



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Syndrome d'hyperviscosité plasmatique



Hyperviscosity syndrome

G. Dumas^{a,*}, S. Merceron^a, L. Zafrani^a, E. Canet^a, V. Lemiale^a, A. Kouatchet^b, E. Azoulay^a

^a Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^b Service de réanimation médicale, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 13 mars 2015

Mots clés :

Syndrome d'hyperviscosité
Gammopathie monoclonale
Échange plasmatique

R É S U M É

Le syndrome d'hyperviscosité plasmatique (SHV) est une urgence thérapeutique médicale dont le diagnostic est suspecté en présence de la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques. Le diagnostic est confirmé par la mesure de la viscosité plasmatique à l'aide d'un viscosimètre. Dans un contexte évocateur, la réalisation d'un fond d'œil peut s'y substituer, les anomalies observées étant directement corrélées à l'élévation de la viscosité. Les étiologies sont dominées par la maladie de Waldenström et les autres gammopathies monoclonales. La prise en charge thérapeutique repose, outre le traitement étiologique, sur des mesures symptomatiques, visant à éviter toute aggravation de la viscosité sanguine, les techniques d'aphérese permettant une correction rapide des manifestations cliniques.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Hyperviscosity syndrome is a life-threatening complication. Clinical manifestations include neurological impairment, visual disturbance and bleeding. Measurement of plasma or serum viscosity by a viscometer assesses the diagnosis. Funduscopy examination is a key exam because abnormalities are well-correlated with abnormal plasma viscosity. Etiologies are various but symptomatic hyperviscosity is more common in Waldenström's macroglobulinemia and multiple myeloma. Prompt treatment is needed: treatment of the underlying disease should be considered, but generally not sufficient. Symptomatic measures aim to not exacerbate blood viscosity while urgent plasmapheresis effectively reduces the paraprotein concentration and relieves symptoms.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Hyperviscosity syndrome
Paraprotein
Plasmapheresis

1. Introduction

Le syndrome d'hyperviscosité (SHV) est une urgence thérapeutique médicale [1]. Il se définit comme l'ensemble des symptômes et manifestations cliniques secondaires à l'élévation de la viscosité sanguine ou plasmatique, entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire [2]. Les propriétés rhéologiques du sang

sont complexes et dépendent de ses constituants, cellulaires ou protéiques [2]. Il est donc nécessaire de distinguer 2 entités physiopathologiques : le syndrome d'hyperviscosité plasmatique et les syndromes d'hyperviscosité cellulaire. Initialement décrit au cours du myélome multiple au début des années 1930 par Reismann et rendu célèbre depuis la description faite en 1944 par Jan Waldenström, le syndrome d'hyperviscosité plasmatique complique habituellement une hyperglobulinémie mono- ou polyclonale. Reconnus plus récemment, les syndromes d'hyperviscosité cellulaire font suite à une augmentation du nombre d'éléments figurés du sang (leucémie aiguë hyperleucocytaire, polyglobulie) ou à une diminution de la déformabilité cellulaire (drépanocytose, sphérocytose). S'ils partagent une présentation clinique proche, les mécanismes qui sous-tendent l'altération de l'écoulement sanguin

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : dumas.guillaume1@gmail.com (G. Dumas), sybille07@gmail.com (S. Merceron), larazafrani@hotmail.com (L. Zafrani), emmanuel.canet@sls.aphp.fr (E. Canet), virginie.lemiale@sls.aphp.fr (V. Lemiale), ackouatchet@chu-angers.fr (A. Kouatchet), elie.azoulay@sls.aphp.fr (E. Azoulay).

normal en sont très différents. Notre propos se limitera ici au seul syndrome d'hyperviscosité plasmatique.

2. Viscosité sanguine et plasmatique

2.1. Principes physiques

La viscosité d'un fluide se définit comme sa résistance à l'écoulement. Ce terme tire son origine de la traduction latine du gui (*viscum album*) en référence aux propriétés du jus extrait de ses fruits, dont la consistance se rapproche de celle de la glue. Elle est une caractéristique propre à un fluide donné dont la valeur est dépendante des conditions de température selon une relation inverse.

Il est habituel de considérer qu'un fluide newtonien (cas du plasma et du sérum) en mouvement, s'organise en lames parallèles réalisant un écoulement dit laminaire (Fig. 1). Ce déplacement des lames les unes par rapport aux autres s'explique alors par l'existence de forces de frottement internes, appelées frictions. La viscosité se définit comme le rapport entre l'effort de cisaillement (ou *shear stress*), correspondant à la force qui doit être appliquée pour mettre le fluide en mouvement et le taux de cisaillement (*shear rate*) correspondant au gradient de vitesse entre deux lames parallèles. La viscosité est donc une propriété du fluide en mouvement. Elle est représentée sous la lettre grecque η et s'exprime en milliPascal.seconde (mPa.s) ou plus couramment en centipoise (cP) (mPa.s = 1 cP).

2.2. Viscosité plasmatique et sanguine

Pour de nombreux fluides dits newtoniens, le coefficient de viscosité a une valeur indépendante de la vitesse d'écoulement (cas du plasma) mais sera déterminée par leurs compositions en eau et en macromolécules (globulines, albumine, fibrinogène). Cette règle ne s'applique pas au sang total. Comme les autres fluides non newtonien, sa viscosité n'est pas une propriété fixée, mais varie constamment selon les conditions d'écoulement : elle diminue d'autant que le flux (*shear rate*) augmente (Fig. 2). Elle dépend de nombreux facteurs tels que la viscosité plasmatique, la quantité et le type de cellules sanguines. Les globules rouges étant les principales cellules circulantes, l'hématocrite, leur propriété d'agrégabilité (observée pour de faibles vitesses d'écoulement) et leur déformabilité y jouent un rôle majeur (Fig. 2).

