d'hypersensibilité lors d'injections antérieures. • Comme avec les autres IgIV, de rares cas de réactions cutanées surtout érythémateuses, régressives, de rares cas d'anémie hémolytique et/ou hémolyse régressive, des cas d'élévation de la créatinine et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. • Des cas de réaction méningée aseptique, particulièrement chez les patients présentant un purpura thrombopénique idiopathique ont été rapportés avec les IgIV. Cette atteinte méningée est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement.

4.9. Surdosage

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté avec TEGELINE®, la survenue de certains effets secondaires (voir paragraphe "Effets indésirables") dose-dépendants pourrait être favorisée: méningite aseptique, insuffisance rénale, hyperviscosité sanguine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTISÉRUMS ET IMMUNOGLOBULINES

(Immunoglobuline humaine normale J06BA02)

TEGELINE® contient principalement des immunoglobulines G (IgG) entières. Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un maximum de 20000 donneurs. Des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale un taux anormalement bas d'immunoglobulines G. Cette préparation présente un large spectre d'anticorps dont le pouvoir opsonisant et neutralisant vis-à-vis de divers agents infectieux et de toxines ont été documentés: • le taux d'IgG n'est pas inférieur à 97 % et est en moyenne de 97,6 %. • la répartition des sous-classes d'immunoglobulines G est la suivante: IgG1: 58,8 %; IgG2: 34,1 %; IgG3: 5,4 %; IgG4: 1,7 %.

• titre des anticorps:

• Antibactériens:	antistreptolysine O	≥	6000 UI/g de protéines,
• Antiviraux:	anti- <i>CMV</i>	≥	210 UI/g de protéines,
	anti-HBs	≥	69 UI/g de protéines,
	anti-hépatite A	≥	1100 UI/g de protéines,
	anti-rougeole	≥	620 UI/g de protéines,
	anti-zona-varicelle	≥	90 UI/g de protéines.

• le respect des fonctions biologiques des immunoglobulines a été validé par un test de la fonction Fc. Le mécanisme d'action du traitement immunomodulateur des IgIV est multifactoriel, impliquant l'immunité humorale et cellulaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les IgIV ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Les IgIV sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extravasculaires en 3 à 5 jours environ. La demi-vie de TEGELINE®, calculée chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif, est de 28,1 ± 9,3 jours. La demi-vie des IgIV est variable en fonction du statut immunitaire du receveur. Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés par le système monocyttaire macrophagique.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de TEGELINE®.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre: saccharose et chlorure de sodium.
Solvant: eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

L'immunoglobuline humaine normale ne doit être mélangée avec aucun autre produit et/ou médicament.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution, une administration immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à + 25 °C et à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre) + 10 ml, 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solvant en flacon (verre) muni d'un bouchon (halobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et une aiguille-filtre (présentation 10 ml) ou un nécessaire de perfusion muni d'un filtre (présentations 50 ml, 100 ml et 200 ml). - boîte de 1.

6.6. Instructions concernant l'utilisation et la manipulation

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

Reconstitution: • Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante. • Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre. • Désinfecter la surface de chaque bouchon. • Retirer le capuchon protecteur cylindrique du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation. • Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert. • Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un passage précoce du vide. • Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre. • Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée. • A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile). • Retirer le flacon vide avec le système de transfert. • Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre. • La mise en solution ainsi opérée doit être totale en moins de 30 minutes. Le produit reconstitué doit être examiné à l'œil, afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.
Administration: • Présentation 10 ml: équiper une seringue avec l'aiguille-filtre et aspirer la solution reconstituée. • Présentations 50 ml, 100 ml et 200 ml: équiper le flacon contenant la solution reconstituée avec le nécessaire de perfusion muni d'un filtre non stérilisant de 15 µm. • Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h. • Immédiatement après reconstitution, injecter la solution par voie intraveineuse en une seule fois. Toute fraction de solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

3, avenue des Tropiques - BP 305 - LES ULIS - 91958 COURTABŒUF CEDEX
Information médicale - Pharmacovigilance - Téléphone n° 01 69 82 70 04

8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

AMM n° 559 895-3: poudre en flacon (verre) + 10 ml de solvant en flacon (verre) muni d'un bouchon (halobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et une aiguille-filtre - boîte de 1.

