

Diagnostic et prise en charge du syndrome de fuite capillaire idiopathique (SFCl)

Diagnosis and Management of Systemic Capillary Leak Syndrome (SCLS)

M. Pineton de Chambrun · M. Gousseff · C.-E. Luyt · N. Bréchet · A. Combes · Z. Amoura

Reçu le 12 janvier 2017 ; accepté le 20 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Abréviations

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
IgA : immunoglobuline A
IgG : immunoglobuline G
IgIV : immunoglobulines intraveineuses
IgM : immunoglobuline M
SFCl : syndrome de fuite capillaire idiopathique
SOFA : *sequential organ failure assessment*

Points clés

- Le syndrome de fuite capillaire idiopathique (SFCl) est défini par la survenue de chocs répétitifs avec hémococoncentration et hypoprotidémie paradoxale, en présence d'une gammopathie monoclonale.
- Le syndrome des loges est une complication fréquente et caractéristique du SFCl.
- Le traitement en réanimation est symptomatique, le remplissage vasculaire devant être limité au maximum.

L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses en crise n'est pas prouvée, et leur utilisation doit être prudente.

Résumé Le syndrome de fuite capillaire idiopathique (SFCl) ou syndrome de Clarkson est une maladie rare définie par la survenue de chocs répétitifs, avec hémococoncentration et hypoprotidémie paradoxale, en présence d'une gammopathie monoclonale. La physiopathologie du SFCl n'est pas connue. Il atteint les adultes après 50 ans, avec un sex-ratio équilibré. La gammopathie monoclonale est présente chez la quasi-totalité des malades, le plus souvent de type IgG. Les crises conduisent souvent les malades en réanimation. Le tableau clinique associe des signes d'hypovolémie (asthénie, lipothymie, hypotension artérielle, oligurie...) et d'œdème interstitiel (œdèmes diffus, manifestations musculaires, digestives ou myocardiques...). Les anomalies biologiques sont caractéristiques, associant une élévation marquée de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec une baisse paradoxale des protéides sanguins, en l'absence de protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle oligurique est très fréquente. Les crises sont spontanément résolutive en 48 à 72 heures. Dans les formes graves, le syndrome des loges est une complication caractéristique. Le décès des malades peut survenir lors des crises graves dans un tableau de défaillance multiviscérale. Aucun traitement n'ayant fait preuve de son efficacité à la phase aiguë, il est essentiellement symptomatique. Le remplissage vasculaire excessif semble associé à une morbidité importante, notamment à la survenue du syndrome des loges, et devrait donc être limité au maximum. Bien que les immunoglobulines intraveineuses soient la pierre angulaire du traitement préventif des récives, elles sont possiblement délétères à la phase aiguë, et leur utilisation doit être prudente.

Mots clés Syndrome de fuite capillaire idiopathique · Gammopathie monoclonale · Immunoglobulines intraveineuses · Syndrome des loges · Maladie de Clarkson

Abstract Systemic capillary leak syndrome (SCLS), also known as Clarkson's syndrome, is a rare disease characterized by recurrent shock with a pathognomonic profile of hemoconcentration and paradoxical hypoproteinemia in the

M. Pineton de Chambrun (✉) · Z. Amoura (✉)
Service de médecine interne 2, Institut E3M,
CHU La Pitié-Salpêtrière, université Paris-VI,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France
e-mail : marc.pinetondechambrun@aphp.fr,
zahir.amoura@aphp.fr

M. Pineton de Chambrun · C.-E. Luyt · N. Bréchet · A. Combes
Service de réanimation médicale, Institut de Cardiologie,
CHU La Pitié-Salpêtrière, université Paris-VI,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

M. Gousseff
Service de médecine interne,
centre hospitalier Bretagne-Atlantique,
20 boulevard Général Maurice Guillaudot, F-56000 Vannes, France

presence of monoclonal gammopathy. Pathophysiology of SCLS remains unknown. It mostly affects adults during their fifth decade with a balanced sex ratio. A monoclonal gammopathy of IgG type can be found in almost every patient. During severe attacks, patients are usually admitted to intensive care unit with a characteristic clinical picture of acute hypovolemia (e.g., asthenia, faintness, arterial hypotension, oliguria) and interstitial edema (e.g., diffuse edema with muscular, abdominal, and myocardial involvement). Biological findings are typical with highly elevated hemoglobin/hematocrit and paradoxical hypoprotidemia, in the absence of proteinuria. Acute pre-renal failure is a very frequent feature. SCLS attacks spontaneously resolve in 48 to 72 h. In severe cases, the most classical complication is lower-limb or even four-limb compartment syndrome. Severe attacks can lead to multiple organ failure and finally prove fatal. No treatment has proven to be effective during severe attacks and management is mainly supportive. Excessive fluid therapy seems to be associated with high morbidity, especially the occurrence of compartment syndrome, and mortality; it should therefore be limited. Intravenous immunoglobulins have proven to be effective in prevention of attacks. However, as their efficacy and safety is questionable during severe attacks, their indication should be carefully weighed.