Le sérum ou le plasma sont composés d'eau et de protéines de poids moléculaires variables. Les interactions inter-protéiques ont une importance majeure en rhéologie. Ainsi, des altérations même minimales peuvent avoir de graves conséquences en pathologie [3]. L'élévation de la concentration d'une ou plusieurs protéines plasmatiques est susceptible d'augmenter les résistances internes à l'écoulement du flux sanguin normal dans les vaisseaux, à l'origine

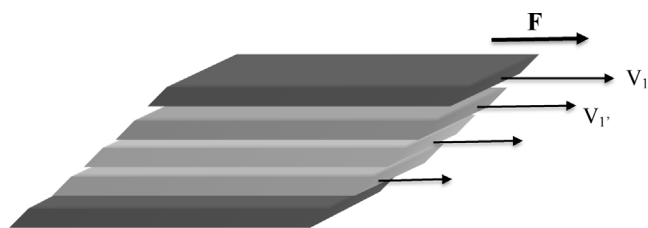


Fig. 1. Représentation schématique du flux laminaire et effet de la viscosité. Lorsqu'une force F est appliquée sur une plaque A , elle entraîne un déplacement du fluide (flux) à une vitesse V_1 . Les frictions internes du fluide ou viscosité, entraînent un mouvement de chaque lame par rapport à celle adjacente à une vitesse V_1' , de sorte que $V_1' < V_1$. La différence de vitesses correspond au *shear rate*. D'après [8].

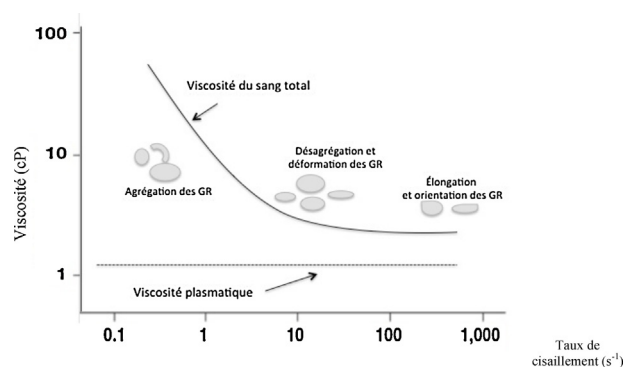


Fig. 2. Évolution des viscosités du sang total et du plasma en fonction du taux de cisaillement. Le plasma (fluide newtonien) conserve une viscosité constante à la différence du sang total dont la viscosité varie avec la vitesse d'écoulement. Ce comportement est principalement attribuable aux hématies. GR : globules rouges ; cP : centipoise.

D'après [3].

des manifestations cliniques observées. Les modifications de la viscosité plasmatique engendrée par une protéine dépendent de plusieurs éléments : poids moléculaire, structure, capacité à former des agrégats et concentration. La viscosité plasmatique sera d'autant plus affectée que la protéine a une structure asymétrique, un poids moléculaire élevé, une capacité importante à former des agrégats, une sensibilité aux modifications de pH et de température [4].

2.3. Mesure de la viscosité

Le diagnostic de syndrome d'hyperviscosité repose avant tout sur un faisceau d'arguments cliniques. Si la mesure de la viscosité sanguine ou plasmatique en permet le diagnostic de certitude, elle est rarement réalisée en pratique quotidienne. Elle peut néanmoins s'avérer utile en cas de doute diagnostique. Elle reste utile pour suivre l'efficacité thérapeutique et faire la part des choses entre le syndrome d'hyperviscosité et les signes propres de la maladie sous-jacente comme dans la maladie de Waldenström.

La mesure de la viscosité s'effectue grâce à un viscosimètre. Les méthodes utilisées à l'heure actuelle ont peu évolué depuis les travaux de Waldenström. Le viscosimètre à tube capillaire dont le plus courant [5] est le viscosimètre d'Oswald (Fig. 3) reste la méthode la plus usitée d'après les données publiées en 2010 par le collège américain de pathologie (CAP) [5]. Ce type de viscosimètre mesure le temps d'écoulement d'un liquide à travers un capillaire. La viscosité est alors proportionnelle au temps nécessaire à un échantillon de plasma ou de sérum pour traverser le tube sous l'effet de la gravité. Seule la viscosité des fluides newtoniens peut être ainsi mesurée. Le résultat est généralement exprimé sous forme d'un ratio entre le temps requis par l'échantillon de sérum/plasma et celui d'un liquide de référence (comme l'eau) pour traverser le tube sous l'effet de la gravité. La viscosité de l'eau pure à 20 °C étant proche de 1 cP, en pratique, la viscosité relative est alors assimilable à celle de l'échantillon en centipoise à cette température. Cependant, la plupart des laboratoires effectue la mesure à température ambiante ou à 37 °C, pouvant alors sous-estimer la valeur réelle de la viscosité de l'échantillon [1,6]. Le résultat est obtenu en 3 h. Depuis Oswald, la méthode s'est automatisée, comme le viscosimètre de Harkness, mais le principe reste identique. Bien que peu standardisée, cette méthode est considérée comme le *gold standard* [1]. D'autres méthodes, partiellement ou entièrement automatisées, sont disponibles à l'heure actuelle. Il s'agit principalement des viscosimètres à cylindre rotatif et à chute à bille. Néanmoins, ces méthodes restent d'utilisation plus confidentielle [5].



Fig. 3. Viscosimètre de type Ostwald.

2.4. Valeurs usuelles

La viscosité plasmatique est généralement exprimée par rapport à celle de l'eau. Les valeurs habituelles de viscosité relative à 37° se situent entre 1,4 et 1,8 cP [6]. Les manifestations cliniques apparaissent généralement pour des valeurs excédant 4 ou 5 cP [3,7]. Cependant, il existe des variations interindividuelles importantes des valeurs mesurées de viscosité au-delà desquelles les patients deviennent symptomatiques [8]. Aussi, quel que soit la méthode utilisée, celle-ci devra être reproductible, réalisée au mieux dans le même laboratoire, afin de proposer une intervention thérapeutique avant l'apparition des manifestations cliniques.

3. L'hyperviscosité : entité clinique

3.1. Manifestations cliniques

Le diagnostic est suspecté devant la triade rendue classique par Waldenström [9] : saignements muqueux, troubles visuels et manifestations neurologiques. La fréquence de ces symptômes est difficile à évaluer. Ainsi, dans une série de 153 patients ayant une gammopathie monoclonale, 35 patients avaient une viscosité plasmatique supérieure à 3 cP et seuls 12 d'entre eux présentaient des manifestations cliniques d'hyperviscosité [10].

