

:: Anémie de Fanconi

Synonymes : Maladie de Fanconi

Définition :

- L'anémie de Fanconi est une maladie génétique de transmission principalement autosomique récessive, caractérisée par un défaut de réparation de l'ADN.
- Les signes cliniques sont hétérogènes et associent le plus souvent un retard staturo-pondéral homogène, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies de la pigmentation cutanée. D'autres malformations sont présentes dans 70 % des cas et touchent principalement les reins, le cœur et le squelette (pouce et avant-bras).

Les deux principales complications sont la survenue :

1) d'anomalies hématologiques (anémie macrocytaire, aplasies, myélodysplasies ou leucémies aiguës myéloblastiques) à partir de la première décennie et avec une incidence cumulative à 40 ans de près de 100% ;

2) de carcinomes épidermoïdes (bouche, œsophage, vulve, col utérin en particulier) à partir de la 3^{ème} décennie, parfois précédés de leucoplasies.

Le traitement de ces deux complications doit être réalisé dans des centres spécialisés du fait de **la radiosensibilité et de la chimiosensibilité exceptionnelles de ces patients** qui contre-indique les traitements conventionnels.

Le seul traitement hématologique curatif est **l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**, mais cette dernière n'a pas d'impact sur la prédisposition aux néoplasies solides.

Pour en savoir plus :

- Fiche Orphanet : www.orpha.net
- Centre de référence Aplasie Médullaire : <http://www.aplasiemedullaire.com/>
- Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS) : HAS 2009 aplasies médullaires - Actualisation mai 2010 - www.has-sante.fr
- Guidelines 2014 : http://fanconi.org/guidelines_for_diagnosis_and_management

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

Fiche de régulation SAMU

Synonymes

Maladie de Fanconi.

Mécanismes

Maladie génétique de transmission principalement autosomique récessive, liée à un défaut de réparation de l'ADN caractérisée par :

- des malformations (70% ces cas, notamment rein, cœur, squelette, face...)
- des complications hématologiques (anémie macrocytaire, aplasies, myélodysplasies, leucémies aiguës myéloblastiques...)
- des carcinomes épidermoïdes.

Risques particuliers en urgence

- complications hématologiques : syndrome hémorragique, anémie ou infection ;
- complications liées à une tumeur épithéliale ;
- complications liées à la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- insuffisance rénale aiguë

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- Pas de spécificité.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pièges

- Penser au risque malformatif notamment en cas de défaillance cardiaque ou d'insuffisance rénale.

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- Pas de particularité en dehors du risque hémorragique.
- Le risque d'intubation difficile est théorique.
- Les patients doivent être orientés vers des établissements hospitalo-universitaires ou des centres anticancéreux, disposant de services d'hématologie et d'oncologie, et en priorité dans le centre où le patient est suivi.

En savoir plus

- Centre de référence des aplasies médullaires, hôpital St-Louis, Paris, tél : 01 42 49 49 49 ou 01 42 49 47 60.
- Orphanet : www.orpha.net

Fiche pour les urgences hospitalières

1- Problématique

Les principales situations d'urgences sont liées aux complications hématologiques (syndrome hémorragique) et épithéliales :

- 1) syndrome hémorragique, anémique ou infectieux en rapport avec une pathologie hématologique ;
- 2) complications liées à une tumeur épithéliale ;
- 3) complications liées à la chimiothérapie ou la radiothérapie.

- ▶ Situation d'urgence 1 : **syndrome anémique ou hémorragique** en rapport avec une aggravation hématologique.
- ▶ Situation d'urgence 2 : complication liée à une **tumeur maligne solide**.
- ▶ Situation d'urgence 3 : complications liées aux **traitements onco-hématologiques**.
- ▶ Situation d'urgence 4 : **insuffisance rénale**.

2 - Recommandations en urgence

A - Recommandations générales

- **Du fait de la sensibilité particulière aux rayonnements, toute irradiation doit être évitée si elle n'est pas absolument nécessaire (radiographies, scanners).**

- La greffe de cellules souches hématopoïétiques étant le seul traitement hématologique curatif, une allo-immunisation doit être absolument évitée en transfusant des **Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse (CPA)** et non pas des Concentrés de Plaquettes Standards (CPS) [seuil de transfusion de concentré plaquettaire < 20 G/L, en l'absence de geste chirurgical programmé ou de syndrome hémorragique].

