

« **Bonnes pratiques en cas d'urgence** »

⚡ Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Synonymes :

Maladie de Marchiafava - Micheli, HPN

Définition :

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une maladie génétique rare, acquise durant la vie, avec environ 500 cas diagnostiqués en France, sur une période de 50 ans. Elle touche le plus souvent les jeunes adultes, aussi bien les hommes que les femmes.

Elle est caractérisée par l'association à des degrés divers, d'une pancytopénie de type aplasie médullaire, d'une anémie hémolytique à test de Coombs négatif et par la propension à développer des thromboses, en particulier de type syndrome de Budd-Chiari ou thrombose veineuse cérébrale.

Son diagnostic est réalisé par cytométrie en flux.

Il s'agit d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique de nature clonale, due à une mutation somatique du gène *PIG A*.

Pour en savoir plus :

Orphanet

- Fiche Maladie : www.orpha.net
- Fiche tout public : www.orpha.net
- Fiche conduite à tenir pour l'anesthésie : www.orpha.net

Menu	
<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
<u>Synonymes</u> <u>Mécanisme</u> <u>Risques particuliers en urgence</u> <u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u> <u>Pièges</u> <u>Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière</u> <u>En savoir plus</u>	<u>Problématiques en urgence</u> <u>Recommandations en urgence</u> <u>Orientation</u> <u>Précautions médicamenteuses</u> <u>Précautions anesthésiques</u> <u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u> <u>Don d'organes</u> <u>Numéros en cas d'urgence</u> <u>Ressources documentaires</u>

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

Maladie de Marchiafava-Micheli, HPN

Mécanismes

Mutation génétique de la cellule souche hématopoïétique provoquant à des degrés divers anémie hémolytique, thrombose, fréquemment associée à une pancytopénie.

Risques particuliers en urgence

Thrombose veineuse cérébrale

Hémolyse aiguë - insuffisance rénale aiguë

Douleurs abdominales

Syndrome de Budd-Chiari (thrombose veineuse sus-hépatique) : douleur abdominale, cytolyse hépatique, ascite

Infections sévères (méningocoques) chez les patients traités par eculizumab

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Anticoagulants

Eculizumab : anticorps inhibiteur du complément

Greffes de cellules souches

Pièges

Polymorphisme des tableaux cliniques : abdominaux, neurologiques ...

Tableaux chirurgicaux abdominaux à éliminer

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière

Traitement symptomatique

Antalgiques (palier 2 ou 3)

Risque de crise hémolytique aiguë lors d'anesthésie générale chez les patients traités par éculizumab

En savoir plus

Centre National de Référence - Centre de référence des maladies rares - aplasies médullaires
Tel : 01 42 49 96 39 - 01 42 49 49 49 (Hôpital Saint-Louis, Paris)

Fiches Orphanet urgences : www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

Les problèmes que peuvent poser les patients atteints d'HPN en urgence sont divers, liés au polymorphisme de présentation de la maladie. Il faut savoir reconnaître :

- Les symptômes qui peuvent mimer des tableaux chirurgicaux aigus.
- Les vraies urgences de prise en charge (syndrome de Budd Chiari, insuffisance rénale aiguë, thrombose veineuse cérébrale).
- Rechercher systématiquement une insuffisance rénale aiguë devant une crise hémolytique
- Les problèmes particuliers des patients HPN greffés qui relèvent de la prise en charge de tout patient ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (voir annexe : fiche allogreffe).
- L'Ecilizumab est un anticorps qui inhibe le complément : les patients sont donc susceptibles de développer des infections graves à méningocoques. Ils sont donc vaccinés contre le méningocoque et reçoivent une prophylaxie par pénicilline orale.
- Les grossesses sont des grossesses à risque pour la mère et pour l'enfant.

Les situations d'urgence :

[Situation d'urgence 1 : crise douloureuse abdominale](#)

[Situation d'urgence 2 : syndrome de Budd Chiari](#)

[Situation d'urgence 3 : thrombose veineuse cérébrale](#)

[Situation d'urgence 4 : crise hémolytique et insuffisance rénale aiguë](#)

[Situation d'urgence 5 : patients traités par ecilizumab](#)

[Situation d'urgence 6 : grossesse chez une patiente HPN](#)

Recommandations en urgence

► Recommandations générales

Devant des douleurs abdominales importantes chez un patient qui présente une HPN, il faut évoquer de principe une crise douloureuse abdominale.

Les crises douloureuses abdominales de l'HPN sont d'origine incertaine, probablement causées par des micro-thromboses mésentériques.

Les douleurs abdominales peuvent aussi traduire un syndrome de Budd-Chiari, une thrombose veineuse porte ou mésentérique ou artérielle, ainsi qu'une crise hémolytique (voir ci-après).

► Situation d'urgence 1 : crise douloureuse abdominale

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Essayer par tous les moyens habituels, d'éliminer les tableaux chirurgicaux aigus en particulier, une appendicite, une péritonite, ou une colique hépatique.
- Le problème du diagnostic en urgence du syndrome de Budd Chiari est décrit dans la situation d'urgence 2.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ **Mesures symptomatiques :**

- Des antalgiques simples associés ou non à des antispasmodiques.
- La morphine sera utilisée en cas de douleur intense (> 7/10 sur une EVA douleur) avec les précautions d'usage en s'assurant de ne pas méconnaître un tableau chirurgical abdominal.