S'il est établi que la fréquence des signes d'hyperviscosité augmente avec les valeurs de viscosité plasmatique, quel que soit le type de protéine monoclonale, l'expression clinique du SHV est variable [8,11]. Dans une étude portant sur 65 patients porteurs d'une gammopathie monoclonale, MacGrath et Penny montraient que si la triade classique était presque toujours présente dans sa totalité avec une fréquence élevée de troubles neurologiques



Fig. 4. Hématies en rouleaux.

centraux (92% des cas) pour des viscosités plasmatiques supérieures à 60 cp, la présentation clinique était plus fruste pour des valeurs inférieures à 20 cp [11].

Il n'existe donc pas de relation linéaire directe entre les valeurs de viscosité plasmatique mesurées et l'apparition des symptômes, chaque patient ayant probablement son propre « seuil » [10,12,13]. Ainsi, pour une même valeur de viscosité plasmatique, la présence des signes cliniques sera inconstante selon les individus [2,10].

Les manifestations hémorragiques sont dominées par l'épistaxis, les gingivorragies et l'atteinte cutanée, mais toutes les muqueuses peuvent être concernées, digestive ou génito-urinaires [8].

Une symptomatologie ophtalmologique est fréquente [14]. Il s'agit alors principalement d'une baisse de l'acuité visuelle ou d'une diplopie.

Les manifestations neurologiques sont communes au cours du SHV qu'elles peuvent révéler [8,15]. Il peut s'agir de céphalées, de vertiges, d'acouphènes mais aussi d'une ataxie, de chorées, de déficits neurologiques focaux, voire de troubles de la conscience allant jusqu'au coma [11,14,16]. Des convulsions, secondaires à des hémorragies intracérébrales ou des neuropathies périphériques, liées à l'occlusion de petits vaisseaux, sont plus rares [17].

Si cette triade est évocatrice du diagnostic, d'autres manifestations sont possibles. Il s'agit avant tout de signes généraux, peu spécifiques, telle qu'une asthénie ou une faiblesse musculaire. Les complications cardiopulmonaires sont rares. Lorsqu'elle est présente, la dyspnée est souvent multifactorielle. L'insuffisance cardiaque à débit élevé en reste la principale cause. Elle peut survenir secondairement à l'élévation du volume plasmatique pouvant atteindre jusqu'à deux fois la normale (hémodilution réactionnelle) [18,19] et des résistances artérielles périphériques [14]. Des cas d'hypertension pulmonaire ont été décrits [20]. L'ischémie myocardique ou les dysfonctions valvulaires sont exceptionnelles [21].

À côté des lésions cutanées hémorragiques, l'hyperviscosité peut entraîner un livedo réticulaire [22], voire une nécrose des extrémités [23].

3.2. Manifestations biologiques

Des manifestations biologiques non spécifiques sont fréquentes, comme la présence de rouleaux d'hématies au frottis sanguin, traduisant l'hyper-agrégabilité érythrocytaire (Fig. 4). Lorsqu'elle est réalisée, la mesure de la vitesse de sédimentation est augmentée. Une anémie par hémodilution est classique, tout comme une pseudo-hyponatrémie ou une hypercalcémie [24]. Les mesures de la kaliémie ou de la glycémie peuvent être faussées. Les interactions

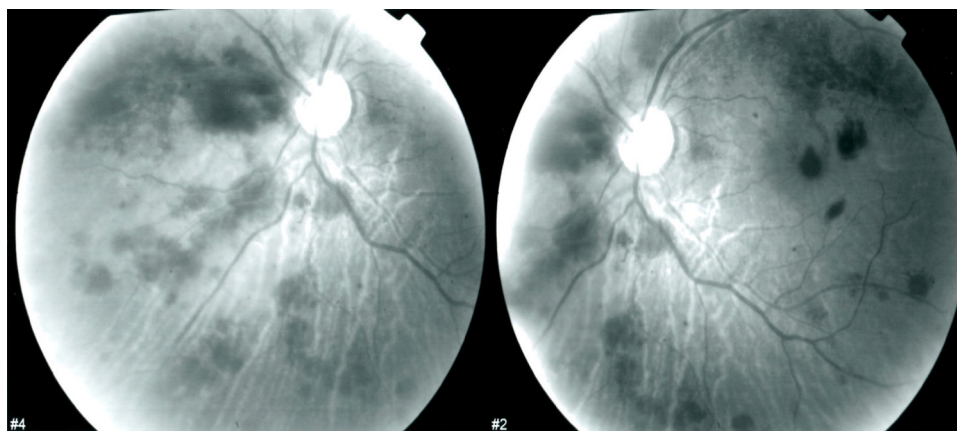


Fig. 5. Fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine : dilatations veineuses, nombreuses hémorragies rétiniennes disséminées.

entre une immunoglobuline présente à un taux élevé et les facteurs de coagulation (FV-VII-VIII, fibrinogène) peuvent perturber les tests de coagulation. Enfin, des cas d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire sont possibles [25].

3.3. Fond d'œil

Les modifications des propriétés rhéologiques du sang sont directement à l'origine des lésions observées sur la rétine, liée à l'atteinte de la microcirculation rétinienne tant centrale que périphérique [26,27]. Le fond d'œil réalisé en urgence retrouve habituellement des vaisseaux dilatés, tortueux, secondairement à la stase sanguine (Fig. 5). La présence de veines rétiniennes dilatées prenant un aspect en « saucisse » est quasi pathognomonique [28]. Une thrombose de la veine centrale de la rétine n'est pas rare [29]. Des hémorragies en flammèches, un œdème papillaire ou des exsudats sont possibles [28]. Ces manifestations ophtalmologiques pourraient être précoces au cours du SHV, en particulier dans la MW. Menke et al. [30], dans une étude portant sur 46 patients atteints de MW, retrouvaient des anomalies fundoscopiques pour des valeurs de viscosités plasmatiques modérément élevées, de l'ordre de 2,1 cP. Par ailleurs, il existait une corrélation positive entre le taux du pic IgM plasmatique et le diamètre des vaisseaux rétiniens veineux ou artériels. Une régression rapide des lésions est habituellement observée avec la plasmaphérese et le traitement étiologique [31,32].

Le fond d'œil constitue donc un élément indispensable lors de la prise en charge d'un SHV, tant pour le diagnostic que pour l'évaluation du pronostic et de l'efficacité du traitement.

