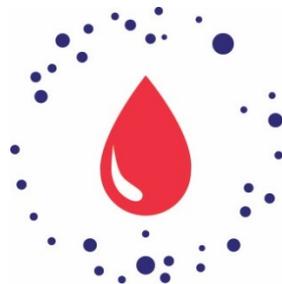


URGENCES EN HEMATOLOGIE

~

**AIDE MEMOIRE DE L'INTERNE
D'HEMATOLOGIE CLINIQUE**

Edition 2020



AIH

AVANT-PROPOS

Mi-2019, l'Association des Internes en Hématologie (AIH) a décidé de mettre à jour le livret des urgences, rédigé voici plusieurs années par les membres des précédents bureaux de l'association.

Ce document décrit les principales situations d'urgence en hématologie clinique et s'adresse directement aux internes en stage d'hématologie mais également à tout étudiant amené à s'informer sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des hémopathies.

Ce livret est né du souvenir de nos premières gardes ou avis spécialisés, de nos premières difficultés et moments d'incertitude où ce document aide-mémoire nous aurait été précieux. Face à l'enthousiasme évident des auteurs, le contenu du livret s'est étoffé depuis sa première version mais nous conservons la volonté que celui-ci tienne dans votre poche de blouse.

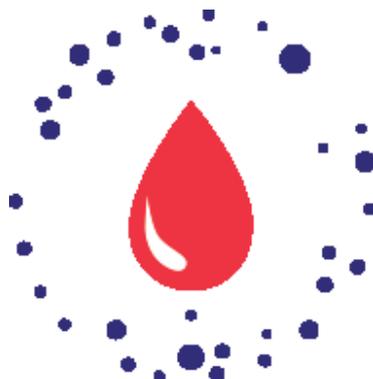
Chaque auteur s'est appuyé sur les données de la littérature, et a bénéficié de la relecture d'un référent de la thématique abordée. Cependant, si des référentiels existent au sein de vos services, veillez à toujours les respecter en premier lieu.

Nous souhaiterions que ce livret évolue au gré de ses diverses utilisations et qu'il fasse l'objet d'un dialogue permanent ; seul garant de son actualisation régulière. Tous vos commentaires et/ou propositions de corrections seront donc les bienvenus !

Bonne lecture et bonnes gardes !

Contact : livret.urgences@aihemato.com

Le Bureau de l'AIH



CREDITS

| | | | |
|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------|
| COORDINATION | Pierre-Édouard Debureaux | | |
| EDITION RELECTURE | Pierre-Édouard Debureaux Josquin Moraly Nicolas Vallet Nicolas Stocker | | |
| CHAPITRES | REDACTION | RELECTURE | PAGE |
| Anémies | Nicolas Stocker | Juliette Soret | 7 |
| MAT | Milena Kohn Éléonore Kaphan | Paul Coppo | 12 |
| Thrombopénies | Anne Calleja | Olivier Lambotte | 15 |
| CIVD | Anne Calleja Nicolas Vallet | Anne Veyradier | 20 |
| Syndrome cave supérieur | Milena Kohn Eléonore Kaphan | Alexis Talbot | 24 |
| Neutropénie | Pierre-Edouard Debureaux Thomas Longval | Christine Robin | 25 |
| Neutropénie fébrile | Pierre-Edouard Debureaux Thomas Longval | Christine Robin | 27 |
| Hypercalcémies | Nicolas Vallet Lin-Pierre Zhao | Stéphanie Harel Alexis Talbot | 34 |
| Hyperviscosité | Natacha Johnson Thomas Longval | Alexis Talbot | 37 |
| Leucostase/LAM | Lin-Pierre Zhao | Etienne Lengliné | 40 |
| Syndrome de lyse tumorale | Natacha Johnson Camille Golfier | Mickael Darmon | 43 |
| Complications des anti-tumoraux | Pierre-Edouard Debureaux Emilie Gandon | Emmanuel Raffoux | 47 |
| Complications liées au cathéter | Marine Cazaux Pierre-Edouard Debureaux | Frédéric Gomas | 61 |
| Crise vaso-occlusive | Lin-Pierre Zhao | Mehdi Khellaf | 69 |
| Douleurs aiguës | Nicolas Vallet | François Chaumier | 71 |
| Accidents hémorragiques | Josquin Moraly | Laurent Frenzel | 78 |
| Transfusions et complications | Alexis Claudel Marine Cazaux | Anne Claire Leprêtre | 85 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| 1 ANEMIES | 7 |
| 1.1 Les points clefs..... | 7 |
| 1.2 Examen clinique | 7 |
| 1.3 Examens complémentaires | 8 |
| 1.4 Anémies régénératives..... | 8 |
| 1.5 Anémies normo/macrocytaires arégénératives | 10 |
| 1.6 Anémies microcytaires arégénératives..... | 11 |
| 2 MICRO-ANGIOPATHIES THROMBOTIQUES | 12 |
| 2.1 Les points clefs..... | 12 |
| 2.2 Définition | 12 |
| 2.3 Étiologies..... | 12 |
| 2.4 Clinique | 12 |
| 2.5 Diagnostic..... | 13 |
| 2.6 Prise en charge thérapeutique initiale | 14 |
| 3 THROMBOPENIES | 15 |
| 3.1 Urgences..... | 15 |
| 3.2 Étiologies..... | 15 |
| 3.3 Conduite à tenir en urgence | 16 |
| 3.4 Traitement | 17 |
| 4 COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE (CIVD) | 20 |
| 4.1 Les points clefs..... | 20 |
| 4.2 Définition | 20 |
| 4.3 Physiopathologie | 20 |
| 4.4 Principales étiologies en fonction du contexte..... | 21 |
| 4.5 Présentation clinique | 21 |
| 4.6 Aspects biologiques..... | 21 |
| 4.7 Diagnostic positif | 22 |
| 4.8 Diagnostic différentiel | 22 |
| 4.9 Prise en charge | 23 |
| 5 SYNDROME CAVE SUPERIEUR | 24 |
| 5.1 Rappels physiopathologiques..... | 24 |
| 5.2 Clinique | 24 |
| 5.3 Prise en charge | 24 |
| 6 NEUTROPENIE | 25 |
| 6.1 Les points clefs..... | 25 |
| 6.2 Étiologies d'une neutropénie isolée | 25 |
| 7 NEUTROPENIE FEBRILE | 27 |
| 7.1 Les points clefs..... | 27 |
| 7.2 Évaluation du patient..... | 27 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 7.3 | Aplasia de faible risque | 28 |
| 7.4 | Aplasia de haut risque | 30 |
| 7.5 | Gestion des antifongiques chez les patients à haut risque | 32 |
| 8 | HYPERCALCEMIES..... | 34 |
| 8.1 | Les points clefs..... | 34 |
| 8.2 | Définition | 34 |
| 8.3 | Principales étiologies..... | 34 |
| 8.4 | Diagnostic..... | 35 |
| 8.5 | Prise en charge | 36 |
| 8.6 | Physiopathologie au cours des hémopathies malignes | 36 |
| 9 | HYPERVISCOSITE..... | 37 |
| 9.1 | Définition | 37 |
| 9.2 | Étiologie..... | 37 |
| 9.3 | Manifestations cliniques | 37 |
| 9.4 | Examens complémentaires | 38 |
| 9.5 | Traitement | 38 |
| 9.6 | Complications..... | 39 |
| 10 | LAM HYPERLEUCOCYTAIRE / LEUCOSTASE | 40 |
| 10.1 | Les points clefs..... | 40 |
| 10.2 | Physiopathologie | 40 |
| 10.3 | Étiologies..... | 40 |
| 10.4 | Diagnostic..... | 40 |
| 10.5 | Examens complémentaires | 41 |
| 10.6 | Prise en charge | 41 |
| 11 | SYNDROME DE LYSE Tumorale de l'adulte | 43 |
| 11.1 | Rappels physiopathologiques..... | 43 |
| 11.2 | Diagnostic positif | 43 |
| 11.3 | Évaluation des facteurs de risque..... | 44 |
| 11.4 | Monitoring..... | 44 |
| 11.5 | Traitement préventif..... | 45 |
| 11.1 | Traitement des SLT biologiques et cliniques | 45 |
| 11.2 | Complications associées | 46 |
| 12 | COMPLICATIONS DES ANTI-TUMORAUX | 47 |
| 12.1 | Réaction aux anticorps monoclonaux : anti-CD20 (rituximab), GA101 (obinutuzumab) ou anti-CD38 (daratumumab)..... | 47 |
| 12.2 | Réactions aux immuno-conjugués (Gemtuzumab ozogamycine et Inotuzumab ozogamycine)..... | 49 |
| 12.3 | Réaction au blinatumomab..... | 50 |
| 12.4 | Réaction aux immunoglobulines intraveineuses..... | 51 |
| 12.5 | Réaction immunologique au sérum anti-lymphocytaire (SAL) | 52 |
| 12.6 | Surdosages/surexpositions en chimiothérapie | 53 |
| 12.7 | Toxicité des CAR-T cells | 55 |
| 13 | COMPLICATIONS LIÉES AU CATHETER..... | 61 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 13.1 | Les points clefs..... | 61 |
| 13.2 | Embolie gazeuse..... | 62 |
| 13.3 | Position du cathéter..... | 63 |
| 13.4 | Situations courantes de dysfonctionnement de cathéter..... | 63 |
| 13.5 | Rupture du cathéter..... | 65 |
| 13.6 | Thrombose du cathéter..... | 65 |
| 13.7 | Extravasation..... | 66 |
| 14 | CRISE VASO-OCCLUSIVE..... | 69 |
| 14.1 | A retenir..... | 69 |
| 14.2 | Physiopathologie..... | 69 |
| 14.3 | Diagnostic..... | 69 |
| 14.4 | Bilan complémentaire à effectuer :..... | 70 |
| 14.5 | La CVO et le STA sont des urgences thérapeutiques..... | 70 |
| 15 | DOULEURS AIGUES..... | 71 |
| 15.1 | Principales étapes..... | 71 |
| 15.2 | Identifier le traitement antalgique déjà prescrit..... | 71 |
| 15.3 | Évaluer l'intensité d'une douleur aiguë..... | 71 |
| 15.4 | Définir les mécanismes de la douleur..... | 72 |
| 15.5 | Prescrire un traitement antalgique..... | 72 |
| 15.6 | Aide-mémoire sur la morphine et l'oxycodone..... | 73 |
| 15.7 | Cas particuliers..... | 76 |
| 16 | ACCIDENTS HEMORRAGIQUES DES COAGULOPATHIES..... | 78 |
| 16.1 | Maladie de Willebrand..... | 78 |
| 16.2 | Hémophilie..... | 81 |
| 16.3 | Traitements spécifiques utilisables en urgence..... | 81 |
| 17 | TRANSFUSIONS HOMOLOGUES ET COMPLICATIONS..... | 85 |
| 17.1 | Rappels..... | 85 |
| 17.2 | Bilan pré-transfusionnel..... | 91 |
| 17.3 | Complications..... | 92 |

1 ANEMIES

Rédaction : Nicolas Stocker

Relecture : Juliette Soret

1.1 Les points clefs

Apprécier la tolérance clinique.

Transfuser n'est pas toujours la solution : seule une anémie cliniquement mal tolérée nécessite une transfusion en urgence !

Si celle-ci est indiquée : Bilan minimal obligatoire avant de transfuser.

Deux urgences : **l'hémorragie** et **l'hémolyse aiguë**.

1.2 Examen clinique

| | | | |
|--|---|--|---|
| Objectifs | Apprécier la gravité et la tolérance clinique. Rechercher des signes évocateurs d'une étiologie. | | |
| Apprécier la gravité et la tolérance clinique | Remarque | La tolérance sera d'autant meilleure si l'anémie est chronique (récupérer des hémogrammes antérieurs +++). | |
| | Décompensation respiratoire | Dyspnée, polypnée, cyanose. | |
| | Hypovolémie/choc | Hypotension, pâleur, tachycardie, marbrures, confusion, soif intense. | |
| | Souffrance myocardique | Fonctionnelle. Décompensation coronarienne : tachycardie, souffle systolique, angor. | |
| | Décompensation neurologique | Conscience, confusion, céphalées, myodésopsies. | |
| | Terrain | Âge, cardiopathie, terrain polyvasculaire, insuffisance respiratoire. | |
| Examen clinique | Signes généraux | ECOG, Karnofsky, fièvre, signes « B ». | |
| | Saignement | Toucher rectal indispensable. | |
| | Hémolyses | Aiguë intratissulaire | Ictère. |
| | | Aiguë intravasculaire | Fièvre, lombalgies, hématurie (porto), insuffisance rénale. |
| | | Chronique | Splénomégalie. |
| | Syndrome tumoral | Adénopathies périphériques, splénomégalie, hépatomégalie. | |
| Carence vitaminique | Glossite, troubles sensitifs profonds, syndrome pyramidal (sclérose combinée de la moelle). | | |

1.3 Examens complémentaires

| | | |
|--|---|-----------------------|
| Anémie profonde/mal tolérée dans le contexte de l'urgence | <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine • Volume Globulaire Moyen • Frottis sanguin • Réticulocytes • Ferritine, coefficient de saturation de la transferrine • Bilirubine libre, haptoglobine • LDH • Bilan pré-transfusionnel : Groupe, RAI | |
| Réticulocytes (conditionnent le bilan) | Dans les hémorragies aiguës, les réticulocytes augmentent à partir de 3 à 5 jours. | |
| | < 80-120 G/L | Arégénérative. |
| | > 150 G/L | Régénérative. |

1.4 Anémies régénératives

| | | |
|--|---|--|
| Ces anémies sont d'apparition brutale et souvent mal tolérées. | | |
| 2 causes principales | | |
| Hémorragie aiguë | Normocytaire, fréquemment régénérative. Peut-être « arégénérative la 1ère semaine ». | |
| | Contextes cliniques évidents | Polytraumatisés, saignement extériorisé... |
| | Aucun signe d'hémolyse | Bilirubine, LDH et haptoglobine N. |
| | Causes fréquentes | Hémorragie digestive (ulcère gastroduodéal, cancer digestif, angiodysplasie sous AVK). |
| | Traitement | Étiologique ++. Transfusion de concentrés érythrocytaires (CE). |
| Hémolyse | Destruction périphérique des hématies, pouvant être massive et engager le pronostic vital du patient. | |
| | LDH élevées. Haptoglobine effondrée, Bilirubine libre augmentée. Hémoglobinurie. | |

1.4.1 Les hémolyses

| | |
|--|--|
| Examens indispensables : | |
| Frottis sanguins schizocytes : MAT (cf. page 12). | |
| Test de Coombs direct (réalisé rapidement l'EFS) : AHAI. | |
| SELON ORIENTATIONS ETIOLOGIQUES | |
| Extra-corporelles | Corporelles : |
| Immunologique : AHAI, médicamenteuse, alloimmunisation accidentelle. | Anomalies de la membrane. Anomalies de l'hémoglobine. |

| | |
|---|--|
| Infectieuse : paludisme/B. perfringens. Mécanique : MAT/prothèse cardiaque. | Anomalie enzymatique (G6PD/PK). Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) |
| Remarque : tableau souvent aigu et mal toléré (frissons, douleurs lombaires, choc, anurie). | Remarque : rarement dans le contexte de l'urgence (consultation en milieu spécialisé). |

| SELON LE CONTEXTE CLINICO-BIOLOGIQUE | | |
|--|---|---|
| Sepsis sévère | Bactériémie, paludisme : Hémocultures et goutte épaisse. | |
| Présence de schizocytes Mécanique | Microangiopathie thrombotique, anémie hémolytique, thrombopénie, insuffisance rénale et troubles neurologiques. Urgence thérapeutique +++ (cf. page 12)). | |
| | Origine cardiaque Désinsertion de valve prothétique cardiaque. | |
| Coombs direct positif immunologique | Alloimmunisation : transfusion accidentelle de CE sans compatibilité ABO. Urgence vitale +++ : traitement symptomatique en réanimation. | |
| | Médicaments : quinine et apparentés, rifampicine. Arrêt du médicament. | |
| | Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) | |
| | Anticorps chauds Anticorps froids | |
| | Ac anti-IgG +/- anti-complément Ac anti-complément isolés | |
| | Tableau chronique Forme idiopathique ou secondaire (hémopathie lymphoïde, maladies auto-immunes, déficit immunitaire primitif) | Tableau aigu Infection virale (EBV> CMV), bactérienne. Tableau chronique Maladie des agglutinines froides, cryoglobulinémie, cryofibrinogène |
| | Prise en charge en urgence si déglobulisation aiguë mal tolérée +++ | |
| | Transfusion lente (2-4 h/concentré) de CE compatibilisés. | AHAI post-infectieuses : traitement anti- |

| | | |
|--|--|--|
| | Présence médicale continue. Initiation d'une corticothérapie forte dose au décours du bilan étiologique. | infectieux, courte corticothérapie. MAF : transfusion de CE réchauffés à 37°C (utilisation réchauffeur avant transfusion). Corticothérapie et splénectomie non recommandées. Efficacité transitoire du rituximab. |
| Coombs direct négatif | Très rarement découvert dans le cadre de l'urgence : anémie souvent chronique, bien tolérée, pas de transfusion en urgence. | |
| | Anomalies de la membrane : | Frottis informatif +++ Antécédents familiaux (sphérocytose héréditaire, elliptocytose). |
| | Anomalies de l'hémoglobine : | Frottis informatif +++ (drépanocytose). |
| | Si le frottis sanguin est normal : | Rechercher un clone HPN puis une enzymopathie. |
| Cas particulier du déficit en G6PD : corps de Heinz et hémi-ghost (pouvant être confondu avec des plaquettes) peuvent être présents au frottis sanguin ! | Évoquer une hémolyse toxique par prise de médicaments oxydants . Les crises hémolytiques de G6PD peuvent être à l'origine de méthémoglobine. Le bleu de méthylène ou la vitamine C (traitements de la méthémoglobinémie) sont contre indiqués. Contexte clinique évocateur : homme originaire du pourtour méditerranéen ou Inde/Pakistan, prise médicamenteuse (rasburicase, cotrimoxazole). Le dosage de G6PD se fera à distance de l'épisode aigu ou le dosage sera couplé au dosage d'une 2 ^{ème} enzyme (rapport des dosages). | |

1.5 Anémies normo/macrocytaires arégénératives

Installation souvent chronique. Recherche étiologique essentielle,
Transfusion que si mauvaise tolérance : dosages vitaminiques préalables.
Myélogramme indispensable (sauf alcoolisme, dysthyroïdie, insuffisance rénale chronique).

| | | | | | |
|--|--|---|----------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Piège diagnostique de la carence en B12/folates | <p>Anémie très macrocytaire, thrombopénie souvent associée, rarement pancytopénie. Présence de schizocytes et de polynucléaires hypersegmentés caractéristiques au frottis. Augmentation des LDH par hémolyse intramédullaire. Érythroblastes dysmorphiques circulants.</p> <p>Différence avec la MAT : réticulocytes bas. Myélogramme indispensable : mégaloblastose de la lignée érythroblastique, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique majeur et excès de formes jeunes donnant un aspect de moelle bleue. Bilan vitaminique puis traitement substitutif et étiologique.</p> <p>Avant de supplémenter en B9, vérifier l'absence de carence en B12. Si supplémentation en B9 sans correction de la carence en B12 risque de trouble neurologiques moteurs irréversibles.</p> | | | | |
| | Myélogramme | <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Moelle pauvre</td> <td>Myélofibrose, aplasie médullaire.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Moelle riche</td> <td>Myélodysplasie, envahissement médullaire (hémopathie ou cancer solide).</td> </tr> </table> | Moelle pauvre | Myélofibrose, aplasie médullaire. | Moelle riche |
| Moelle pauvre | Myélofibrose, aplasie médullaire. | | | | |
| Moelle riche | Myélodysplasie, envahissement médullaire (hémopathie ou cancer solide). | | | | |

1.6 Anémies microcytaires arégénératives

Installation souvent chronique. Recherche étiologique essentielle,
Transfusion que si mauvaise tolérance : bilan martial préalable
Privilégier traitement étiologique +++

| | |
|-----------------------------|---|
| 4 grandes étiologies | <ul style="list-style-type: none"> • Carence martiale. Attention piège : classiquement associé à une thrombocytose mais des thrombopénies peuvent être observées dans les carences profondes. • Syndrome inflammatoire. • Thalassémie α ou β mineures. • Anémie sidéroblastique. |
|-----------------------------|---|

2 MICRO-ANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

Rédaction : Milena Kohn, Eléonore Kaphan

Relecture : Paul Coppo

2.1 Les points clefs

Urgence diagnostique et thérapeutique.
Prise en charge en unité de soins intensif.
Transfusion en plaquette uniquement si symptomatique.

2.2 Définition

Syndrome associant une **anémie hémolytique mécanique** (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de Coombs négatif) et d'une **thrombopénie périphérique +/- une/des défaillance(s) d'organe**.

2.3 Étiologies

| | |
|---|--|
| Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) | Déficit congénital ou acquis en ADAMTS13 par mutations bialléliques du gène ou autoanticorps anti ADAMTS13, respectivement. |
| Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) associé à une shigatoxine | Produite par certaines souches de la bactérie Escherichia coli (STEC+). Enfants++ avec tableau de gastro-entérite avec diarrhée glairo-sanglante. |
| SHU atypique | Pathologie de la voie alterne du complément. |
| Autres syndromes de MAT associés à un contexte particulier | <ul style="list-style-type: none">• HELLP Syndrome.• HTA maligne.• Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).• Iatrogènes : anticalcineurines, rapamycine, ticlopidine et clopidogrel, emicizumab, chimiothérapie (mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF, inhibiteurs du protéasome).• MAT post-allogreffe de CSH.• Cancers.• VIH. |

2.4 Clinique

| | |
|--|--|
| Atteinte cérébrale | Céphalées, confusion, convulsion, coma, déficit focal. |
| Atteinte cardiaque | Troubles rythmiques et de la conduction, ischémie myocardique. |
| Atteinte pancréatique, digestive, surrénalienne | Douleurs abdominales, diarrhée, nausées. |

2.5 Diagnostic

Le diagnostic de MAT (et en particulier de PTT) doit impérativement être évoqué devant l'association d'une anémie hémolytique avec thrombopénie d'allure périphérique, surtout s'il y a une défaillance d'organe associée (atteinte cérébrale, douleur abdominale, insuffisance rénale).

Devant ce tableau, la **recherche si besoin répétée de schizocytes** doit être faite sur le frottis sanguin.

2.5.1 Bilan à réaliser en urgence

- NFS, frottis, schizocytes, réticulocytes, test de Coombs, bilan d'hémolyse.
- Bilan d'hémostase standard.
- Recherche d'une insuffisance rénale, protéinurie, bilan hépatique.
- ECG et troponine systématique (souffrance myocardique sous-diagnostiquée).
- Imagerie cérébrale en fonction de la clinique.
- Sérologie VIH.

2.5.2 Avant tout traitement

Groupe sanguin avec RAI.

Activité ADAMTS13 et recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 (1 tube sec)
+ recherche de **mutations sur le gène d'ADAMTS13 si suspicion** de déficit congénital (2 tubes EDTA).

Dosages faussés par apport exogène d'ADAMTS13 en cas de transfusion préalable de plasma ou d'échange plasmatique.

Cf. demande sur le site internet sur le centre de référence CNR-MAT
(www.cnr-mat.fr)



| | |
|--|--|
| Si syndrome infectieux évocateur de SHU STEC+ | Hémocultures et ECBU. Réaliser dans un second temps un prélèvement de selles (ou écouvillonnage rectal) à maintenir à + 4°C avec recherche de bactéries entéropathogènes (Escherichia coli souche O157 : H7 et shigatoxines). |
| Si syndrome évocateur d'un SHU atypique | Exploration de la voie alterne du complément (biochimique et génétique). |

2.6 **Prise en charge thérapeutique initiale**

2.6.1 Générale

Transfert dans une unité de soins intensifs, mise en place de mesures de réanimation si nécessaire.

Pas de transfusion plaquettaire systématique.

Transfusion de CGR et supplémentation en folates.