- En cas de greffe prévue dans un délai de 3 mois les produits sanguins doivent être irradiés.

- Devant toute dysfonction d'organe, la possibilité d'une malformation sous-jacente doit être envisagée, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou de défaillance cardiaque.

- La taille et le poids des patients doivent être pris en compte plus que l'âge physiologique en cas de geste invasif.

- Le centre national de référence « aplasies médullaires » est joignable aux heures ouvrables si nécessaire.

B - Syndrome d'insuffisance médullaire

Mesures diagnostiques en urgence

- ▶ Des cytopénies d'apparition progressive sont classiques ; les transfusions sont réservées aux complications (syndrome hémorragique, anémie mal tolérée).
- ▶ Tout syndrome hémorragique non expliqué par une thrombopénie doit faire rechercher un cancer épithélial.
- ▶ Une anémie inflammatoire doit faire rechercher une néoplasie solide.
- ▶ L'aggravation rapide des cytopénies doit faire évoquer une évolution hématologique clonale (myélodysplasie et leucémie aiguë).
- ▶ Évaluation de la gravité : la tolérance est similaire aux autres anémies en l'absence de cardiopathie sous-jacente.
- ▶ Explorations en urgence :
 - Les explorations hématologiques médullaires doivent être réalisées dans des centres spécialisés afin de limiter la répétition inutile de ces examens.
 - Si un syndrome anémique, infectieux nécessite la réalisation d'examens radiologiques, le radiologue doit utiliser la dose minimale (avis du centre de référence dans le choix des investigations).

Mesures thérapeutiques immédiates

- ▶ Transfusions de culots érythrocytaires déleucocytés, et de concentrés plaquettaires d'aphérèse.
- ▶ Antibiothérapie à large spectre (piperacilline-tazobactam ou ceftazidime en première intention) en cas de neutropénie fébrile.
- ▶ Toute aggravation des cytopénies implique d'orienter rapidement le patient vers son centre de référence.

C - Complications liées à une néoplasie solide

Mesures diagnostiques en urgence

- ▶ Douleurs et lésions stomatologiques, dysphagie, douleurs abdominales, syndrome occlusif, syndrome hémorragique, amaigrissement inexpliqué ou syndrome inflammatoire biologique doivent faire rechercher une néoplasie.
- ▶ Signes de gravité : les symptômes liés aux tumeurs épithéliales sont identiques à ceux de la population générale mais leur évolution est le plus souvent rapide, et nécessite donc une prise en charge rapide.
- ▶ Explorations en urgence : les explorations scannographiques doivent être optimisées afin de limiter l'irradiation des patients.

Mesures thérapeutiques immédiates

- ▶ Traitements symptomatiques et antalgiques classiques.
- ▶ Pas de chimiothérapie, de radiothérapie de décompression en urgence sans un avis spécialisé.

D - Complications liées aux chimiothérapies et à la radiothérapie

Du fait de la grande chimio-radiosensibilité des tissus chez ces patients, les chimiothérapies et la radiothérapie - même à doses adaptées - peuvent être responsables de complications : pancytopénies persistantes, mucites sévères, perforation digestive, hémorragie...

Mesures diagnostiques en urgence

- ▶ Rechercher des signes de toxicité épithéliale (mucite), de complications (perforations d'organe creux), un syndrome hémorragique.
- ▶ Signes de gravité : ces complications sont le plus souvent graves et doivent faire l'objet d'une hospitalisation pour traitement par voie intra-veineuse (antalgiques, antibiothérapie, transfusions).
- ▶ Explorations en urgence : les explorations doivent être adaptées aux symptômes en limitant l'exposition aux radiations ionisantes. Il n'y a pas de contre-indication à une prise en charge chirurgicale ou endoscopique si la situation le nécessite. L'hémogramme doit cependant être contrôlé. Le retard staturo-pondéral impose l'utilisation de matériel (sonde, endoscope, etc.) adapté à ce dernier, indépendamment de l'âge du patient.

Mesures thérapeutiques immédiates

- ▶ Traitements symptomatiques et antalgiques classiques.
- ▶ Antibiothérapie à large spectre en fonction de la situation hématologique et clinique.

E - Insuffisance rénale

Du fait de la fréquence des malformations rénales, une échographie doit être réalisée devant toute insuffisance rénale si cette dernière n'a pas été réalisée au préalable ou si une malformation est connue.