Keywords Systemic capillary leak syndrome · Monoclonal gammopathy · Intravenous immunoglobulins · Compartment syndrome · Clarkson's disease

Introduction

Décrit pour la première fois en 1960 [1], le syndrome de fuite capillaire idiopathique (SFCI) ou syndrome de Clarkson est une maladie rare. Elle est définie par la survenue de chocs hypovolémiques répétitifs, avec hémococoncentration et hypoprotidémie paradoxale, en présence d'une gammopathie monoclonale. Depuis la description princeps, plus de 150 cas ont été rapportés dans la littérature, le plus souvent sous la forme de cas isolés avec un suivi limité. La physiopathologie du SFCI n'est pas connue. La majorité des patients va présenter, au cours de l'évolution de sa maladie, une crise grave aboutissant à une hospitalisation en réanimation. Les médecins réanimateurs sont donc en première ligne dans le diagnostic et la prise en charge de ces malades. Les données présentées ici proviennent de l'analyse de la littérature et des données du registre international EurêClark, établi depuis 1997 sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne et de la Société des réanimateurs de langue française (déclaration à la CNIL n° 1001704 ; n° AP-HP 14 ; coordinateur Pr Zahir Amoura ; 70 patients analysés à ce jour).

Présentation clinique

Les principales séries de la littérature sont présentées dans le Tableau 1. L'âge moyen au diagnostic est de l'ordre de 50 ans avec un sex-ratio équilibré. Les sujets sont le plus souvent d'origine européenne, mais des cas asiatiques et d'origine africaine ont été décrits. L'histoire naturelle de la maladie est la survenue de crises de fuite capillaire, de courtes durées (généralement deux à trois jours), spontanément réversibles, répétitives avec un intervalle libre variable, allant de quelques semaines à plusieurs années (variable chez un même individu). Il existe une variabilité interindividuelle de la présentation clinique, mais celle-ci est en général stéréotypée pour un même individu. La sévérité des crises n'est pas prévisible, allant d'une simple asthénie passagère à un choc sévère aboutissant au décès. Le premier épisode peut être fatal, et des épisodes uniques ont été décrits.

Un facteur déclenchant des crises est fréquemment retrouvé. Il s'agit le plus souvent d'une infection virale documentée ou d'un syndrome pseudogrippal [4,8,10,11]. Il précède généralement les premiers signes de la crise de quelques jours. Il peut être difficile de faire la différence entre les premières manifestations de la crise et celles du facteur précipitant. D'autres facteurs déclenchants ont été décrits, tels que des infections bactériennes, la période périmenstruelle [1], le post-partum [12], les efforts [8,13–15] et les émotions intenses.

Les manifestations cliniques en crise sont résumées dans le Tableau 2.

Le tableau est celui d'un choc hypovolémique ayant un profil unique d'hémococoncentration importante (élévation de l'hémoglobine au-dessus des valeurs normales) avec une baisse paradoxale des protides sanguins. Les signes cliniques et biologiques peuvent être schématiquement séparés en deux catégories : les manifestations liées à l'hypovolémie et celles liées à l'œdème interstitiel.

Les signes d'hypovolémies sont les premières manifestations de la crise et conduisent rapidement le patient à consulter. Une asthénie intense, brutale et perçue comme très inhabituelle inaugure la poussée. Peuvent apparaître ensuite une hypotension orthostatique, des lipothymies (ou parfois de véritables syncopes) et une soif intense avec polydipsie. L'examen médical va mettre en évidence une tachycardie sinusale et une hypotension artérielle marquée souvent imprenable par méthode non invasive. La vigilance est en règle normale à ce stade, malgré la profondeur de l'hypotension ; c'est un élément évocateur du diagnostic clinique de SFCI. Des troubles de vigilance peuvent survenir en cas de syncope ou à un stade tardif dans les tableaux cliniques les plus sévères [11]. L'oligurie dans le cadre d'une insuffisance rénale fonctionnelle est constante, le plus souvent réversible sans séquelle. Des troubles du rythme supraventriculaire ou

Tableau 1 Principales séries de SFCI publiées dans la littérature									
Années	Auteurs	Pays	Équipe ^a	n	Âge ^b	H/F	MG ^d (%)	IgG/A/M	Réf
1977	Atkinson et al.	USA	NIH	6	40,8	5/1	83	?	[2]
1992	Droder et al.	USA	Mayo	3	59,6	2/1	100	2/1/0	[3]
1997	Amoura et al.	France	EurêClark	13	52,3	7/6	100	13	[4]
1999	Tahirkheli et Greipp	USA	Mayo	8	51,2	4/4	75	5/1	[5]
2006	Dhir et al. ^c	Inde	New Delhi	50	47,2	29/21	78	36/1/1	[6]
2010	Kapoor et al.	USA	Mayo	25	48	13/12	76	18/1	[7]
2011	Gousseff et al.	France	EurêClark	28	52,9	13/15	89	25	[8]
2014	Xie et al. ^e	USA	NIH	35	44,9	20/15	85	27/1/1	[9]
2017	Pineton de Chambrun et al.	France	EurêClark	69	53,5	34/35	100	69/0/0	f

SFCI : syndrome de fuite capillaire idiopathique ; USA : États-Unis ; H/F : homme/femme ; MGUS : *monoclonal gammopathy* ; Ig : immunoglobuline ; Réf : références