► Situation d'urgence 2 : syndrome de Budd-Chiari

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ **Éléments cliniques du diagnostic :**

Le diagnostic du syndrome de Budd-Chiari (hépatopathie due à l'obstruction des voies de drainage des veines sus-hépatiques, par thrombose) doit être évoqué systématiquement chez un patient présentant :

- des douleurs abdominales
- une cytolyse hépatique importante
- un syndrome ascitique

▪ **Explorations en urgence :**

- Echo-doppler hépatique
- IRM hépatique
- TDM hépatique

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ Mesures symptomatiques :

- Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente en cas de signes de gravité

▪ Traitements spécifiques :

- Aucun traitement spécifique à l'HPN n'est à initier aux urgences.
- Concernant la thrombose des veines hépatiques, le traitement sera à discuter en fonction du bilan : anticoagulant, thrombolyse, angioplastie.
- Traitement habituel d'un éventuel état de choc.

▶ Situation d'urgence 3 : thrombose veineuse cérébrale

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ Eléments cliniques du diagnostic :

- Céphalées importantes inhabituelles et résistantes chez un patient atteint d'HPN, avec ou sans signe de localisation.

▪ Explorations en urgence :

- Angio-IRM cérébrale (avec temps veineux) dans le meilleur délai ou à défaut l'angioscanner cérébral (avec temps veineux).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ Mesures symptomatiques :

- Hospitaliser dans un service adapté à l'état clinique du patient, en fonction de l'évolution : Réanimation polyvalente, Urgences Neuro-Vasculaires, Neurologie.
- Une évolution souvent favorable est souvent observée dès la mise en route des anticoagulants.

▪ Traitements spécifiques :

- Aucun traitement spécifique de l'HPN n'est à initier aux urgences
- Prise en charge d'un trouble grave de la conscience
- Anticoagulation curative (même en cas d'infarctus hémorragique)
- Anti-épileptiques si convulsion, anti-oedémateux si signes d'HTIC

► Situation d'urgence 4 : crise hémolytique et insuffisance rénale aiguë

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**
 - Douleurs abdominales et/ou lombaires
 - Urines foncées ou couleur porto
 - Asthénie
 - Ictère
 - Parfois déclenchée par un épisode infectieux
 - Hémolyse biologique : anémie régénérative, élévation de la bilirubine non conjuguée et des LDH, élévation de la créatininémie
- **Explorations en urgence :**
 - NFS avec reticulocytes, haptoglobine, bilirubine conjuguée et non conjuguée ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH, ionogramme sanguin, urée et créatinine
 - Electrocardiogramme (hyperkaliémie)
 - Recherche d'hémoglobinurie

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Mesures symptomatiques :**
 - Hydratation salée isotonique
 - Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente ou de soins continus selon le tableau clinique

- **Traitements spécifiques :**

Aucun traitement spécifique de l'HPN n'est à initier aux urgences avant le transfert.

► Situation d'urgence 5 : patients traités par eculizumab

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**
 - Toute fièvre doit faire systématiquement rechercher une infection à méningocoque (porte d'entrée ORL) et pulmonaire.
- **Explorations en urgence :**
 - Réaliser en urgence des hémocultures et au moindre doute une ponction lombaire.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

Tout tableau de Purpura Fulminans impose le transfert en réanimation.

► Situation d'urgence 6 : Grossesse

Les grossesses chez les patientes atteintes d'HPN sont des grossesses à risque pour la mère et pour l'enfant.

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Les principaux risques pour la mère sont les évènements thrombotiques et plus rarement hémorragiques (en cas d'aggravation de la pancytopenie et/ou d'anticoagulation) qui peuvent survenir tardivement dans le post-partum (jusqu'à 2 mois).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Mesures symptomatiques :**

- Une prophylaxie par Héparines de Bas Poids Moléculaire est recommandée pendant la grossesse et jusqu'à 2 mois en post partum.

- **Traitements spécifiques :**

- Le traitement par eculizumab est actuellement recommandé chez les patientes HPN enceintes, car il diminue le risque de complications pendant le pré- et le post partum.

Du fait de la gravité potentielle des complications pour la mère et l'enfant,
toute complication impose une prise en charge en urgence
dans une **maternité de niveau 3**
et un avis auprès du centre de référence et/ou du service d'obstétrique
de l'hôpital Robert Debré à Paris.

Orientation

► Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

- **Où transporter ?**

- Centres Hospitaliers et Hospitalo-universitaires qui disposent d'un service d'hématologie et d'un service de réanimation polyvalente.

- **Quand transporter ?**

- Dans les plus brefs délais, compte tenu de la rareté de la maladie.

Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- Aucune contre-indication médicamenteuse particulière.
- Aucun médicament n'est reconnu comme facteur déclenchant des crises hémolytiques.

Précautions anesthésiques

- La prudence est recommandée lors d'une anesthésie générale si le patient reçoit un traitement par eculizumab (médicament qui prévient l'activation du complément dans les formes hémolytiques de la maladie).
- En effet, des données encore parcellaires semblent suggérer le risque de crises hémolytiques graves au décours d'une anesthésie générale.
- Pour en savoir plus, consulter la fiche « conduite à tenir pour l'anesthésie » 2015 : www.orpha.net

Mesures préventives

- Prise de température pour déceler la survenue d'une infection
- Evaluation des facteurs de risque d'accident thromboembolique
- Bilan martial et évaluation d'un éventuel besoin transfusionnel
- Localisation et évaluation de douleurs éventuelles

**Contactez au moindre doute l'hématologue qui suit le patient
et/ou son médecin traitant.**

Mesures complémentaires en hospitalisation

- Surveiller l'apparition d'une infection **chez les patients ayant un cathéter.**
- **Chez les patients traités par un inhibiteur du complément** (eculizumab) poursuivre l'antibiothérapie prescrite, et en cas de douleurs abdominales, se renseigner sur la date de la prochaine perfusion.