Mesures diagnostiques en urgence

- ▶ Explorations en urgence : échographie rénale.
- ▶ Autres explorations usuelles

Mesures thérapeutiques immédiates

- ▶ Traitements symptomatiques et antalgiques classiques.

3- Orientation

▶ Où transporter ?

- ▶ Les patients doivent être orientés vers des établissements hospitalo-universitaires ou des centres anticancéreux disposant de services d'hématologie et d'oncologie, et en priorité dans le centre où le patient est suivi compte tenu de la rareté de cette pathologie.
- ▶ Si le patient n'a pas de suivi spécialisé, l'orienter vers les centres de référence en Ile de France (adultes : Hôpital Saint Louis et pédiatrique : Hôpital Robert Debré) ou vers les CHRU en Province.
- ▶ Un suivi spécialisé est nécessaire et les patients n'ayant pas d'hématologue référent doivent être adressés dans le service référents.

▶ Comment transporter ?

- ▶ La mise en condition du patient et les conditions de transport doivent être adaptés à l'état clinique du patient.

▶ Quand transporter ?

- ▶ Le délai de transport dépend de l'état clinique du patient, cependant en cas de syndrome fébrile, une aplasie fébrile doit toujours être considérée.

▶ Orientation au décours des urgences hospitalières :

- Un avis spécialisé oncologique ou hématologique est toujours nécessaire avant le retour à domicile, et au mieux par le médecin référent du patient.

- Les indications d'hospitalisation sont : une aggravation rapide des cytopénies, une altération de l'état général ou des symptômes laissant suspecter une néoplasie épithéliale, une neutropénie fébrile, une complication aigüe d'une tumeur ou au décours d'un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie.

- Hospitalisation dans des établissements hospitalo-universitaires ou des centres anticancéreux disposant de services d'hématologie et d'oncologie, et en priorité dans le centre où le patient est suivi compte tenu de la rareté de cette pathologie.

- Le degré de médicalisation du transport dépend de la situation hématologique et de l'état clinique du patient. Le matériel à disposition doit être adapté au poids et à la taille du patient et non à son âge.

4- Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi

- ▶ Concernant les médicaments fréquemment utilisés en urgence : les antiagrégants et anticoagulants doivent être administrés avec prudence compte tenu d'une thrombopénie potentielle.
- ▶ Concernant le traitement de fond : le traitement de fond doit le plus souvent être poursuivi. Les traitements hématotoxiques sont proscrits.

5- Anesthésie

Intubation et installation du patient :

- ▶ Intubation en théorie difficile.
- ▶ Du fait du retard staturo-pondéral homogène, des sondes adaptées doivent être disponibles pour ces patients.
- ▶ Drogues anesthésiques : pas de particularités.
- ▶ Pas de particularités pour la période post-opératoire.

6- Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation

La prise en charge en hospitalisation doit prendre en compte le caractère chronique de cette pathologie, l'accompagnement psychologique du patient et de sa famille.

7- Don d'organes

Le don d'organes et tissus est impossible du fait du risque de néoplasies épithéliales et de malformations en particulier rénales et cardiaques.

Pour une réponse adaptée et individualisée, contacter le centre de référence ou les Services de Régulation et d'Appui (SRA) en région de l'Agence de BioMédecine (ABM).

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la BioMédecine (ABM) : Numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)	
SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Île-de-France / Centre / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Numéros en cas d'urgence

En cas d'urgence, un médecin du centre de référence « Aplasies médullaires » peut être joint au 01 42 49 47 60/96 60 entre 9h et 18h.

En dehors de ces horaires, le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49 (Bip 484).

Centre de référence Aplasies médullaires - Hôpital Saint-Louis
(Service d'Hématologie-Greffe, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10)
qui regroupe :

- le service **d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint-Louis** ;
- le service **d'Hématologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré** ;
- le **laboratoire Fanconi dirigé par le Professeur Jean Soulier**.

Ressources documentaires en français :

Informations destinées aux patients et aux professionnels <http://www.aplasiemedullaire.com/>
http://fanconi.org/index.php/publications/guidelines_for_diagnosis_and_management

Fanconi anemia in 2012: diagnosis, pediatric follow-up and treatment. Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle JH. *Arch Pediatr.* 2012 Oct;19(10):1100-9.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Peffault de Latour et al. *Blood.* 2013 Dec 19;122(26):4279-86.

Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. *Blood.* 2005 Jan 1;105(1):67-73.

Ces recommandations ont été élaborées par :

- Le **Docteur Flore Sicre de Fontbrune**
et le **Professeur Régis Peffault de Latour**
Centre national de référence Aplasies médullaires,
Service d'hématologie - Greffes - CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F- Vidal -
Hôpital Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS.

- **Le Docteur Gilles BAGOU** - anesthésiste réanimateur - urgentiste SAMU- SMUR
de Lyon - Hôpital Edouard Herriot - 69437 - Lyon.
- **Les Docteurs Olivier Ganansia - Benjamin Dahan - Pierre-Géraud Claret**
commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence
(SFMU).
- **Le Docteur Christophe Leroy, médecin urgentiste** - Hôpital Louis Mourier - 92700
Colombes.

- **Le service de régulation et d'appui de l'Agence de Biomédecine (ABM).**

- **L'Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF).**

Date de réalisation : septembre 2015

■ ■ Annexe - Population particulière :

Allogreffés

de cellules souches hématopoïétiques

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

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

L'objectif de l'allogreffe peut être :

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

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

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

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

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

Fiche de régulation SAMU

Synonymes

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

Mécanismes

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

Risques particuliers en urgence

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

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Immunosuppresseurs.

Pièges

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

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

Pas de particularité.

En savoir plus

www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

1- Problématique et recommandations en urgence

Problématique

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

Principales complications :

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

Ces complications peuvent s'associer les unes aux autres.

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

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

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

Situation d'urgence 4 : **diarrhées**

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

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

Recommandations en urgence

A- Recommandations générales

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

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

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

B- Recommandations particulières

1. Fièvre

▶ Mesures diagnostiques en urgence

■ Éléments cliniques du diagnostic :

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

■ Explorations en urgence :

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

▶ Mesures thérapeutiques immédiates

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

Monitoring :

- Protocoles habituels.

Mesures symptomatiques :

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

Traitements spécifiques :

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

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

2. Douleurs thoraciques et insuffisance respiratoire

► Mesures diagnostiques en urgence

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

- Éléments cliniques du diagnostic :

- Douleur thoracique = diagnostics habituels + **infection fongique invasive**.
- **Les épanchements péricardiques et pleuraux** sont fréquents, causes : infectieuses, inflammatoires ou syndrome de fuite capillaire.
- **Penser aux évènements thrombo-emboliques.**
- **Signes rhinopharyngés : infection respiratoire des voies aériennes inférieures.** La gravité potentielle des infections virales communautaires chez ces patients implique de les prendre en charge comme des infections bactériennes classiques si des signes d'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont présents.
- Une **pneumocystose** doit toujours être évoquée si allogreffe datant de moins d'un an ou traitement immunosuppresseurs : l'observance de la prophylaxie anti-Pneumocystis doit être vérifiée.

- ▶ Les patients ayant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) sont à très haut risque d'infections opportunistes en général (germes à croissance lente, mycobactéries atypiques, infections fongiques invasives).

- **Évaluer la gravité :**

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

- **Explorations en urgence :**

- ▶ Radiographie thoracique systématique.
- ▶ Scanner thoracique et des sinus si atteinte parenchymateuse, et si nécessaire lavage broncho-alvéolaire.
- ▶ Aspiration naso-pharyngée si techniquement disponible.
- ▶ Examens microbiologiques systématiques : expectoration induite pour examen bactériologique et mycologique, antigénuries légionelle et pneumocoque, etc.
- ▶ Des hémocultures systématiques.
Si possible : Antigène galactomannane (GM) si immunosuppresseurs ou suspicion d'infection fongique.
- ▶ L'évaluation de la fonction cardiaque (dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP et pro-BNP), échographie cardiaque trans-thoracique) est recommandée.
- ▶ Gaz du sang artériel si hypoxémie.

▶ **Mesures thérapeutiques immédiates**

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

3. Insuffisance rénale aigüe

▶ **Mesures diagnostiques en urgence**

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

■ **Éléments cliniques du diagnostic :**

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

■ **Évaluer la gravité :**

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

■ Explorations en urgence :

- Rechercher : une hypertension artérielle, des signes neurologiques, une infection urinaire, une hématurie (cystite hémorragique), une protéinurie (microangiopathie).
- Si possible : dosage des immunosuppresseurs néphrotoxiques (anticalcineurines).
- Des signes biologiques de microangiopathie thrombotique doivent être recherchés (NFS, réticulocytes, schizocytes, LDH et bilirubine libre).
- Échographie rénale en cas de signes fonctionnels urinaires.