2.6.2 Spécifique

| | |
|-----------------------------|--|
| PTT auto-immun | <p>Échanges plasmatiques quotidiens de 1.5 masse plasmatique, soit environ 60mL/kg, jusqu'à normalisation du taux de plaquettes et décroissance des paramètres d'hémolyse.</p> <p>Immunosuppression par corticothérapie systémique, methylprednisolone IV ou prednisone PO 1 à 2mg/kg/24h + rituximab dès la confirmation du déficit sévère en ADAMTS13.</p> <p>Caplacizumab 10 mg IV avant le premier échange plasmatique puis 10 mg S/C après chaque échange plasmatique jusqu'à normalisation de l'activité ADAMTS13.</p> <p>Transfusions plaquettaires à éviter sauf saignement menaçant.</p> |
| PTT congénital | Perfusions de plasma jusqu'à normalisation de la thrombopénie et des signes d'hémolyse. |
| SHU STEC+ | Traitement symptomatique (épuration extrarénale, réhydratation avec expansion volémique, contrôle tensionnel, antibiothérapie bactériostatique à discuter). |
| SHU atypique | Traitement symptomatique (épuration extrarénale, contrôle tensionnel). Traitement anti-complément : eculizumab. |
| Contexte particulier | Traiter le facteur déclenchant . |

3 THROMBOPENIES

Rédacteurs : Anne Calleja

Relecteur : Olivier Lambotte

3.1 Urgences

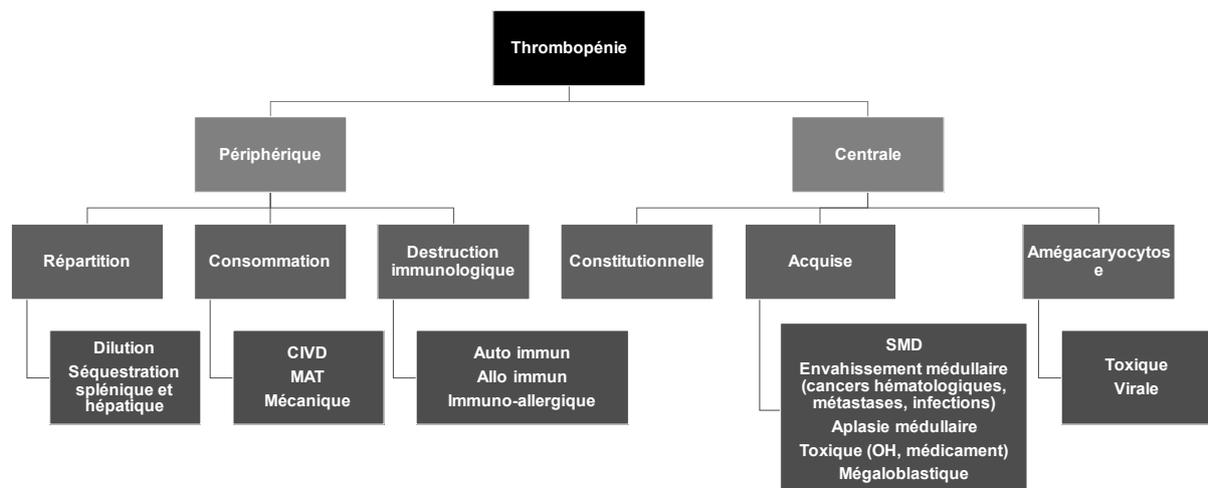
Évaluation de la profondeur de la thrombopénie (en l'absence de trouble de l'hémostase).

Traitement antiagrégant ou anticoagulant en cours.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risque hémorragique est nul | Au-dessus de 80 G/L. |
| Risque hémorragique faible | Entre 20 et 50 G/L : thrombopénie le plus souvent asymptomatique. |
| Risque de saignement spontané | En dessous de 20 G/L, marqué en dessous de 10G/L. |

Attention fièvre : tout purpura fébrile est un *purpura fulminans* jusqu'à preuve du contraire (Traitement antibiotique en urgence une injection de ceftriaxone 100 mg/kg/24h ou cefotaxime 50 mg/kg/24h ou à défaut amoxicilline 50 mg/kg/24h).

3.2 Étiologies



3.2.1 Origine centrale

| | |
|---|---|
| En lien avec un dysfonctionnement de la moelle osseuse. | |
| Acquise | Amégacaryocytose : toxique (alcool, médicamenteuse, virose), syndrome myélodysplasique, envahissement médullaire (leucémie ou métastase) ou myélofibrose. |
| Constitutionnelle | Maladie de Fanconi, Syndrome de Bernard-Soulier, May-Hegglin, Wiskott-Aldrich, amégacaryocytose congénitale. |

En cas de signes hémorragiques, et/ou de plaquettes inférieures à 20G/L, ou si nécessité de geste diagnostique ou thérapeutique, les thrombopénies centrales justifient des transfusions plaquettaires.

3.2.2 Origine périphérique

| | | |
|--|--|--|
| Troubles de la répartition des plaquettes | Hypersplénisme. Séquestration hépatique. Dilution (transfusion ou grossesse, reste > 100 G/L). | |
| Consommation | CIVD (cf. page 20). Micro-Angiopathie Thrombotique (cf. page 12). Mécanique : prothèse valvulaire. | |
| Destruction = Thrombopénie immunologique | Immuno-allergique | Cause médicamenteuse à rechercher (thrombopénie induite à l'héparine, nouveau traitement depuis moins de 3 mois). |
| | Auto immune | Purpura thrombopénique immunologique (PTI) primaire ou secondaire : maladie auto immune (surtout lupus et syndrome des antiphospholipides), hémopathie lymphoïde, infection (viroses +++, paludisme), déficit immunitaire primitif (DICV). |
| | Allo immune | Fœto-maternelle, purpura thrombopénique néonatal, transfusion. |

3.3 **Conduite à tenir en urgence**

| | |
|---|---|
| L'urgence est conditionnée par 2 éléments : étiologie de la thrombopénie et syndrome hémorragique. | |
| Interrogatoire | <p>Antécédents : recherche d'une pathologie sous-jacente pouvant être associée à une thrombopénie (VIH, VHC, VHB, Maladie auto-immune, hémopathie, néoplasie...).</p> <p>Enquête médicamenteuse : prise de médicament anticoagulant, introduction récente d'un nouveau médicament.</p> <p>Prise de toxiques. Histoire de la maladie, symptômes associés (syndrome hémorragique), rapidité d'évolution, numération antérieure disponible ?</p> <p>Grossesse.</p> |
| Examen clinique | <p>Syndrome infectieux : si purpura associé, éliminer un purpura fulminans (nécrotique, extension rapide) évoquant une infection méningococcique, instauration en urgence d'un traitement par C3G (ceftriaxone 50 à 100 mg/kg/24h ou cefotaxime 50 mg/kg/24h à défaut amoxicilline 25 à 50mg/kg/24h).</p> <p>Syndromes hémorragiques : deux éléments clés ! Des céphalées brutales et/ou un signe de localisation doivent faire rechercher un saignement cérébral ; des bulles hémorragiques buccales sont un critère de gravité. Saignement cutanéomuqueux (purpura, ecchymose, bulle hémorragique</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>intrabuccale, gingivorragie, épistaxis), atteinte spécifique d'organe (digestif, neurologique, urinaire, ophtalmologique).</p> <p>Signes étiologiques : signe de sepsis, maladie auto immune, adénopathie, splénomégalie, ...</p> |
| Bilan complémentaire | <p>Éliminer une fausse thrombopénie sur tube EDTA : en prélevant un tube citaté en l'absence de syndrome hémorragique.</p> <p>NFS et frottis sanguin : recherche de cytopénie associée, cellules anormales circulantes (blastes, lymphocytes anormaux), schizocytes.</p> <p>Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène (CIVD).</p> <p>Bilan d'hémolyse : Schizocytes, haptoglobine, LDH, bilirubine (penser à la MAT, urgence +++).</p> <p>Hémocultures si fièvre.</p> <p>Groupage sanguin et RAI.</p> <p>Myélogramme : doit être réalisé en urgence si cellules anormales circulantes, anomalies des autres lignées. Il permet d'évaluer la richesse en mégacaryocytes et la cause centrale ou périphérique de la thrombopénie.</p> <p>En cas de suspicion de PTI, le myélogramme n'est indiqué que si >60 ans, anomalies des autres lignées, organomégalie, résistance au traitement.</p> |

3.4 Traitement

3.4.1 Transfusion plaquettaire

| Causes centrales | Présence de saignement et/ou plaquettes < 20G/L (ou 10 G/L selon les protocoles de service) |
|-----------------------------|---|
| Causes périphériques | <p>En particulier : le PTI.</p> <p>Les transfusions ne sont indiquées qu'en cas de saignement mettant en jeu le pronostic vital.</p> <p>Les transfusions ont un rendement faible mais restent indiquées en cas de saignement grave actif pour leur effet hémostatique immédiat.</p> <p>Les transfusions de plaquettes sont alors réalisées en fractionnement toutes les 8h (plus efficace pour obtenir un rendement plaquettaire à 1h) afin d'atteindre le seuil plaquettaire désiré (100 G/L pour un saignement intra cérébral ou 50 G/L pour tout autre saignement actif).</p> |

3.4.2 Traitement étiologique

La difficulté de la démarche diagnostique est conditionnée par l'urgence d'introduire un traitement étiologique.

3.4.3 Traitement du PTI en urgence

Une thrombopénie isolée, sans autre anomalie biologique et sans anomalie à l'examen clinique est un PTI. Le traitement est conditionné par **la profondeur de la thrombopénie et la présence de signes hémorragiques associés**.

L'arbre décisionnel thérapeutique se base sur **des scores hémorragiques** : de Khellaf chez l'adulte, de Buchanan chez l'enfant.

3.4.3.1 Calcul du score hémorragique

| Age | | Saignement gastrointestinal | |
|--|---|---|----|
| Age > 65 ans | 2 | Saignement digestif sans anémie | 4 |
| Age > 75 ans | 5 | Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc | 15 |
| Saignement cutané | | Saignement urinaire | |
| Purpura pétechial localisé (membres) | 1 | Hématurie macroscopique sans anémie | 4 |
| Purpura ecchymotique | 2 | Hématurie macroscopique avec anémie aiguë | 10 |
| Purpura pétechial avec localisations multiples | 3 | Saignement du système nerveux central (SNC) | |
| Purpura pétechial généralisé | 3 | Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital | 15 |
| Purpura ecchymotique généralisé | 4 | | |
| Saignements muqueux | | | |
| Epistaxis unilatérale | 2 | | |
| Epistaxis bilatérale | 3 | | |
| Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées | 5 | | |

3.4.3.2 Traitement spécifique du PTI :

| Plaquette < 30G/L (ou 50G/L et traitement anticoagulant) | | Plaquette > 30G/L |
|--|---|--|
| Score hémorragique > 8 | | Score hémorragique < 8 |
| URGENCE VITALE | PAS D'URGENCE VITALE | |
| <p>1) Methylprednisolone 15mg/kg/j à J1 voir J2,J3 si saignement</p> <p>2) Ig IV : 1g/kg/j à J1 répété à J3 si pas d'amélioration voir à J2 si risque vital.</p> <p>3) Plaquettes : toutes les 8 heures effet hémostatique immédiat</p> | <p>1) Prednisone 1mg/kg/j (3 semaines)</p> <p>2) Ig IV : 1g/kg/j à J1 répété à J3 si pas d'amélioration</p> | <p>Corticoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisone 1mg/kg/j (3 semaines) • Dexaméthasone 40 mg (4 jours) • Methylprednisolone 15mg/kg/j <p><i>(Efficace mais transitoire ce qui amène à compléter avec de la prednisone pour 21 jours)</i></p> <p>Pas de traitement spécifique</p> |

Documents utiles

PNDS, PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017



4 COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE (CIVD)

Rédaction : Anne Calleja, Nicolas Vallet

Relecture : Anne Veyradier

4.1 Les points clefs

- La CIVD n'est jamais primitive et doit faire **rechercher une cause** (LA, sepsis, transfusion non-compatible).
- Le transfert en **réanimation** doit être discuté systématiquement.
- Le traitement est avant tout étiologique.
- **Urgence transfusionnelle** si le risque hémorragique > au risque thrombotique.
- Transfusion de **plaquettes si numération plaquettaire < 50 G/L**.
- Perfusion de **PFC 15-30 mL/kg si TP < 40%**.
- Contre-indication relative aux gestes hémorragiques : PL, voie fémorale si KTC.

4.2 Définition

La CIVD est définie par l'association d'une activation systémique de la coagulation et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

La CIVD est une activation anormale de la coagulation aboutissant à l'activation intravasculaire de la prothrombine en thrombine entraînant la transformation du fibrinogène en fibrine, avec consommation des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur V) et en réaction, une activation du système fibrinolytique.

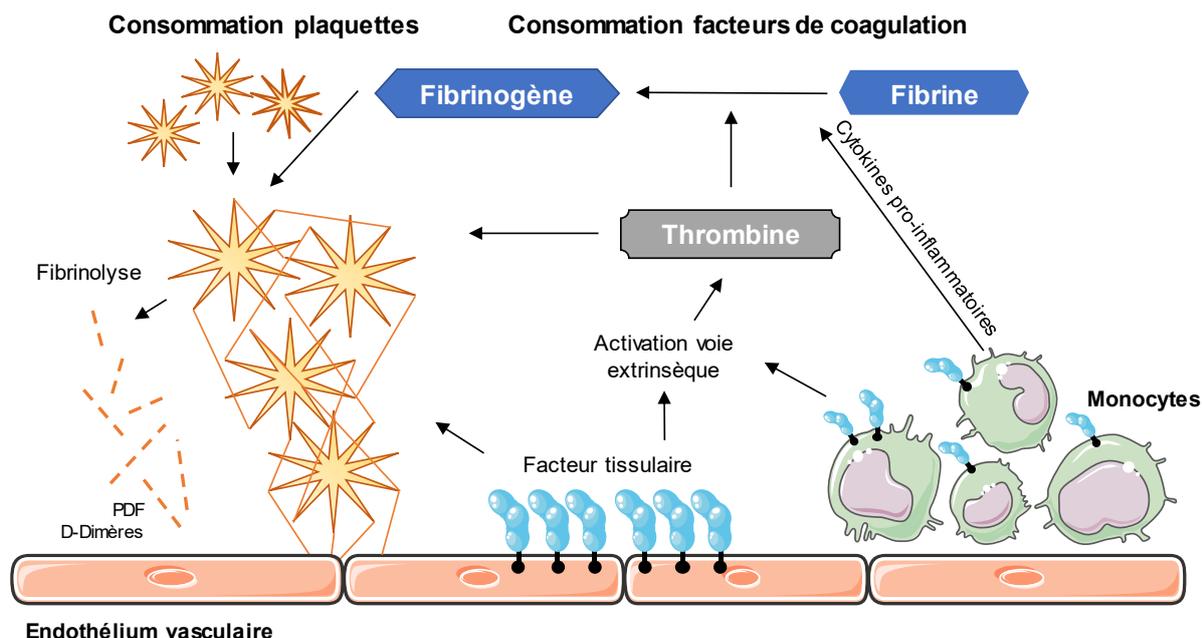
En hématologie, les CIVD sont observées surtout au cours des leucémies aiguës (LA) notamment la LAM3 où la CIVD est constante mais aussi au cours des LAM4 et 5, des septicémies et des transfusions incompatibles.

4.3 Physiopathologie

Le facteur initiateur le plus fréquent est une surexpression du facteur tissulaire au niveau des monocytes et de l'endothélium vasculaire (consécutif à la cause sous-jacente) activant la formation de thrombine qui transforme ensuite le fibrinogène en fibrine.

Les systèmes anticoagulants physiologiques (système de la protéine C, antithrombine et fibrinolyse) se mettent en place pour répondre à cette réaction. La diminution des facteurs de la coagulation par consommation, inhibition, lésion endothéliale ou défaut de synthèse hépatique conduit à l'emballement de la coagulation.

Quand la synthèse des facteurs est suffisante, la CIVD est compensée et le risque est thrombotique ; si la capacité de synthèse n'est pas suffisante, la CIVD évolue sur un versant hémorragique.



4.4 Principales étiologies en fonction du contexte

| | |
|---------------------------|--|
| Cytopénies, AEG | Hémopathies malignes : principalement LA : LAM > LAL ; LAM3 (75%) > LAM4 et LAM 5. Cancer solide. |
| Réanimation | Choc septique, défaillance viscérale, venins, intoxications médicamenteuses. |
| Grossesse | Pré-éclampsie, éclampsie, rupture placentaire, embolie de liquide amniotique. |
| Transfusion/greffe | Incompatibilité ABO, rejet de greffe. |

4.5 Présentation clinique

Les manifestations hémorragiques liées à la thrombopénie et au déficit en facteurs de la coagulation dominant en général le tableau : hémorragies cutanéomuqueuses en nappe et hémorragies aux points de ponction.

Les manifestations thrombotiques moins fréquentes, sont des thromboses des KT centraux et des microthromboses touchant les gros organes (rein, foie, poumons) avec des conséquences fonctionnelles parfois sévères (nécrose corticale du rein, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)).

4.6 Aspects biologiques

Les anomalies les plus caractéristiques sont :

- Une thrombopénie profonde.
- Un TQ allongé (=TP diminué) et un TCA allongé.
- Une diminution des facteurs de la coagulation (FV, FII...) et du fibrinogène.
- Une augmentation des D-Dimères et/ou des produits de dégradation de la fibrine.

4.7 Diagnostic positif

Le diagnostic de CIVD nécessite de considérer l'ensemble du tableau clinicobiologique et sa cinétique.

Le score de l'ISTH peut aider au diagnostic :

1. **Contexte clinique** : situation pouvant être associée à une CIVD ?
2. **Dynamique** : en cas de suspicion, répéter les examens.
3. **Ensemble d'arguments paracliniques** : thrombopénie profonde, allongement du TQ, diminution des facteurs de la coagulation notamment FV, FII et fibrinogène, augmentation des D-Dimères et/ou des produits de dégradation de la fibrine.

Score de CIVD selon l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

| | | | | |
|----------|---|----------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Le contexte clinique est-il en faveur d'une CIVD ? | | | |
| | Oui : Calculer le score Non : il ne s'agit pas d'une CIVD | | | |
| 2 | Paramètres | 1 point | 2 points | 3 points |
| | Plaquettes | < 100 G/L | < 50 G/L | N/A |
| | TQ | Entre 3 et 6 s | > 6 s | N/A |
| | Fibrinogénémie | < 1 g/L | N/A | N/A |
| | D-Dimère ou PDF | N/A | < 5 fois la normale | ≥ 5 fois la normale |
| 3 | Score ≥ 5 : compatible avec une CIVD déclarée <input type="checkbox"/> répéter le score toutes les 24h Score < 5 : CIVD non déclarée <input type="checkbox"/> répéter le score toutes les 24-48h | | | |

4.8 Diagnostic différentiel

| | |
|--------------------------------------|---|
| Insuffisance hépatique sévère | On retrouve une diminution des facteurs de la coagulation incluant une baisse du fibrinogène et une thrombopénie due à un hypersplénisme. |
| Fibrinolyse aiguë primitive | Situation exceptionnelle au cours de laquelle il existe une activation isolée du système fibrinolytique avec une lyse du fibrinogène. Le bilan biologique retrouve une augmentation importante des PDF, une diminution majeure du fibrinogène, un allongement du TQ. Elle peut être retrouvée en cas d'affection tumorales malignes et au cours de l'embolie amniotique. |

4.9 *Prise en charge*

| | | |
|--|--|---|
| Systématique | Identifier la cause et la traiter Fréquemment LAM3 | URGENCE THERAPEUTIQUE Débuter de l'ATRA à 45 mg/m ² /24h en 2 prises |
| | Transfusion plaquettaire | Objectifs <u>En l'absence de saignement :</u> Plaquettes > 50 G/L <u>En cas de saignement :</u> Plaquettes > 50-80 G/L |
| | Transfusion en PFC | Objectif TP 35 à 40 % : 15-30 mL/kg. (Prescrit en unités, 1 unité = 200 mL) |
| Peut être discuté | Prévention du risque thrombotique | Uniquement en cas de thrombose (TVP, thrombose artérielle ou nécrose cutanée) : HNF 20 UI/kg/24h IVSE |
| Non recommandés, contre-indiqués / cas particuliers | Fibrinogène | Peut être envisagé si fibrinogène <1g/L malgré les PFC (risque thrombogène à considérer). |
| | Protéine C activée | Intérêt discuté car non prouvé actuellement. Peut être prescrit pour encadrer un geste hémorragique. A interrompre après le geste. |
| | Acide tranexamique (EXACYL) | Contre-indiqué avec ATRA (thrombose), peut être prescrit en cas de fibrinolyse secondaire et saignement sévère (1 g x 3/24h). |
| | Antithrombine III | <u>Non recommandé.</u> |
| | PPSB | <u>Contre-indication</u> la présence de facteur activé peut aggraver la CIVD. |

5 SYNDROME CAVE SUPERIEUR

Rédaction : Milena Kohn, Eléonore Kaphan

Relecture : Alexis Talbot

5.1 *Rappels physiopathologiques*

Compression extrinsèque ou obstruction de la veine cave supérieure.
Étiologies tumorales : lymphome, cancer solide.

5.2 *Clinique*

- Œdème de la face, en pèlerine.
- Circulation veineuse collatérale thoracique.
- Turgescence jugulaire.
- Oppression thoracique, dyspnée majorée en décubitus.
- Cyanose.
- Céphalées, troubles de conscience (HTIC).

5.3 *Prise en charge*

5.3.1 Confirmation du diagnostic par imagerie thoracique

Angioscanner thoracique si le patient est stable sur le plan respiratoire en décubitus, sinon radiographie thoracique suffisante pour rechercher un élargissement médiastinal.

5.3.2 Thérapeutique

1. **Maintien en position assise.**
2. **Oxygénothérapie.**
3. **Anticoagulation dose préventive ou curative** si thrombose de la VCS (HNF ou HBPM).
4. Corticothérapie dès que possible selon état respiratoire et faisabilité de la biopsie en urgence (0.5 à 1mg/kg/24h).

Contre-indication : PAC, VVC jusqu'à normalisation clinico-radiologique.

5.3.3 Étiologique

Biopsie : ganglion périphérique, biopsie sous scanner, transbronchique ou chirurgie.
Cytoponction ganglionnaire ou empreinte d'une biopsie profonde pour orientation diagnostique en urgence.

6 NEUTROPENIE

Rédaction : Pierre-Édouard Debureaux, Thomas Longval

Relecteur : Christine Robin

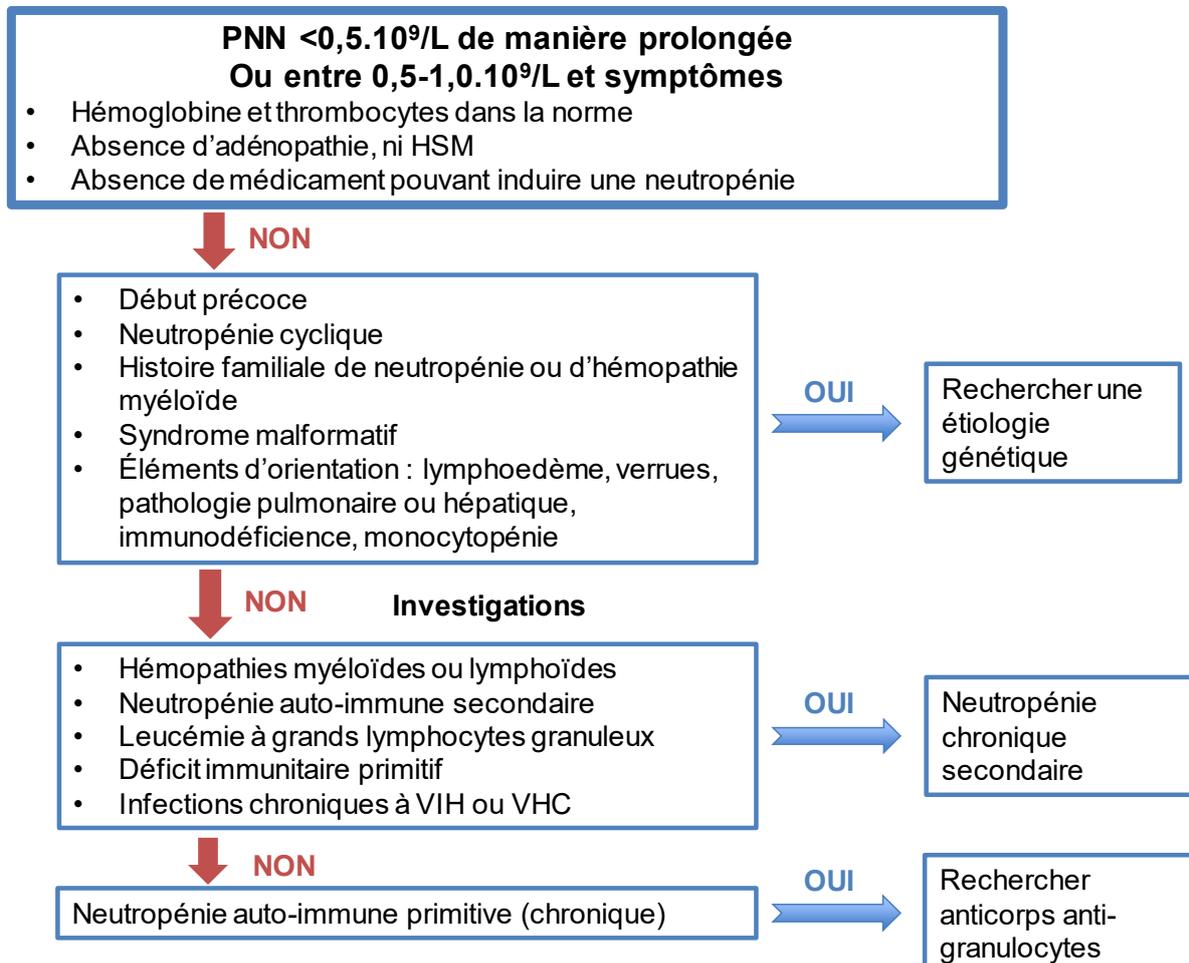
6.1 Les points clefs

PNN < 0.5 G/L, ou leucocytes < 1 G/L, **ou attendu dans les 48 heures.**

Risque infectieux majoré en fonction de la **durée et de la profondeur de la neutropénie** (< 0.1 G/L et supérieur à 7 jours).