- **Chez les patients traités par des anticoagulants**, ne pas prendre la décision d'arrêter, sans avis spécialisé, en dehors des accidents des anticoagulants dont la prise en charge est classique ou d'un syndrome hémorragique non contrôlé.
- **En cas de vomissements importants** : antiémétique par voie IV.
- **En cas de douleurs** (abdominales le plus souvent) : antalgiques de niveau II.

Don d'organes et de tissus

La maladie ne permet pas d'envisager des dons d'organes, compte tenu, de l'atteinte potentielle des fonctions rénale et hépatique.

Pour une réponse adaptée, contactez le Centre de référence ou les Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (cf. numéros).

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

- Risque de transmission de la maladie : non.
- Risque particulier lié à la maladie ou au traitement.
- Don d'organes : contre indiqué en raison du risque thrombotique hépatique et rénal et du risque de dégénérescence néoplasique.
- Don de tissus : contre indiqué.

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la BioMédecine (ABM) Numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Numéros en cas d'urgence

Centre National de Référence

Centre de référence Maladies Rares - Aplasies Médullaires
Service d'Hématologie Greffe
HOPITAL SAINT LOUIS
1, avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

Professeur Gérard SOCIE

Tel : 01 42 49 96 39 ou 01 42 49 42 01

En dehors des heures ouvrables
Permanence assurée 24h/24h par des médecins seniors, hématologues
contact par le standard
01 42 49 49 49
Hôpital St LOUIS

Centres de Référence ou de Compétence :

www.orpha.net

Filière de Santé Maladies Rares :

www.marih.fr



Ressources documentaires

- Peffault de Latour R., Socié G. *L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet. Avril 2007 : www.orpha.net*
- Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socie G. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008 Jun 5.*

Ces recommandations ont été élaborées par :

Le Docteur Flore Sicre de Fontbrune et le Professeur Gérard Socié

Centre de Référence Aplasies Médullaires, de l'Association HPN-France,
Service d'hématologie - Greffes - CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F- Widal - Hôpital Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS.

En collaboration avec :

Docteur Gilles Bagou: SAMU-69, Lyon

Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

Docteur Olivier Ganansia : commission des référentiels de la SFMU - chef de service des Urgences - Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 - Paris

Docteur Aurélie Gloaguen : commission des référentiels de la SFMU - médecin urgentiste - CHU Dijon-Bourgogne - 21000 Dijon

Docteur Christophe Leroy : médecin urgentiste - Hôpital Louis Mourier - 92700 - Colombes

Docteur Hélène Jullian Papouin et Olivier Huot : service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine (ABM)

Association de patients : Aplasie médullaire/HPN :

<http://www.hpnfrance.com/>



Date de réalisation : 14/06/2016

Annexe : allogreffés de cellules souches hématopoïétiques

- **Problèmes particuliers des patients HPN greffés qui relèvent de la prise en charge de tous patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques**

■ ■ Annexe - Population particulière :

Allogreffés

de cellules souches hématopoïétiques

Synonymes : Allogreffés de moelle osseuse (greffe allogénique), allogreffés de sang placentaire (greffe de sang de cordon).

Définition : l'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement potentiellement curatif de nombreuses pathologies malignes et non malignes.

L'objectif de l'allogreffe peut être :

- soit de remplacer une hématopoïèse déficiente (pathologies constitutionnelles comme certaines hémoglobinopathies, déficits immunitaires, aplasies constitutionnelles, maladies métaboliques ou acquises comme l'aplasie médullaire idiopathique) ;
- soit d'induire une réponse immunitaire antitumorale (effet du greffon contre la leucémie dans les hémopathies malignes).

La prise du greffon allogénique nécessite de réaliser un conditionnement par chimiothérapie et/ou radiothérapie afin d'«immunodéprimer» suffisamment le receveur pour qu'il ne puisse rejeter le greffon.

Une fois la greffe réalisée, le patient allogreffé recevra pendant minimum 3 à 6 mois un traitement immunosuppresseur afin d'éviter un rejet du greffon et de prévenir la principale complication de l'allogreffe : la maladie du greffon contre l'hôte. La reconstitution immunitaire après allogreffe est lente, nécessitant plusieurs mois (voir années) et peut rester incomplète.

Les immunosuppresseurs doivent parfois être poursuivis pendant plusieurs années si une réaction chronique du greffon contre l'hôte survient.

Les patients allogreffés sont à haut risque d'infections sévères, y compris lorsque leur taux de leucocytes s'est normalisé.

Du fait des traitements reçus (chimiothérapies, radiothérapies, immuno-suppresseurs), les patients présentent à long terme un **risque de complications cardio-vasculaires et de cancers secondaires.**

Fiche de régulation SAMU

Synonymes

Allogreffe de moelle osseuse, greffe allogénique, allogreffe de sang placentaire, greffe de sang de cordon.