Mesures thérapeutiques immédiates

■ Monitoring :

- Protocoles usuels.

■ Mesures symptomatiques :

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

■ Traitements spécifiques :

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

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

4. Diarrhées

► Mesures diagnostiques en urgence

► Éléments cliniques du diagnostic :

- **Causes non infectieuses de diarrhée.**
Réaction aiguë du greffon contre l'hôte (rarement après les 3 premiers mois).
- **Diarrhées infectieuses** (pas systématiquement associées à de la fièvre) : clostridium difficile, **infections opportunistes** (cytomégalovirus ou adénovirus, microsporidies...); le plus souvent au cours des **6 premiers mois** et si **immunosuppresseurs au long cours**.
- Les diarrhées, quel que soit leur étiologie peuvent être associées à des **translocations de germes digestifs** (bactéries et candida).
- Souvent associées à **une insuffisance rénale** sous ciclosporine et à des surdosages des autres traitements.
- Attention aux **perforations digestives** (péritonite asthénique) fréquentes sous corticoïdes.

► Évaluer la gravité :

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

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

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

▶ **Explorations en urgence :**

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

▶ **Mesures thérapeutiques immédiates**

▶ **Monitoring :**

- Protocoles usuels.

▶ **Mesures symptomatiques :**

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

▶ **Traitements spécifiques :**

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

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

5. Troubles neurologiques

▶ **Mesures diagnostiques en urgence**

▶ **Éléments cliniques du diagnostic**

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

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

► **Évaluer la gravité :**

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

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

► **Explorations en urgence :**

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

► **Mesures thérapeutiques immédiates**

► **Monitoring :**

- Protocoles usuels.

► **Mesures symptomatiques :**

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

► **Traitements spécifiques :**

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

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

6. Éruptions cutanées

► Mesures diagnostiques en urgence

► Éléments cliniques du diagnostic :

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

► Evaluer la gravité :

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

► Explorations en urgence :

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

► Mesures thérapeutiques immédiates

► Monitoring :

- Protocoles usuels.

► Mesures symptomatiques :

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

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

► Traitements spécifiques :

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

- Les autres traitements anti-viraux (foscavir, cidofovir) ne doivent pas être administrés en l'absence d'avis spécialisé.
-

Orientation

- Où transporter ?

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

- Comment transporter ?

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

- Quand transporter ?

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

Orientation au décours des urgences hospitalières

**Dans le doute, une hospitalisation doit toujours être proposée,
pour éviter tout retard thérapeutique.**

- Où ?

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

- Comment ?

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

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

Précautions médicamenteuses

► Concernant les médicaments fréquemment utilisés en urgence :

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

► Concernant le traitement de fond :

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

Précautions anesthésiques

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

Mesures complémentaires en hospitalisation

- Les patients à moins de six mois de la greffe ou recevant des immunosuppresseurs doivent être hospitalisés et être en **chambre seule**.
- Pendant les trois premiers mois post-greffe : limiter les risques de contamination microbienne d'origine alimentaire : **préparation des repas soigneuse avec des règles d'hygiène strictes - éviter les repas en collectivité, certains aliments sont contre-indiqués (risque d'infections opportunistes)**.

La diététicienne du service de greffe doit être contactée afin de communiquer les procédures spécifiques.

- A la sortie d'hospitalisation, contacter le médecin référent afin de prévoir la suite de la prise en charge et vérifier le traitement et la surveillance biologique à mettre en place.

Don d'organes et de tissus

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

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

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

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

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

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

Ressources documentaires

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

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

Numéros en cas d'urgence

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

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

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

Ces recommandations ont été élaborées par :

- **Le Docteur Flore Sicre de Fontbrune**

et le **Professeur Régis Peffault de Latour**, service d'Hématologie-Greffe.
Service d'hématologie - Greffes - CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F- Widal -
Hôpital Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS.

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

- **Les Docteurs Olivier Ganansia - Dr Benjamin Dahan - Pierre-Géraud Claret**
commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence
(SFMU).

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

- **Le service de régulation et d'appui de l'Agence de Biomédecine (ABM).**

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

Date de réalisation : octobre 2015