^a Certains patients sont communs aux études publiées par le groupe EurêClark

^b L'âge est l'âge moyen au diagnostic, exprimé en années

^c Revue de la littérature

^d Fréquence de la gammopathie monoclonale chez les patients

^e Cette étude inclut des cas pédiatriques

^f En cours de publication

Tableau 2 Signes cliniques et biologiques au cours des crises de SFCI
Signes liés au facteur déclenchant
Fièvre
Syndrome pseudogrippal
Céphalées
Toux
Rhinorrhée
Dyspnée
Signes liés à l'hypovolémie
Asthénie brutale et intense
Soif intense, polydipsie
Lipothymie, syncope
Marbrures
Sueurs profuses
Hypotension artérielle
Tachycardie
Oligurie
Signes liés à la fuite capillaire
Myalgies diffuses
Paresthésies
Nausées, vomissements
Diarrhée
Douleurs abdominales
Œdème diffus, bras et face
Syndrome des loges
Dysfonction myocardique
SFCI : syndrome de fuite capillaire idiopathique

ventriculaire peuvent également survenir, voire un arrêt cardiaque hypovolémique. Les examens biologiques montrent une élévation marquée de l'hémoglobine et de l'hématocrite par rapport à l'hémoglobine de base du malade (elle peut être anormalement normale en cas d'anémie préexistante ou en cas de remplissage vasculaire en préhospitalier). La recherche d'une numération de référence permet d'éliminer le diagnostic de polyglobulie, le tableau clinique de l'hyperviscosité grave étant très différent des crises de SFCI (triade classique : manifestations hémorragiques, troubles visuels et troubles neurologiques [16]). Le ionogramme sanguin trouve une insuffisance rénale aiguë dont le profil est fonctionnel. Le lactate artériel est modérément élevé. Les données de l'échocardiographie sont le plus souvent compatibles avec une hypovolémie (veine cave inférieure virtuelle, *kissing* télésystolique du ventricule gauche). Les monitorages invasifs des pressions et débits cardiovasculaires confirment le tableau de choc hypovolémique (pression veineuse centrale, pression capillaire bloquée et débit cardiaque abaissés ; résistances vasculaires périphériques élevées) [15,17,18].

Les signes d'œdème interstitiel peuvent survenir dès le début de la crise, mais ils sont surtout exacerbés par la polydipsie du malade et/ou le remplissage vasculaire. Les œdèmes diffus, prenant le godet, non douloureux et touchant des localisations atypiques (membres supérieurs, visage...) en sont le principal signe. Ils sont associés à une prise de poids importante. Les manifestations musculaires à type de myalgies diffuses, avec « tétanie » des quatre membres, sont fréquentes et peuvent être graves. En effet, elles peuvent

évoluer vers un syndrome des loges de deux ou des quatre membres (de 20 à 50 % selon les études) [15,18–24]. Les syndromes des loges ont un impact péjoratif tant à la phase aiguë (rhabdomyolyse, ischémies distales) qu'au long cours (séquelles neurologiques motrices et douloureuses). Des manifestations digestives à type de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales ou de diarrhées profuses peuvent également survenir. L'évolution vers un syndrome du compartiment abdominal a été décrite [21]. Enfin, les manifestations myocardiques sont méconnues mais fréquentes (jusqu'à 20 % des crises). Elles consistent en un œdème myocardique brutal pouvant mimer une cardiopathie hypertrophique [25] et/ou entraîner une sidération ventriculaire avec hypokinésie diffuse, mimant alors un tableau de « myocardite » aiguë [14,25–28]. La protidémie et l'albuminémie normale ou basse permettent d'éliminer une déshydratation globale et confirment le diagnostic de SFCI. De façon générale, il existe une diminution des protéines de poids moléculaire inférieur à une valeur entre 350 000 et 700 000 Da environ, reflet de la fuite capillaire. Les taux d'IgM et d' α 2-macroglobuline sont normaux ou augmentés, mais il existe une diminution de l'albumine, de l'orosomucoïde, de l'haptoglobine, de la fraction C3 du complément, parfois des IgG ou des IgA et des facteurs de coagulation avec baisse du TP.

Toutes les crises évoluent en trois temps : une phase initiale d'installation et d'aggravation rapide des symptômes, une phase d'état ou phase « d'hypotension » qui va durer 48 à 72 heures et enfin une phase résolutive qui est l'évolution naturelle et spontanée de toutes les crises non fatales. Lors de cette dernière phase, le patient a un sentiment net de « mieux-être » avec normalisation rapide de la pression artérielle, polyurie brutale, perte de poids et disparition des œdèmes. Cette période est à risque d'œdème pulmonaire hémodynamique par retour brutal de la volémie dans le secteur intravasculaire. En dehors des crises, les patients sont asymptomatiques, l'examen clinique et les examens biologiques standard sont normaux (hors présence de la gammopathie monoclonale).

Diagnostic

Le diagnostic formel est posé devant la survenue d'au moins une crise associant les signes cliniques et biologiques typiques mentionnés précédemment en présence d'une gammopathie monoclonale. Il s'agit dans la majorité des cas d'une IgG avec un ratio kappa/lambda normal. Elle peut préexister aux épisodes de fuite ou apparaître dans l'évolution. Quelques cas ont été décrits avec une IgA ou une IgM [5,7,29,30]. D'autres cas, cliniquement typiques, ont été rapportés en l'absence de gammopathie monoclonale. Cependant, de nombreuses raisons peuvent expliquer l'absence de la gammopathie (études

anciennes avec des techniques de détection moins sensibles pour les pics de faible quantité, patients décédés lors de la première crise, électrophorèse non contrôlée à distance de la crise). Enfin, la mise en évidence de l'immunoglobuline (Ig) monoclonale à la phase aiguë peut être difficile, et l'examen doit être répété à distance, si besoin dans un laboratoire spécialisé. Son absence doit faire remettre en cause le diagnostic et faire discuter un syndrome de fuite capillaire secondaire. Le caractère récurrent des crises, la préservation de la vigilance malgré l'hypotension profonde et la survenue d'un syndrome des loges lors du remplissage sont des arguments forts pour le diagnostic positif.