Après 7 à 10 jours de neutropénie profonde : apparition, en plus du risque bactérien, du **risque fongique.**

6.2 Étiologies d'une neutropénie isolée



Une neutropénie dont l'étiologie n'est pas évidente à l'anamnèse impose un frottis sanguin.

Toute autre anomalie de la NFS (en particulier la présence de cellules anormales circulantes) impose la réalisation d'un myélogramme à la recherche d'une hémopathie maligne.

En cas de suspicion d'hypothèse médicamenteuse, arrêt de tous les médicaments pouvant être incriminés et non indispensables.

L'indication du G-CSF est fonction de la sévérité clinique et de l'étiologie.

| | |
|--------------------|---|
| Acquises | <p>Médicamenteuse (post-chimiothérapie ou thérapies ciblées), de mécanisme toxique ou immuno-allergique (cf. tableau ci-dessous). Infections virales. Auto-immune primitive ou secondaire (Gougerot Sjogren > Lupus).</p> |
| Congénitale | <p>Ethnique (africains, souvent >0.5 G/L). Neutropénies congénitales +/- associées à un syndrome malformatif ou pathologie métabolique.</p> <div style="text-align: center;">  <p><i>Donadieu et al. BJH 2017</i></p> </div> |

Médicaments et toxiques fréquemment associés aux neutropénies (liste non exhaustive)

| <u>Interruption du traitement suspecté à discuter selon le rapport bénéfice/risque</u> Interrogation de la pharmacovigilance en cas d'origine médicamenteuse suspectée | | | |
|---|-----------------------|-------------------|----------------|
| Cotrimoxazole | Sulfadoxine | Linezolide | Ribavirine |
| Interféron | Boceprevir | Telaprevir | Indométacine |
| Phénylbutazone | Naproxen | Diclofenac | Piroxicam |
| Sulfasalazine | Pénicilline | Anti-TNF | Colchicine |
| Leflunomide | Mesalazine | Phénytoïne | Carbamazépine |
| Antithyroïdien de synthèse | Phénothiazine | Dosulepine | Chlorpropamide |
| Tolbutamide | Chloroquine | Mebendazole | Thiazidique |
| Allopurinol | Mycophénolate Mofétil | Azathioprine | Purinethol |
| Ecstasy | NMDA | Cocaïne | Héroïne |
| Organochlorés | Organophosphorés | Pentachlorophenol | DDT |
| Carbamate | Benzène | Sels d'or | |

7 NEUTROPENIE FEBRILE

Rédaction : Pierre-Édouard Debureaux, Thomas Longval

Relecture : Christine Robin

7.1 Les points clefs

Attention : il faut se référer en priorité aux procédures du service concerné qui sont adaptées à l'écologie locale.

Ce livret donne les grandes lignes générales de la prise en charge de la neutropénie fébrile mais ne se substitue pas aux recommandations locales.

Neutropénie associée à une température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$ (2 fois à 1h d'intervalle minimum).

7.2 Évaluation du patient

| Durée prévisible d'aplasie et maladie de fond | |
|---|---|
| Risque faible | Neutropénie prévisible < 7 jours. Chimiothérapies dans le cadre de tumeurs solides, lymphome ou myélome. |
| Risque intermédiaire | Autogreffe de CSH. |
| Risque élevé | Neutropénie prévisible $> 7-10$ jours. Induction et consolidation de leucémie aiguë, aplasie médullaire idiopathique, allogreffe de CSH. |

7.2.1 Évaluation clinique

| Elle est systématique pour tous les patients ayant une aplasie fébrile. | |
|---|---|
| Recherche des signes de gravité | Signes de choc. Insuffisance respiratoire aiguë. |
| Foyer infectieux clinique | Infection sur voie centrale , douleurs abdominales, diarrhées, mucite, signes respiratoire, signes urinaires (BU), cellulite extensive (penser à la cellulite périnéale). |
| Terrain | Âge, BPCO, pathologie cardiaque, traitement immunosuppresseur, VIH. |
| Antécédents microbiologiques | Infection documentée. Colonisation connue par BMR/BHR. |
| Retour de voyage dans une zone d'endémie de BMR | |
| Prise d'antibioprophylaxie bactérienne ou fongique | |

7.2.2 Évaluations paracliniques minimales

SANS retarder l'initiation de l'antibiothérapie qui doit être débuté dans les 2 heures

- **Bactériologique** : hémocultures sur voie centrale et sang périphérique (au moins 2 paires avec 10 mL par flacon), ECBU.
- NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bilan hépatique.
- Radio de thorax ou TDM thoracique si signes respiratoires.

Ce bilan est à compléter en fonction du contexte clinique du patient

- Gravité : gazométrie artérielle, lactatémie, hémostase
- Terrain (Ag galactomannane)
- Points d'appel (diarrhée : coproculture, recherche de clostridium difficile, ECBC si toux productive).

Le score pronostic (MASCC) permet d'individualiser les patients à hospitaliser et ceux pouvant bénéficier d'une prise en charge ambulatoire (après évaluation clinique médicale).

| Caractéristiques | Poids |
|---|-------|
| Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes | 5 |
| Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg) | 5 |
| Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive | 4 |
| Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable | 4 |
| Pas de déshydratation nécessitant une perfusion | 3 |
| Neutropénie fébrile avec symptômes modérés | 3 |
| Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé) | 3 |
| Age < 60 ans | 2 |
| Total compris entre 0 et 26 | |

- **Score > 21 = patient à faible risque**, envisager une prise en charge ambulatoire si le patient est compliant.
- **Score < 21 = patient à haut risque**, hospitalisation d'emblée.

7.3 ***Aplasia de faible risque***

Aplasia prévisible de courte durée, chez un patient compliant, non isolé et pouvant aller à l'hôpital rapidement, sans comorbidité, ne présentant ni signe de gravité, ni foyer infectieux patent.

7.3.1 Traitement ambulatoire possible (selon les procédures du service)

Bi-antibiothérapie per os à débiter en urgence après évaluation clinique. La prise en charge ambulatoire est toujours précédée de l'éligibilité à ce type de prise en charge et nécessite un examen clinique préalable.

| | |
|----------------------------|--|
| Absence d'allergies | Amoxicilline + ac. clavulanique et ciprofloxacine. |
|----------------------------|--|

| | |
|------------------------------|--|
| Allergie β-lactamines | Hospitalisation et aztréonam + vancomycine |
|------------------------------|--|

Pas de traitement antifongique empirique.

Surveillance clinique : température matin et soir et réévaluation obligatoire à 48h suivant l'initiation et NFS au moins 2x/semaine jusqu'à sortie d'aplasie.

Toute antibiothérapie doit être réévaluée à 48-72h et cette réévaluation doit être tracée dans le dossier.

Évolution

Favorable :

- Poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie et apyrexie (en cas de documentation le traitement sera adapté au site de l'infection et au germe).

Défavorable (nécessite une hospitalisation) :

- Gravité clinique.
- Persistance de la fièvre > 48-72h.
- Documentation d'une infection : abcès, pneumopathie, VVC nécessitant une prise en charge spécifique.

Documentation à un germe résistant à l'antibiothérapie initiale.

Intolérance alimentaire (1/3 des patients) : vomissement, mucite.

Cas particulier : patient sous prophylaxie par fluoroquinolones au domicile. Toute fièvre apparue sous fluoroquinolones impose une hospitalisation, un bilan exhaustif et un traitement antibiotique intraveineux à large spectre.

7.3.2 Traitement ambulatoire impossible

Un traitement intraveineux doit être débuté en urgence après évaluation clinique et prélèvements bactériologiques (sans en attendre les résultats) !

L'antibiothérapie doit prendre en compte les ATCD bactériologiques du patient.

En l'absence d'antécédents bactériologiques, de point d'appel clinique, de signes de gravité, et de contexte épidémiologique propre au centre, une antibiothérapie par Cefotaxime seule peut être débutée.

Sinon, l'antibiothérapie est la même que pour les aplasies de haut risque.

7.3.3 En cas d'échec du traitement ambulatoire à 72h

L'antibiothérapie initiale est la même que celle des aplasies de haut risque.

7.4 Aplasie de haut risque

Hospitalisation systématique. Pas de scanner systématique.

7.4.1 Fièvre isolée sans signe de gravité

| | |
|---|---|
| Le choix est fonction des résistances locales , de l'utilisation récente de β -lactamines, des colonisations connues et de la notion de voyage en zone de forte prévalence de BMR. | |
| En cas d'ATCD d'infection ou de colonisation à BMR : la prise en charge d'une future aplasie fébrile doit être anticipée et le choix de l'antibiothérapie empirique doit être discuté en amont avec le référent infectiologie. | |
| Pas d'antécédent bactériologique | Monothérapie visant le pyocyanique par β -lactamine seule parmi piperacilline-tazobactam et céfépime. La ceftazidime est également proposée mais à éviter au vu de sa faible activité sur les bactéries gram +. Il est également autorisé d'utiliser les carbapénèmes (méro pénem et imipénem) en cas de forte incidence de BLSE. |
| BLSE | Carbapénèmes. |
| Carbapénémases, Pseudomonas ou Acinetobacter R aux β-lactamines | β -lactamines + colistine. +/- tigécycline ou aminoside ou fosfomycine. |
| S. maltophilia | Cotrimoxazole + β -lactamines. (Préférentiellement ticarcilline + ac. clav.) +/- moxifloxacine. |
| Allergie grave aux β-lactamines | Aztreonam + vancomycine. |

7.4.2 Quand ajouter un aminoside ?

| | |
|-----------------------|---|
| Recommandé | Gravité clinique ou forte suspicion d'infection à BGN résistant (épidémiologie locale, antécédents ou utilisation dans le dernier mois d'un carbapénème), y compris <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> . |
| Non recommandé | Persistance d'une fièvre bien tolérée. |
| Lequel ? | L'amikacine en 1ère intention. Surveillance de la concentration résiduelle pour prévenir la néphrotoxicité (si administrations répétées). |

7.4.3 Quand ajouter un glycopeptide ?

| | |
|--|---|
| Recommandé | Signes de gravité clinique, colonisation à SARM, point d'appel infectieux cutané, mucite grade 4 ou suspicion d'infection de VVC. |
| Non recommandé | Fièvre sans point d'appel, persistance de la fièvre sans point d'appel ni gravité. |
| Surveillance des glycopeptides par dosage résiduel (fluctuations interindividuelles). | |
| Si allergie aux glycopeptides, CMI élevée du staphylocoque (> 1 mg/L) aux glycopeptides ou insuffisance rénale aiguë : daptomycine (pas de diffusion pulmonaire car inactivation par le surfactant). | |
| Remarque : la restriction de l'utilisation empirique des glycopeptides vise à prévenir l'émergence d'entérocoques vanco-R et prévenir la néphrotoxicité. | |

7.4.4 Quand couvrir les anaérobies ?

Point d'appel digestif, génital, pneumopathies excavées : β -lactamines avec couverture anaérobie (+ inhibiteur ou carbapénèmes) ou adjonction de métronidazole/ornidazole.

7.4.5 Quand débuter un traitement anti-herpétique ?

Lésions vésiculeuses : traitement par aciclovir 5 mg/kg/8h (adapté à la fonction rénale).

7.4.6 Suspicion d'infection de voie veineuse centrale

cf. chapitre dédié : page 61

7.4.7 Que faire si la fièvre persiste à 48-72 h d'antibiothérapie ?

1. **Recherche de signes de gravité ou d'aggravation clinique** : répéter les prélèvements bactériologiques, recherche d'arguments pour une infection fongique ou virale.
2. **TDM TAP-sinus** à H96 : recherche de foyer infectieux profond.

Pas de point d'appel, pas de signe de gravité : poursuite de l'antibiothérapie.

Signes de gravité (= changement d'antibiothérapie) : carbapénèmes + amikacine +/- vancomycine selon les critères sus-cités.

7.4.8 Réapparition de la fièvre sous β -lactamines

LA FIEVRE NUE N'EST PAS UN CRITERE D'ESCALADE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Recherche des signes de gravité ou d'aggravation clinique : répéter les prélèvements bactériologiques, recherche d'arguments pour une infection virale ou fongique. **TDM selon point d'appel clinique.**

| | |
|--|---|
| Pas de point d'appel ni signe de gravité | Changement de la β -lactamine (en l'absence de documentation ou d'aggravation, désescalade licite à 72h). |
| Si signe de gravité : | Carbapénèmes et amikacine. Vancomycine selon les critères suscités. |

7.4.9 Quand arrêter l'antibiothérapie ?

Des stratégies d'arrêt précoce sont proposées (dépendant des protocoles de votre service) après 72h de traitement (dont 48h d'apyrexie), chez un patient sorti d'aplasie sans foyer ni documentation. Sinon, la durée de traitement doit être adaptée aux foyers cliniques et à la documentation microbiologique.

Références :

Averbuch, *et al.* Haematologica 2013; 98 (12): 1826-35

Taplitz, *et al.* JCO 2018 ; 36:1443-1453

Site de l'ECIL : <http://www.ecil-leukaemia.com/index.php>

7.5 **Gestion des antifongiques chez les patients à haut risque**

Certains signes cliniques doivent faire rechercher une infection fongique invasive en urgence : atteinte pulmonaire, ORL, papulose disséminée.
En cas de signes nécrotiques : rechercher la mucormycose en urgence !

| | |
|--------------------------------|---|
| La prophylaxie | Traitement de tous les patients à risque. |
| La stratégie préemptive | Traitement sur un marqueur considéré comme la positivation précoce ou antérieure à l'infection (ex : antigène galactomannane) |
| La stratégie empirique | Traitement des patients ayant une fièvre persistante après 4 jours d'antibiothérapie, ou réapparaissant sous antibiothérapie. |
| La stratégie curative | Traitement des infections fongiques prouvées. |

7.5.1 Patients sans prophylaxie, débiter les antifongiques

Stratégie empirique : introduction d'un traitement antifongique si échec de l'antibiothérapie à J4 : caspofungine ou amphotéricine B liposomale.

7.5.2 Patients sous prophylaxie par posaconazole

Pas de changement d'antifongique sans une forte suspicion ou une documentation d'infection fongique invasive (images scannographiques d'aspergillose, éruption cutanée évocatrice).

Vérifier régulièrement le dosage des azolés.

Pas de validation des marqueurs indirects.

Posologies usuelles des antibiotiques en hématologie (liste non exhaustive)

| DCI | Posologie | Remarques |
|-----------------------------------|---|--|
| ANTI-BACTERIENS | | |
| AMOX. + AC. CLAVULANIQUE | 1g x3/24h PO | - |
| CIPROFLOXACINE | 500mg x2/24h PO | - |
| CLINDAMYCINE | 600mg x3/24h PO | - |
| PIPERACILLINE + TAZOBACTAM | 4g x3 ou x4/24h IVL (150mg/kg/24h) | Émergence de Pseudomonas Aeruginosa Tazo-R (voir épidémiologie locale) |
| CEFEPIME | 2g x3/24h IVL | Pas de couverture anaérobie/entérocoque. Neurotoxicité. |
| CEFTAZIDIME | 2g x3/24h IVL ou 6g/24h IVSE après dose de charge de 2g | Faible couverture Gram+ |
| IMIPENEM | 500mg x4/24h à 1g x3/24h IVL | Hallucinations, convulsions (insuffisance rénale++) |
| MEROPENEM | 1g x3 à 2g x3/24h IVL | - |
| ERTAPENEM | 1g/24h IVL | Pas de couverture du Pseudomonas Aeruginosa |
| VANCOMYCINE | Discontinue : 30mg/kg/24h en 2-4 doses IVL Continue : bolus 15mg/kg puis 30mg/kg/24h IVSE | Néphrotoxicité, toxicité cutanée |
| TEICOPLANINE | Dose de charge 8-12 mg/kg/12h IVL pendant 5 doses Puis entretien : 8-12 mg/kg/24h IVL | Néphrotoxicité |
| DAPTOMYCINE | 6-10mg/kg/24h IV | Pas de couverture pulmonaire |
| AMIKACINE | 25-30mg/kg/24h en 30 min (monodose) | Néphrotoxicité |
| GENTAMYCINE | 6mg/kg/24h en 30 min (monodose) | Néphrotoxicité |
| METRONIDAZOLE | 500mg x3/24h PO ou IVL | - |
| ORNIDAZOLE | 1 g/24h PO ou IVL | - |
| FOSFOMYCINE | 100-200 mg/kg/24h IVL | Surcharge en Na ⁺ |
| TIGECYCLINE | Bolus de 100mg puis 50mg/12h IVL | - |
| COLIMYCINE | Dose de charge à 9 MUI puis entretien par 4.5 MUI x 2/24h ou 3 MUI x 3/24h | Néphrotoxicité |
| ANTI-FONGIQUES | | |
| CASPOFUNGINE | Dose de charge : 70mg x1/24h IVL Dose d'entretien : 70 mgx1/24h si >80kg 50mg x1/24h IVL si <80kg | - |
| AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE | 3 à 5 mg/kg/24h IVL 5 à 10 mg/kg/24h si mucormycose | Néphrotoxicité |
| POSACONAZOLE* | PO : 300 mg x2 à J1 puis 300mgx1/j IVL : dose de charge 300mg x2/j puis 300mg x1/j IVL* | PO, préférer en comprimés (meilleure absorption), interactions médicamenteuses (ciclosporine, venetoclax ..) |
| VORICONAZOLE | PO : 400 mg x2 à J1 puis 200 mg x2/ J IV : 6mg/kg/12h puis 4mg/kg/12h | Interactions médicamenteuses Neurotoxicité |
| ISAVUCONAZOLE | PO/IV : 200 mg x 3 à J1-2 puis 200 mg/J | Interactions médicamenteuses |

8 HYPERCALCEMIES

Rédaction : Nicolas Vallet, Lin-Pierre Zhao

Relecture : Stéphanie Harel, Alexis Talbot

8.1 Les points clefs

| | |
|--|---|
| Principales étiologies hématologiques | Myélome multiple, lymphome non-hodgkinien B et lymphome Hodgkinien, Lymphomes T liés à HTLV-1. |
| Suspicion | Contexte clinique, déshydratation extracellulaire, confusion, insuffisance rénale aiguë, troubles du rythme cardiaque, calcémie corrigée. |
| Mesure de référence | Calcémie ionisée (sur appareils de mesure de gaz du sang, ou prélèvement glace fondante en biochimie). |
| Urgence thérapeutique | ECG (trouble de conduction) , hydratation au sérum salé isotonique, traitement de la cause, biphosphonates, réanimation et épuration extra-rénale à discuter si signes de gravité. |
| Diagnostics différentiels | Endocrinopathies, médicamenteuse, décubitus prolongé. |

8.2 Définition

Calcémie ionisée supérieure à la norme du laboratoire.

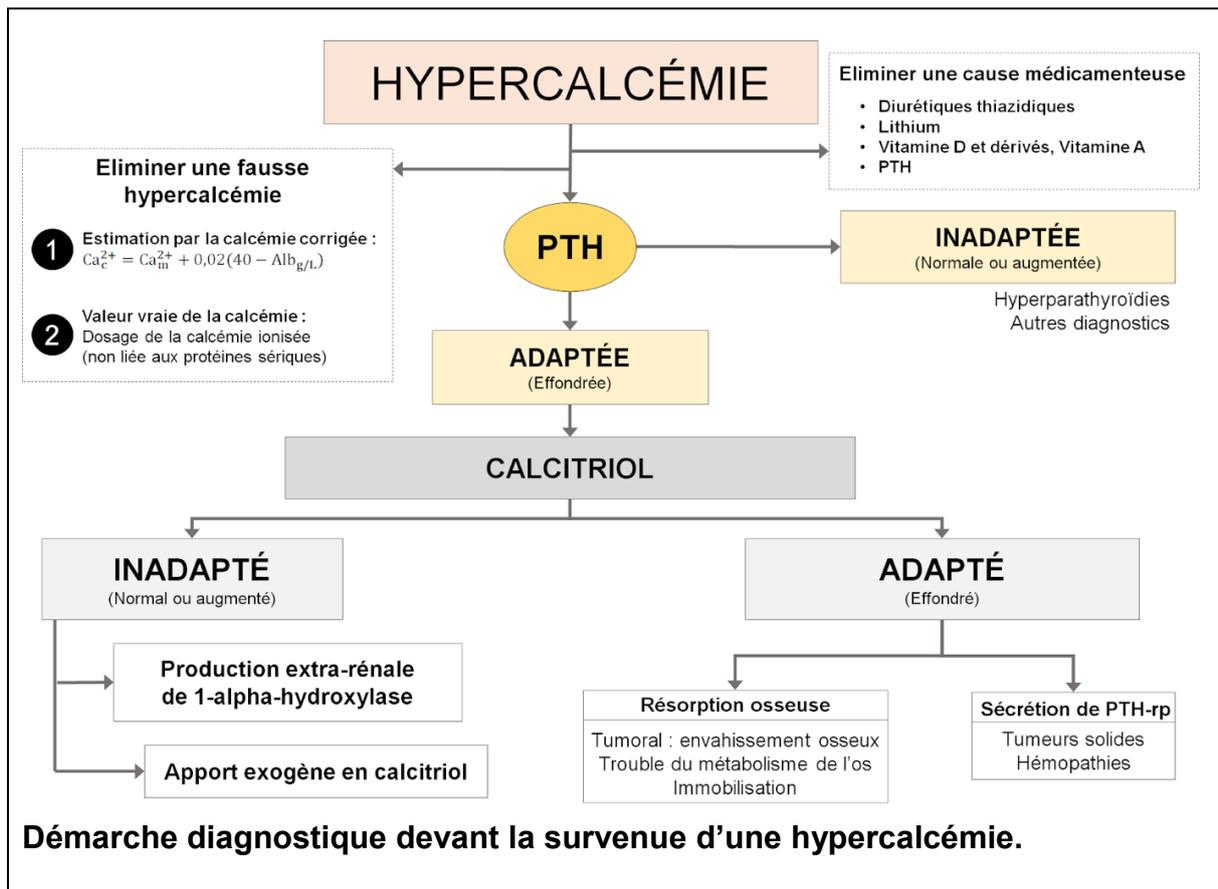
Le plus souvent estimée par la Calcémie corrigée (usuellement > 2.6 mmol/L)

- **Ca corrigée (mmol/L) = Ca total (mmol/L) + 0.025 x (40-Albuminémie [g/L])**

Attention : ne pas utiliser les autres formules utilisant la protidémie en cas de myélome multiple.