Mécanismes

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement potentiellement curatif de nombreuses pathologies malignes ou non ; l'objectif de l'allogreffe est de remplacer une hématopoïèse déficiente ou d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale.

Risques particuliers en urgence

La prise en charge des complications après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être rapide afin d'éviter un retard thérapeutique souvent fatal.

Traitements fréquemment prescrits au long cours Immunosuppresseurs.

Pièges

Haut risque d'infections sévères, y compris lorsque le nombre de globules blancs est normal.

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

Pas de particularité.

En savoir plus

www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

1- Problématique et recommandations en urgence

Problématique

La prise en charge des complications après allogreffe de CSH doit être rapide, afin d'éviter un **retard thérapeutique** souvent fatal au patient.

Principales complications :

- **infections opportunistes** (virales, bactériennes, parasitaires et fongiques) ;
- **métaboliques** (insuffisance rénale en particulier) ;
- **endothéliales** (microangiopathie thrombotique et maladie veno-occlusive) ;
- **immunologiques** (maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte) ;
- **rechute de l'hémopathie maligne** y compris plusieurs années après l'allogreffe ;
- plus tardivement **des tumeurs secondaires et des pathologies cardiovasculaires** ;

Ces complications peuvent s'associer les unes aux autres.

Situation d'urgence 1 : **fièvre - infections**

Situation d'urgence 2 : **insuffisance respiratoire**

Situation d'urgence 3 : **insuffisance rénale**

Situation d'urgence 4 : **diarrhées**

Situation d'urgence 5 : **troubles neurologiques**

Situation d'urgence 6 : **éruption cutanée**

Recommandations en urgence

A- Recommandations générales

- **Prise en charge rapide** : le retard diagnostique et thérapeutique est souvent fatal ; les symptômes peuvent s'aggraver rapidement.
- En cas de dysfonction d'organe et/ou de sepsis : discuter rapidement une prise en charge en réanimation.
- **Les allogreffés sont immunodéprimés** et peuvent le rester pendant plusieurs années.
- **Les corticoïdes (le plus souvent pour une maladie du greffon contre l'hôte) peuvent masquer la fièvre.**
- **La fièvre** doit faire évoquer :
 - Infection bactérienne : « *après allogreffe, les antibiotiques sont automatiques ! ...* » (les germes encapsulés - Streptocoque Pneumoniae - Pseudomonas Aeruginosa doivent être couverts systématiquement).
 - Infections fongiques et parasitaires : pneumocystose, infections fongiques invasives (aspergillose et candidose), toxoplasmose.
 - Infections invasives et disséminées à herpes virus (HSV, VZV, CMV & EBV) malgré la prophylaxie par valacyclovir.
 - À distance de la greffe, en l'absence d'immunodépression, le risque d'infection à germes encapsulés persiste (les recommandations de prise en charge pour cette population sont différentes de celles des patients aspléniques).

- **L'absence de fièvre ne permet pas d'exclure une infection** : certains examens doivent être systématiques (CRP, RP, ECBU, hémocultures périphériques et sur cathéter central).
- Les complications métaboliques sont fréquentes : toute consultation aux urgences impose de plus systématiquement : hémogramme, hémostase, ionogramme sanguin, créatininémie, phosphorémie, enzymes hépatiques et bilirubine.
- Le listing des traitements prescrit et réellement pris doit être systématique.

- **En cas de transfusions de produits sanguins : contacter l'EFS du centre greffeur et prescrire des produits sanguins labiles irradiés.**
- **Mise en place précoce d'un isolement protecteur.**
- **Dans le doute : hospitaliser par excès !**

B- Recommandations particulières

1. Fièvre

▶ Mesures diagnostiques en urgence

■ Éléments cliniques du diagnostic :

- Le **poumon** est le premier foyer infectieux chez ces patients : une infection pulmonaire (virale, bactérienne ou fongique) doit toujours être recherchée.
- **La vaccination ne protège pas toujours contre les infections à pneumocoque et haemophilus, de même que l'amoxicilline.**
- **Toute atteinte respiratoire est un signe de gravité, y compris en cas d'infection virale.**
- **Les anomalies cliniques permettant d'identifier un point d'appel infectieux sont parfois retardées.**
- **Les translocations bactériennes digestives sont fréquentes sous corticoïdes.**
- La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) peut être responsable de fièvre mais c'est un diagnostic d'élimination et un traitement antibiotique est toujours nécessaire.

■ Explorations en urgence :

- **Un cathéter central ne doit jamais être utilisé en présence de signes de sepsis, et est toujours suspect d'être l'origine de l'infection.**
- Hémocultures (sur KT central), ECBU, NFS, TP, TCA, fibrinogène, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie et enzymes hépatiques, bilirubine.
- Gaz du sang et lactates au moindre doute.
- Radiographie pulmonaire, voire scanner thoracique si pas de point d'appel clinique (les infections fongiques peuvent être asymptomatiques).
- Toute instabilité hémodynamique doit faire discuter la prise en charge en réanimation.

▶ Mesures thérapeutiques immédiates

L'attente dans les secteurs type « salle d'attente » des urgences est proscrite pour les patients à moins de 6 mois de l'allogreffe ou recevant des immunosuppresseurs du fait du risque de contamination virale.

■ Mesures symptomatiques :

- Protocoles habituels.
- Hydratation par voie intraveineuse par **sérum salé isotonique** recommandée du fait du risque élevé de déshydratation et d'insuffisance rénale chez les patients ayant de la ciclosporine ou du tacrolimus.