Les différentes causes de syndromes de fuite capillaire secondaires sont résumées dans le Tableau 3. Le contexte est alors souvent évocateur, et la présentation clinique est

Tableau 3 Causes des syndromes de fuite capillaire secondaires, adapté de Duron et al. [31]

Hémopathies et leurs complications

Syndromes lymphoprolifératifs
SAM acquis ou génétique
GVHD

Maladies auto-immunes

Myopathies inflammatoires
Polyarthrite rhumatoïde

Médicaments et toxiques

Chimiothérapie cytotoxique
Interleukine-2
Interférons
G-CSF ou GM-CSF
Venins de serpent
Intoxication au CO

Postopératoires et traumatiques

Chirurgie digestive
Postcirculation extracorporelle
Accident de décompression

Pathologies dermatologiques

Lymphomes T cutanés
Psoriasis et ses traitements
Maladie d'Ofuji
Maladie de Gaucher
Maladie de Kawasaki

Infections

Virales (arbovirose, grippe, EBV)
Bactériennes (choc septique, brucellose)

Hyperstimulation ovarienne

SAM : syndrome d'activation macrophagique ; GVHD : *graft-versus-host disease* ; G-CSF : *granulocyte colony-stimulating-factor* ; GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor* ; CO : monoxyde de carbone ; EBV : virus d'Epstein-Barr

toujours très différente. La fuite touche l'ensemble de la circulation (notamment le poumon) et sans hémococoncentration aussi franche. L'évolution est plus volontiers chronique sous la forme d'un accès unique.

Un certain nombre de diagnostics différentiels doit être évoqué de principe, mais la présentation clinicobiologique ne laisse en général aucune ambiguïté. Il s'agit de causes d'œdèmes ou d'accès hypotensifs dont la présentation est toujours très différente. Les diagnostics différentiels sont présentés dans le Tableau 4. Les causes d'œdèmes cycliques sont souvent proposées dans le diagnostic différentiel, mais les œdèmes ne sont pas constants dans les crises de SFCI. Enfin, le diagnostic de polyglobulie avec syndrome d'hyperviscosité est parfois discuté à la phase aiguë, mais : les signes cliniques d'hyperviscosité sont absents ; un taux d'hémoglobine récent permet d'affirmer la brutalité de l'hémococoncentration et la rapidité de la diminution de l'hémoglobine avec le remplissage permettent d'éliminer cette hypothèse.

Bien que les crises de SFCI soient généralement de courte durée et complètement réversibles, plusieurs formes d'évolution « chronique » ont été rapportées [32–34]. Devant une telle crise, notamment en l'absence de gammopathie monoclonale, il convient de traquer une cause secondaire, notamment néoplasique. Cependant, chez des patients ayant des SFCI typiques, il est possible de voir apparaître une évolution « chronique », définie par la survenue de crises rapprochées, s'enchaînant quasiment sans intervalle libre [4,8].

Plusieurs formes pédiatriques de syndrome de fuite capillaire ont été décrites avec des tableaux typiques uniques ou répétitifs. Il n'existe pas de gammopathie monoclonale. Il est difficile de savoir s'il s'agit de la même maladie que le SFCI du sujet adulte associée à une gammopathie monoclonale et si les thérapeutiques efficaces chez les adultes peuvent l'être dans ces formes juvéniles.

Tableau 4 Diagnostics différentiels théoriques du SFCI
Insuffisance cardiaque
Choc septique
Syndrome néphrotique
Hypothyroïdie
Phéochromocytome
Insuffisance surrénale aiguë
Angio-œdème bradykinique
Mastocytose
Tumeur carcinoïde
Entéropathie exsudative
Mal aigu des montagnes
SFCI : syndrome de fuite capillaire idiopathique

Évolution et pronostic

Le pronostic du SFCI est sévère. La survie à dix ans est de 68 % dans le registre EurêClark ainsi que dans la cohorte de la Mayo Clinic [7]. Ces données ne prennent cependant pas en compte les patients décédés lors de leur première crise et qui n'ont pas été inclus dans ces études. La majorité des décès surviennent en réanimation lors d'une crise grave. Cependant, chez certains patients, la gammopathie monoclonale évolue vers le myélome [35,36]. Quatre patients du registre EurêClark sont d'ailleurs décédés en raison de cette évolution [4]. Le taux de transformation en myélome semble ne pas être majoré par rapport aux autres gammopathies monoclonales non associées au SFCI [37]. Une seule observation fait mention de complications liées à une amylose AL [38]. Il convient donc de rechercher un myélome lors du diagnostic de SFCI et de surveiller régulièrement l'évolution de la gammopathie monoclonale.