8.3 Principales étiologies

| | |
|------------------------------------|--|
| Contexte hémopathie maligne | Myélome multiple, Lymphomes de Hodgkin, Lymphomes T liés à HTLV-1. |
| Hors hématologie | Hyperparathyroïdie : à ne pas négliger notamment en cas de présentation associée à une hémopathie peu évolutive (6 à 25% des causes en cancérologie), Métastases osseuses de cancers solides, Granulomatose (sarcoïdose, tuberculose), Excès de supplémentation en calcium ou vitamine D. |



8.4 Diagnostic

| | |
|---------------------|--|
| Clinique | <p>Expression clinique polymorphe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles rythmiques cardiaques : risque de FV, ECG, raccourcissement QT, tachycardie, allongement du PR, troubles du rythme type tachycardie ventriculaire. • Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle : déshydratation extracellulaire, syndrome polyuro-polydipsique. • Troubles digestifs : douleurs abdominales, vomissements, constipation. • Troubles moteurs : crampes, spasmes. • Troubles neuropsychiatriques : trouble de la conscience, confusion. • Douleurs osseuses : non systématiques. |
| Paraclinique | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium total + Albumine sérique puis calcium ionisé selon le contexte. • A visée étiologique (ne doit pas retarder le traitement) : phosphatémie, calciurie, PTH, 25-OH-VitD, 1,25-2OH-VitD, électrophorèse protéines sériques, immunofixation, protéinurie. |

8.5 *Prise en charge*

| | |
|--|--|
| <p>Recherche un trouble du rythme cardiaque. Adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale aiguë associée. Traitement étiologique.</p> | |
| <p>Arrêt des médicaments aggravants</p> | <p>Attention aux perfusions. Digitaliques, diurétiques. Supplémentation en Ca ou vitamine D.</p> |
| <p>Corriger l'hypercalcémie</p> | <p>Hydratation au soluté salé isotonique (1 à 2 L) : correction de la déshydratation à adapter en fonction des signes cliniques (poids, tachycardie, diurèse) et biologiques (urée, créatininémie).</p> <p>Biphosphonates si Calcémie > 3,5 mmol ou Calcémie > 3 mmol/L + signes cliniques : inhibition des ostéoclastes (résorption osseuse) par l'acide zoledronique 4 mg > acide pamidronique 60 mg (à adapter à la fonction rénale).</p> <p>Épuration extra-rénale dans les formes sévères (signes ECG ou calcémie > 4,5 mmol/L).</p> |

8.6 *Physiopathologie au cours des hémopathies malignes*

| | | |
|---|--|---|
| <p>Plusieurs causes peuvent être intriquées ! Régulation physiologique par PTH et vitamine D active (1,25-di-hydroxyvitamine D, calcitriol).</p> | | |
| <p>Élévation de la forme physiologiquement active : calcium ionisé (non lié)</p> | <p>Ostéoresorption par activation des ostéoclastes (expression de RANKL)</p> | <p>Envahissement osseux (facteurs locaux : IL-6, TNFα) PTHrp. Calcitriol (synthèse extra-rénale de 1-alpha-hydroxylase).</p> |
| | <p>Augmentation de l'absorption digestive</p> | <p>Calcitriol.</p> |
| | <p>Augmentation de la réabsorption rénale</p> | <p>PTHrp.</p> |
| <p>Déshydratation extracellulaire</p> | <p>Élévation de la natriurèse sous l'effet des récepteurs au calcium ionisé associée à une déshydratation extracellulaire.</p> | |

9 HYPERVISCOSITE

Rédaction : Natacha Johnson, Thomas Longval

Relecture : Alexis Talbot

9.1 Définition

Manifestations cliniques et biologiques secondaires à l'augmentation de la viscosité sanguine.

Résistance à l'écoulement du flux sanguin dans les vaisseaux, diminution de l'oxygénation tissulaire et risque thrombotique/hémorragique.

Si hyperviscosité symptomatique : **urgence médicale +++**.

Elle est mesurée par un viscosimètre (tube d'Ostwald), méthode simple, reproductible non corrélée à la symptomatologie (rarement disponible en urgence).

9.2 Étiologie

| | | |
|------------|----------------------------------|---|
| Protéiques | Augmentation du taux de protides | Gammopathies monoclonales ++ <ul style="list-style-type: none">• À IgM +++ : maladie de Waldenström : IgM formant des pentamères géants en étoile de 925kDa, symptômes apparaissent le plus souvent quand pic IgM > 30g/L.• Myélome multiple à IgA (symptômes quand pic > 60g/L) ou rarement à IgG en cas de pic très important (exception des IgG3 où les symptômes peuvent apparaître pour un pic > 40-60g/L). |
| | | Cryoglobulinémies. |
| | | De manière anecdotique dans certaines gammopathies polyclonales (maladies dysimmunitaires, HIV). |
| Cellulaire | | <ul style="list-style-type: none">• Augmentation de l'hématocrite : polyglobulies primitives (Vaquez) et pseudo-polyglobulies.• Hyperleucocytose : leucémie aiguë ++, SMP. |

9.3 Manifestations cliniques

Le diagnostic est essentiellement clinique.

Seul examen paraclinique nécessaire : fond d'œil +++ (en urgence).

(Évaluation de la microcirculation rétinienne : dilatation des vaisseaux, hémorragies en flammèche, exsudats, œdème papillaire. Bonne corrélation à la viscosité sanguine).

« Triade de Waldenström » : Hémorragies sous cutanées, troubles visuels, troubles neurologiques.

- Signes généraux : AEG, asthénie, anorexie.

- Troubles visuels : baisse de l'acuité visuelle, diplopie, myodésopsies.
- Signes neurologiques : céphalées, vertiges, hypoacousie, nystagmus, confusion, somnolence, épilepsie, coma, troubles de l'élocution, acouphènes, troubles du comportement, ralentissement.
- Signes vasculaires : insuffisance cardiaque droite par hémodilution, épistaxis, hémorragies rétiniennes, thromboses artérielles ou veineuses, manifestations ischémiques.

9.4 Examens complémentaires

| Bilan à visée étiologique | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme avec protidémie : augmentée en cas de pic (hyponatrémie de dilution). • Électrophorèse des protides sériques. • Immunofixation +++ (contexte lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire). • Calcémie. • Créatininémie. • NFS, hématocrite, frottis sanguin : recherche de polyglobulie ou d'anémie, hyperleucocytose, thrombocytose, hématies en rouleaux. A noter que l'hyperviscosité peut être à l'origine d'une anémie de dilution (hormis polyglobulie). • Hémostase : TP, TCA, fibrinogène. • Bilan pré-échange plasmatique (sérologie virale, groupe, RAI), ECG. | |

9.5 Traitement

| | |
|---------------------------------------|---|
| Étiologique : dès que possible | Corticothérapie en cas de gammopathie monoclonale ou suspicion de myélome symptomatique |
| Mesures non spécifiques | Éviter les transfusions en cas d'anémie +++ (tolérance selon la clinique) : fausse anémie de dilution et l'apport de CG accentue l'hyperviscosité (toujours regarder la protidémie avant un transfusion de CGR) Corriger prudemment la déshydratation. |
| Cause « plasmatique » | Plasmaphérèse et échanges plasmatiques (albumine). Indications urgentes : manifestations neurologiques, saignement non contrôlé, signes respiratoires, manifestations thrombotiques, pic monoclonal proche du seuil habituel des symptômes du patient, effet flare up Waldenström après Rituximab. |
| Cause « cellulaire » | Cytoréduction (hydroxyurée, saignées). |

9.6 **Complications**

Si prise en charge précoce, la majorité des symptômes disparaissent avec la restauration de la viscosité.

Des séquelles définitives peuvent survenir : surdité, baisse d'acuité visuelle (contrôle du FO à distance).

Surveillance de la protidémie après traitement.

10 LAM HYPERLEUCOCYTAIRE / LEUCOSTASE

Rédaction : Lin-Pierre Zhao,

Relecture : Etienne Lengliné

10.1 *Les points clefs*

- L'incidence des complications vitales précoces des LAM est **linéairement corrélée à l'importance de la leucocytose** et surviennent principalement en cas d'hyperleucocytose supérieure à 50 G/L.
- Les complications vitales précoces des LAM (hémorragies, syndrome de lyse tumorale, infiltration pulmonaire leucémique et leucostase) sont **souvent associées**.
- Les manifestations de ces complications inaugurales **sont respiratoires dans plus de la moitié des cas**.
- La présence d'un **contingent monoblastique** est plus souvent associée à la survenue de ces complications (LAM du groupe FAB M4 et M5 > M0 M1 M2)
- La présence d'une **coagulopathie** est un déterminant important du risque de mortalité précoce dans les LAM hyperleucocytaires

10.2 *Physiopathologie*

Définition anatomopathologique historique, **pas de gold standard de diagnostic**. Physiopathologie **mal connue**, plusieurs hypothèses : hyperleucocytose favorisant la formation de microthrombi intravasculaires, adhésion/activation endothéliale, hyperviscosité, cytokines (IL1, TNF α), coagulopathie.

10.3 *Étiologies*

Hémopathies myéloïdes ++ : LAM 4 et 5 de la classification FAB (**composante monocyttaire**) > LAM 1 et 2.

LMC / LMMC associée à des leucocytoses majeures.

10.4 *Diagnostic*

Faisceau d'arguments clinico-bio-radiologiques +++

Survenue inaugurale (diagnostic ou rechute).

Tableau clinique non spécifique : insuffisance respiratoire aiguë, troubles neurologiques non spécifiques, priapisme, thrombose veineuse ou artérielle, hémorragies parenchymateuses.

Tableau radiologique (TDM>Radio standard), aspect TDM évocateur : infiltrats pulmonaires interstitiels diffus, verre dépoli aux limites floues, hémorragies parenchymateuses.

Si tous les organes peuvent être atteints, les manifestations cliniques sont essentiellement neurologiques et pulmonaires.

Sur le plan neurologique :

- Céphalées, manifestations neurosensorielles (vertiges, acouphènes).
- Ralentissement psychomoteur, trouble de la vigilance ou des fonctions supérieures, déficit focal sensitivomoteur, hémorragies intracrâniennes.

Sur le plan pulmonaire : dyspnée, toux, insuffisance respiratoire aiguë, hypoxémie.
La fièvre est fréquente.

10.5 **Examens complémentaires**

SpO2 (la gazométrie pouvant être faussée par la consommation *in vitro* d'O2 par les blastes).

Scanner cérébral : recherche d'hémorragie intracrânienne si signe clinique.

Scanner pulmonaire : recherche d'infiltrats alvéolo-interstitiels multiples/ diffus.

Rechercher une **Coagulopathie** (CIVD, Fibrinolyse) et un syndrome de lyse associé :

- Ionogramme sanguin, Ca²⁺, phosphorémie, uricémie, LDH, créatinine, urée.
- TP, TCA, fibrinogène, D-dimères.

10.6 **Prise en charge**

Prise en charge en **réanimation, surveillance continue.**

| | |
|--|---|
| Symptomatique | Oxygénothérapie, (meilleure technique d'administration de l'O2 non définie : masque venturi, HFNC, VNI), ventilation invasive mécanique et mesures de ventilation protectrices en cas de SDRA. Hyperhydratation abondante par sérum physiologique. |
| Prise en charge spécifique : cytoréduction en urgence | ATRA et anthracyclines en urgence dans les LAM 3. Chimiothérapie d'induction éventuellement fractionnée. Hydroxyurée : 75 mg/kg/24h. <ul style="list-style-type: none">• 2ème ligne de cytoréducteur : Purinethol (en cours de test). L'utilisation de la cytophérèse n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale. |
| Traiter une coagulopathie associée : transfusion plaquettaire, PFC. Traiter un syndrome de lyse associé : hypouricémiants, hydratation NaCl 0,9%. | |
| Éviter les transfusions en CGR, aggravant l'hyperviscosité sanguine. La chimiothérapie d'induction sera débutée dès que le taux de leucocytes diminuera pour une meilleure tolérance ou site à l'échec des cytoréducteurs. | |
| Corticothérapie à forte dose : dexaméthasone 10 mg/6h (bénéfice de survie à court terme dans les LAM hyperleucocytaires). | |

11 SYNDROME DE LYSE TUMORALE DE L'ADULTE

Rédaction : Natacha Johnson, Camille Golfier

Relecture : Michael Darmon

11.1 Rappels physiopathologiques

Définition : syndrome métabolique induit par la **libération massive et brutale de composants cellulaires après lyse de cellules malignes, spontanée ou après chimiothérapie.**

- Relargage d'**acide urique**, de **calcium**, de **phosphore** (chélatant le calcium), de **potassium** et augmentation des **LDH**.
- L'insuffisance rénale est liée à la formation de **cristaux d'acide urique et de phosphate de calcium** dans les microtubules, et majore les anomalies métaboliques.
- Risque vital lié à l'insuffisance rénale et aux anomalies métaboliques.
- **Urgence thérapeutique +++.**

11.2 Diagnostic positif

| | | | |
|-----------------------|--|----|--------------------|
| SLT biologique | 2 critères parmi les suivants entre J-3 et J+7 du J1 de la chimiothérapie. | | |
| | Uricémie | Ou | Augmentation > 25% |
| | | | 476 mmol/L |
| | Kaliémie | Ou | Augmentation > 25% |
| | | | 6 mmol/L |
| | Phosphatémie | Ou | Augmentation > 25% |
| | | | 1,45 mmol/L |
| | Calcémie | Ou | Diminution > 25% |
| | | | 1,75 mmol/L |
| SLT clinique | SLT biologique + un des 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale aiguë. • Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque. • Convulsions ou coma. | | |

11.3 Évaluation des facteurs de risque

| | | | | |
|----------------------------|--|---|------------------------|----------------------|
| Liés au patient | Déshydratation intra/extra cellulaire, insuffisance rénale préexistante, hyperuricémie, uropathie obstructive. | | | |
| Liés à l'hémopathie | Critères de forte masse tumorale, augmentation importante LDH. | | | |
| | | Haut risque | Intermédiaire | Faible risque |
| | LNH | Lymphome B diffus à grandes cellules | | Lymphomes indolents |
| | LAL | GB > 100 G/L LAL-Burkitt Lymphome lymphoblastique | GB entre 50 et 100 G/L | GB < 50 G/L |
| | LAM | GB > 50 G/L LAM monoblastique | GB entre 10 et 50 G/L | GB < 10 G/L |
| LLC | Initiation de traitement par Venetoclax | GB de 10 à 100 G/L + fludarabine | GB < 10 GL | |
| | <i>En pratique : Burkitt, lymphome lymphoblastique bulky, Introduction traitement par Venetoclax, LAM5.</i> | | | |
| Liés au traitement | <ul style="list-style-type: none"> Médicaments hauts pourvoyeurs de SLT : anthracyclines, Venetoclax +++ Attention aux chimiothérapies néphrotoxiques. | | | |

11.4 Monitoring

| |
|---|
| <p>Discuter surveillance en soins intensifs ou réanimation chez tous les patients avec risque élevé de SLT ou SLT établi même en l'absence d'insuffisance rénale. Garder en tête qu'une inadéquation entre apport et diurèse ou une élévation même minimale de la créatinine (26µmol/L ou 50% de la créatinine de base) doit être considéré comme une insuffisance rénale et accroît le risque de décès.</p> <p>Bilan systématique : LDH, acide urique, ionogramme, phosphore, calcium, créatinine en pré-thérapeutique puis selon le risque de SLT</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient à haut risque de SLT = toutes les 4-6h Patient à risque intermédiaire = toutes les 8-12h Patient à faible risque = quotidien <p>SLT établi :</p> <ul style="list-style-type: none"> Surveillance clinique : monitoring cardiaque, TA, fréquence respiratoire, diurèse, bilan entrées/sorties, poids. Surveillance biologique : LDH, acide urique, ionogramme, phosphore, calcium, fonction rénale, pH urinaire toutes les 4 à 6h les 24 premières heures puis par 12h pendant 3 jours puis quotidien jusqu'à normalisation (notamment des LDH). |
|---|

11.5 Traitement préventif

| | Haut risque | Risque intermédiaire | Risque faible |
|--------------------------|---|--|--------------------------|
| Hyperhydratation | Maintien d'une diurèse > 3L/24h (>100mL/h) NaCl 0,9% 3L/24h de J-2 à J+3 Surveillance pluriquotidienne de la diurèse. Utilisation prudente de furosémide si nécessaire (oligurie / surcharge). CI aux diurétiques thiazidiques. Alcalinisation des urines non recommandée : peu efficace et associé à une précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium. | | Hydratation PO 2L/24h |
| Troubles ioniques | ECG de référence, pas de prévention particulière. | | |
| Hyperuricémie | Rasburicase (Fasturtec®) : 1 amp de 7,5 mg sur 30min. Action rapide (<u>uricolytique</u>). A répéter si besoin. Attention si déficit G6PD. | Allopurinol (Zyloric®) : 300mg/24h PO de J-2 à J+10 * Inhibe la <u>formation</u> d'acide urique. Action lente * Risque de néphropathie à la xanthine. Ou Febuxostat (Adenuric®) : 120mg/24h PO de J-2 à J+7. | |

11.1 Traitement des SLT biologiques et cliniques

| | |
|--------------------------|--|
| Hyperhydratation | Idem prévention des patients à haut risque |
| Hyperuricémie | Idem prévention des patients à haut risque : rasburicase |
| Hyperkaliémie | Traitements habituels de l'hyperkaliémie : <ul style="list-style-type: none"> • Immédiat gluconate de calcium 1 amp IVD si signe ECG • Béta-2-mimétiques aérosol 20 mg (4 amp) de salbutamol • Insuline-glucose • Épuration extra-rénale • Kayexalate inefficace dans ce contexte |
| Hyperphosphatémie | Épuration extra-rénale si sévère : hyperkaliémie menaçante, responsable d'une acidose et de l'hypocalcémie, risque de néphropathie par précipitation de cristaux phosphocalciques. |
| Hypocalcémie | A tolérer sauf si symptomatique (convulsions, troubles du rythme cardiaque). |

Indications de l'EER

En réanimation +++

Précoce, avant pérennisation de l'insuffisance rénale.

Si hyperphosphatémie non contrôlée (attention le produit Calcium-Phosphore ne doit pas être utilisé comme critère d'EER).

Si oligurie ou IRA persistante plus de 4 à 6h.

Si signes de gravité clinique.

11.2 Complications associées

- Troubles du rythme cardiaque secondaires aux troubles ioniques.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Troubles de l'hémostase : CIVD ou fibrinolyse primitive.
- Syndrome de leucostase pulmonaire et cérébrale.
- Perforation d'organes creux siège d'une infiltration tumorale.

12 COMPLICATIONS DES ANTI-TUMORAUX

Rédaction : Pierre-Édouard Debureaux, Emilie Gandon

Relecture : Emmanuel Raffoux

12.1 Réaction aux anticorps monoclonaux : anti-CD20 (rituximab), GA101 (obinutuzumab) ou anti-CD38 (daratumumab)

12.1.1 Rappel

Anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, présent sur les lymphocytes B.
Les anti-CD38 sont dirigés contre les plasmocytes.

12.1.2 Prémédication

Corticoïdes (sauf hydrocortisone).
Antipyrétique (paracétamol).
Antihistaminique 30 minutes avant la perfusion.
Augmentation progressive du débit au cours de perfusions.
Possibilité de fractionner la première administration.
Surveillance IDE régulière (pouls, TA).

12.1.3 Type de réaction

- Syndrome de relargage cytokinique (\neq anaphylaxie) (Rituximab < Obinutuzumab).
- Hypersensibilité.
- Hypersensibilité retardée.
- Syndrome de lyse (cf. page 43).

12.1.4 Autres réactions

Thrombopénie dans le cadre des réactions de type relargage cytokinique : nécessite une surveillance des plaquettes et discuter interruption antiagrégants et anticoagulants durant les premières cures.
A noter : neutropénie fluctuante au long cours après les anti-CD20. Sensible au G-CSF.

| Comparaison | Relargage cytokinique (Fréquent) | Réaction d'hypersensibilité (Rare) |
|------------------------------|--|---|
| Facteurs de risque | Forte masse tumorale ou lymphocytes > 50 G/L. | ATCD d'allergie. |
| Signes cliniques communs | <p>Flush, prurit, rash. Tachycardie, ACFA, hypotension. Dyspnée, Oppression thoracique, Œdème de Quincke. Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée.</p> <p>Pour anti-CD38 : prédominance d'un tableau ORL (rhinite, œdème laryngée) et respiratoire (toux, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire, hypertension).</p> | |
| Orientation diagnostique | Fièvre, frissons, courbatures | Urticaire toux répétée, wheezing |
| Temporalité | 1 ^{ère} perfusion, dans les 2 premières heures puis diminution avec les cures. | 2 ^{ème} dose en quelques minutes, à la et augmentation des réactions. |
| A la reprise de la perfusion | Diminution des symptômes au ralentissement de la perfusion ou à son arrêt. | Réapparition à chaque reprise du traitement. |
| Traitement | <p>Réaction légère à modérée : diviser le débit de perfusion par 2, administrer un antipyrétique ou un antihistaminique. Suspension de la perfusion si insuffisante. Ne pas reprendre la perfusion avant amendement des symptômes.</p> <p>Réaction sévère : Arrêt immédiat et définitif. Envisager les mesures réanimatoires appropriées. Traitement symptomatique : O2, Polaramine® (à répéter), bronchodilatateur 5 mg en aérosols si bronchospasme.</p> | <p>Arrêt de la perfusion de façon définitive.</p> <p>Traitement symptomatique : O2, adrénaline, corticoïde, antihistaminique, remplissage, bronchodilatateur.</p> |

| | |
|--|---|
| | Pour les anticorps anti-CD38, ajout de montelukast (réduit le risque de bronchospasme) |
| Diagnostic différentiel en cas de fièvre et de frissons | <p>Sepsis, surtout si le rituximab a été perfusé sur une chambre implantable.</p> <p>Faire des hémocultures sur cathéter et périphériques de principe.</p> <p>Ne débiter les antibiotiques qu'en cas de choc débutant, de neutropénie ou en l'absence d'amélioration après administration des corticoïdes et arrêt de la perfusion.</p> |

12.2 Réactions aux immuno-conjugués (*Gemtuzumab ozogamycine* et *Inotuzumab ozogamycine*)

12.2.1 Rappel

Anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (*gemtuzumab*), présent sur les cellules myéloïdes et CD22 (*inotuzumab*) couplés à la calichéamicine (cytotoxique).

12.2.2 Prémédication

Corticoïdes (sauf hydrocortisone), antipyrétique (paracétamol), antihistaminique 1 heure avant la perfusion. Surveillance IDE régulière (pouls, TA).

12.2.3 Type de réaction

Même type que les anticorps classiques.

Toxicités retardées :

- **Cytolyse hépatique et hyperbilirubinémie** (Plusieurs injections avec vérification du bilan hépatique et hémostase (baisse rapide du facteur VII) avec pause du traitement si perturbation).
- **Syndrome d'obstruction sinusoidale** (également appelé MVO) dont les critères diagnostiques sont décrits ci-dessus (critères EBMT). Importante du suivi du périmètre abdominal.

| SOS/MVO classique | SOS/MVO tardive |
|--|--|
| 1 critère obligatoire dans les 21 premiers jours : | Après 21 jours suivant la greffe : |
| Bilirubine totale > 34µmol/L | Critère de SOS classique |
| 2 des 3 critères suivants : | ou |
| Hépatomégalie | Preuve de SOS sur biopsie hépatique |
| Ascite | ou |
| Prise de poids (>5%) par rapport au poids pré greffe | 2 des 4 critères classiques avec une perturbation hémodynamique du foie au doppler |

En cas de signes, réaliser un échographie-doppler dans la journée à la recherche de signe (ascite, hépatosplénomégalie, augmentation de la taille de la paroi vésiculaire, flux pseudo-portal, baisse de la vélocité portale, diminution de la taille des veines hépatiques).

12.2.4 Traitement de la MVO

Le seul traitement validé est le defibrotide à 25 mg/kg/24h en 4 injections.

Les traitements anticoagulants doivent être arrêtés en raison d'une augmentation du risque hémorragique. Arrêt 6h avant une biopsie hépatique ou une ponction d'ascite. Cette complication est à risque de défaillance respiratoire et néphrologique.