4. Étiologies

Les principales étiologies sont résumées dans le Tableau 1 en annexe. Elles sont dominées par les gammopathies monoclonales, maladie de Waldenström en tête et les cryoglobulinémies.

4.1. Maladie de Waldenström et autres gammopathies monoclonales

Les protéines monoclonales (Ig) les plus fréquemment impliquées sont les sous-types IgM, IgG et IgA [10,11]. Au-delà d'une concentration plasmatique élevée, les caractéristiques structurales des molécules d'IgM, formant des pentamères circulants de grandes tailles, à fort poids moléculaires (i.e. 1 10. 6 Dalton), en expliquent le haut pouvoir intrinsèque d'élévation de la viscosité plasmatique [16]. Les IgG sont plus rarement impliquées. Leur poids moléculaire plus faible, de l'ordre de 160 000 Da, impose

Tableau 1

Principales étiologies du syndrome d'hyperviscosité.

Hyperviscosité plasmatique

Hyperglobulinémie monoclonale (IgM > IgA > IgG)
Myélome multiple
Maladie de Waldenström
Syndromes lymphoprolifératifs

Hyperglobulinémie polyclonale

Connectivite (polyarthrite rhumatoïde++, lupus érythémateux systémique)
Cryoglobulinémie
Rarement : syndrome de Gougerot-Sjögren, VIH, hépatites, maladie de Castleman

Hyperviscosité cellulaire

Polyglobulie primitive et secondaire
Hyperleucocytose majeure (LAM, LMC, LLC)
Anomalies érythrocytaires (drépanocytose, sphérocytose héréditaire, thalassémies majeures, agression immunologique)

Hyperviscosité de causes diverses

latrogènes, cancers solides, cryofibrinogènes, dyslipidémies

une concentration sérique élevée ou la formation d'agrégats d'IgG monoclonale, pour que la viscosité plasmatique soit affectée [33]. Une exception est faite pour la sous classe IgG3, dont la capacité à former des complexes instables à des concentrations modérées (40–60 g/L), explique la plus fréquente survenue de SHV. Il en est de même pour les IgA, qui peuvent également polymériser ou former des agrégats [17,34,35].

Bien que toutes les lymphoproliférations B (LLC, lymphome B diffus, lymphome de la zone marginale, lymphome folliculaire, lymphome du manteau) puissent être concernées, la sécrétion d'IgM monoclonale entre le plus souvent dans le cadre d'une maladie de Waldenström (MW) [36]. Caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse (supérieure à 10%) associée à une sécrétion d'IgM monoclonale [37], cette hémopathie maligne rend compte de 80% des SHV [14]. Pourtant présent chez seulement 15% des patients, le SHV en est un des signes cliniques classiques, décrit dès l'observation princeps faite en 1944 par Jan Waldenström [9]. Les propriétés physicochimiques que nous venons de décrire et la distribution à 80% intravasculaire des IgM expliquent cela [38]. Ce caractère intravasculaire permet de comprendre pourquoi l'hémaphérese reste le traitement d'urgence idéal.

Au cours du myélome multiple (MM), une hyperviscosité est plus rare, observée dans 2 à 6% des cas [39], plus fréquemment dans les formes associées aux IgA [34,40]. Les cas associés aux IgE et aux chaînes légères restent exceptionnels [41–43].

S'il existe une corrélation entre la concentration en Ig monoclonale et l'élévation de la viscosité plasmatique, celle-ci est variable

en fonction du sous-type considéré. Cette relation est globalement linéaire pour les IgG mais devient exponentielle pour les IgM, dès que la concentration dépasse 30 g/L [8]. Ainsi, des modifications de concentration même minimales peuvent engendrer un SHV rapidement symptomatique [10,11], d'autant plus que l'IgM possède une activité cryoglobuline [12].

Les signes d'hyperviscosité apparaissent pour des valeurs de viscosité plasmatique excédant 4 à 5 cP, ce qui correspond habituellement à un taux d'IgM supérieur à 30 g/L, d'IgG à 40 g/L ou d'IgA à 60 g/L [14]. Il existe cependant une variabilité individuelle, les patients pouvant présenter des symptômes très différents pour des valeurs de viscosité identiques [13]. Cette constatation a fait naître le concept de « seuil », propre à chaque patient, correspondant à une valeur de viscosité (et donc de concentration en para protéine) cible, au-delà duquel le patient présentera des symptômes cliniques, justifiant une intervention thérapeutique spécifique [12,14,17,38].

4.2. Les cryoglobulines

Un syndrome d'hyperviscosité peut compliquer l'évolution d'une cryoglobulinémie, voire la révéler. Il s'agit avant tout des cryoglobulines de type I satellites d'une lymphoprolifération, les formes secondaires aux cryoglobulines mixtes (CM), de type II-III, étant exceptionnelles (< 3 %) [44]. Ainsi, dans la description initiale faite par Jan Waldenström, un des patients présentait une cryoglobuline [9]. Le taux généralement élevé du composant monoclonal ainsi que ses propriétés physicochimiques expliquent la fréquence des symptômes liés à l'occlusion vasculaire dans les cryoglobulines de type I [44]. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'il s'agit d'une IgM, la cryoprécipitation pouvant aggraver la viscosité sanguine pour des concentrations plasmatiques plus faibles, lors des fluctuations de température [12]. Au cours d'une maladie de Waldenström, il conviendra donc de rechercher une activité cryoglobuline chez un patient présentant une symptomatologie d'hyperviscosité alors même que le pic monoclonal est à un taux relativement modéré [45]. Les manifestations cliniques du SHV peuvent alors s'associer aux classiques symptômes d'ischémie acrale induits par le froid et à ceux de la maladie sous-jacente. Dans ce contexte, une attention particulière sera portée au risque d'insuffisance rénale par cryoprécipitation intratubulaire massive chez ces patients [44].