Traitement

Traitement de la crise

Aucun traitement ou attitude thérapeutique n'a fait la preuve de son efficacité à la phase aiguë, et la prise en charge reste symptomatique. Les patients sont généralement hospitalisés en milieu de soins intensifs en raison de la gravité des crises et doivent être, dans tous les cas, surveillés en milieu spécialisé. L'évolution de la crise étant spontanément favorable en 48–72 heures, l'objectif est de réussir à passer le cap de la phase « d'hypotension ». Une proposition de modalités thérapeutiques en crise et au long cours est résumée dans le Tableau 5.

Nous avons récemment analysé 59 hospitalisations en réanimation de 37 malades porteurs d'un SFCI. Dans cette série, le remplissage vasculaire administré aux patients était corrélé avec la mortalité de façon indépendante de la gravité initiale (définie par le score de SOFA). De plus, il était fortement associé à la survenue du syndrome des loges. Dans cette étude, le remplissage vasculaire semblait être intrinsèquement délétère, et il nous paraît important d'essayer d'en limiter l'abondance au cours des crises graves. Nous pensons qu'il est possible de tolérer l'hypotension artérielle chez ces malades, ce d'autant qu'ils n'ont généralement pas de troubles de conscience ni de défaillance respiratoire et que l'hyperlactémie est en règle générale modérée. S'il devient indispensable, il n'existe pas de données pour préférer un type de soluté de remplissage. L'utilisation de colloïdes de synthèse tels que l'hydroxyéthylamidon a été largement rapportée [11,17,18,39–41], de même que le remplissage par albumine [14,17,30,42–44]. Nous pensons que l'utilisation de colloïdes pourrait permettre de diminuer le volume de remplissage

Tableau 5 Prise en charge du SFCI en crise et au long cours

<p>En crise grave</p> <p>Surveillance en milieu de soins intensifs Mesure de la pression artérielle invasive</p> <p>Limiter le remplissage vasculaire</p> <p>Tolérer l'hypotension artérielle (monitorer le lactate artériel)</p> <p>Surveillance régulièrement de la tension des loges musculaires et de l'examen neurologique des quatre membres</p> <p>Surveiller l'apparition d'un œdème pulmonaire lors de la phase de récupération</p> <p>Prendre l'avis de l'interniste référent ou des médecins du registre EurêClark</p> <p>Au long cours</p> <p>Avis et inscription dans le registre EurêClark Suivi prolongé et spécialisé Éducation du malade Vaccinations et éradication des foyers infectieux Bilan biologique de crise (Hb, Alb) au moindre doute</p> <p>Traitement par IgIV 2 g/kg par mois pendant au moins 1 an</p> <p>Si pas de récurrence, décroissance progressive (1 g/kg par mois, puis 0,5 g/kg par mois). Espacement et sevrage à discuter</p>
<p>SFCI : syndrome de fuite capillaire idiopathique ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; Hb : hémoglobine plasmatique ; Alb : albumine sérique</p>

vasculaire, mais certains auteurs suggèrent que l'utilisation d'albumine, en augmentant la pression oncotique extravasculaire, pourrait favoriser la survenue de syndrome des loges [19]. Le recours aux amines vasopressives est fréquent sans qu'aucune donnée fiable ne permette de juger leur efficacité. Le syndrome des loges étant fréquent, sa survenue doit être régulièrement surveillée. L'aponévrotomie de décharge devra être rapidement discutée s'il survient.

De nombreux traitements de crises ont été proposés ou rapportés comme efficaces dans des cas isolés ou de petites séries de malades. Aucune de ces études n'était contrôlée, et compte tenu du caractère spontanément résolutif des crises, évaluer l'efficacité des traitements est difficile. Ainsi, les échanges plasmatiques [45–47], les corticoïdes [1,3,11,21,45,48,49], l'association théophylline–terbutaline [3,21], les extraits de *Ginkgo biloba* [19,50] et le bleu de méthylène intraveineux [51] ont été discutés, mais il n'y a pas de données suffisantes pour recommander leur utilisation.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) sont actuellement la pierre angulaire du traitement préventif de la récurrence. Leur utilisation à la phase aiguë a

été proposée [28,38,48,52]. L'analyse récente des données du registre montre une tendance à la surmortalité chez les patients traités par IgIV mais non indépendante de la gravité initiale (définie par le score de SOFA). Il n'existait pas d'amélioration du pronostic chez les patients traités par IgIV. La survenue d'une insuffisance rénale anurique était un facteur péjoratif dans cette cohorte. Ainsi, l'utilisation d'un médicament néphrotoxique comme les IgIV dans une situation d'insuffisance rénale fonctionnelle et de rhabdomyolyse est discutable. En pratique, et compte tenu du caractère spontanément résolutif des crises, l'indication des IgIV doit être pesée avec la plus grande prudence.

Prévention des récurrences

L'évolution du SFCI est capricieuse, avec des intervalles parfois longs entre les crises (plusieurs mois à plusieurs années) et avec des cas de décès par crises graves après une longue phase asymptomatique. Ainsi, la variation d'intensité ou de fréquence des crises peut ne refléter que l'histoire naturelle de la maladie chez un patient donné. L'évaluation de l'efficacité des traitements préventifs est donc particulièrement difficile. Les données sur l'efficacité des traitements prophylactiques proviennent de cas isolés et de cohortes rétrospectives. Les traitements les mieux documentés sont les IgIV et les bêta-2-agonistes. L'objectif du traitement de fond est de prévenir la survenue des crises et/ou d'en diminuer la gravité.