■ Traitements spécifiques :

- Les **traitements immunosuppresseurs** (prednisone, ciclosporine, tacrolimus, rapamycine, mycophénolate mofetil) doivent être **maintenus**.
- Une **antibiothérapie à large spectre** doit être débutée devant toute fièvre associée à des signes de sepsis ou une atteinte d'organe :
- Des molécules bactéricides, couvrant le Streptocoque Pneumoniae et le Pseudomonas Aeruginosa (antibiothérapie préconisée : idem patients neutroniques fébriles).
Par exemple : Tazocilline 4 g : 3 fois par jour / Gentamycine 180 mg : 1 fois par jour ou, en cas d'allergie à la pénicilline : Azactam + Vancomycine. Les aminosides sont recommandés en présence de signes de sepsis.
- **La voie intraveineuse est préconisée pour l'administration des antibiotiques.**
- Pour les patients à distance de la greffe (> 1 an), ne recevant pas d'immunosuppresseurs et ne présentant pas de défaillance, une antibiothérapie par voie orale peut être choisie.
- Un **traitement antifongique à large spectre** (voriconazole, échinocandines, amphotéricine B liposomale) doit être discuté chez les patients sous corticoïdes ou quand une infection fongique est suspectée cliniquement. Celui-ci doit prendre en compte les prophylaxies reçues (pas d'azolés si le patient en reçoit déjà). Les posologies utilisées sont celles recommandées pour la prise en charge en réanimation médicale.

▶ **Algorithme de prise en charge de la fièvre $\geq 38^\circ$ - annexe**

2. Douleurs thoraciques et insuffisance respiratoire

▶ Mesures diagnostiques en urgence

**Symptôme respiratoire :
éliminer une **infection respiratoire**,
y compris en l'absence de fièvre chez les patients sous corticoïdes.**

- Éléments cliniques du diagnostic :

- ▶ Douleur thoracique = diagnostics habituels + **infection fongique invasive**.
- ▶ **Les épanchements péricardiques et pleuraux** sont fréquents, causes : infectieuses, inflammatoires ou syndrome de fuite capillaire.
- ▶ **Penser aux évènements thrombo-emboliques.**
- ▶ **Signes rhinopharyngés : infection respiratoire des voies aériennes inférieures.** La gravité potentielle des infections virales communautaires chez ces patients implique de les prendre en charge comme des infections bactériennes classiques si des signes d'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont présents.
- ▶ Une **pneumocystose** doit toujours être évoquée si allogreffe datant de moins d'un an ou traitement immunosuppresseurs : l'observance de la prophylaxie anti-Pneumocystis doit être vérifiée.
- ▶ Les patients ayant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) sont à très haut risque d'infections opportunistes en général (germes à croissance lente, mycobactéries atypiques, infections fongiques invasives).

- **Évaluer la gravité :**

- ▶ Besoins en oxygène = critère de gravité majeure : discussion d'une prise en charge en réanimation.
- ▶ L'existence d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) pulmonaire sous-jacente (bronchiolite oblitérante, pneumopathie organisée) est un critère de gravité.

- **Explorations en urgence :**

- ▶ Radiographie thoracique systématique.
- ▶ Scanner thoracique et des sinus si atteinte parenchymateuse, et si nécessaire lavage broncho-alvéolaire.
- ▶ Aspiration naso-pharyngée si techniquement disponible.
- ▶ Examens microbiologiques systématiques : expectoration induite pour examen bactériologique et mycologique, antigénuries légionelle et pneumocoque, etc.
- ▶ Des hémocultures systématiques.

Si possible : Antigène galactomannane (GM) si immunosuppresseurs ou suspicion d'infection fongique.

- ▶ L'évaluation de la fonction cardiaque (dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP et pro-BNP), échographie cardiaque trans-thoracique) est recommandée.
- ▶ Gaz du sang artériel si hypoxémie.

▶ **Mesures thérapeutiques immédiates**

- Monitoring : protocoles habituels.
- Mesures symptomatiques : protocoles habituels.

3. Insuffisance rénale aiguë

▶ **Mesures diagnostiques en urgence**

- ▶ **Facteurs étiologiques :** surdosage en immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus en particulier), association de plusieurs traitements néphrotoxiques, déshydratation, infection concomitante, microangiopathie thrombotique, étiologie obstructive (cystite hémorragique « caillotante »).

■ **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Liste des traitements pris par le patient et posologie.
- Introduction de nouveaux traitements : interaction avec les traitements reçus (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antifongiques azolés en particulier).
- Vomissements et/ou diarrhée, sont souvent associés à l'insuffisance rénale sous anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus).
- Hypertension artérielle et/ou troubles neurologiques = microangiopathie thrombotique ?
Sous corticoïdes à fortes doses, un diabète décompensé doit toujours être recherché.

■ **Évaluer la gravité :**

- **L'insuffisance rénale aiguë doit faire discuter une hospitalisation.**

■ **Explorations en urgence :**

- Rechercher : une hypertension artérielle, des signes neurologiques, une infection urinaire, une hématurie (cystite hémorragique), une protéinurie (microangiopathie).
- Si possible : dosage des immunosuppresseurs néphrotoxiques (anticalcineurines).