Au cours des CM, la concentration plasmatique est souvent plus faible et l'élévation de la viscosité plasmatique volontiers compensée par un abaissement parallèle de l'hématocrite [46]. Cependant, un SHV peut être présent et concourir à en aggraver les manifestations cliniques [47]. Plus spécifiquement, Della Rosa et al. ont pu montrer une relation directe entre la viscosité sanguine et la sévérité de l'atteinte rénale, hépatique, du phénomène de Raynaud et de la neuropathie périphérique [48]. Par un mécanisme encore incertain, la viscosité plasmatique pourrait influencer les lésions tissulaires de vascularite cryoglobulinémique. En dehors des exceptionnels cas avec *cryocytes* élevés, les interactions interprotéiques, notamment en cas d'activité rhumatoïde des complexes immuns seraient prépondérants [49].

4.3. Syndromes d'hyperviscosité plasmatique au cours des connectives

Si les dysprotéinémies monoclonales représentent la première cause d'hyperviscosité plasmatique, d'autres étiologies peuvent se rencontrer. Les hypergammaglobulinémies polyclonales sont probablement les plus fréquentes. On les observe essentiellement au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [50]. Elles restent néanmoins anecdotiques. L'hypergammaglobulinémie est alors principalement attribuée aux complexes IgG-IgG (facteur rhumatoïde). La polymérisation des IgG polyclonales, les agrégats de

facteur rhumatoïde, l'élévation du fibrinogène (des formes citrulinées en particulier [51]) et la formation de rouleaux d'hématies participent à l'élévation de la viscosité sanguine [16]. Celle-ci est habituellement modérée, insuffisante pour entraîner une symptomatologie clinique. Néanmoins, Zakzook et al. [52] rapportent une série de 20 cas de SHV documentée. De façon surprenante, 7 patients présentaient un syndrome de Felty associé, entité rare, qui complique moins de 1 % des PR. Les échanges plasmatiques et le traitement immunosuppresseurs permettaient une résolution prolongée des symptômes. Eaton et al. rapportent également un cas de dyspnée d'installation progressive chez une patiente atteinte de PR, associée à une hypertension pulmonaire marquée et une élévation de la viscosité plasmatique, entièrement résolutive après plasmaphérèse [20].

Pour les mêmes raisons, des cas de SHV ont été décrits au cours du lupus érythémateux systémique et du syndrome de Gougerot Sjogren [53].

4.4. Syndromes d'hyperviscosité de causes rares

De façon plus anecdotique, toute affection comportant une hypergammaglobulinémie majeure peut se compliquer d'un SHV. Des cas associés à une infection au VIH [54], au cours d'hépatites [55] ou d'une maladie de Castleman [56] sont ainsi retrouvés. Si l'augmentation modérée de la viscosité sanguine au cours des dyslipidémies est clairement associée au risque d'accident ischémique [57], les cas de SHV sont exceptionnels [58]. En revanche, les rares myélomes hyperlipidémiques semblent plus fréquemment associés à un SHV [59].

Les cryofibrinogénémies peuvent parfois s'accompagner d'hyperviscosité [60]. Lors de la maladie des agglutinines froides, particulièrement lorsque l'IgM monoclonale est présente à des taux élevés, peut survenir une agrégation des hématies avec formation de rouleaux, altérant la microcirculation et entraînant les manifestations cutanées (acrocyanose, livedo reticularis, voire ischémie des extrémités dans les cas les plus sévères). Si cette hyperviscosité n'est pas suffisante pour être symptomatique, l'administration de médicaments augmentant la viscosité plasmatique (tels que les immunoglobulines intraveineuses) peut s'avérer catastrophique [51]. Au cours des cancers solides, une élévation de la viscosité plasmatique est parfois observée. Si elle concourt au risque thromboembolique veineux [61], les SHV sont extrêmement rares, pouvant compliquer l'évolution de certains carcinomes, du sein notamment, le sous-type mucineux en particulier [62].

5. Prise en charge thérapeutique

Quelle que soit sa cause, le syndrome d'hyperviscosité constitue une urgence thérapeutique. L'objectif est une réduction rapide de la viscosité sanguine afin d'en contrôler les symptômes. Si le traitement étiologique est toujours nécessaire, il n'est généralement pas suffisant et certaines techniques spécialisées, comme la plasmaphérèse, s'imposent. Dans tous les cas, des mesures non spécifiques devront être rapidement mises en œuvre dès que le diagnostic est suspecté. La démarche diagnostique et thérapeutique est résumée dans la Fig. 6.

5.1. Mesures non spécifiques

Elles visent à éviter toute aggravation de l'état d'hyperviscosité sanguine. Il est impératif de maintenir un état d'hydratation satisfaisant chez les patients présentant un SHV, l'hémococoncentration majorant les troubles rhéologiques [11]. Cette réhydratation sera prudente, en tenant compte des comorbidités existantes (cardiopathie, insuffisance rénale oligo-anurique), d'une part, et de l'état d'hypervolémie fréquemment retrouvé en cas de dysglobulinémie,