AMM n° 559 897-6: poudre en flacon (verre) + 50 ml de solvant en flacon (verre) muni d'un bouchon (halobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

AMM n° 559 898-2: poudre en flacon (verre) + 100 ml de solvant en flacon (verre) muni d'un bouchon (halobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

AMM n° 559 899-9: poudre en flacon (verre) + 200 ml de solvant en flacon (verre) muni d'un bouchon (halobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

JUILLET 1996/JUILLET 2001

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

NOVEMBRE 2000

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.

Agréé Collectivités.

ANNEXE N° 7

REGISTRE NATIONAL DES SYNDROMES DE FUITE CAPILLAIRE IDIOPATHIQUE

Constitué sous l'égide de :

- La société nationale française de médecine interne,
- La société française de néphrologie,
- La société française de réanimation.

Joindre : Docteur AMOURA

Tél : 01 - 42 - 17 - 80 - 01
Service de médecine interne
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47- 83 Boulevard de l'hôpital
75 651 PARIS CEDEX 13

TABLE DES MATIERES

I - I NTRODUCTION	11
II - PRESENTATION DE L'OBSERVATION	13
II.1 - Identité / Profession / Mode de vie / Facteurs de risque Antécédents.....	14
II.2 - 1 ^{ère} hospitalisation	15
II.3 - 2 ^{ème} hospitalisation.....	17
II.4 - 3 ^{ème} hospitalisation.....	24
II.5 - 4 ^{ème} hospitalisation.....	26
II.6 - 5 ^{ème} hospitalisation.....	28
II.7 - 6 ^{ème} hospitalisation.....	30
II.8 - 7 ^{ème} hospitalisation.....	31
II.9 - 8 ^{ème} hospitalisation.....	32
II.10 - 9 ^{ème} hospitalisation.....	33
II.11 - 10 ^{ème} hospitalisation.....	34
II.12 - 11 ^{ème} hospitalisation.....	36
II.13 - 12 ^{ème} hospitalisation.....	39
III - REVUE DE LA LITTERATURE	40
III.1 - Définition.....	41
III.2 - Epidémiologie	41
III.2.1 - Répartition géographique	41
III.2.2 - Sex-ratio	41
III.2.3 - Age de survenue.....	41
III.3 - Clinique	42
III.3.1 - Phase prodromique	42
III.3.1.1 - Signes généraux	42
III.3.1.2 - Signes digestifs	43
III.3.1.3 - Signes O.R.L.....	43
III.3.1.4 - Signes neuropsychiques.....	43
III.3.1.5 - Signes pulmonaires	43
III.3.1.6 - Syndrome grippal.....	44