- Des signes biologiques de microangiopathie thrombotique doivent être recherchés (NFS, réticulocytes, schizocytes, LDH et bilirubine libre).
- Échographie rénale en cas de signes fonctionnels urinaires.

Mesures thérapeutiques immédiates

■ Monitoring :

- Protocoles usuels.

■ Mesures symptomatiques :

- Hydratation par sérum salé isotonique recommandée (déshydratation associée).

■ Traitements spécifiques :

- Suspendre les traitements néphrotiques le temps d'identifier la cause de l'insuffisance rénale puis adapter à la clairance de la créatinine.
- **Si hypertension artérielle : inhibiteurs calciques** (nicardipine) et **alpha-bloquants** (urapidil) en première intention. Posologie et voie d'administration similaires aux autres urgences hypertensives.
- **Si microangiopathie thrombotique** : suspendre anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus) et inhibiteurs de m-TOR (rapamycine, évérolimus) en attente d'un avis spécialisé.
- Critères de dialyse recommandés habituellement.

► Algorithme de prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë - annexe

4. Diarrhées

► Mesures diagnostiques en urgence

► Éléments cliniques du diagnostic :

- Causes non infectieuses de diarrhée.

Réaction aiguë du greffon contre l'hôte (rarement après les 3 premiers mois).

- **Diarrhées infectieuses** (pas systématiquement associées à de la fièvre) : clostridium difficile, **infections opportunistes** (cytomégalovirus ou adénovirus, microsporidies...) ; le plus souvent au cours des **6 premiers mois** et si **immunosuppresseurs au long cours**.
- Les diarrhées, quel que soit leur étiologie peuvent être associées à des **translocations de germes digestifs** (bactéries et candida).
- Souvent associées à **une insuffisance rénale** sous ciclosporine et à des surdosages des autres traitements.
- Attention aux **perforations digestives** (péritonite asthénique) fréquentes sous corticoïdes.

► Évaluer la gravité :

Les critères cliniques de gravité sont similaires aux autres patients, mais doivent être ajoutés :

- Impossibilité à prendre les traitements habituels (immunosuppresseurs et prophylaxies anti-infectieuses).
- Insuffisance rénale chez ces patients recevant souvent des traitements néphrotoxiques (ciclosporine en particulier) : justifie une hydratation par voie intraveineuse.

- _ Au cours des 3 à 6 premiers mois post-greffe, la diarrhée peut correspondre à une maladie aiguë du greffon contre l'hôte et justifier une prise en charge hématologique spécialisée : le médecin greffeur doit être contacté rapidement.

► **Explorations en urgence :**

- _ **Coproculture** avec recherche des toxines de **clostridium difficile** : systématique.
- _ Recherche des principaux virus et parasites responsables de diarrhée : dans les selles (**adénovirus, entérovirus, norovirus, astrovirus, micro- et cryptosporidies**) et dans le sang (cytomégalo- et adénovirus si à moins de 6 mois de la greffe ou si traitement immunosuppresseur) et bilan biochimique : déshydratation et insuffisance rénale.
- _ Dosages des immunosuppresseurs et autres agents néphrotoxiques pour prévenir une insuffisance rénale.

► **Mesures thérapeutiques immédiates**

► **Monitoring :**

- _ Protocoles usuels.

► **Mesures symptomatiques :**

- _ **Les ralentisseurs du transit sont proscrits,**
- _ Les anti-sécrétoires peuvent être utilisés.

► **Traitements spécifiques :**

- _ **Réhydratation** débutée précocement par voie intraveineuse (sérum salé isotonique).
- _ En cas de fièvre : antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse si traitement corticoïde du fait du risque élevé de translocation bactérienne. Les recommandations d'antibiothérapie sont alors similaires à celles des patients neutropéniques fébriles.

► **Algorithme de prise en charge de la diarrhée (annexe)**

5. Troubles neurologiques

► **Mesures diagnostiques en urgence**

► **Éléments cliniques du diagnostic**

Causes : **méningo-encéphalite infectieuse** (bactérienne, HSV, VZV, CMV, HHV6, JC virus, EBV, cryptococcose) ou **abcès cérébraux** (bactériens, fongiques, toxoplasmose, germes à croissance lente), **toxiques** (post-chimiothérapie, immunosuppresseurs), **PRES syndrome** (Syndrome d'Encéphalopathie Postérieur Réversible), **microangiopathies thrombotiques ou immunologiques**. Une rechute de la maladie peut également se révéler par des troubles neurologiques (leucémies aiguës, lymphomes en particulier).

- _ La fièvre peut être absente au cours des atteintes neurologiques infectieuses notamment sous corticoïdes.
- _ Étiologies infectieuses ++ (herpes virus : HSV, VZV, CMV, HHV6).
- _ Les encéphalites virales ne s'accompagnent pas toujours d'une méningite même si celle-ci est très fréquente.
- _ Des signes cliniques orientant vers une étiologie doivent être recherchés :
 - Hypertension artérielle : PRES syndrome (Syndrome d'Encéphalopathie Postérieur Réversible) ou MAT (syndrome de MicroAngiopathie Thrombotique)

Éruption cutanée : atteinte virale ou parasitaire
Syndrome tumoral : rechute.

► **Évaluer la gravité :**

Tout trouble neurologique aigu après allogreffe est une urgence diagnostique et thérapeutique.

La présence de troubles de la vigilance/d'une comitialité doit faire discuter un transfert en réanimation.