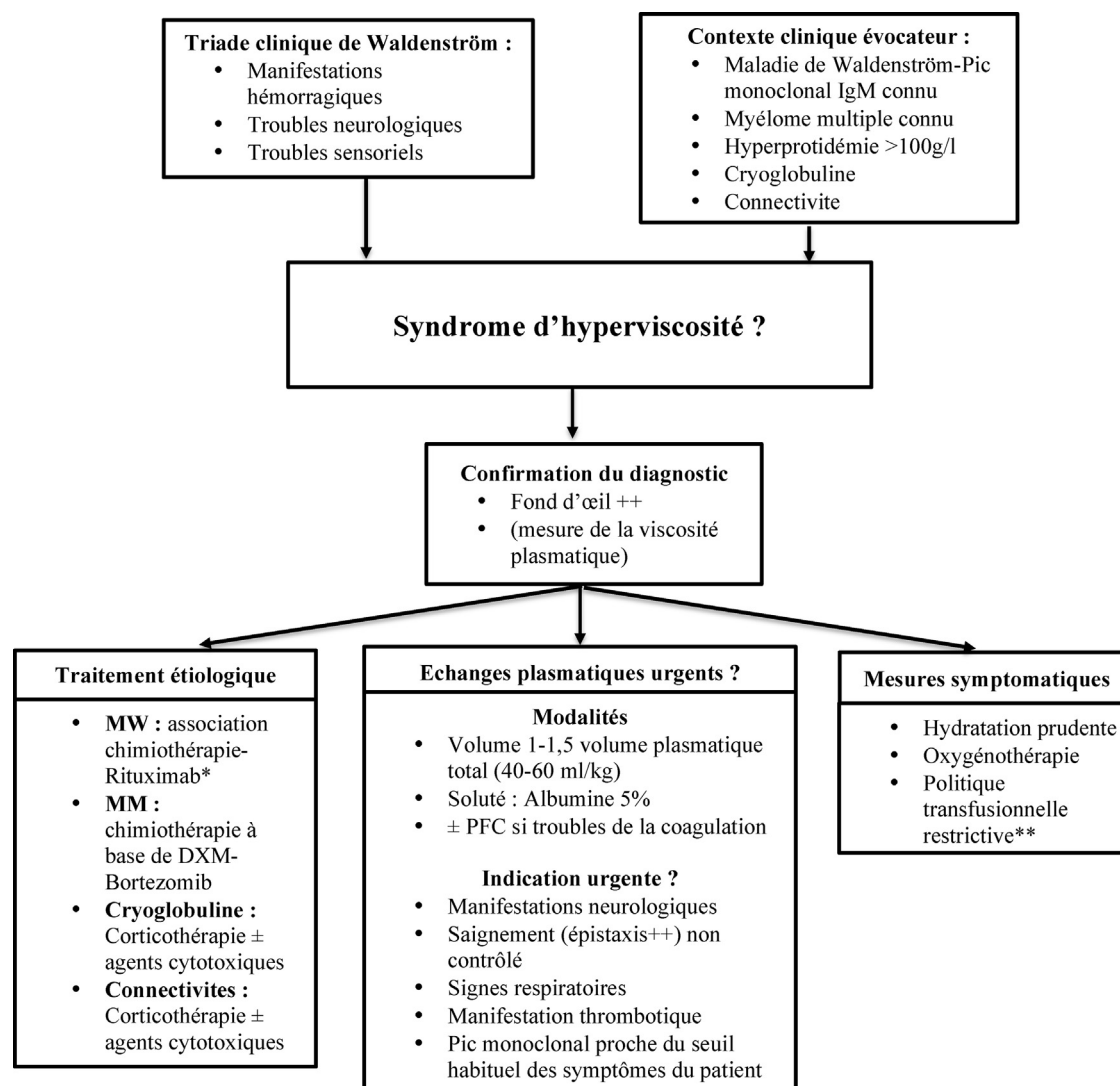


Fig. 6. Démarche diagnostique et thérapeutique face à un syndrome d'hyperviscosité. MW : maladie de Waldenström ; MM : myélome multiple ; DXM : dexaméthasone ; PFC : plasma frais congelé. * L'utilisation du rituximab sera décalé dans le temps ou encadrée par des échanges plasmatiques, compte tenu du risque de flare-up. ** Compte tenu du risque d'aggravation des troubles rhéologiques, l'indication de transfusion en concentrés érythrocytaires est limitée au cas d'anémie symptomatique.

d'autre part [63]. En particulier, en présence de signes d'insuffisance cardiaque aiguë, la plasmaphérèse sera préférée aux diurétiques [64].

L'anémie est fréquente au cours du SHV plasmatique ou des hémopathies malignes. D'un point de vue rhéologique, celle-ci doit être considérée comme un élément protecteur. En augmentant l'hématocrite, les transfusions majorent la viscosité sanguine, à l'origine de complications dramatiques [1,11,14,16]. Une transfusion ne sera envisagée qu'en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, en augmentant le temps de perfusion.

Un apport suffisant en oxygène sera assurée, selon les modalités adaptées à la situation clinique (oxygénothérapie, ventilation mécanique non invasive ou invasive).

5.2. Plasmaphérèse

Schwab et Fahey ont été les premiers à décrire à la fin des années 1950 l'efficacité des échanges plasmatiques dans la réduction de la viscosité plasmatique et la réversibilité des manifestations cliniques associées (rétinopathie et insuffisance cardiaque) chez deux patients suivis pour une maladie de Waldenström [64]. Ces constatations seront confirmées par les mêmes auteurs

sur une série de dix patients atteints de SHV secondaire à une maladie de Waldenström en montrant une réduction moyenne de 30% de la viscosité plasmatique avec les EP [65]. Depuis les techniques d'aphérèse se sont imposées comme le traitement d'urgence des SHV, plasmatiques en particulier [64], en démontrant leurs efficacités dans le contrôle rapide des manifestations cliniques, rétinopathie et signes neurologiques notamment [32]. Bien que l'utilisation des échanges plasmatiques (EP) au cours du SHV des gammopathies monoclonales bénéficie d'une indication de grade 1B pour l'*American Apheresis Society* [66], nous ne disposons d'aucun essai thérapeutique. Ces recommandations reposent avant tout sur un rationnel physiopathologique, étayé par des études observationnelles [64,65,67,68].

Ils seront débutés en urgence, dès l'apparition des signes cliniques ou de façon prophylactique, lorsque la protidémie du patient approche le « seuil » habituel d'apparition des symptômes [12,66,69]. L'efficacité repose sur l'élimination rapide du composant monoclonal en excès, d'autant plus que sa distribution est intravasculaire [70,71]. Les caractéristiques des IgM décrites précédemment et la relation logarithmique entre le taux du composant monoclonal et la viscosité plasmatique expliquent la place privilégiée des EP au cours de la maladie de Waldenström [45,64,72].

Ainsi, une seule séance d'EP de faible volume (i.e. 3 litres) permet une régression de la viscosité plasmatique de plus de 50% et la disparition des symptômes [7,14]. Il est ainsi rarement nécessaire d'avoir recours à plus de 2 séances en dehors des situations palliatives où les EP seuls peuvent être envisagés [73]. Des EP pourront également « encadrer » l'initiation d'un traitement par rituximab, un effet « flare-up » survenant dans 30 à 70% des cas [1,73].

Dans les autres situations, l'efficacité des EP est souvent moins spectaculaire. Ainsi, la viscosité plasmatique est diminuée de 20 à 30% par séance [74]. Des échanges de 1 à 1,5 masses sanguines sont recommandés. Ils seront répétés quotidiennement jusqu'à amélioration clinique (1 à 3 habituellement), puis toutes les 1 à 4 semaines en fonction de l'évolution clinique, dans l'attente de l'efficacité du traitement spécifique [66]. Pour les rares cas de SHV compliquant des hypergammaglobulinémies polyclonales (PR et LES surtout), les EP peuvent être envisagés [27,50,75], de même qu'au cours des cryoglobulinémies [44,46].