III.4.2 - Autres examens complémentaires	57
III.4.2.1 - Biopsie ostéo-médullaire/myélogramme	57
III.4.2.2 - Examens anatomopathologiques	58
III.4.2.2.1 - Biopsie musculaire	58
III.4.2.2.2 - Biopsie cutanée	58
III.4.2.2.3 - Biopsie rectale	58
III.4.2.2.4 - Ponction lombaire	59
III.4.2.2.5 - Ponction d'ascite	59
III.4.2.3 - Imagerie	59
III.4.2.3.1 - Radiographie pulmonaire	59
III.4.2.3.2 - Echographie abdominale	59
III.4.2.4 - Electrocardiogramme	60
III.4.2.5 - Electromyogramme	60
III.4.2.6 - Epreuve d'effort	60
III.4.2.7 - Capillaroscopie	60
III.4.3 - Exploration, mesure de la perméabilité capillaire	61
III.4.3.1 - Mesure du volume plasmatique	61
III.4.3.2 - Diffusion de l'albumine marquée	61
III.4.3.3 - Index de MARKS	61
III.4.3.4 - Test de LANDIS isotopique	62
III.4.3.5 - Exploration de la sélectivité capillaire	63
III.4.3.6 - Etude des capillaires en microscopie électronique	63
III.5 - Diagnostic positif	64
III.6 - Diagnostics différentiels	65
III.6.1 - Choc anaphylactique	65
III.6.2 - Œdème angioneurotique	67
III.6.3 - Insuffisance surrénale aiguë	68
III.6.4 - Autres états de choc	70
III.6.5 - Syndrome d'œdèmes récidivants avec hyperéosinophilie ou Syndrome de GLEICH	71
III.6.6 - Œdèmes cycliques idiopathiques	71
III.7 - Traitement	72
III.7.1 - Phase aiguë	72
III.7.1.1 - Le remplissage vasculaire	72
III.7.1.2 - Les amines vaso-actives	73
III.7.1.3 - D'autres traitements sont à envisager en urgence	73

III.7.1.4 - D'autres traitements ont été essayés en phase aiguë.....	73
III.7.2 - Traitement pendant la phase prodromique	74
III.7.3 - Traitement prophylactique	75
III.7.3.1 - Education du patient	75
III.7.3.2 - Traitements médicamenteux	75
III.7.3.3 - Traitements chirurgicaux	76
III.7.3.4 - Echanges plasmatiques.....	76
III.7.3.5 - Association terbutaline / théophylline	76
IV - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	78
IV.1 - Hypothèses physiopathologiques anciennes.....	79
IV.1.1 - Rôle des hormones	80
IV.1.1.1 - Hormones sexuelles.....	80
IV.1.1.2 - Hormones surrénaliennes	80
IV.1.1.3 - Autres hormones.....	81
IV.1.2 - Rôle des facteurs vaso-actifs	81
IV.1.2.1 - Histamine, prostaglandines	81
IV.1.2.2 - Leucotriènes.....	81
IV.1.2.3 - Le complément.....	82
IV.1.3 - Rôle de l'interleukine 2.....	82
IV.1.4 - Rôle de la protéine monoclonale	83
IV.2 - Hypothèses physiopathologiques plus récentes	84
IV.2.1 - Rôle de l'interleukine 6.....	84
IV.2.2 - Rôle du vascular endothelial growth factor.....	85
IV.2.3 - Rôle de l'apoptose	86
V - CONCLUSION	88
VI - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
VII - ANNEXES.....	104

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A LIRE LE N° MM.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

THESE MEDECINE

BRUNO Frédéric. 119 p. Th : Med : Limoges : 2002

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique a propos d'un cas.

Revue de la littérature.

RESUME

Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI) est une pathologie rare (50 à 60 cas mondiaux) de description récente (1960 par CLARKSON) dont nous rapportons ici une observation.

Ce cas clinique est remarquable de par sa forme typique et l'association à une pneumocystose sans immunodépression, ce qui en fait un cas unique dans la littérature internationale.

Le SHCI est caractérisé par des accès aigus sous forme de chocs hypovolémiques avec conscience conservée faisant suite à une phase prodromique.

Biologiquement, il existe une hémococoncentration avec hypoprotidémie paradoxale et association très fréquente à une gammopathie monoclonale.

Ces accès durent en moyenne 24 à 48 heures. Ils peuvent être spontanément résolutifs ou bien se compliquer, entraînant alors le décès dans 50% des cas.

L'évolution est imprévisible.

La physiopathologie est inconnue même si plusieurs hypothèses sont à l'étude.

Le traitement curatif repose sur la réanimation conventionnelle alors que le traitement préventif est empirique. Notre patient a bénéficié d'un traitement par gammaglobulines polyvalentes efficace chez lui à plusieurs reprises.

MOTS CLES

Hyperperméabilité capillaire

Choc hypovolémique

Gammopathie monoclonale

Immunoglobulines polyvalentes