► **Explorations en urgence :**

- Hémogramme (stigmate de microangiopathie), schizocytes, LDH, créatinine, haptoglobine, enzymes hépatiques et bilirubine libre et conjuguée, protéinurie (bandelette urinaire), hémostase.
- Hémocultures.
- Prélèvements sanguins à la recherche d'infections disséminées (VZV, HSV, CMV, EBV, HHV6, ADV, cryptocoque, toxoplasmose, antigénémie aspergillaire, etc).
- **Imagerie cérébrale** : IRM ou scanner avec injection de produit de contraste (à défaut).
- **Ponction lombaire** pour étude cytologique, bactériologique, biochimique et microbiologique spécialisée (HSV, VZV, CMV, EBV, JC virus, HHV6, HHV7, HHV8, entérovirus, cryptocoque, toxoplasme, mycologie).
- **Un ou deux tubes doivent systématiquement être conservés au frigidaire pour examen complémentaire (mycobactéries entre autre).**
- EEG.

► **Mesures thérapeutiques immédiates**

► **Monitoring :**

- Protocoles usuels.

► **Mesures symptomatiques :**

- Protocoles usuels.
- Anti-calcineurines : suspendus devant toute atteinte neurologique aiguë : avis spécialisé rapide.

► **Traitements spécifiques :**

- **Aciclovir** (10 mg/kg/8h) voie intraveineuse pour les patients à moins d'un an de la greffe et sous traitement immunosuppresseur si suspicion clinique d'infection à HSV ou VZV. Hydratation par sérum physiologique (2 L/24h au minimum) recommandée (risque d'insuffisance rénale).
- **Foscavir** : 180 mg/kg/j en deux ou trois injections si greffes de sang placentaire ou haplo-identique, ou si risque d'infection à CMV ou HHV6, I. Hyperhydratation par sérum physiologique et suivi quotidien de la créatinine et des électrolytes sanguins (calcémie, phosphorémie, magnésémie).
- **Nicardipine ou urapidil** si hypertension artérielle (précocement).
- Les traitements des autres complications après avis spécialisé.

► **Algorithme de prise en charge des troubles neurologiques (annexe).**

6. Éruptions cutanées

► Mesures diagnostiques en urgence

► Éléments cliniques du diagnostic :

- Maladie aiguë du greffon contre l'hôte (six premiers mois après allogreffe : sa forme chronique est rarement une urgence) : **éruption érythémateuse inflammatoire maculo-papuleuse**, parfois prurigineuse touchant les **paumes et les plantes** mais d'extension variable +/- fièvre, signes digestifs et atteinte hépatique (cytolyse ou cholestase), +/- hyperéosinophilie. Un signe de Nikolsky (décollement cutané à la pression) et une atteinte muqueuse sont une urgence.
- Surveillance en milieu spécialisé : penser aux viroses (HSV, VZV : Virus du Zona et de la Varicelle, adénovirus, HHV6) et toxidermies médicamenteuses.
- Nodules douloureux (à fortiori multiples) : évoquer une infection opportuniste (fongique invasive, germes à croissance lente, mycobactérie atypique). La fièvre peut manquer. Des douleurs cutanées avec ou sans éruption doivent faire évoquer une infection à VZV.

► Evaluer la gravité :

- **Une réaction aiguë du greffon contre l'hôte nécessite une prise en charge hématologique spécialisée.**
- Signe de Nicolsky: atteinte sévère avec décollement cutané (bulles).
- Fièvre : infection associée (cf. paragraphe 1).

► Explorations en urgence :

- Hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, enzymes hépatiques et CRP.
- Hémocultures.
- Prélèvement des vésicules à la recherche de l'HSV (Herpes Simplex Virus) ou du VZV (Virus du Zona et de la Varicelle).
- Prélèvements cutanés (biopsie pour examen microbiologique et anatomopathologique) après avis spécialisé.

► Mesures thérapeutiques immédiates

► Monitoring :

- Protocoles usuels.

► Mesures symptomatiques :

- Protocoles usuels.
- Si décollements cutanés : protocoles du syndrome de Lyell.

**L'application de dermocorticoïdes
et l'administration d'anti-inflammatoires/corticoïdes
par voie systémique
sans avis hématologique spécialisé sont proscrites.**

► Traitements spécifiques :

- Aciclovir (10 mg/kg/8h) par voie intraveineuse pour les patients à moins d'un an de la greffe et sous traitement immunosuppresseur, si suspicion d'infection à VZV. Hydratation par sérum physiologique (2L/24h au minimum) (risque d'insuffisance rénale). Attention : surinfections bactériennes fréquentes.
 - Valaciclovir : en cas de zona, de forte dose (1g x 3/j) par voie orale peuvent être proposées après avoir éliminé une atteinte extra-cutanée (neurologique et pulmonaire en particulier) chez les patients qui ne reçoivent plus d'immunosuppresseurs.
 - Les autres traitements anti-viraux (foscavir, cidofovir) ne doivent pas être administrés en l'absence d'avis spécialisé.
-

Orientation

- Où transporter ?

Le patient allogreffé doit idéalement être transporté aux urgences ou dans le service de réanimation de l'hôpital où il a été greffé. Ceci ne doit cependant pas retarder une prise en charge plus rapide s'il existe des signes de défaillance d'organe. Ces patients doivent dans ce cas être adressés dans des hôpitaux, si possible CHU, disposant d'un service de réanimation médicale.