Les deux principales méthodes disponibles sont la centrifugation et la filtration membranaire [76]. Un abord veineux (périphérique si possible mais le plus souvent sur cathéter de dialyse en urgence) et une anticoagulation du circuit extracorporel sera toujours nécessaire [76] (Fig. 4).

La centrifugation permet la séparation du sang total en différents composants (plasmatiques et cellulaires) selon leurs coefficients de sédimentation. Réalisée de façon continue ou intermittente (séance de plus de 4 heures habituellement), elle autorise la soustraction du volume souhaité de plasma du patient, le reste étant réinjecté avec un fluide de remplacement. La technique de filtration fait appel à une membrane dont les pores ont un diamètre suffisant (0,2 à 0,6 μm) pour permettre le passage du plasma, en retenant les éléments cellulaires [76]. Cette méthode, utilisable avec les équipements d'hémodialyse habituels, peut être réalisée facilement dans un service de réanimation en contexte d'urgence [69]. Le choix du soluté de remplacement n'a pas d'influence sur l'efficacité. Ainsi, dans une étude randomisée comparant 4 solutés (albumine 4%, plasma frais congelé et deux colloïdes HES 3%, Isohes 3%), aucune différence sur la réduction de viscosité plasmatique n'était observée [77]. Néanmoins, l'utilisation des colloïdes ne saurait être recommandée dans cette indication, compte tenu des données récentes sur les risques liés à ces solutés.

Quelles qu'en soient les modalités pratiques, l'aphérèse est habituellement bien tolérée. La fréquence des événements indésirables varie selon les études de 36% à moins de 5% [71]. Ils sont souvent mineurs [71]. Il s'agit alors de crampes ou de paresthésies, secondaires à la chélation du calcium libre par le citrate présent dans le circuit extracorporel [78]. Les réactions anaphylactoides sont plus rares, de même que les complications cardiovasculaires (œdème aigu pulmonaire cardiogénique ou par surcharge volumique, hypotension transitoire) [71]. Des saignements ou des thromboses sont possibles [79].

6. Conclusion

L'augmentation de la viscosité plasmatique aboutit à des degrés d'obstruction vasculaire variables, à l'origine d'un spectre clinique étendu, mieux connu sous le terme de syndrome d'hyperviscosité. Il répond d'un grand nombre de causes, toutes responsables d'une altération de l'écoulement sanguin normal. Non reconnu, il aboutit à une atteinte multisystémique, pouvant conduire au décès du patient. Bien que rare, il est indispensable d'en faire un diagnostic précoce, à l'aide d'éléments cliniques et biologiques simples. Dans un contexte évocateur, la mesure de la viscosité n'est souvent pas indispensable et le fond d'œil peut s'y substituer. Dans tous les cas, la prise en charge thérapeutique est urgente. Elle repose sur des

mesures symptomatiques, visant à éviter toute aggravation de la viscosité sanguine et la réalisation d'échanges plasmatiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Foissaud V. et le Dr Aucouturier F. pour leur contribution à l'iconographie.

Références

- [1] Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;119:2205–8.
- [2] Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med* 1970;283:183–6.
- [3] Somer T. Rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome. *Baillieres Clin Haematol* 1987;1:695–723.
- [4] Somer T, Meiselman HJ. Disorders of blood viscosity. *Ann Med* 1993;25:31–9.
- [5] College of American Pathologists. 2010 V-A & V-B Participant Summary. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2010 [n.d.].
- [6] Rosencranz R, Bogen SA. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. *Am J Clin Pathol* 2006;125(Suppl.):S78–86.
- [7] Kwaan HC, Bonga A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:199–208.
- [8] Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA J Am Med Assoc* 1965;192:464–7.
- [9] Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944;117:217–47.
- [10] Crawford J, Cox EB, Cohen HJ. Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *Am J Med* 1985;79:13–22.
- [11] McGrath MA, Penny R. Paraproteinemia: blood hyperviscosity and clinical manifestations. *J Clin Invest* 1976;58:1155–62.
- [12] Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:97–9.
- [13] MacKenzie MR, Babcock J. Studies of the hyperviscosity syndrome. II. Macroglobulinemia. *J Lab Clin Med* 1975;85:227–34.
- [14] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467–71.
- [15] Anderson KC, Dzieczkowski J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 13-1994. A 62-year-old man with epistaxis, confusion, renal failure, and bilateral central retinal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:920–7.
- [16] Perry MC, Hoagland HC. The hyperviscosity syndrome. *JAMA J Am Med Assoc* 1976;236:392–3.
- [17] Bloch KJ, Maki DG. Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Semin Hematol* 1973;10:113–24.
- [18] Somer T, Ditzel J. Clinical and rheological studies in a patient with hyperviscosity syndrome due to Waldenström's macroglobulinemia. *Bibl Haematol* 1981;242–6.
- [19] Kopp WL, MacKinney AA, Wasson G. Blood volume and hematocrit value in macroglobulinemia and myeloma. *Arch Intern Med* 1969;123:394–6.
- [20] Eaton AM, Serota H, Kernodle Jr GW, Uglietta JP, Crawford J, Fulkerson WJ. Pulmonary hypertension secondary to serum hyperviscosity in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987;82:1039–45.
- [21] Ovadia S, Lysy L, Floru S. Emergency plasmapheresis for unstable angina in a patient with hyperviscosity syndrome. *Am J Emerg Med* 2005;23:811–2.
- [22] Copeman PW. Livedo reticularis. Signs in the skin of disturbance of blood viscosity and of blood flow. *Br J Dermatol* 1975;93:519–29.
- [23] Pfeiffer J, Ridder GJ. Spontaneous tongue necrosis consecutive to rheumatoid hyperviscosity syndrome. A case report and literature review. *Laryngorhinologie* 2008;87:43–8.
- [24] Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2007;18(Suppl. 1):i45–8.
- [25] Wong PN, Mak SK, Lo KY, Tong GM, Wong AK. Acute tubular necrosis in a patient with Waldenström's macroglobulinemia and hyperviscosity syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1684–7.
- [26] Luxenberg MN, Mausolf FA. Retinal circulation in the hyperviscosity syndrome. *Am J Ophthalmol* 1970;70:588–98.
- [27] Rezaei KA, Patel SC, Elliott D, Becker MA. Rheumatoid hyperviscosity syndrome: reversibility of microvascular abnormalities after treatment. *Am J Ophthalmol* 2002;134:130–2.
- [28] Friedman AH. Ocular manifestations of hematologic disorders. *Hosp Pract Off Ed* 1984;19:131–9.
- [29] Chiang CC, Begley S, Henderson SO. Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome. *J Emerg Med* 2000;18:23–6.
- [30] Menke MN, Fekke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1601–6.