12.3 Réaction au blinatumomab

12.3.1 Rappel

Anticorps bi-spécifique CD19 et CD3.

Administration en continue, en pompe, lors de cycles de 28 jours.

12.3.2 Type de réaction

Toxicité neurologique (convulsions, troubles de la conscience, encéphalopathies).
Syndrome de lyse.

Syndrôme de relargage cytokinique : plus fréquent au cours des premières 48-72h ou lors des augmentations de dose (cf. page 56).

12.3.3 Traitement préventif

Corticothérapie, paracétamol.

Lévétiracetam (Keppra®) en cas d'antécédent de convulsions.

12.3.4 Traitement curatif

En cas de réaction sévère, **suspension du blinatumomab, corticothérapie** et traitement symptomatique permettant la régression des signes cliniques.

Lors de la reprise si pause > 4h, réaliser une nouvelle injection de corticoïdes en prémédication.

Toxicité neurologique (si sévère ou prolongée) : **suspension du blinatumomab, corticothérapie**. En cas de convulsions, traitement symptomatique puis prévention secondaire par lévétiracétam.

En cas de signe sévère de relargage cytokinique ou toxicité neurologique (rare) malgré arrêt du blinatumomab (cf. page 56).

12.4 Réaction aux immunoglobulines intraveineuses

12.4.1 Rappel

Médicaments dérivés du sang, préparés à partir d'un pool de plasma humain (1000 individus sains).

5 préparations disponibles en France : Tégéline®, Endobuline®, Sandoglobuline®, Gammagard®, Octagam®.

Perfusion prudente par palier.

12.4.2 Prévention

Débit lent puis augmentation progressive (ne pas dépasser 4 mL/kg/h).

12.4.3 Clinique

Les réactions mineures sont fréquentes et associées de façon variable des céphalées, fièvre, frissons, myalgies/arthralgies, lombalgies, nausées/vomissements et/ou rash avec prurit.

La réaction débute 30 à 60 min après le début de la perfusion, liée à une vitesse de perfusion excessive. Le mécanisme exact est inconnu.

12.4.4 Traitement

La prise en charge variable en fonction de la sévérité de la réaction :

Diminution du débit de la perfusion, arrêt de la perfusion, antihistaminique (Polaramine® 1 ampoule en intraveineuse lente),

Corticoïdes si besoin (dexaméthasone 10 mg en intraveineuse lente).

En cas de réactions sévères répétées : changer de spécialité pharmaceutique.

Les réactions anaphylactiques sévères sont rares et menacent le pronostic vital.

Elles concernent les patients avec déficit congénital en IgA présentant des anticorps anti-IgA. Appel du réanimateur, mesures symptomatiques de réanimation, adrénaline en cas de signes de choc. Corticothérapie intraveineuse (dexaméthasone 10 mg en intraveineuse lente).

Pour les perfusions suivantes : utiliser des immunoglobulines polyvalentes déplétées en IgA (Gammagard®) sous surveillance médicale.

12.4.5 Autres complications

| | |
|------------------------------------|---|
| Complications neurologiques | <p>Céphalées, régressives après diminution du débit de perfusion et/ou antalgiques simples.</p> <p>Méningite aseptique : syndrome méningé survenant brutalement 1 à 36 h après le début de la perfusion avec pléiocytose et hyperprotéinorachie sans germe au LCR. Régression en 3 à 5 jours. Physiopathologie inconnue. Traitement symptomatique.</p> |
| Néphrotoxicité | <p>Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique survenant 2 à 4 jours après la fin de la perfusion de mécanisme mal connue. Souvent régressive en 2 à 4 semaines.</p> <p>Mesures préventives. Hyperhydratation entourant la perfusion, aucun médicament néphrotoxique.</p> <p>Traitement curatif : mesures symptomatiques avec hyperhydratation, prise en charge des troubles hydro-électrolytiques, EER si besoin.</p> |

12.5 **Réaction immunologique au sérum anti-lymphocytaire (SAL)**

12.5.1 Rappel

Le sérum anti-lymphocytaire est constitué d'anticorps polyclonaux générés à partir d'animaux par inoculation de thymocytes humains. Ils sont réalisés à partir de lapin (Thymoglobuline® ou Grafalon®) ou de cheval (Atgam®). Elles sont utilisées dans le conditionnement d'allogreffe et la prise en charge des aplasies médullaires idiopathiques.

12.5.2 Prémédication

A discuter selon les protocoles du service :

Prémédication par paracétamol, antihistaminique (Polaramine®, action pendant 8h), corticoïdes 1 mg/kg la veille, 2 mg/kg le premier jour de SAL puis 1 mg/kg les jours suivants de SAL.

L'administration se fait en perfusion lente (6 à 12h).

Le débit lent au départ sera progressivement accéléré en fonction de la tolérance.

12.5.3 Type de réaction

Réaction de relargage cytokinique durant l'administration du SAL pouvant associer : fièvre, frissons, hypotension, rash, œdème et/ou congestion des muqueuses.

Les réactions sont souvent d'apparition brutale nécessitant une surveillance rapprochée durant l'administration.

Maladie sérique : à distance de l'injection (rarement observé dans le cadre de l'allogreffe).

12.5.4 Traitement curatif

Le traitement consiste en l'arrêt de la perfusion, traitement symptomatique (antihistaminiques, corticoïdes, bronchodilatateurs) selon les symptômes.

Après résolution des signes cliniques, la perfusion sera reprise à débit diminué de 50% puis l'augmentation progressive des doses sera plus lente.

En cas de neutropénie : penser à l'antibiothérapie à large spectre en cas de fièvre, frissons et/ou signe de choc.

12.5.5 Interaction possible avec des examens biologiques / des médicaments

- Pour les Globulines Fresenius®, le SAL ne doit pas être administré avec l'héparine IVSE (incompatibilité).
- Les transfusions et l'alimentation parentérale ne sont pas administrées pendant le SAL.
- Il existe également des réactions anaphylactiques très rares liées à des allergies sévères avec les animaux utilisés pour la production du SAL (cheval et lapin).

Vérifier les antécédents allergiques du patient !

NB : Dans le cadre des aplasies médullaires, la corticothérapie est prolongée pour limiter le risque de maladie sérique.

12.6 **Surdosages/surexpositions en chimiothérapie**

12.6.1 Surexposition au Méthotrexate (MTX) :

12.6.1.1 Rappel

Anti-folate inhibant la synthèse de purines et pyrimidine.

12.6.1.2 Type de réaction

Toxicité rénale (toxicité tubulaire directe, précipitation à pH urinaire acide, altération du DFG), hépatique, cutanéomuqueuse, neurologique, myélotoxicité.

12.6.1.3 Traitement préventif

| - SE REFERER AUX PROCEDURES DU SERVICE - | |
|---|---|
| Interactions médicamenteuses | Arrêt des traitements incriminés 24-48h avant MTX ! Contre-indiqué avec : les IPP (concurrence tubulaire), cotrimoxazole (concurrence en termes de mécanisme d'action), AINS (toxicité rénale), pénicillines (tazocilline, concurrence tubulaire), probénécide, fluoroquinolones, tous les néphrotoxiques. |
| Hyperhydratation (3L/j) | Alcalinisation des urines (bicarbonate IV) avec surveillance du pH urinaire et correction si pH acide. Début administration si pHu>7. |
| Surveillance de la méthotrexatémie selon le protocole. | Inutile de faire un dosage plus tôt : pas d'abaque pour interprétation. |
| Sauvetage folinique | Débuter à heure fixe dans les protocoles puis à adapter à la méthotrexatémie. |

12.6.1.4 Traitement curatif

| Adaptation des posologies d'acide folinique à la méthotrexatémie selon le protocole | |
|---|--|
| Antidote glucarpidase ou carboxypeptidase G2 (Voraxaze®) à H48 | <p>En cas de Méthotrexatémie > 10µM ou créatininémie > 1.5 fois la valeur basale.</p> <p>A administrer <u>le plus tôt possible</u>, dans les 96h après le début de l'administration.</p> <p>Disponible sous ATU nominative, 50 UI/kg max 4000 UI en IV sur 5 min.</p> <p>Suspendre l'administration d'acide folinique pendant 2h avant et après le Voraxaze®.</p> <p>Dégrade 98% du MTX en 15 min.</p> |
| <p>Poursuite de l'alcalinisation, de l'hyperhydratation et du sauvetage folinique à forte dose.</p> <p>Suivi de la méthotrexate post-antidote : selon méthode spécifique (métabolite ou chromatographie), pour orienter les posologies d'acide folinique car la méthode standard détecte le Voraxaze® comme étant du MTX (faux positif).</p> <p>En cas de dosage à 6h post Voraxaze® > 0.2µM ou de troubles électrolytiques, l'hémodialyse a un rôle sur la prise en charge des troubles électrolytiques mais le méthotrexate n'est pas dialysable.</p> | |

12.6.2 Cystite hémorragique induite par les oxazophosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide)

12.6.2.1 Définition

Les oxazophosphorines sont métabolisés en plusieurs molécules dont l'acroléine qui a une toxicité vésicale directe.

12.6.2.2 Type de réaction

Cystite hémorragique allant de l'hématurie microscopique au caillotage avec IRA. Favorisé par le BK virus (allogreffe).

12.6.2.3 Traitement préventif

| |
|--|
| Hyperhydratation (NaCl 0.9%) : 3L/24h, à débiter 6h avant et minimum 6h après avec apport possible la veille et le jour même d'eau alcaline pour les fortes doses. |
| Administration de mesna (Uromitexan®) : de 60 à 120% de la dose de cytotoxiques, <ul style="list-style-type: none">• Soit en continu, du début du cytotoxique à 8-12h après la fin• Soit en 3 administrations courtes H0 H4 H8. |
| Attention, doubler la posologie de mesna en cas de switch per os. |

12.6.2.4 Traitement curatif

| |
|---|
| Risque de caillottage et d'IRA obstructive ! |
| Dès l'apparition d'une hématurie : Hyperhydratation (1.5-3L/m ² /24h) et transfusion pour préserver un taux plaquettaire > 50 G/L. |
| Correction des troubles de la coagulation : Discuter l'arrêt des anticoagulants selon symptomatologie et indication des anticoagulants. Attention à l'acide tranexamique (Exacyl®) qui favorise la formation de thrombi ! |
| Hématurie macroscopique sévère : Poser une sonde double voie pour lavage vésical au NaCl 0.9% froid de préférence en débit libre jusqu'à obtention d'urines claires ou rosées. Discuter avec les urologues (décaillottage au bloc, colle biologique, ...). |
| Traitement des douleurs : Spasfon® 2 cp 3 fois/24h ou 6 ampoules IVSE, Vesicare® 10 mg matin et soir, voir Rivotril® intraveineux 1 mg toutes les 12h (limite les spasmes). |

12.7 **Toxicité des CAR-T cells**

| |
|--|
| - SE REFERER AUX PROCEDURES DU SERVICE - Ce domaine est en pleine expansion. Nous avons utilisé le dernier consensus datant de début 2019, veuillez vérifier l'absence de recommandation plus récente. Dans les essais cliniques, le protocole de recherche a sa propre classification et proposition de traitement qui fait référence. |
|--|

12.7.1 Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

12.7.1.1 Définition

Le syndrome de relargage cytokinique (SRC) est une réponse supra-physiologique aux CAR-T cells qui entraîne l'activation ou l'engagement des lymphocytes T ou d'autres cellules effectrices de l'immunité par la production de cytokines proinflammatoires (IL2, TNF alpha, IFN gamma, IL 6, IL 10, MCP1).

12.7.1.2 Prévention

Les facteurs de risque sont les fortes masses tumorales, les proliférations sous traitement lymphodéplétant, les infections actives. Aucune prophylaxie n'est validée.

12.7.1.3 Clinique

Le SRC survient entre J1 et J28, particulièrement entre J1 et J7. Les formes précoces sont associées à des formes plus sévères. L'apparition des symptômes est progressive et débute habituellement par de la fièvre, secondée fréquemment par une hypotension, un syndrome de fuite capillaire (hypoxémie) et/ou des défaillances d'organes (arythmie, insuffisance cardiaque, coagulopathie, insuffisance rénale, cytolyse hépatique et/ou épanchements pleuraux).

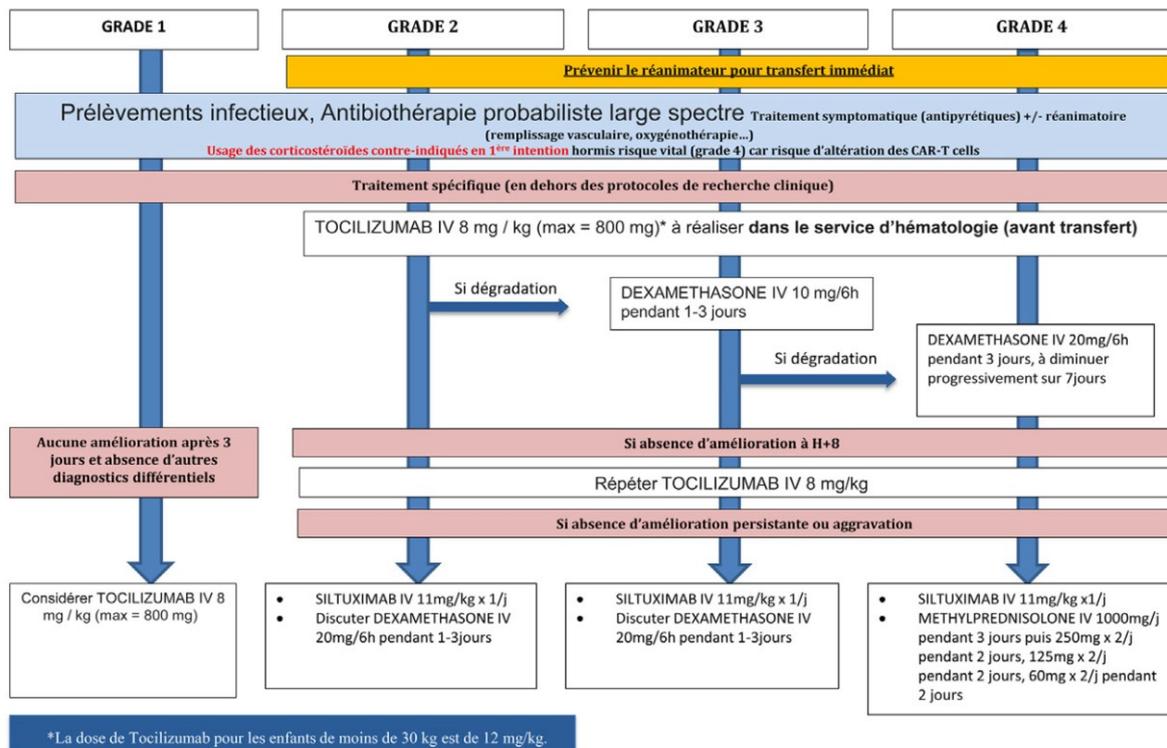
Une classification de sévérité est proposée par le consensus de l'ASCT (Tableau ci-dessous). Les défaillances d'organes ne rentrent pas en compte dans cette classification.

| Classification de la gravité du CRS | | | | |
|--|-----------|------------------------|--------------------------------------|---|
| Paramètres du CRS | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Fièvre | T° ≥ 38°C | T° ≥ 38°C | T° ≥ 38°C | T° ≥ 38°C |
| Et | | | | |
| Hypotension (selon base du patient) | Non | Oui, sans vasopresseur | Avec 1 vasopresseur +/- vasopressine | ≥ 2 vasopresseurs (hors vasopressine) |
| Et/ou | | | | |
| Hypoxie | Non | Lunettes (<6L/min) | Masque à oxygène (≥6 L/min) | Ventilation mécanique (Intubation, VNI) |

*La fièvre définit par une température supérieure à 38°C en l'absence d'autres causes identifiables (sepsis++).
 La fièvre n'est plus obligatoire en cas d'utilisation de Tocilizumab ou corticoïdes.
 Le grade du CRS est déterminé par l'événement le plus sévère.

12.7.1.4 Traitement

Une prise en charge précoce est essentielle face au risque de dégradation rapide en cas d'errance diagnostique.
 Discussion obligatoire avec un chef et/ou le réanimateur pour définir la prise en charge optimale. Un résumé des thérapeutiques licites est présent dans la Figure ci-dessous (consensus SFGMTC).



* Patient neutropénique au moment sur SRC : antibiothérapie large spectre selon les critères usuels (antibiothérapie actuelle, écologie du patient et du service, manifestations cliniques, ...).

La réponse est définie par la régression des signes cliniques du SRC. L'obtention de l'apyrexie est rapide sous tocilizumab ou corticoïdes. Les autres signes cliniques s'amendent plus lentement.

12.7.2 Neurotoxicité

12.7.2.1 Rappel

La neurotoxicité s'associe régulièrement de CRS mais peut également survenir de façon distincte (souvent en 2nd temps, plus rarement avant le CRS).

12.7.2.2 Prévention

Pas de traitement préventif validé.

12.7.2.3 Clinique

- Les signes précoces de neurotoxicité sont des tremblements, la dysgraphie, les difficultés de communication orale (dénomination d'objets, tentative de dialogues monosyllabiques, discours inintelligible et/ou persévérations) pouvant rapidement évoluer en aphasie complète, en troubles de l'attention, en apraxie ou en léthargie.
- Les céphalées sont non spécifiques et sont fréquemment associées à la fièvre.
- Des déficits moteurs ou des autres fonctions supérieures sont également décrits.
- L'obnubilation initiale peut évoluer en coma, parfois en association à des crises convulsives subcliniques ou cliniques (importance du suivi par EEG).
- Selon les signes cliniques, des diagnostics différentiels doivent être évoqués : hémorragie, HTA maligne, insuffisance hépatique, infection, AVC, localisation spécifique de l'hémopathie.
- Un bilan complet doit être réalisé : imagerie cérébrale, EEG et ponction lombaire.
- La classification de sévérité se fait selon le score ICE (sur 10 points) et d'autres manifestations neurologiques citées dans le tableau 3 (consensus ASTCT).
- Il faut rechercher des symptômes en faveur d'un œdème cérébral (grade 4) : flou visuel, céphalées, paralysie du VI, vomissements en jet, œdème papillaire, triade de Cushing (hypertension, bradycardie et dépression respiratoire), signe de décérébration ou de décortication.

Le traitement est proposé selon le consensus de la SFGMTC (Tableau ci-dessous).

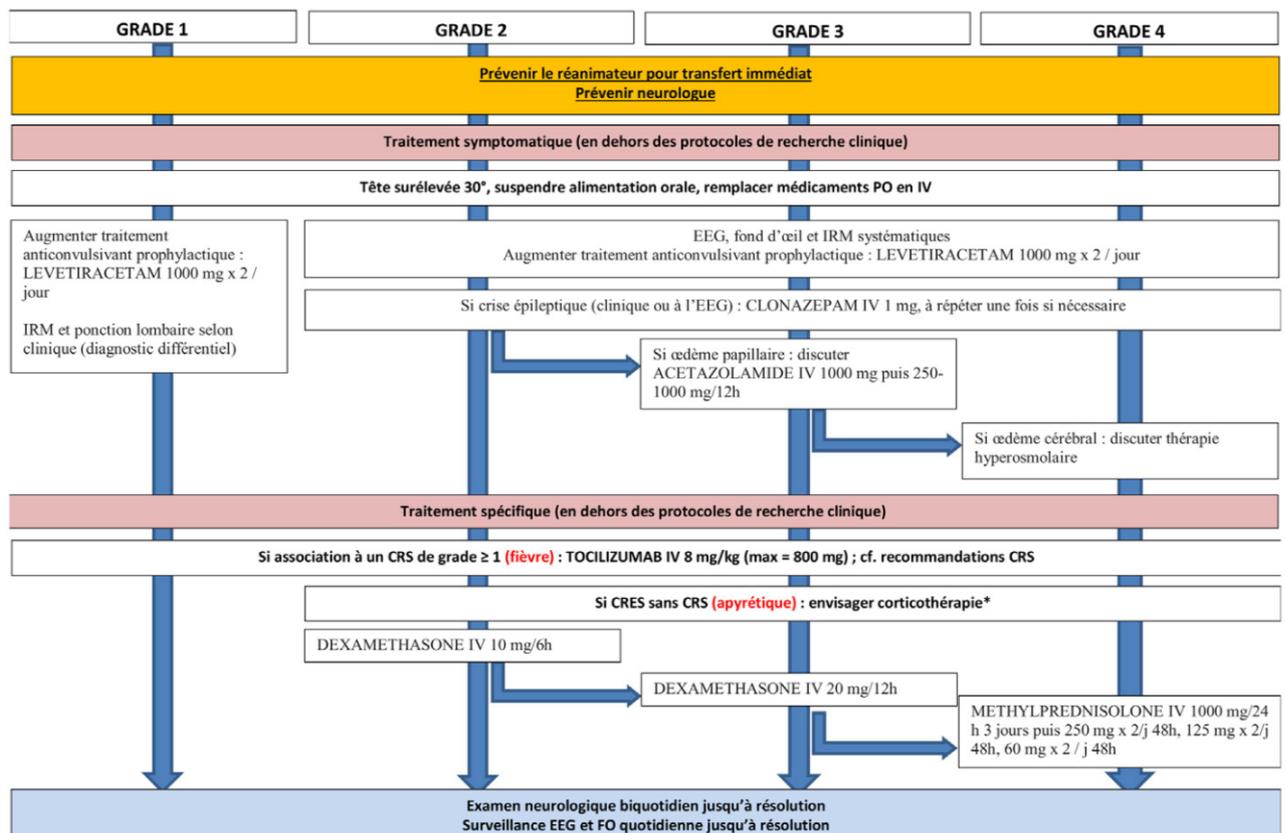
Score ICE sur 10 points

- Orientation : Orienté sur l'année, le mois, la ville et l'hôpital (4 points).
- Description : Habilité à nommer 3 objets (exemple : horloge, stylo, bouton) (3 points).
- Suivre les ordres : Capacité à suivre des ordres simples (exemple « Montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les -yeux et tirez la langue ») (1 point).
- Écriture : Capacité à écrire une phrase contenant un sujet, un verbe et un complément (exemple : Le chat est gris).
- Attention : Capacité de réaliser des soustractions de 10 unités à partir de 100 jusqu'à atteindre 0 (1 point).

| Grades de sévérité des neurotoxicités | | | | |
|--|-----------------|-------------------|--|--|
| Symptômes Neurologiques | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| ICE score (/10) | 7-9 | 3-6 | 0-2 | 0 |
| Niveau de conscience | Éveil spontanée | Éveil à la parole | Éveillé au toucher | Pas d'éveil |
| Crises convulsives | NA | NA | 1 crise focale ou généralisée ou subclinique sur EEG répondant au traitement | État de mal épileptique ou crises répétées cliniques ou sur EEG sans retour à l'état basal |
| Troubles moteurs | NA | NA | NA | Hémi-parésie ou paraparésie |
| Œdème cérébral | NA | NA | Localisé sur imagerie | Diffus à l'imagerie |
| <p>Le grade est déterminé par l'événement le plus sévère après élimination des autres causes de l'épisode. NA : Non applicable.</p> | | | | |

12.7.2.4 Traitement

Une prise en charge précoce est essentielle face au risque de dégradation rapide en cas d'errance diagnostique.
 Discussion obligatoire avec un chef et/ou le réanimateur pour définir la prise en charge optimale. Un résumé des thérapeutiques licites est présent dans la Figure ci-dessous (consensus SFGMTC).



Bibliographie CAR T CELLS

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–638.

Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull. Cancer (Paris).* 2019;106(1):S102–S109.

Cornillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, et al. Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull. Cancer (Paris).* 2019;S0007455119302243.