Le patient et son médecin traitant doivent connaître la maladie et les prodromes de la crise. En cas de prodromes, il convient de vérifier facilement la numération et l'albuminémie et de proposer une surveillance hospitalière en cas d'anomalie évocatrice de crise. Les vaccinations (antigripale et antipneumococcique) et l'éradication des foyers infectieux latents sont recommandées pour diminuer les facteurs déclenchants infectieux potentiels.

L'association entre un bêta-2-agoniste (la terbutaline) et la théophylline diminuerait la perméabilité capillaire induite par l'histamine et la bradykinine et permettrait la contraction des cellules endothéliales [13]. Plusieurs équipes ont rapporté l'utilisation de cette association dans la prévention des crises de SFCI avec des résultats mitigés. Si environ un tiers des patients étaient améliorés par ce traitement (défini comme une disparition ou une diminution franche de la fréquence des crises) [3–5,13,35], chez un tiers le traitement semblait inefficace [5,37,43,46,53,54] et chez le tiers restant les résultats étaient mitigés (diminution modérée de la fréquence ou de la gravité des crises) [3–5,18,30,52]. Ces résultats sont discutables compte tenu de la nature rétrospective des études, du mélange de cas isolés et de courtes séries, des posologies et des modalités d'administration des traitements très différentes selon les études. Les données d'EurêClark suggèrent une possible efficacité de ce traitement sur la

fréquence des crises et sur la survie des malades [8]. Enfin, cette association thérapeutique est le plus souvent mal tolérée aux doses habituellement prescrites (terbutaline : 5 mg, trois à cinq fois/jour, théophylline ou aminophylline : 200 à 400 mg, deux fois/jour) avec tremblements, palpitations, voire troubles du rythme.

Les mécanismes suggérés pour expliquer l'efficacité du traitement préventif par IgIV sont : la neutralisation directe d'une Ig pathologique par interaction avec sa région variable ; la modulation de la prolifération des lymphocytes et de la sélection de leur répertoire ; la solubilisation de complexes immuns circulants ; la modulation du système du complément et de la production de cytokines ou encore une immunoprophylaxie antivirale par transfert passif d'un répertoire immunitaire complet [55]. De nombreux cas isolés et plusieurs séries ont montré l'efficacité des IgIV dans la diminution de la gravité des crises et dans l'amélioration de la survie [8,11,14,26,28,38,42,48,56–59]. Plus récemment, l'analyse des données de 69 malades du registre EurêClark a montré qu'en analyse multivariée, le traitement par IgIV était le principal facteur associé à la survie au long cours des malades. Aujourd'hui, il semble légitime de proposer ce traitement à tous les malades présentant un SFCI défini. Le schéma thérapeutique est l'administration mensuelle de 2 g/kg (en deux jours d'hospitalisation) d'IgIV. La tolérance est généralement bonne, et les effets indésirables sont classiques (céphalées, thromboses superficielles aux sites de perfusion...). Le traitement doit être poursuivi au long cours. Dans le cadre du registre EurêClark, nous proposons une décroissance après un an sans crise, en diminuant la posologie par paliers d'une année (1 g/kg, puis 0,5 g/kg) ou en espaçant les perfusions (toutes les cinq, puis six semaines...). Des rechutes, voire le décès, peuvent survenir malgré le traitement par IgIV, lors de la décroissance et à l'arrêt de ce traitement. Une étude récente évoque la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée [59].

De nombreux traitements, fondés sur une hypothèse de physiopathologie inflammatoire, se sont soldés par des échecs : anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine [2,13,54], antihistaminiques [1–3,13,45,46,49,54,60], corticoïdes [1–3,13,45,46,49,54,60], cromoglycate de sodium [49], antileucotriènes ou prostaglandines [38], antifibrinolytiques [2,6,9,13,31,49], ciclosporine A (effet modulateur sur l'IL-2) [4,38] et anti-TNF α (*tumor necrosis factor*) [41]. Des traitements fondés sur l'épuration du composant monoclonal (plasmaphérese, épuration sur colonnes) ont donné des résultats discordants [38,46,50]. Quatre patients du registre ayant évolué vers le myélome n'ont pas refait de crise (rôle de la chimiothérapie agissant sur le contingent monoclonal ?), mais un patient ayant présenté dix crises sous chimiothérapie a été rapporté dans la littérature [36]. De même, un traitement par rituximab n'a pas montré d'efficacité nette chez un patient présentant une forme particulière avec

œdème maculaire [54]. La thalidomide a été efficace chez ce patient, mais les données du registre sont contradictoires concernant ce traitement [4,54].

Conclusion

Le SFCI est une maladie rare, sévère, responsable de chocs répétés conduisant fréquemment les malades en réanimation. En l'absence de traitement validé à la phase aiguë, la prise en charge est essentiellement symptomatique. Le remplissage vasculaire semble avoir un impact négatif sur la morbidité en réanimation, et il convient donc d'essayer d'en limiter l'abondance. Bien que les IgIV soient la pierre angulaire du traitement préventif des récurrences, elles sont possiblement délétères à la phase aiguë, et leur utilisation doit être prudente.