- [31] Schwab PJ, Okun E, Fahey JL. Reversal of retinopathy in Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. A report of two cases. *Arch Ophthalmol* 1960;64:515–21.
- [32] Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:100–3.
- [33] Benninger GW, Kreps SI. Aggregation phenomenon in an IgG multiple myeloma resulting in the hyperviscosity syndrome. *Am J Med* 1971;51:287–93.
- [34] Roberts-Thomson PJ, Mason DY, MacLennan IC. Relationship between paraprotein polymerization and clinical features in IgA myeloma. *Br J Haematol* 1976;33:117–30.
- [35] Alkner U, Hansson UB, Lindström FD. Factors affecting IgA related hyperviscosity. *Clin Exp Immunol* 1983;51:617–23.
- [36] Owen RG, Parapia LA, Higginson J, Misbah SA, Child JA, Morgan GJ, et al. Clinicopathological correlates of IgM paraproteinemias. *Clin Lymphoma* 2000;1:39–43 [discussion 44–5].
- [37] Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol* 2003;4:679–85.
- [38] MacKenzie MR, Lee TK. Blood viscosity in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 1977;49:507–10.
- [39] Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 1991;27:1401–5.
- [40] Preston FE, Cooke KB, Foster ME, Winfield DA, Lee D. Myelomatosis and the hyperviscosity syndrome. *Br J Haematol* 1978;38:517–30.
- [41] West N. Hyperviscosity syndrome in IgE myeloma. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;289:1539.
- [42] Ogawa M, Kochwa S, Smith C, Ishizaka K, McIntyre OR. Clinical aspects of IgE myeloma. *N Engl J Med* 1969;281:1217–20.
- [43] Bachrach HJ, Myers JB, Bartholomew WR. A unique case of kappa light-chain disease associated with cryoglobulinemia, pyroglobulinemia, and hyperviscosity syndrome. *Am J Med* 1989;86:596–602.
- [44] Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348–60.
- [45] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375–85.
- [46] Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:473–7.
- [47] Buxbaum J. Hyperviscosity syndrome in dysproteinemias. *Am J Med Sci* 1972;264:123–6.
- [48] Ferri C, Mannini L, Bartoli V, Gremignai G, Genovesi-Ebert F, Cristofani R, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:271–81.
- [49] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355–74.
- [50] Rampling MW. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:459–65.
- [51] Kwaan HC. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;44:167–76.
- [52] Zakzook SI, Yunus MB, Mulconrey DS. Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty's syndrome: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2002;21:82–5.
- [53] Jara LJ, Capin NR, Lavalle C. Hyperviscosity syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:225–30.
- [54] Garderet L, Fabiani B, Lacombe K, Girard PM, Fléjou JF, Gorin NC. Hyperviscosity syndrome in an HIV-1-positive patient. *Am J Med* 2004;117:891–3.
- [55] Lee WM, Lebowitz O, Chien S. Hyperviscosity syndrome attributable to hyperglobulinemia in chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74:918–21.
- [56] Jorge R, Scott IU, Oliveira RC, Costa RA, Siqueira RC, Louzada-Júnior P. Ocular findings in a patient with Castleman's disease before and after treatment with immunosuppression and plasmapheresis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* 2010;41.
- [57] Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med* 2001;110:488–92.
- [58] Inokuchi R, Matsumoto A, Azihara R, Sato H, Kumada Y, Yokoyama H, et al. Hypertriglyceridemia as a possible cause of coma: a case report. *J Med Case Reports* 2012;6:412.
- [59] Misselwitz B, Goede JS, Pestalozzi BC, Schanz U, Seebach JD. Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases. *Ann Hematol* 2010;89:569–77.
- [60] Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, Sene D, Delluc A, Cacoub P. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med* 2009;122:1128–35.
- [61] Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Hommel G, Schneider D, Niemann F, Zoller H. Hyperviscosity syndrome in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 1998;82:1104–11.
- [62] Grigg AP, Allardice J, Smith IL, Murray W, Horsfall D, Parkin D. Hyperviscosity syndrome in disseminated breast adenocarcinoma. *Pathology (Phila)* 1994;26:65–8.
- [63] Russell JA, Powles RL. The relationship between serum viscosity, hypervolaemia and clinical manifestations associated with circulating paraprotein. *Br J Haematol* 1978;39:163–75.
- [64] Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1960;263:574–9.
- [65] Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Ann Intern Med* 1963;58:789–800.
- [66] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis* 2013;28:145–284.
- [67] Schooneman F, Claise C, Stoltz JF. Hemorheology and therapeutic hemapheresis. *Transfus Sci* 1997;18:531–40.
- [68] Powles R, Smith C, Kohn J, Hamilton Fairley G. Method of removing abnormal protein rapidly from patients with malignant paraproteinaemias. *Br Med J* 1971;3:664–7.
- [69] Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:535–42.
- [70] Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1157–60.
- [71] Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1727 procedures. *J Clin Apheresis* 2007;22:270–6.
- [72] Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096–103.
- [73] Johnson SA, Birchall J, Luckie C, Oscier DG, Owen RG, Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;132:683–97.
- [74] Ballestri M, Ferrari F, Magistroni R, Mariano M, Ceccherelli GB, Milanti G, et al. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. *Ann Dell'Istituto Super Sanità* 2007;43:171–5.
- [75] Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005;14:871–7.
- [76] Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clin* 2002;18:375–92.
- [77] Shelat SG. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. *Am J Med* 2010;123:777–84.
- [78] Weinstein R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2001;16:210–1.
- [79] Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:7–12.