- Comment transporter ?

Le monitoring sera réalisé selon les protocoles usuels, mais tout syndrome infectieux et atteinte d'organe (en particulier respiratoire) doit imposer un transport médicalisé.

- Quand transporter ?

La prise en charge des patients allogreffés à moins d'un an de la greffe ou recevant des immunosuppresseurs doit toujours être réalisée dans les plus brefs délais.

Orientation au décours des urgences hospitalières

<p>Dans le doute, une hospitalisation doit toujours être proposée, pour éviter tout retard thérapeutique.</p>
--

- Où ?

Les patients allogreffés doivent au mieux être hospitalisés en CHU et si possible dans l'établissement où ils ont été greffés. En fonction de la problématique posée, une orientation vers le service d'hématologie, de réanimation, de pneumologie ou de maladies infectieuses sera discutée avec le médecin greffeur de garde ou d'astreinte.

- Comment ?

Le niveau de médicalisation sera adapté aux protocoles usuels en prenant en compte le risque d'aggravation rapide.

**Du fait du déficit immunitaire, les précautions de base
(masque et limitation de la fréquentation des lieux de grande affluence)
doivent être prises pour éviter la transmission d'agents infectieux.**

Précautions médicamenteuses

► Concernant les médicaments fréquemment utilisés en urgence :

- Les médicaments néphrotoxiques (aminosides, glycopeptides...) ne sont pas contre-indiqués mais administrés après vérification de la fonction rénale et adaptés à cette dernière.
- Les anti-inflammatoires sont contre-indiqués chez les patients recevant des immunosuppresseurs.
- Les allergies médicamenteuses (bétalactamines en particulier) sont fréquentes dans cette population et doivent être recherchées.
- Les **produits sanguins labiles doivent être déleucocytés, irradiés et conformes aux consignes transfusionnelles du centre greffeur** (carte mis à jour et remise au patient).

► Concernant le traitement de fond :

- **Le traitement de fond doit être poursuivi en l'absence de contre-indication** (insuffisance rénale ou suspicion de toxicité d'un traitement). Dans ce cas un avis doit être pris auprès du médecin greffeur.
- **Les prophylaxies ne doivent pas être suspendues sans avis spécialisé.**
- **Les corticoïdes ne doivent pas être arrêtés brutalement ou débutés sans un avis hématologique spécialisé.**

Précautions anesthésiques

- Intubation et installation du patient : pas de spécificité particulière ;
- Drogues anesthésiques : pas de spécificité particulière ;
- Période post-opératoire : les traitements habituels doivent être repris le plus tôt possible, si nécessaires par voie intraveineuse ;
- Une surveillance biologique quotidienne est nécessaire chez les patients recevant des immunosuppresseurs du fait du risque de complications iatrogènes élevé pendant cette période.

Mesures complémentaires en hospitalisation

- Les patients à moins de six mois de la greffe ou recevant des immunosuppresseurs doivent être hospitalisés et être en **chambre seule**.
- Pendant les trois premiers mois post-greffe : limiter les risques de contamination microbienne d'origine alimentaire : **préparation des repas soignée avec des règles d'hygiène strictes - éviter les repas en collectivité, certains aliments sont contre-indiqués (risque d'infections opportunistes)**.
La diététicienne du service de greffe doit être contactée afin de communiquer les procédures spécifiques.
- A la sortie d'hospitalisation, contacter le médecin référent afin de prévoir la suite de la prise en charge et vérifier le traitement et la surveillance biologique à mettre en place.

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis).

En effet, le don d'organe et de tissus dépendent des indications de l'allogreffe et de l'antériorité de la greffe.

Une personne qui a été greffée, il y a plusieurs années, et qui est considérée comme guérie, ne peut pas être exclue systématiquement du don d'organes.

Pour une réponse adaptée, contactez le Centre de référence ou les Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (cf. numéros).

Services de Régulation et d'Appui (SRA) en région de l'Agence de BioMédecine (ABM) : numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Île-de-France / Centre / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Ressources documentaires

<http://www.agence-biomedecine.fr>

<http://www.eqmos.org/>

Numéros en cas d'urgence

Un service de garde d'hématologie clinique
(plus rarement d'astreintes téléphoniques)
existe dans tous les centres hospitaliers où cette discipline est exercée.

Il faut contacter le service ou médecin de garde
via le standard de l'hôpital où le patient est suivi.

Dans l'impossibilité à joindre un médecin du service de greffe,
un autre centre de greffe pourra être contacté pour avis

Ces recommandations ont été élaborées par :

Le Docteur Flore Sicre de Fontbrune

et le **Professeur Régis Peffault de Latour**, service d'Hématologie-Greffe. Service
d'hématologie - Greffes

CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F- Widal - Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS.

En collaboration avec :

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste réanimateur - urgentiste SAMU- SMUR de Lyon - Hôpital
Edouard Herriot - 69437 - Lyon.

Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

- **Docteur Olivier Ganansia** : commission des référentiels de la SFMU - chef de service des
Urgences - Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 – Paris

- **Le Docteur Christophe Leroy, médecin urgentiste** - Hôpital Louis Mourier - 92700 Colombes.

- **Docteur Hélène Jullian Papouin** : service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine
(ABM)

- **L'Association EGMOS** (Entraide aux Greffés de Moelle OSseuse) : info@egmos.org

Date de réalisation : octobre 2015