Remerciements À l'ensemble des médecins du registre EurêClark pour avoir pris en charge les patients, pour les avoir inclus dans le registre, pour avoir participé à la collecte des données. Aux patients, pour avoir accepté de participer à ce registre.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH, (1960) Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 29: 193–216
- Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, Macdonald WJ, Heck LW, Cohen EL, Kaplan AP, Frank MM, (1977) Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 56: 225–239
- Droder RM, Kyle RA, Greipp PR, (1992) Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 92: 523–526
- Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaumie J, Piette AM, Blétry O, Dequiedt P, Talaszka A, Rondeau E, Dutel JL, Wechsler B, Piette JC, (1997) Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 103: 514–519
- Tahirkheli NK, Greipp PR, (1999) Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med* 130: 905–909
- Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB, (2007) Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med* 46: 899–904
- Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, Kumar S, Greipp PR, (2010) Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 85: 905–912
- Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, Soubrier M, Ruivard M, Malizia G, Tieulié N, Rivière

- S, Ninet J, Hatron PY, Amoura Z, Capillary Leak Syndrome Registry, (2011) The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med* 154: 464–471
9. Xie Z, Chan E, Yin Y, Ghosh CC, Wisch L, Nelson C, Young M, Parikh SM, Druey KM, (2014) Inflammatory markers of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Clin Cell Immunol* 5: 1000213
 10. Sousa A, Len O, Escolà L, Magnifico B, Mora C, Papiol E, Revilla E, Almirante B, (2016) Influenza A virus infection is associated with systemic capillary leak syndrome: case report and systematic review of the literature. *Antivir Ther* 21:181–3
 11. Miyata K, Mikami T, Mikuni N, Aisaka W, Irifune H, Narimatsu E, (2013) Malignant hemispheric cerebral infarction associated with idiopathic systemic capillary leak syndrome. *Case Rep Neurol* 5: 175–182
 12. Luke IW, Rubenstein E, (1962) Fatal postpartum shock due to massive angioneurotic edema. The syndrome of transcapillary plasmapheresis. *Am J Obstet Gynecol* 83: 322–327
 13. Löfdahl CG, Sölvell L, Laurell AB, Johansson BR, (1979) Systemic capillary leak syndrome with monoclonal IgG and complement alterations. A case report on an episodic syndrome. *Acta Med Scand* 206: 405–412
 14. Zancanaro A, Serafini F, Fantin G, Murer B, Cicardi M, Bonanni L, Dalla Vestra M, Scanferlato M, Mazzanti G, Presotto F, (2015) Clinical and pathological findings of a fatal systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease): a case report. *Medicine (Baltimore)* 94: e591
 15. Saugel B, Umgelter A, Martin F, Phillip V, Schmid RM, Huber W, (2010) Systemic capillary leak syndrome associated with hypovolemic shock and compartment syndrome. Use of transpulmonary thermodilution technique for volume management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 18: 38
 16. Dumas G, Merceron S, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Kouatchet A, Azoulay E, (2015) Hyperviscosity syndrome. *Rev Med Interne* 36: 588–595
 17. George C, Regnier B, Le Gall JR, Gastinne H, Carlet J, Rapin M, (1978) Hypovolaemic shock with oedema due to increased capillary permeability. *Intensive Care Med* 4: 159–163
 18. Prieto Valderrey F, Burillo Putze G, Martinez Azario J, Santana Ramos M, (1999) Systemic capillary leak syndrome associated with rhabdomyolysis and compartment syndrome. *Am J Emerg Med* 17: 743–744
 19. Guidet B, Guerin B, Maury E, Offenstadt G, Amstutz P, (1990) Capillary leakage complicated by compartment syndrome necessitating surgery. *Intensive Care Med* 16: 332–333
 20. Brown RH, Downey C, Izaddoost S, (2011) Compartment syndrome in all four extremities: a rare case associated with systemic capillary leak syndrome. *Hand (N Y)* 6: 110–114
 21. Lamou H, Grassmann JP, Betsch M, Wild M, Hakimi M, Windolf J, Jungbluth P, (2014) Systemic capillary leak syndrome associated with a rare abdominal and four-limb compartment syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 8: 196
 22. Milner CS, Wagstaff MJD, Rose GK, (2006) Compartment syndrome of multiple limbs: an unusual presentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59: 1251–1252
 23. Perry J, Balasubramanian S, Imray C, (2009) Systemic capillary leak syndrome resulting in compartment syndrome and the requirement for a surgical airway. *Anaesthesia* 64: 679–682
 24. Simon DA, Taylor TL, Bayley G, Lalonde KA, (2010) Four-limb compartment syndrome associated with the systemic capillary leak syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 92: 1700–1702
 25. Claessens YE, Joly LM, Cariou A, Oksenhendler E, (1999) Acute reversible cardiac involvement associated with systemic capillary leak syndrome. *Intensive Care Med* 25: 334–335
 26. Juthier F, Ennezat PV, Fomes P, Hachulla E, Hatron PY, Robin E, Prat A, Bouchindhomme B, Banfi C, Fouquet O, Vincentelli A, (2012) Myocardial involvement in systemic capillary leak syndrome: first demonstration by pathologic findings. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 1: 248–252
 27. Guillaume M, Tolsma V, Colombe B, Bosseray A, Massot C, (2011) Idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report with cardiac involvement. *Rev Med Interne* 32: e69–e71
 28. Ledochowski S, Freichet M, Prieur C, Friggeri A, Lega JC, (2015) An uncommon cause of distributive shock: lessons from two consecutive cases of idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease). *Anaesth Crit Care Pain Med* 34: 251–253
 29. Xie Z, Ghosh CC, Parikh SM, Druey KM, (2014) Mechanistic classification of the systemic capillary leak syndrome: Clarkson disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1145–1147
 30. Kawabe S, Saeki T, Yamazaki H, Nagai M, Aoyagi R, Miyamura S, (2002) Systemic Capillary leak syndrome. *Intern Med* 41: 211–215
 31. Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L, (2015) Syndrome de fuite capillaire idiopathique et formes secondaires : une revue systématique de la littérature. *Rev Med Interne* 36: 386–394
 32. Stirling CM, Boulton-Jones JM, Simpson K, (1998) Progressive oedema in a 30-year-old. *Lancet* 352: 450
 33. Airaghi L, Montori D, Santambrogio L, Miadonna A, Tedeschi A, (2000) Chronic systemic capillary leak syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Intern Med* 247: 731–735
 34. Takabatake T, (2002) Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med* 41: 909–910
 35. Hiraoka E, Matsushima Y, Inomoto-Naribayashi Y, Nakata H, Nakamura A, Kawanami C, Kinoshita Y, Isobe T, Chiba T, (1995) Systemic capillary leak syndrome associated with multiple myeloma of IgG kappa type. *Intern Med* 34: 1220–1224
 36. Beermann W, Hörstrup KA, Will R, (1998) Systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 105: 554
 37. Gousseff M, Amoura Z, (2009) Idiopathic capillary leak syndrome. *Rev Med Interne* 30: 754–768
 38. Vigneau C, Haymann JP, Khoury N, Sraer JD, Rondeau E, (2002) An unusual evolution of the systemic capillary leak syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 492–494
 39. Lee YS, Kim SY, Kwon CW, Song HG, Lee YK, Kim HJ, Zang DY, (2007) Two cases of systemic capillary leak syndrome that were treated with pentastarch. *Korean J Intern Med* 22: 130–132
 40. Bouhaja B, Somrani N, Thabet H, Zhioua M, Yacoub M, (1994) Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome. *Intensive Care Med* 20: 307–308
 41. Hirotsuki Y, Hayashidani S, Ouchi S, Ohshima T, Nakano R, Yamamoto H, (2015) A fatal case of acute progression of generalized edema and simultaneous flash pulmonary edema in a patient with idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 9:90
 42. Chihara R, Nakamoto H, Arima H, Moriwaki K, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Suzuki H, (2002) Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med* 41: 953–956
 43. Lassoued K, Clauvel JP, Similowski T, Autran B, Bengoufa D, Oksenhendler E, (1998) Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia. *Intensive Care Med* 24: 981–983
 44. Rondeau E, Sraer J, Bens M, Doleris LM, Lacave R, Sraer JD, (1987) Production of 5-lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leucocytes in capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Eur J Clin Invest* 17: 53–57
 45. Doerenbos CJ, van Es A, Valentijn RM, van Es LA, (1988) Systemic capillary leak syndrome. Preventive treatment with terbutaline. *Neth J Med* 32: 178–184