13 COMPLICATIONS LIEES AU CATHETER

Rédaction : Marine Cazaux, Pierre-Édouard Debureaux

Relecture : Frédéric Gomas

13.1 Les points clefs

| Type KT | Insertion | Extrémité proximale | Utilisation | Durée de vie | PdC iodés | Retrait | Modalités spécifiques |
|--------------------------|-----------|---------------------|----------------|--------------|--------------|---------|---|
| KT central non-tunnelisé | Centrale | Centrale | 7J / 7J | 21 jours | Oui | IDE | Multivoies possible, Soins infirmiers réguliers |
| KT central tunnelisé | Centrale | Centrale | 7J / 7J | Années | Selon modèle | IDE | Soins infirmiers réguliers |
| KT central à manchon | Centrale | Centrale | 7J / 7J | Années | Selon modèle | Bloc | Diminution des retraits accidentels, Soins infirmiers réguliers |
| Chambre implantable | Centrale | Centrale | 5J / 7J | Années | Selon modèle | Bloc | Aiguille spécifique de Huber |
| Picline | Périph. | Centrale | 7J / 7J | 3-6 mois | Oui | IDE | Soins infirmiers réguliers |
| Mid-line | Périph. | Périph. | 7J / 7J | 28 jours | Oui | IDE | - |
| VVP | Périph. | Périph. | 7J / 7J | 3 jours | Oui | IDE | - |

Picline : peripherally inserted central catheter. KT : catheter. PdC: produit de contraste iodé. VVP : voie veineuse périphérique

13.2 Embolie gazeuse

L'embolie gazeuse (EG) correspond à la migration de bulles de gaz dans la circulation sanguine suite à une brèche vasculaire.

Elle résulte généralement d'une mauvaise exécution de certaines procédures médicales (air lors de la pose d'un KT, retrait d'un KT, rupture du KT ou lors de la présence d'une grande quantité d'air dans une tubulure). Quelques millilitres d'air dans une veine sont asymptomatiques (petites bulles dans une perfusion par exemple). En présence d'un shunt droit-gauche (foramen ovale perméable qui est présent chez 30% de la population), l'EG peut entraîner des obstructions artérielles (cérébrales et coronariennes ++)

13.2.1 Diagnostic

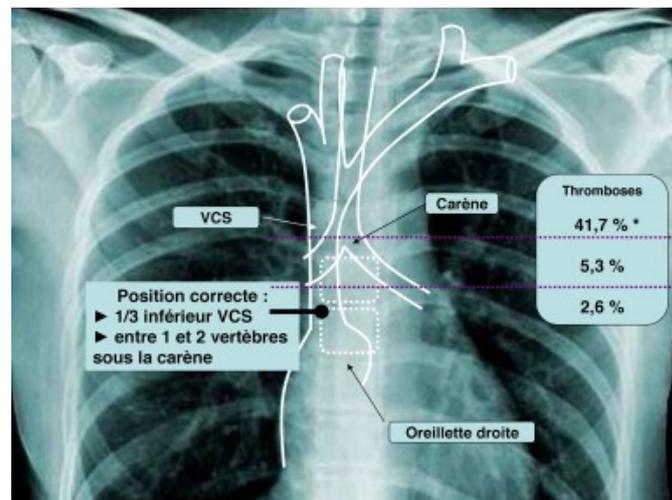
| | |
|--|---|
| Cardio-respiratoires | Tachycardie, bradycardie, dyspnée, toux, désaturation, oppression et/ou douleur thoracique. |
| Hémodynamiques | Hypotension, arrêt cardiaque. |
| Signes neurologiques | Sensitifs, sensoriels (vue) ou moteurs. |
| C'est l'association de ces signes cliniques avec le contexte (présence de bulle d'air dans la tubulure, ...) qui doit faire évoquer une EG. Les signes cliniques peuvent apparaître à distance du soin sur KTC. | |

13.2.2 Conduite à tenir :

| C'est une URGENCE THERAPEUTIQUE ! |
|--|
| Si l'IDE a la certitude d'une entrée d'air par le KTC, ou à l'apparition d'un des signes cliniques lors d'un soin sur KT, il faut : <ol style="list-style-type: none">1. Clamper le cathéter.2. Rechercher les signes de gravité (appel du réanimateur si présent) :<ol style="list-style-type: none">a. État de choc, arrêt cardiaque.b. Insuffisance respiratoire aiguë.c. Trouble neurologique quel qu'il soit.3. Mettre le patient en décubitus latéral gauche (ou dorsal à défaut) et sous oxygène 15l/mn.4. Aspirer avec une seringue adaptée au modèle de KTC jusqu'à obtention de sang puis reclamer.5. Remplissage vasculaire par cristalloïdes 2000 ml dans les 6 premières heures.6. Traitement symptomatique des signes cliniques.7. Imagerie à discuter (Scanner/IRM cérébrale peuvent aider au diagnostic mais ne peuvent l'éliminer l'EG). CELA NE DOIT JAMAIS RETARDER LE TRAITEMENT.8. En cas de signes de gravité, le patient doit être transféré le plus rapidement possible par SAMU dans un établissement possédant un caisson hyperbare pour oxygénothérapie hyperbare. Le caisson peut se discuter pour les autres cas.9. En cas de suspicion sans signe clinique, une surveillance prolongée doit être mise en place. |

13.3 Position du cathéter

Il est important de vérifier la position du KT après sa mise en place car la position de son extrémité doit se trouver à 1,5 ou 2 vertèbres sous la carène pour limiter le risque de thrombose. Il ne doit pas être dans l'oreillette droite car il existe un risque d'arythmie dans ce cas. Si possible, il faut réaliser une radiographie de thorax de profil afin de vérifier son positionnement dans la VCS (rare cas de position dans les veines azygos ou mammaires internes).



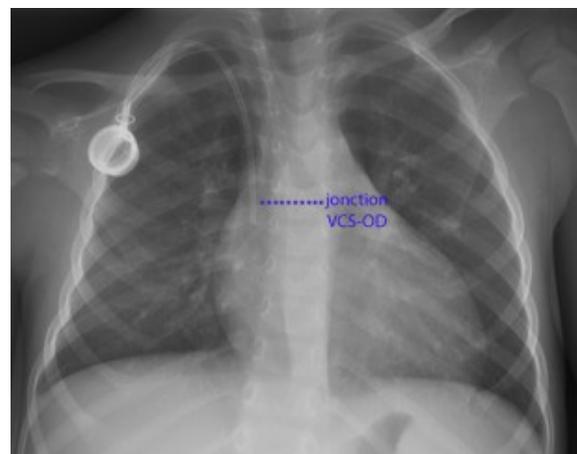
13.4 Situations courantes de dysfonctionnement de cathéter

13.4.1 Pas de reflux, bon débit

Radiographie de thorax de Face (et profil si possible)

- Cathéter trop loin ou trop court.
- Présence d'une boucle.
- Cathéter bute contre la paroi.
- Migration secondaire du KT (effort de toux, travaux manuels, ...).

Spécifique au PAC : Vérifier l'insertion de l'aiguille de Huber (à côté, boîtier renversé).



Si KT bien positionné : faire une opacification (seule indication) à la recherche d'un manchon de fibrine formé à l'extrémité du KT. Les fibrinolytiques peuvent être utilisés dans cette situation.

13.4.2 Cathéter bouché (pas de possibilité d'injection, pas de reflux)

Contactez le praticien ayant posé le cathéter. Il pourra alors proposer :

13.4.2.1 Vérifier l'obstruction :

- Tenter d'aspirer le caillot avec des manœuvres douces à l'aide d'une seringue de 10 mL.
- Vérifier la position de l'aiguille (chambre implantable), la changer en piquant à un autre endroit.
- Modifier la position du patient en lui tournant la tête du côté opposé au cathéter, bras le long du corps, puis faire tousser, pour essayer d'obtenir un reflux (occlusion positionnelle).

Warning : Au vu des surpressions très importantes qu'elles induisent dans la lumière du cathéter, l'utilisation de seringues de petit volume (<10 mL) est interdite.

13.4.2.2 Si inefficace : fibrinolytique (protocole du service).

Comment l'injecter si KT bouché ?

Branchez 2 seringues en parallèle ou à l'aide de 2 aiguilles de Huber pour le PAC. Fermez le robinet du côté de la 1^{ère} seringue (avec le fibrinolytique) puis aspirez le plus fort possible du côté de la 2^{ème} seringue puis ouvrez le robinet de la 1^{ère} seringue que vous poussez grâce à la pression négative créée dans le KT qui permet d'injecter le fibrinolytique.

A laisser 60 min, à répéter si besoin (laisser 24 h au 2^{ème} essai).

13.4.3 Infection de cathéter

L'évoquer si signes locaux (pus, cellulite, tunnelite) qui sont des indications formelles d'ablation du KT.

Les autres signes évocateurs sont la fièvre, frissons, bactériémie sans porte d'entrée évidente.

Un différentiel de pousse >2h des hémocultures comparatives cathéter versus veine périphérique a une sensibilité et une spécificité >90% pour le diagnostic de bactériémie liée au cathéter sauf pour le staphylocoque aureus où la sensibilité est uniquement de 42%.

13.4.3.1 Antibiothérapie systémique probabiliste puis adaptée à l'antibiogramme du germe

- 7 jours pour un staphylocoque blanc.
- 14 jours pour un staphylocoque doré.
- 14 jours pour un gram négatif.
- Candida : 14 jours après la dernière hémoc + (contrôle hémoculture /48h).
- Adaptation à l'antibiogramme dès que possible.

13.4.3.2 Que faire du cathéter ?

| | |
|----------------------------|--|
| Ablation du KT | Choc septique, signes locaux, infection à Staph doré, Pseudomonas Aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, entérobactéries résistantes, candida ou échec de traitement après 72h. |
| Dans les autres cas | Garder le cathéter en associant à l'antibiothérapie systémique des verrous antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> • Introduire 2 ou 3 ml d'amikacine 2 mg/mL ou vancomycine 5 mg/ml, à laisser en place 24h/24 sans utilisation du cathéter. Renouveler le verrou tous les jours pendant 14 jours. (Possibilité de réaliser des verrous discontinus 12h/24 en cas de nutrition parentérale exclusive après 72h de verrou). • En cas d'inefficacité clinique ou microbiologique (~50 % des cas) au-delà de J4-J5, le cathéter doit être retiré. |

13.5 **Rupture du cathéter**

C'est une urgence au vu du risque de saignement et/ou d'embolie gazeuse.
 Suivre la procédure d'embolie gazeuse.
 Si KT sans manchon, retrait au lit en expiration.

13.6 **Thrombose du cathéter**

| | |
|---|---|
| Diagnostic | Nécessite une imagerie (doppler ou scanner) |
| Facteurs de risques | Cancer. |
| Facteurs mécaniques | Pose traumatique. Diamètre du cathéter. Compressions tumorales. Cathéters trop courts. |
| Signes cliniques si thrombose complète | Douleur, œdème, syndrome cave supérieur, fièvre, CVC (< 5%). Les thromboses incomplètes peuvent être asymptomatiques, se manifester par une absence de reflux ou des signes frustrés. |

| | |
|-------------------|--|
| Traitement | <p>Anticoagulation pour 3 mois minimum (HBPM).</p> <p>Ablation du Kt si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non fonctionnel, mal positionné. • Extrémité prise dans la thrombose. <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre. • Compression médiastinale. <ul style="list-style-type: none"> • Plus de nécessité de Kt. |
|-------------------|--|

13.7 Extravasation

| Urgence thérapeutique +++ | |
|---|--|
| Facteurs de gravité | <p>Type de drogues concernées :</p> <p><u>Médicaments vésicants</u> : produits capables de provoquer un dommage tissulaire grave, allant jusqu'à une nécrose extensive.</p> <p><u>Médicaments irritants</u> : peuvent être à l'origine de douleurs, d'hypersensibilité locale voire de thrombophlébite superficielle même sans extravasation, mais sans dommage tissulaire grave.</p> <p>Les grandes quantités de produit irritant, de nutrition parentérale et de produit hyperosmolaire peuvent se comporter comme des produits vésicants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étendue de l'extravasation. • Lieu de l'extravasation (pli du coude, dos de la main). |
| <p>La nécrose avec les agents vésicants, en particulier les anthracyclines, est progressive. Les symptômes que sont la douleur, l'érythème, une escarre voire une nécrose ulcérate, peuvent apparaître tardivement et persister pendant des semaines.</p> <p>Le mécanisme probable est celui du relargage continu de la drogue par les cellules nécrotiques (endocytolyse).</p> <p>Ce processus peut s'étendre au fascia, muscle, tendons, os sous-jacents et causer des dommages fonctionnels irréversibles.</p> | |

Tableau résumant les traitements selon leur type (liste non exhaustive)

| Vésicant | Irritants | Non toxique |
|--------------------|-------------------|--------------------------|
| Anthracyclines +++ | Busulfan | Méthotrexate |
| Actinomycine | BCNU = Carmustine | Cytarabine |
| Mitomycine C | Etoposide | Bléomycine |
| Carboplatine | Cladribine | Gemcitabine |
| Cisplatine | Cyclophosphamide | Asparaginase |
| Mitoxantrone | Ifosfamide | Daunorubicine liposomale |
| Plicamycine | Dacarbazine | Irinotécan |
| Mechlorethamine | Docétaxel | Fludarabine |
| Vinblastine | Melphalan | Mitoguazone |
| Vincristine | Oxaliplatine | 5-FU |
| Vindesine | Paclitaxel | Cetuximab |
| Trabectedine | Streptozocine | Toponécane |
| - | Thiotépa | - |

13.7.1 Prise en charge :

1. Arrêter la perfusion en laissant en place l'aiguille ou le cathéter.
2. Noter l'heure et évaluer le volume extravasé.
3. Aspirer avec une seringue le maximum de volume extravasé et 3 à 5 ml de sang.
4. Marquer la zone d'extravasation au stylo et prendre une photo pour le suivi.
5. Élever si possible le territoire au-dessus du cœur.
6. Garder le patient à jeun et noter l'heure de la dernière prise alimentaire.
7. **Appel du chirurgien pour décision thérapeutique :**
 - Drogues non irritantes : surveillance.
 - Drogues irritantes en petite quantité dans région non sensible : traitement topique local (antihistaminiques, antalgiques, corticoïdes).
 - Drogues irritantes en grande quantité ou drogues vésicantes :
8. Traitement chirurgical : lipoaspiration sous AG en urgence.
9. Si quantité minimale d'un produit vésicant :
 - Applications de compresses froides pendant 1h (Sauf pour les vinca-alcaloïdes : compresses chaudes et oxaliplatine : pansement à température ambiante)
 - Tracer dans le dossier du patient/remplir la fiche d'extravasation.

13.7.2 Cas particuliers :

Anthracyclines :

- Publications sur l'efficacité de l'application locale de DMSO dilué au 1/20e (2,5 ampoules dans 500 cc de NaCl 0,9%, appliquer une compresse imbibée pendant 15 minutes, laisser sécher à l'air, à renouveler toutes les 4 à 6 heures).
- Seul antidote enregistré dans cette indication :

Le dexrazoxane (Savene®) pour les anthracyclines **si chirurgie indisponible dans les 6h**. Administration intraveineuse lente 1000 mg à J1 et J2, puis 500 mg à J3.

14 CRISE VASO-OCCLUSIVE

Rédaction : Lin Pierre Zhao

Relecture : Mehdi Khellaf

14.1 A retenir

| | |
|-------------------|---|
| Diagnostic | Y penser devant toute douleur chez un patient drépanocytaire. |
| Urgence | <ul style="list-style-type: none">• Soulager la douleur (PCA morphinique et co-antalgiques).<ul style="list-style-type: none">• Prévenir et traiter les facteurs déclenchants.• Rechercher des signes de Syndrome Thoracique Aigu. |

14.2 Physiopathologie

| | |
|---------------------------------------|--|
| Drépanocytose | 1 ^{ère} maladie génétique en France, mutation des chaînes β entraînant des anomalies structurelles de l'hémoglobine. <ul style="list-style-type: none">• Syndromes drépanocytaires majeurs : hémoglobinopathies SS, Sβ^0Thal, SC et Sβ^+Thal.• Les CVO sont les plus fréquentes dans les hémoglobinopathies SS et Sβ^0Thal. |
| Crise Vaso-Occlusive (CVO) | Micro-infarctus osseux très douloureux, conséquences de la falciformation des hématies. |
| Syndrome Thoracique Aigu (STA) | Physiopathologie multifactorielle : hypoventilation sur infarctus costal, infections pulmonaires, vaso-occlusion in situ, embolies graisseuses et/ou cruoriques. |

14.3 Diagnostic

| | |
|-------------------|---|
| Clinique | <ul style="list-style-type: none">• La douleur est le maître symptôme, principalement au niveau des os longs et du rachis.• Recherche de facteurs favorisant les CVO : déshydratation, infections, hypoxie, corticothérapie, voyages en avion, stress, changements de température.<ul style="list-style-type: none">• Fièvre (ne dépassant pas 38,5°C).• Recherche de signes de syndrome thoracique aigu (STA) compliquant environ 20% des CVO, défini par la présence de 2 manifestations parmi : dyspnée, douleur thoracique, infiltrat pulmonaire. |
| Biologique | <ul style="list-style-type: none">• Hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.<ul style="list-style-type: none">• CRP augmentée.• LDH augmentés.• Hémoglobine stable. |

14.4 **Bilan complémentaire à effectuer :**

Hémogramme, réticulocytes, LDH.
Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilirubine, CRP.
+/- gaz du sang et radiographie thoracique en cas de signes respiratoires.
Récupérer la carte et le phénotypage érythrocytaire.

14.5 **La CVO et le STA sont des urgences thérapeutiques**

14.5.1 Prise en charge de la douleur :

- **Titration morphinique** : 1mg/10kg puis 2mg/10 min (objectif EVA<4).
- **PCA morphinique** : 2 mg/15 min, dose maximale 24 mg/4h, **pas de dose continue** (risque d'hypoventilation), surveillance de la fréquence respiratoire.
- Co-antalgiques : paracétamol, nefopam chlorhydrate (Acupan®).
- Pas d'indication aux AINS.

14.5.2 Prévention des facteurs déclenchants :

Hydratation abondante et alcalinisation :

- Salé isotonique 2,5L/24h (vérifier le statut cardiologique de base du patient).

Oxygénothérapie, spirométrie incitative (Respiflo®) en prévention des atélectasies.

Antibiothérapie en cas de fièvre couvrant le pneumocoque en raison de l'asplénie fonctionnelle : Amoxicilline 1g x3/24h.

Repos, réchauffement.

Anticoagulation préventive.

Anxiété : hydroxyzine (Atarax®).

Saignée en cas d'hémoglobine > 11 g/dl (connaître le taux d'hémoglobine de base) selon les modalités du tableau 1.

14.5.3 Ne pas oublier la supplémentation en folates :

- Spéciafoldine 5 mg/24h

14.5.4 Échanges transfusionnels en urgence devant :

- STA sévère (opacités bilatérales extensives, détresse respiratoire aiguë, évolution défavorable à 48h).
- CVO > 8 jours.

| Taux d'Hb initial | Volume de la 1 ^{ère} saignée | Volume de la 2 ^{ème} saignée | Transfusion |
|-------------------|--|---------------------------------------|-------------|
| < 7 g/dl | 0 | 0 | 2 à 3 CG |
| 7.5 | 0 | 0 à 200 ml | 2 CG |
| 8 | 0 | 300 ml | 2 CG 700 ml |
| 8.5 | 0 | 350 ml | 2 CG |
| 9 | 200 ml | 250 ml | 2 CG |
| 9.5 | 200 ml | 300ml | 2 CG |
| 10 | 350 ml | 350 ml | 2 CG |
| 10.5 | 350 ml | 400 ml | 2 CG |
| 11 | 450 ml | 450 ml + saignée complémentaire | 2 CG |
| 11.5 | 450 ml | 450 ml + saignée complémentaire | 2 CG |
| 12 | 3 saignées de 350 à 400 ml avant la TF | | 2 CG |

15 DOULEURS AIGUES

Rédaction : Nicolas Vallet

Relecture : François Chaumier

Avant-propos. Ce chapitre propose des solutions à des problématiques de douleurs aiguës nécessitant une intervention pharmacologique urgente. Par conséquent, tous les aspects du traitement de la douleur n'y sont pas traités. Nous espérons que les éléments détaillés ci-dessous vous aideront à prescrire le meilleur traitement pour soulager la douleur des patients notamment en situation de garde.

**Avant toute initiation ou majoration d'un traitement,
Il faut identifier la cause et la traiter.**

15.1 Principales étapes

1. Rechercher une cause et la traiter.
2. Identifier si un traitement antalgique est déjà prescrit et quelles sont ses modalités.
3. Évaluer l'intensité de la douleur.
4. Définir les mécanismes de la douleur : nociceptif/neuropathique.
5. Prescrire un traitement antalgique.

15.2 Identifier le traitement antalgique déjà prescrit

- Palier 1, palier 2, palier 3.
- Modalités d'administration : per os (PO), transdermique (TD), sous-cutané (SC), intraveineux (IV).
- Co-antalgiques : anticonvulsivants, antidépresseurs, corticothérapie, antispasmodiques, etc.

15.3 Évaluer l'intensité d'une douleur aiguë

| | |
|--|---|
| Échelle numérique : EN (Auto-évaluation) | Demander au patient la "note de sa douleur" entre 0 et 10. 0 étant l'absence de douleur et 10 étant le maximum de douleur imaginable. |
| Patient non interrogéable (Hétéro-évaluation) | S'aider de l'échelle algoplus (inspection du visage, regard, plaintes, position du corps, comportement). |

15.4 Définir les mécanismes de la douleur

- *Nociceptif* : douleurs liées à un excès de nociception (mécanique ou inflammatoire).
- *Neuropathique* : douleurs liées à une lésion des fibres somatosensorielles (s'aider du questionnaire DN4).

15.5 Prescrire un traitement antalgique

15.5.1 Situation 1 : premier traitement antalgique prescrit

| | | |
|---|----------------|---|
| Douleur ≤ 4 | Palier I | Paracétamol |
| Douleur entre 4 et 7 | Palier I + II | Tramadol + paracétamol Oxycodone + paracétamol Poudre d'opium + caféine + paracétamol |
| Douleur > 7 : palier III | Palier I + III | En cas d'hospitalisation, préférer une titration intraveineuse. |
| Si possible, associer des co-antalgiques selon l'étiologie. | | |

15.5.2 Situation 2 : adaptation d'un traitement antalgique en cours

| | | | | |
|---|---|---------------------|--------------------------|---|
| Palier I en cours | <p>Si douleur ≤ 4 et à distance de dernière dose : proposer une nouvelle prise.</p> <p>Si douleur entre 4 et 7 ou persistante à 1 heure du paracétamol : ajouter un palier II.</p> <p>Si douleur > 7 : ajouter un palier III (cf. titration).</p> | | | |
| Palier II en cours | <p>Si douleur ≤ 4 et à distance de dernière dose : proposer une nouvelle prise.</p> <p>Si douleur > 4 et/ou proche dernière interdose palier II : changer pour un palier III (cf. titration).</p> | | | |
| Palier III en cours | <p>En cas de douleur modérée à intense (>4) : changer de voie d'administration pour une voie intraveineuse peut être plus pratique pour obtenir un équilibre analgésique.</p> | Interdose PO | Prescrire une interdose. | Si persistance de la douleur à 1 heure, réaliser une titration. |
| | | Interdose IV | Prescrire une interdose. | Si persistance de la douleur à 10-15 min, réaliser une titration. |
| Si possible, associer des co-antalgiques selon l'étiologie. | | | | |

15.6 Aide-mémoire sur la morphine et l'oxycodone

15.6.1 Règles de prescriptions

- Toujours associer interdose et dose de fond.
- Autant que possible, associer un palier I (Paracétamol).
- Éviter d'associer un palier II et palier III.
- Ne pas prescrire de voie transdermique (i) en contexte d'urgence (délai d'action trop long), (ii) à un patient fébrile (risque de surdosage par passage accéléré de la morphine).