46. Kao NL, Richmond GW, Luskin AT, (1993) Systemic capillary leak syndrome. *Chest* 104: 1637–1638
47. Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR, (1990) Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 75: 515–524
48. Zipponi M, Eugster R, Birrenbach T, (2011) High-dose intravenous immunoglobulins: a promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case Rep pii: bcr1220103599*
49. Barnadas MA, Cisteró A, Sitjas D, Pascual E, Puig X, de Moragas JM, (1995) Systemic capillary leak syndrome. *J Am Acad Dermatol* 32: 364–366
50. Lagrue G, Rahbar K, Behar A, Sobel A, Laurent J, (1986) Recurrent shock with monoclonal gammopathy. Treatment in the acute and chronic phases with oral and parenteral *Ginkgo biloba* extract. *Presse Med* 15: 1554–1555
51. Umbrello M, Gardinali M, Ottolina D, Zanforlin G, Iapichino G, (2014) Systemic capillary leak syndrome: is methylene blue the silver bullet? *Case Rep Crit Care* 2014: 141670
52. Lambert M, Launay D, Hachulla E, Morell-Dubois S, Soland V, Queyrel V, Fourrier F, Hatron PY, (2008) High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med* 36: 2184–2187
53. Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P, Agostoni A, (1990) The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 113: 475–477
54. Staak JO, Glossmann JP, Esser JM, Diehl V, Mietz H, Josting A, (2003) Thalidomide for systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 115: 332–334
55. Bayry J, Bayary J, Dasgupta S, Misra N, Ephrem A, Duong Van Huyen JP, Delignat S, Hassan G, Caligiuri G, Nicoletti A, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri S, (2006) Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 6: 528–534
56. Abgueguen P, Chennebault JM, Pichard E, (2010) Immunoglobulins for treatment of systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 123: e3–e4
57. Shin JI, Lee JS, (2009) Beneficial effect of intravenous immunoglobulins on systemic capillary leak syndrome in patients with monoclonal gammopathy. *Crit Care Med* 37: 795; [author reply 795]
58. Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM, (2015) High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med* 128: 91–95
59. Scavion Q, Lefèvre G, Hachulla E, Hatron PY, Lambert M, (2016) Subcutaneous immunoglobulin therapy prevents systemic capillary leak syndrome attack. *Am J Med* 129: e77–e78
60. Fellows IW, Powell RJ, Toghill PJ, Williams TJ, Cohen GF, (1988) Epoprostenol in systemic capillary leak syndrome. *Lancet* 2: 1143