15.6.2 Changement d'opioïdes ou de voie d'administration :

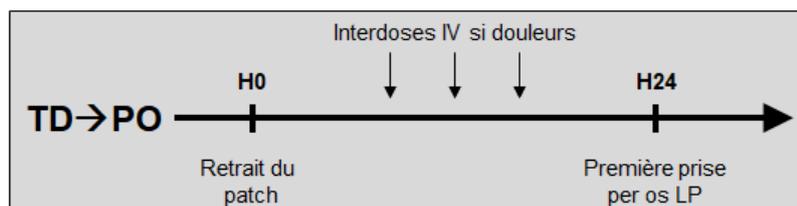
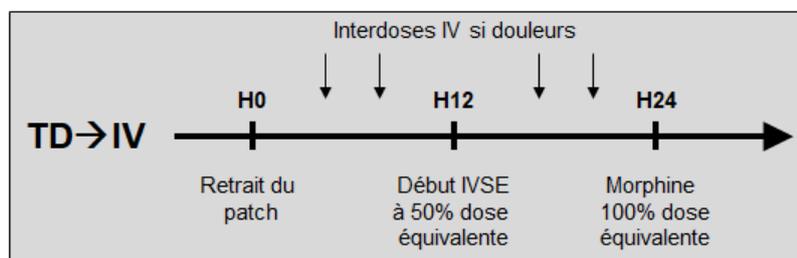
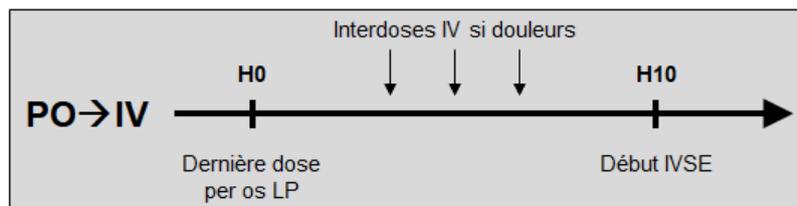
- Utiliser Opioconvert® (opioconvert.fr)



15.6.3 Relais voies d'administration en situation de douleur aiguë

A l'aide du tableau d'équianalgésie, convertir les doses en cours aux doses correspondantes du relais (molécule et voie d'administration, opioconvert.fr).

Puis administrer selon la chronologie ci-dessous :



15.6.4 Titration/adaptation dose

| Si un traitement est en cours, débiter la titration par l'administration d'une interdose : | | | |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Per os si maintien de la voie orale. • Sinon équivalence intraveineuse en cas de relais (opioconvert.fr). | | | |
| Voie d'administration | Titration | | Entretien |
| | Première dose | Si douleur non soulagée (Objectif EN<4) | |
| Per os | Morphine 10 mg Oxycodone 5 mg | Administrer 10 mg de morphine ou 5 mg d'oxycodone toutes les heures <u>Puis :</u> Administrer la dose de titration toutes les 4h, débiter 4h après dernière administration de la titration. | <u>Dose de fond :</u> Administrer les interdosages reçus sur 24h en 2 prises de la même molécule LP <u>Interdose :</u> Dose de la titration toutes les 4h si douleurs |
| | Exemple Débiter à H0 par Actiskenan® 10 mg | H1 EN 7/10 : Actiskenan® 10 mg H2 EN 6/10 : Actiskenan® 10 mg H3 EN 3/10 : stop H6 (H2+4) : Actiskenan® 30 mg (doses H0+H1+H2) puis toutes 4h | <u>Dose de fond :</u> Skenan LP® 10x3x6=90 mg x 2/j <u>Interdose :</u> Actiskenan® 30 mg x 6/j si douleurs |
| Intraveineuse | Morphine ou Oxycodone 3 mg (2 mg si poids < 60 kg) | Administrer 3 mg (ou 2 mg) toutes les 5 à 10 minutes. Surveiller conscience et fréquence respiratoire avant chaque bolus. | <u>IV PSE :</u> 6 fois dose de titration administrée sur 24h <u>Bolus :</u> Dose de titration x 6/j si douleurs |
| | Exemple Débiter par Morphine 3 mg IV sur 1 à 2 minutes | M5 EN 9/10 : morphine 3 mg M10 EN 7/10 : morphine 3 mg M15 EN 2/10 : stop Début IV PSE + bolus M0+M5+M10=9 mg | <u>IV PSE :</u> Morphine 9x6=54 mg/24h <u>Bolus :</u> Morphine, 9 mg x 6/j si douleurs |
| Sous-cutanée (à éviter car douloureuse) | Morphine 5 mg Oxycodone 3 mg | 5 mg de morphine (ou 3 mg d'oxycodone) toutes les heures. Surveiller conscience et fréquence respiratoire avant chaque bolus. | <u>SC PSE :</u> 6 fois dose de titration administrée sur 24h <u>Bolus :</u> Dose de titration x 6/j si douleurs |
| | Exemple Débiter par Oxycodone 3 mg SC | H1 EN 6/10 : oxycodone 3 mg H2 EN 2/10 : stop Début SC PSE + bolus M0+H1=6 mg | <u>SC PSE :</u> Oxycodone 6x6=36 mg/24h <u>Bolus :</u> Oxycodone, 6 mg x 6/j si douleurs |

15.6.5 Pharmacologie des opioïdes palier III

| | Voies d'administration | Délais d'action | Durée d'action |
|------------------|---|-----------------|----------------|
| Morphine | Per os LI | 30 minutes | 4 heures |
| | Per os LP | 4 heures | 12 heures |
| | Sous-cutanée | 30 minutes | 4 heures |
| | Intraveineux | 5 minutes | 4 heures |
| Oxycodone | Per os LI | 1 heure | 4 heures |
| | Per os LP | 1 heure | 12 heures |
| | Sous-cutanée | 30 minutes | 4 heures |
| | Intraveineux | 10 minutes | 4 heures |
| Fentanyl | Transdermique | 12 heures | 72 heures |
| | Transmuqueux (Accès douloureux paroxystique) | 5 à 10 minutes | 1 à 2 heures |

15.6.6 Surdosage

Le surdosage est rare. Les principaux signes de surdosages sont les troubles de la conscience et la bradypnée (FR<10/min).

| | | | |
|---|------------------------|---|--|
| <p>A surveiller /15 min en titration. Puis 1 fois par heure pendant 4 heures. Puis toutes les 4 heures.</p> <p>Attention à respecter le sommeil dès dose antalgique stable.</p> | Vigilance | <p>S0 : pas de sédation, éveillé. S1 : somnolent, stimuable verbalement. S2 : somnolent, stimuable tactilement. S3 : non réveillable, comateux.</p> | <p>SURDOSAGE Somnolence + bradypnée (S2/S3/R2/R3).</p> <p>Arrêter la morphine. Préparer l'O2. Avis réanimateur pour naloxone.</p> |
| | Fréquence respiratoire | <p>R0 : FR>10/min, respiration régulière. R1 : FR>10/min, ronflements. R2 : FR<10/min, respiration irrégulière. R3 : pauses, apnées.</p> | |

15.7 Cas particuliers

15.7.1 Nefopam (ACUPAN®)

Le nefopam est un antalgique non-opioïde de classe I. Son effet antalgique est comparable à un palier II. Il est fréquemment prescrit en co-antalgique et peut aider en situation de douleur aiguë. Malgré tout, il ne doit pas faire retarder un traitement par palier III en cas de douleur intense.

Précautions : risque de nausée/vomissement en cas d'administration rapide, rétention aiguë d'urine, confusion.

15.7.2 Adaptation des posologies et précautions en cas d'insuffisances rénale ou hépatique.

| | Molécule | Insuffisance rénale | Insuffisance hépatique |
|------------|--|---|---|
| Palier I | Paracétamol | DFG<50 : ne pas dépasser 3 g/24h. | Contre-indication pour toxicité hépatique. |
| | Nefopam | DFG<30 : ↓ 50%. | Prudence, peu de données. |
| Palier II | Tramadol | 50 à 100 mg toutes les 12 heures (maximum 200 mg/24h). | 50 à 100 mg toutes les 12 heures (maximum 200 mg/24h). |
| | Codéine | DFG<30 ↓ 50%. DFG 30-60 ↓ 75%. | Théoriquement non efficace (pas de transformation hépatique en morphine). |
| | Poudre d'opium + caféine + paracétamol | Pas de données si DFG<50. | Contient du paracétamol, contre-indication. |
| Palier III | Morphine | DFG<30 : 25% dose habituelle. LP en dose unique. Espacer les interdoses à 6h. | IV : dose non modifiée. PO : diminuer la dose 50%. Doubler l'intervalle entre les prises. |
| | Oxycodone | DFG<30 : 25% dose habituelle. LP en dose unique. Espacer les interdoses à 6h. | IV et PO : diminuer la dose 50%. Doubler l'intervalle entre les prises. |

15.7.3 Accès douloureux paroxystique (ADP)

Les ADP surviennent au cours de la prise en charge de douleurs chroniques chez des patients ayant une douleur de fond contrôlée et stable sous traitement de palier III. Ces douleurs sont indépendantes de la dose et de la voie d'administration du traitement de fond.

Contrairement aux douleurs de fin de dose dont l'intensité augmente lentement (30 minutes à 1 heure), la douleur atteint son maximum en moins de 3 minutes et peut durer plus de 30 minutes.

Titrage Fentanyl transmuqueux



Dans ces situations, il peut être prescrit du fentanyl transmuqueux :

- Per os : Recivit®, Abstral®, Effentora®.
- Pulvérisations nasales : Instanyl®, Pefcent®.

16 ACCIDENTS HEMORRAGIQUES DES COAGULOPATHIES

Rédaction : Josquin Moraly

Relecture : Laurent Frenzel

16.1 *Maladie de Willebrand*

16.1.1 Rappels physiopathologiques

Anomalie quantitative ou qualitative du Facteur Willebrand (FvW).

Rôles du vWF dans l'hémostase primaire et la coagulation :

- Adhésion entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, puis agrégation plaquettaire.
- Transport et protection du FVIII plasmatique.

Transmission autosomique dominante (le plus souvent) avec pénétrance et expression variables. Les rares formes graves sont récessives.

- Type 1 : Déficit quantitatif partiel en FvW (transmission dominante), 50 à 75%.
- Type 2 : Déficit qualitatif (anomalies de liaison) du FvW (transmission dominante ou récessive), 20 à 45%.
 - Type 2A : absence de multimères de haut poids moléculaire (MHPM).
 - Type 2B : hyperaffinité du FvW pour la GPIb plaquettaire avec destruction accrue des plaquettes et des multimères de haut poids moléculaire (Test RIPA : agrégation plaquettaire accrue aux faibles concentrations de ristocétine).
 - Type 2M : Diminution d'affinité du FvW pour la GPIb plaquettaire.
 - Type 2N : Anomalie de liaison du FvW avec le FVIII.
- Type 3 : Déficit quasi-total en facteur Willebrand (transmission récessive), ≤ 5%.

16.1.2 Tableau clinicobiologique

Tableau hémorragique :

- Cutanéomuqueux ++ (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies), hémorragies digestives (sur angiodysplasie du grêle notamment).
- Hémarthroses et hématomes musculaires possibles dans les formes sévères type 2N ou type 3.

Tableau biologique :

- Plaquettes et TCA (normaux dans 50% des cas), PFA-100 très sensible (sauf type 2N) mais non spécifique.
- Dosages spécifiques de première intention réalisables dans la plupart des laboratoires : Antigène vWF (vWF-Ag), Activité cofacteur de la ristocétine (vWF-RCo), Facteur FVIII.

| | Type 1 | Type 2A | Type 2B | Type 2M | Type 2N | Type 3 |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Plaquettes | - | - | +/- thrombopénie fluctuante | - | - | - |
| TCA | N ou ↗ | N ou ↗ | N ou ↗ | N ou ↗ | ↗ ↗ | ↗ ↗ ↗ |
| vWF-Ag | ↘ | N ou ↘ | N ou ↘ | N ou ↘ | N ou ↘ | ↘↘↘ |
| vWF-RCo | ↘ | ↘↘ | ↘↘ | ↘↘ | N ou ↘ | ↘↘↘ |
| FVIII | N ou ↘ | N ou ↘ | N ou ↘ | N ou ↘ | ↘↘ | ↘↘↘ |
| Multimères | Réduits, distribution normale | Absence de MHPM | N ou diminution des MHPM | N | N | Absents |
| RIPA | - | - | + | - | - | - |
| DDAVP | Habituellement Efficace | Rarement Efficace | △Contre-indiqué | Rarement Efficace | Rarement Efficace | Jamais Efficace |

16.1.3 Traitements spécifiques utilisables en urgence :

Desmopressine (DDAVP), 2 possibilités :

- Minirin® : 0,3 µg/kg dans 30 cc de sérum physiologique en 30 min IV.
- Octim® : 2 pulvérisations nasales si poids > 50 kg, 1 pulvérisation si poids < 50 kg.
- A répéter toutes les 12h mais phénomène de tachyphylaxie à partir de 2 ou 3 injections. Restriction hydrique associée.
- △ Contre-indication absolue : MW de type 2B (type 3 : inutile).
- Contre-indications relatives : coronaropathie, grossesse, incapacité à respecter la restriction hydrique associée, HTA.
- Effets indésirables : Hyponatrémie, céphalées, flush, tachycardie.

Traitement substitutif : 2 types de concentrés plasmatiques possibles

- FvW seul (Wilfactin®) 40-60 UI/kg, utilisé chez les patients présentant un FVIII spontané >40%, ou en cas d'hémorragie mineure ne nécessitant pas d'avoir une correction du FVIII dans les 12h.
- FvW + FVIII (Wilstart®, Voncento®) 40-60 UI/kg, utilisé chez les patients présentant un FVIII spontané <40% ou en situation d'urgence.
- Prescription T₂A.
- Injection à répéter toutes les 24h pendant 1 jour à 2 semaines suivant le contexte. En cas d'épisode hémorragique grave : répéter la 1^e injection à 12h.
- *Remarque : de rares cas d'alloimmunisation anti-FvW après substitution sont possibles dans la MW type 3, nécessitant des protocoles de prise en charge spécifiques en milieu spécialisé (FVIII recombinant, Novoseven®, ...)*

16.1.4 Conduite à tenir (systématiquement)

Récupérer la « **carte de soins et d'urgence** ».

Type de MW, caractère **répondeur à la desmopressine**, coordonnées du centre de référence.

Avis du **centre de référence**.

Si possible notamment si nécessité d'instauration d'un traitement spécifique.

16.1.4.1 Hémorragie mineure ou possibilité d'hémostase mécanique simple (ex : épistaxis, ménorragies)

Soins locaux, antifibrinolytiques :

- Compression manuelle « 10 min montre en main », mèche hémostatique type Coalgan®.
- Anti-fibrinolytiques type Exacyl® 15 mg/kg x3/24h PO ou IV (△contre indiqué si hématurie ou situation à risque thrombotique). Possible en bains de bouche (gingivorragies).
- Mesures préventives : contre-indication aux AINS et aux injections IM, pilule contraceptive.

Si échec malgré des soins locaux bien conduits / aggravation : discuter d'un traitement spécifique (en fonction de la situation clinique, de la forme de MW modérée ou sévère, du caractère répondeur ou non à la desmopressine). Privilégier la Desmopressine (DDAVP) si patient connu répondeur, sinon traitement substitutif.

16.1.4.2 Hémorragie sévère ou non contrôlable par les moyens thérapeutiques simples (ex : hémorragie digestive)

Traitement substitutif en FvW +/- FVIII, si possible après avis du centre de référence. Puis prise en charge standard de l'hémorragie.

16.1.4.3 Situation à risque hémorragique hors chirurgie programmée

Traumatisme crânien ou abdominal : traitement substitutif préventif systématique immédiatement, AVANT imagerie.

Urgence chirurgicale : traitement substitutif systématique.

16.2 Hémophilie

16.2.1 Rappels physiopathologiques :

Maladie constitutionnelle de la coagulation liée à un déficit en Facteur VIII dans hémophilie A (HA) ou IX dans hémophilie B (HB).

Transmission récessive liée à l'X (30% de mutations de novo).

Touche principalement les hommes, néanmoins les femmes conductrices peuvent présenter un taux de facteur bas et un profil hémorragique (via l'inactivation de l'X), le plus souvent mineur.

Phénotype hémorragique corrélé à la sévérité du déficit, déterminé par la mutation (sévérité identique dans une même famille), 3 formes :

- *Mineures : FVIII ou FIX > 5%, saignements provoqués uniquement, diagnostic parfois méconnu.*
- *Modérées : FVIII ou FIX 1-5%, saignements provoqués fréquents, saignements spontanés rares.*
- *Sévères : FVIII <1%, saignements provoqués et spontanés fréquents, diagnostic précoce.*

Clinique: hémorragies non extériorisées ++ (hémarthroses, hématomes musculaires, hémorragies cérébrales), les hémorragies extériorisées sont plus rares. Le développement d'une arthropathie hémophilique secondaire à des épisodes répétés d'hémarthroses sur une articulation « cible » est une cause majeure de morbidité chez les hémophiles sévères et nécessite un traitement substitutif systématique de chaque épisode.

Traitement = éducation thérapeutique, traitement des épisodes hémorragiques, +/- traitement prophylactique substitutif, voire anticorps bispécifiques anti-IX/anti-X (emicizumab) chez les HA avec présence d'un inhibiteur.

- *⚠ La complication principale du traitement substitutif prophylactique est le développement d'un inhibiteur (allo-Ac anti-FVIII ou FIX), survenant le plus souvent dans les 1^{ers} mois suivant le début du traitement, et rendant inefficace la substitution. Concerne 1/3 des patients pour l'HA et 3-5% pour l'HB (souvent précédée d'une réaction immuno-allergique chez les HB).*

16.3 **Traitements spécifiques utilisables en urgence**

- Utiliser en priorité le **produit habituel** du patient.
- **Objectif**: obtenir ≥ 50 % de facteur résiduel voire 80-100 % si hémorragie cérébrale ou chirurgie.
- **DDAVP** (desmopressine) : possible en cas d'hémophilie A mineure chez un patient connu répondeur, en cas d'hémorragie non grave.

16.3.1 Traitement substitutif

Concentrés de FVIII plasmatiques (Factane®, Octanate®) ou recombinant à demi-vie standard (Advate®, Refacto®, Novoeight®, Afstyla®, Nuwiq®) ou prolongée (Elocta®), prescription T₂A.

Taux de récupération : + 1 UI/kg = + 2% FVIII. Demi-vie = 8-12h pour demi-vie standard (jusqu'à 18h pour demi-vie allongée).

Doses à administrer = 20-40 UI/kg si hémorragie mineure, 50 UI/kg si hémorragie majeure. A répéter toutes les 8-24h selon l'importance de l'hémorragie et la demi-vie du produit.

Concentrés de FIX plasmatiques (Betafact®) ou recombinant à demi-vie standard (Benefix®) ou prolongée (Alprolix®), prescription T₂A.

Taux de récupération : + 1 UI/kg = + 0,7-1% FVIII. Demi-vie = 12-20h pour demi-vie standard et jusqu'à 75h pour demi-vie allongée.

Doses à administrer = 30-60 UI/kg si hémorragie mineure, 80-120 UI/kg si hémorragie majeure. A répéter toutes les 12-72h selon l'importance de l'hémorragie et la demi-vie du produit.

16.3.2 Si présence d'un inhibiteur : agent by-passant ou concentré de facteurs activés

- aPCC (FEIBA®) : concentré de facteurs activés. Dose à administrer : 50-100U/kg/perfusion. En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège/8-12h (<200U/kg/j). Δ Contre-indiqué si traitement par Hemlibra®.
- rFVIIa (Novoseven®) : FVII activé (by-passant la voie intrinsèque). Demi-vie = 4-6h. Dose à administrer : 90-240 μ g/kg. En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège. A répéter toutes les 2h puis espacer
- $\Delta\Delta$ Patients sous Emicizumab (Hemlibra®) : anticorps monoclonal bi spécifique anti-IX/anti-Xa utilisé en prophylaxie chez les patients HA avec inhibiteurs. ++ Ne jamais administrer de manière concomitante de l'aPCC (FEIBA®) car risque de MAT/Thrombose. En cas de saignement sous Hemlibra®, contacter systématiquement le centre de référence. Si impossible, privilégier Novoseven® 60 à 90 μ g/kg à renouveler en fonction du contrôle hémorragique.

16.3.3 Conduite à tenir :

16.3.3.1 Systématiquement :

1. Récupérer la « **carte de soins et d'urgence** » : type d'hémophilie **HA ou HB mineure-moderée-sévère**, présence ou non **d'un inhibiteur++**, traitement habituel (**Hemlibra++®**), caractère répondeur à la desmopressine, coordonnées du centre de référence. Prendre en compte l'**avis du patient** qui connaît sa maladie.
2. Contacter **centre de référence** si possible notamment si nécessité de traitement spécifique.
3. **Évaluer la gravité** du saignement :
 - Retentissement hémodynamique.
 - Localisation et abondance du saignement : mettant en jeu le pronostic vital (cérébral, plancher de la bouche, cou, hématome du psoas) ou le pronostic fonctionnel (périorbitaire, creux axillaire, avant-bras, main, creux inguinaux-axillaires-poplités).
 - Signes compressifs vasculo-nerveux.
 - *NB : Penser à l'hématome du psoas, pouvant simuler des tableaux pseudo-chirurgicaux digestifs, ou se présenter de façon atypique par des lombalgies, douleurs de hanche etc....*
4. Contre-indication de toute procédure invasive ou injection IM avant traitement substitutif.

16.3.3.2 Hémorragie mineure (ecchymoses, petits hématomes sous cutanés ou musculaires, épistaxis simple)

- Hématomes : antalgiques, compression, glaçage.
- Épistaxis : mouchage puis compression manuelle 10 min « montre en main », mèche hémostatique type Coalgan®.
- Exacyl® IV ou PO si hémorragie cutanéomuqueuse.
- +/- DDAVP si hémophilie A mineure à modérée et patient connu répondeur.

16.3.3.3 Hémarthrose

- Diagnostic clinique (écho articulaire utile si suspicion d'hémarthrose de hanche).
- Immobilisation courte 24-48h, glaçage, puis kinésithérapie.
- Traitement substitutif systématique (Δ si inhibiteur : agent by-passant / concentré de facteurs activés) : 1 injection à répéter à 24/48 h (ex: *FVIII 30UI/kg ou FIX 50 UI/kg*).

16.3.3.4 Hémorragie sévères - Traumatisme crânien ou abdominal - Urgence chirurgicale

Traitement substitutif systématique (Δ si inhibiteur : agent by-passant / concentré de facteurs activés) AVANT tout examen complémentaire, à injecter le plus tôt possible, en pré-hospitalier si le patient (ou ses parents) a le produit à domicile.

- Hématome du psoas = toutes les 8 heures (HA) ou 12 heures (HB) pendant 1 semaine puis décroissance progressive pour avoir un résiduel > 50% (ex : FVIII 50 UI/kg puis 30UI/kg/8h ou FIX 100 UI/kg puis 50 UI/kg/8h).
- Chirurgie hémorragique (orthopédie) ou hématome cérébral = idem avec un résiduel > 80 –100 % (ex : FVIII 70 UI/kg puis 50 UI/kg/8h ou FIX 150 UI puis 70 UI/kg/8h).
- Hématurie : Pas de traitement substitutif initialement (risque de caillots +++), hydratation jusqu'à obtention d'urines rosées puis débiter à demi-dose.

Puis prise en charge standard de l'hémorragie.

NB : en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital et suspicion de développement d'un inhibiteur : dans l'urgence traiter initialement avec agent by-passant / concentré de facteurs activés, en attendant le résultat de la recherche d'inhibiteur (exemple : hémorragie cérébrale spontanée chez un hémophile A sévère avec introduction récente de traitement substitutif prophylactique).

17 TRANSFUSIONS HOMOLOGUES ET COMPLICATIONS

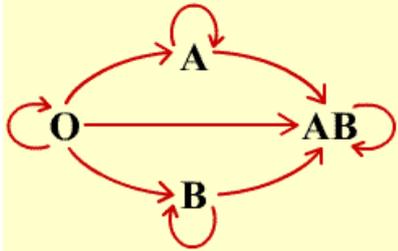
Rédaction : Alexis Claudel, Marine Cazaux

Relecture : Anne-Claire Leprêtre

17.1 Rappels

La déleucocytation généralisée des PSL (sauf culots de granulocytes d'aphérèse) en France depuis le 1^{er} janvier 1998 assure une prévention de la transmission du CMV (plus de recommandation CMV- selon HAS).

17.1.1 Concentrés de Globules Rouges (CGR)

| | |
|--|---|
| Seuil (le premier critère est la tolérance de l'anémie)¹ | <p>7 g/dL chez les patients > 80 ans sans pathologie cardio-vasculaire ni mauvaise tolérance clinique².</p> <p>8 g/dL chez le patient d'hématologie tout venant.</p> <p>10 g/dL en cas de pathologie cardio-vasculaire associée.</p> <p>Pas de seuil pour les anémies hémolytiques³ et les hémoglobinopathies (tolérance clinique+++).</p> |
| Posologie adulte | 1 CGR augmente l'Hb d'1 g/dL (en moyenne dans 284ml) ⁴ . |
| Règles de compatibilité ABO |  <p>Le diagramme illustre les transfusions compatibles en ABO. Les groupes sanguins O, A, B et AB sont disposés en un carré. Des flèches rouges indiquent les transfusions possibles : O vers O, A, B et AB ; A vers A et AB ; B vers B et AB ; et AB vers AB. Des flèches courbes à l'extérieur de chaque groupe indiquent que le sang de ce groupe ne peut pas être transfusé à d'autres groupes.</p> |

¹carences bien tolérées : fer et B9 (IV si voie PO inefficace), B12 (PO ou IM/SC profonde si signes neuro).

²surveiller FR et saturation, si possible 1 seul CG, pas de diurétiques préventifs systématiques.

³en cas d'agglutinines froides, penser à réchauffer le culot !

⁴selon l'ANAES, la quantité de CGR à transfuser est la quantité minimale pour faire disparaître les signes observés de mauvaise tolérance et/ou faire remonter la concentration d'Hb à un niveau acceptable.

| Transformation (Les situations complexes sont à anticiper car délai supplémentaire) | |
|--|--|
| Irradié | <ul style="list-style-type: none"> • À partir de 7 jours avant prélèvement de CSH (donneur moelle ou sang). • Patient allogreffé de CSH autologues J0 à J90 (J365 si TBI). • En post-allogreffe de J0 à J365 (ou tant qu'immunosuppresseurs). • Jusqu'à un an après traitement par analogues des purines/pyrimidines. • Tout déficit T profond hors HIV (SAL, antiCD52... déficit congénital). • CGR issu d'un don dirigé intrafamilial (dérogation nécessaire). |
| Déplasmatisé (3-4h en plus) | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en IgA avec présence d'Ac anti-IgA dans le plasma du receveur. • Antécédents de réactions transfusionnelles allergiques graves (choc, œdème de Quincke) ou répétées. |
| Cryoconservé (Heures en plus) | <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant un groupe sanguin rare. • Patients ayant développé une association de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin de fréquences équilibrées. |
| Qualification | |
| Phénotypé (à modérer si patients de plus de 80 ans ou soins palliatifs) | <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires contre au moins l'un des antigènes suivants : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1. • Femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice. • Patients atteints d'hémoglobinopathies. • Patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR. • Patients présentant un groupe sanguin rare. |
| Phénotype étendu (FY/JK/MNS) | <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires présentant un risque transfusionnel contre un antigène dans des systèmes de groupes sanguins autres que RH et KEL1 (il est souhaitable dans ce cas de respecter également le phénotype RH-KEL1 à titre préventif). |
| Compatibilisé¹ | <ul style="list-style-type: none"> • Patients drépanocytaires quel que soit le résultat de la RAI. • Patient ayant une RAI ou un antécédent de RAI positive. |

¹dans certains cas, lorsque l'anticorps est dirigé contre un antigène de grande fréquence (présent dans 99,9% de la population), il n'est pas possible de trouver des CGR compatibles. Dans ce cas, le responsable du centre de transfusion pourra prendre la décision de délivrer des CGR ayant eu les réactions les plus faibles lors de l'épreuve de compatibilité.

17.1.2 Plaquettes¹

Les concentrés de plaquettes ont un contenu résiduel en CGR très faible. Il n'y a donc pas de risque d'accident hémolytique. Par contre, cette faible quantité de GR peut être suffisante pour déclencher des allo-immunisations contre les antigènes érythrocytaires reçus.

Les antigènes des plaquettes appartiennent à plusieurs systèmes : **ABO** (non exprimés par les plaquettes mais transport passif par les plaquettes à partir d'une libération de l'endothélium du donneur, phénomène variable dans la population générale), **HLA** de classe I (HLA A, HLA B et HLA C) et les antigènes du système **HPA** (HPA1, HPA2, HPA3, HPA4) qui sont spécifiques aux plaquettes.

Les incompatibilités plaquettaires peuvent entraîner une immunisation du receveur (plus rare que les allo-immunisations érythrocytaires). Là encore, deux causes peuvent entraîner cette alloimmunisation : la transfusion de concentrés plaquettaires ou la grossesse.

Il existe une bioéquivalence entre les MCP et les CPA donc la prescription doit être faite de façon indifférente, sauf pour les HLA compatibles où les CPA seront uniquement utilisés.

| | |
|---|--|
| <p>Seuil : le premier critère est la présence d'un syndrome hémorragique)².</p> <p>Le phénotype hémorragique et la cinétique de baisse sont des éléments à prendre en compte)²</p> | <p>10 G/L si aucun FDR</p> <p>20 G/L si fièvre $\geq 38,5$ °C, infection, hypertension artérielle, mucite de grade ≥ 2, lésion à potentiel hémorragique, cinétique de décroissance rapide de la NP en 72 heures, voire MDS (thrombopathes +++).</p> |
| | <p>50 G/L si fibrinolyse, anticoagulant, CIVD, geste invasif (PL...), à moduler si thrombopénie périphérique².</p> <p>80 G/L si péridurale.</p> <p>100 G/L si neurochirurgie.</p> |
| | <p>Posologie adulte</p> <p>1 unité / 7-10 kg (1-600mL)</p> |
| <p>Règle de compatibilité ABO</p> | <p>Préférable de respecter la compatibilité ABO, mais transfusion possible dans toutes les combinaisons de groupes sanguins sous réserve de taux anti-A et/ou anti-B faibles dans la poche et chez le receveur.</p> |

¹concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA issu d'un seul donneur) ou mélanges de concentrés plaquettaires (MCP à partir de 4-6 donneurs de même groupe ABO).

²une thrombopénie périphérique (PTI, héparines...) n'est pas une indication de transfusion, sauf en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou actes invasifs indispensables. En cas de CIVD au cours de leucémies aiguës (en particulier LAM3), il est recommandé de réaliser des transfusions plaquettaires pour maintenir un seuil de 50 G/L.

| Transformation | |
|--|--|
| Atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique | <ul style="list-style-type: none"> Exposition du produit à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le CP par un mécanisme d'inactivation qui empêche la réplication des acides nucléiques ; de plus, cette transformation permet d'inactiver les lymphocytes T résiduels (équivalant à une irradiation ionisante). |
| Déplasmatisé¹ | <ul style="list-style-type: none"> Antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital, ou de réactions intermédiaires et répétées si ces réactions deviennent un obstacle à la transfusion. Déficits en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur. |
| Cryoconservé | <ul style="list-style-type: none"> Mise à disposition pour les phénotypes HPA voire HLA rares. |
| Qualification | |
| HLA/HPA compatibles² | <ul style="list-style-type: none"> En cas d'état réfractaire avec alloimmunisation anti-HLA et/ou anti-HPA, le phénotype du patient (HLA-A et -B et/ou HPA) doit être déterminé et la recherche d'anticorps régulièrement répétée. L'obtention de CPA phénotypés adaptés au patient peut être longue, voire impossible. |

¹ Possible décision de l'EFS si iso-hémagglutinines anti-A ou anti-B

² seule et unique indication de transfusion de CPA : patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA responsables d'un état réfractaire.

ATTENTION : la compatibilité RH1 (= Rh D) doit être respectée pour la transfusion des culots globulaires, plaquettaires et leucocytaires (n'entre pas en compte pour le plasma) dans la limite de la disponibilité chez les femmes avec avenir obstétrical hors allogreffe.

Si impossibilité : administration d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D (Rhopylac®) dans les 72h. Au-delà de 3 semaines, une recherche d'anti-D résiduels permet de savoir s'il existe encore une protection.

17.1.3 Plasma Frais Congelé (PFC)

Les plasmas apportent l'ensemble des protéines plasmatiques en particulier les facteurs de la coagulation et les fractions du complément. Les plasmas sont les seuls produits capables d'apporter du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase clivant le facteur Von Willebrand (ADAMTS 13), ainsi que certaines fractions du complément. Ces facteurs ne sont pas disponibles sous forme purifiée stable parmi les médicaments dérivés du sang.

La transfusion de PFC peut parfois dépasser ses indications par l'urgence et l'indisponibilité des traitements spécifiques :

Poussées aiguës d'œdème angioneurotique héréditaire (laryngées+++)

L'utilisation de plasma thérapeutique dans cette indication ne peut se concevoir qu'en l'absence de disponibilité immédiate des traitements spécifiques C1-INH IV ou Icatibant SC.

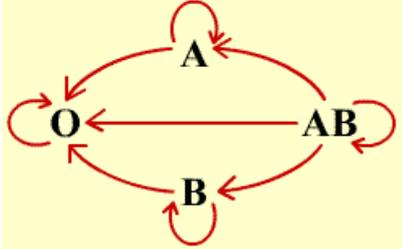
Micro-angiopathies thrombotiques

au cours des micro-angiopathies thrombotiques, le plasma a un effet thérapeutique reconnu à des volumes importants, compris entre 40 et 60 mL/kg, soit 1 à 1,5 masse plasmatique. Ce volume permet d'assurer dans le PTT l'apport d'une quantité importante de la molécule ADAMTS 13 et dans le SHU l'apport de protéines du complément. C'est la raison pour laquelle l'administration du plasma se fait préférentiellement par échange plasmatique.

En cas de surdosage grave en AVK, dans deux rares situations

Absence de concentrés de complexe prothrombinique (CCP).

Absence de CCP ne contenant pas d'héparine en cas d'antécédents de TIH.

| | |
|--|--|
| Seuil (pas de seuil si choc hémorragique)¹ | TP < 40% (< 50-60% en neurochirurgie). Fg < 1g/L en post échanges plasmatiques. |
| Posologie adulte² | 10 à 15 mL/kg (CIVD ou déficit FV/Protéine S/plasminogène ³ , associées à une hémorragie active/potentielle). 10 à 30 mL/kg (après échanges plasmatiques ou, hémorragie non grave). |
| Règles de compatibilité ABO |  <p>Le diagramme illustre les transfusions compatibles entre les groupes sanguins A, B, AB et O. Des flèches rouges indiquent les transfusions possibles : O vers A, B, AB et O ; A vers AB ; B vers AB ; et AB vers AB (autotransfusion). Les transfusions de A vers B, B vers A, et AB vers O sont interdites.</p> |

¹avec ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1

²1 PFC = 200 à 300ml

³/autres si pas de facteur purifié disponible

| Transformation | |
|--------------------|--|
| VHE négatif | <ul style="list-style-type: none"> • Hépatopathie. • Greffes d'organes. • Allogreffe et autogreffe. |

17.1.4 Globules blancs (probablement modification en 2020)

La réalisation de transfusions curatives de granulocytes peut être indiquée (avec 24 à 36 heures de préavis !), en complément d'un traitement anti-infectieux, chez les patients ayant réuni les critères suivants :

- Aplasie fébrile associée à un état sévère non contrôlé par le traitement anti-infectieux (cellulite du siège ou de la face voire d'autres états septiques sévères bactériens ou fongiques documentés non contrôlés) ne permettant pas d'attendre la sortie d'aplasie.
- La sortie d'aplasie doit être prévisible dans les prochains jours.
- Hors soins palliatifs.
- Autres situations : granulomatoses septiques (défaut fonctionnel des PNN) avec un sepsis non contrôlé.

La transfusion de granulocytes fait appel à des concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGrA). Le CGrA est prélevé à partir d'un donneur traité par corticoïdes dans le but d'augmenter sa concentration sanguine en granulocytes. Il faut transfuser dès réception des sérologies du donneur (la transfusion peut être effectuée avant que le résultat du dépistage génomique viral du VIH 1 et du VHC ne soit connu, mais après avoir recherché le consentement éclairé du malade ou de sa famille).

| | |
|-------------------------------------|---|
| Posologie adulte¹ | 200-650 ml |
| Règle de compatibilité ABO | Dépendent de la transformation du CGrA. |

¹une poche doit contenir 2.10^{10} granulocytes pour obtenir une efficacité (difficile à atteindre avec les méthodes actuelles)

17.2 Bilan pré-transfusionnel

Avant toute première transfusion de tout produit sanguin labile, il faut réaliser 2 déterminations du groupe sanguin ABO-RH1 et du phénotype RH2, 3, 4, 5 et KEL1.

Pour les CGR, en fonction du niveau d'urgence, la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)¹ datant de moins de 72h est obligatoire (délai allongé à 21j en l'absence d'antécédent de grossesse, transfusion ou de transplantation dans les 6 mois).

Peu importe le niveau d'urgence précisé sur la prescription, le groupe et la RAI doivent être prélevées mais la transfusion peut être réalisée avant les résultats en cas d'urgence vitale selon le tableau suivant :

| | Urgence relative | Urgence vitale | Urgence vitale immédiate |
|--|--|---|---|
| Délai avant délivrance | 2-3h | <30 min | Sans délai |
| 2 déterminations groupe sanguin ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 (Délai 30 min) | Transfusion isogroupe ou compatible | | Prélevées mais transfusion sans attendre le résultat : O, RH :1, KEL : -1 <u>Sauf pour la femme jusqu'à la fin de la période procréatrice :</u> O, RH : -1, KEL : -1 (dans les limites de disponibilité) |
| RAI (Délai 45 min) | Résultat obligatoire avant transfusion. <u>Si RAI +</u> : épreuve directe de compatibilité au laboratoire | Prélevée mais transfusion sans attendre les résultats | |

¹attention, suite à un épisode transfusionnel, une RAI doit être réalisée dans un délai de 1 à 3 mois. Il faut également donner sa carte de groupe à tout patient transfusé

3 causes de RAI faussement positives :

- auto-anticorps avec test de Coombs direct positif.
- traitement par daratumumab (anti-CD38 indiqué dans le myélome car fixe le CD38 sur les globules rouges); préciser systématiquement un traitement par daratumumab à l'EFS.
- traitement par anti-D (Rhophylac®) : positive la RAI pendant au moins 3 semaines, vérifier la négativation à distance.

17.3 Complications

La transfusion est un acte médical et le médecin est responsable de sa prescription. Un médecin doit être disponible en cas de complications. Dans la mesure du possible, il faut réaliser les transfusions la journée plutôt que la nuit. Il est important de réaliser une éducation thérapeutique chez le patient sur les signes qui doivent alerter.

Le spectre des réactions transfusionnelles est très varié et il est difficile de préjuger de leur sévérité car elles débutent souvent par les mêmes symptômes aspécifiques. Et pour compliquer le tout, l'état du patient avant la transfusion ne facilite pas les choses !

17.3.1 Aigues (<24h)

| | Clinique | Paraclinique | Traitement |
|--|---|---|--|
| Graves¹ | | | |
| OAP de surcharge (tous) Facteurs de risque : ATCD maladie cardiovasculaires, Poussée hypertensive lors du premier culot | Détresse respiratoire aiguë, plutôt HTA, possibles signes d'ICD associés | Infiltrat bilatéral à la RxT, NTproBNP augmentés, si ponction pleurale = transsudat | Transfuser 1 culot à la fois et ralentir le débit de transfusion en 3h chez les patients à risque (ATCD cardio, poussée hypertensive lors du 1 ^{er} culot) Lasilix curatif |
| Anaphylaxie (CPA>MCP>CG) | Réaction souvent rapide (minutes) HypoTA, voire choc anaphylactique, urticaire/angio-oedème, bronchospasme, troubles digestifs, fébricule rare | Tryptase et histamine sériques | Arrêt transfusion immédiat et définitif Adrénaline IM voire IV + ttt antihistaminique Discuter VNI et bronchodilatateurs Recherche Ac anti-IgA et dosage quantitatif IgA Prochains PSL : déplasmatisés |
| TRALI (tous) | Détresse respiratoire aiguë plutôt hypoTA, fièvre possible : tableau de SDRA | Infiltrat bilatéral à la RxT, leucopénie, Ac anti-PNN/HLA positifs chez le donneur, exsudat pleural | Arrêt transfusion immédiat et définitif Transfert en réanimation (pronostic sombre) |
| Accident hémolytique aigu (CG et plasma)^{2,3} | Fièvre, frissons, hypoTA voire choc vasoplégique, lombalgies aiguës, | Coombs + (faible VPN), LDH et BiliC augmentés, hapto effondrée hémoglobinurie | Arrêt transfusion immédiat et définitif Refaire RAI |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | oligurie/anurie possible | (BU+), souvent IRA et CIVD | Hydratation saline IV Prochaines transfusions avec CG compatibles si RAI+ |
| Infection bactérienne transmise par la transfusion (tous) | Fièvre, frissons, hypoTA voire choc septique Possibilité de tableau à prédominance digestive avec diarrhée profuse, douleurs abdominales, vomissements | Bactériémie, hyperleucocytose, possible CIVD | Arrêt transfusion immédiat et définitif Hémocultures patient et poche puis ATB anti-BGN |
| Hypocalcémie (en cas de transfusion massive)⁴ | Paresthésies, malaise, rigidité, troubles du rythme Hypothermie | | |
| Purpura post-transfusionnel (tous)⁵ | Sd hémorragique cutanéomuqueux en plusieurs heures, survient principalement chez les receveurs F | Thrombopénie aigue profonde | Recherche d'Ac anti-HLA/HPA Discuter IgIV 1g/kg/j CI relative à la transfusion de plaquettes. Si sd hémorragique : Transfusion de plaquettes compatibles SB |
| Leucostase pulmonaire (CGrA) | Sd de leucostase pulmonaire | - | Arrêt transfusion immédiat et définitif Hydratation saline IV |
| Bénignes : surveiller l'évolution +++ | | | |
| Urticaire (surtout avec les CGR et CPA) | Urticaire ISOLE | - | Curatif : Polaramine® 5mg (à répéter une fois SB) voire corticoïdes Si répétés : PSL déplasmatisés |
| Syndrome frissons-hyperthermie | Fièvre, myalgies | - | Ralentir débit Paracétamol |

¹ne pas oublier les autres potentielles complications plus générales telle que l'embolie gazeuse !

²rare cause non immunologique d'hémolyse aigue : choc thermique.

³ABO, les anticorps immuns irréguliers des système Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, les anticorps dirigés contre des antigènes de haute fréquence (HFA) et l'anti-Wra (système Diego).

⁴au cours du choc hémorragique, outre la dilution iatrogène, sont incriminées une coagulopathie très précoce propre au polytraumatisé et la « triade létale » constituée de l'association coagulopathie, hypothermie et acidose. L'apport de plaquettes doit être alors systématique dans le rapport suivant : 1 CP (CPA ou MCP) pour 4 à 6 CGR/PFC.

⁵jusqu'à 10 jours après la transfusion !

Prise en charge pratique :

- Signes communs : fièvre, frissons, parfois prurit.
- Signes devant alerter : dyspnée/désaturation, hémoglobinurie, troubles de la conscience, HTA/hypoTA, lombalgie aigue, syndrome hémorragique, oligurie.

1. Pour tous, mettre en pause la transfusion + VVP NaCl 0.9% + vérification identité + examen clinique + O2 SB.

2. Au moindre doute, scoper le patient, refaire Beth Vincent et contacter l'EFS puis faire partir bilan avec : NFS, iono-urée-créat, Coombs +/- selon clinique TP-TCA-Ddimères, NTproBNP, RxT, GdS, IgA Ac anti-IgA, tryptase, histamine, Ca, Ph.

3. Renvoyer le produit sanguin à l'EFS après appel à l'EFS (qui va remplir la fiche d'évènement indésirable).

4. Réévaluer la nécessité d'une nouvelle transfusion.

17.3.2 Retardées

17.3.2.1 Risques infectieux (tous les PSL)

Malgré toutes les précautions prises dans la sécurisation des produits sanguins labiles en France, il existe toujours un risque résiduel de transmission viral (VIH, VHC, VHB, HTLV1... de l'ordre de 1/10 000 000), ainsi que parasitaire (P. Falciparum et T. Cruzi).

17.3.2.2 GVH (CG)

Survient dans les 4 à 30 jours, la GVH peut-être cutanée, digestive, hépatique et surtout médullaire (expression d'HLA classe II) chez des patients ayant une immunodépression cellulaire (sauf VIH) et un matching HLA partiel.

Le diagnostic est difficile et souvent il existe de nombreux différentiels possibles.

La mortalité est haute (plus de 90%) et le traitement repose principalement les traitements IS, d'où l'importance de la prévention par irradiation !

17.3.2.3 Inefficacité transfusionnelle plaquettaire (plaquettes)

L'inefficacité est déterminée après une 2^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles¹, et conservés depuis moins de 72 heures, le CCI est inférieur à 7. S'y associe fréquemment une fièvre en cours de transfusion.

$$\text{CCI} = \frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2) \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11})^*}$$

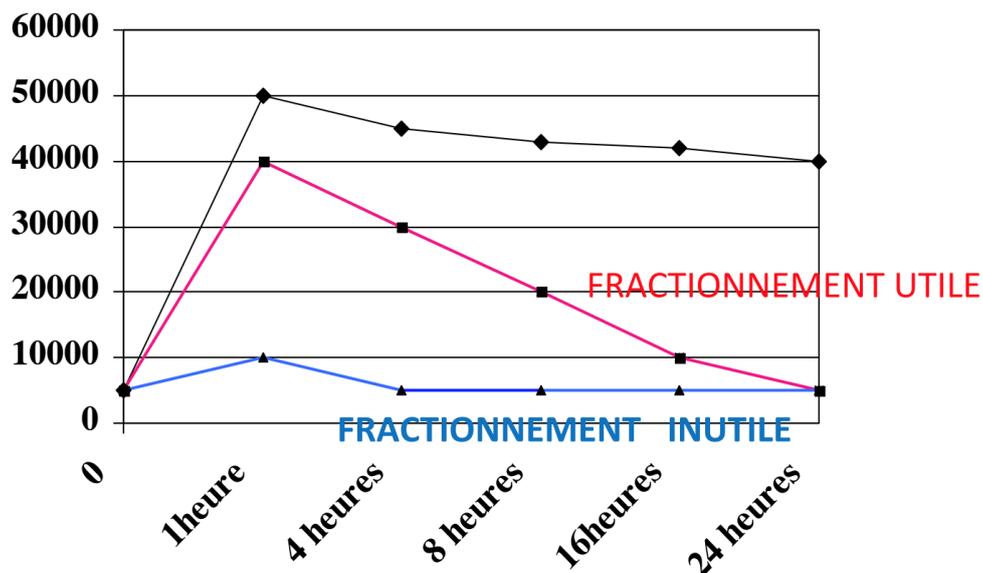
Numération plaquettaire en G/L ; NP réalisée à 18-24h de la transfusion

D'autres causes peuvent être responsables d'un état réfractaire :

- Fièvre, avec ou sans infection documentée.
- Coagulation intravasculaire disséminée.
- Splénomégalie.
- Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (MVO, CMV, GVH, MAT...).
- Interférence médicamenteuse (amphotéricine B, vancomycine...).
- Qualité du produit transfusé : dose, compatibilité ABO¹ et durée de conservation.

En cas d'immunisation HLA/HPA, il est recommandé de rechercher des CPA phénotypés voire compatibles. La transfusion prophylactique n'est pas recommandée et en cas de nécessité, des transfusions fractionnées dans le nyctémère sont recommandées.

¹en cas de transfusion ABO incompatible, le rendement transfusionnel peut être diminué, surtout chez les receveurs ayant un taux d'anti A et/ou B sérique élevé



17.3.2.4 Hémolyse retardée (potentiellement tous)

Il s'agit d'une anémie hémolytique, souvent asymptomatique¹ et souvent extravasculaire survenant jusqu'à 4 semaines post transfusion. Il est nécessaire de surveiller les signes cliniques +/- fonction rénale. De façon systématique, il est recommandé de réaliser une RAI+/-NFS à 1-3 mois post-transfusion.

¹crise d'hyperhémolyse retardée chez les hémoglobinopathes mutli-transfusés avec clinique de CVO sévère, discuter traitement par CTC et/ou Ig IV voire Eculizumab

Références utiles

Recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de plaquettes. HAS, 2015.

Recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de globules rouges homologues. HAS, 2014.

ANSM- Fiche technique Purpura Post Transfusionnel (PPT). 2012.

Recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de plasma thérapeutique. HAS, 2012.

Recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de granulocytes. ANSM 2003.