

« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

:: Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Synonymes :

Maladie de Marchiafava-Micheli, HPN

Définition :

L' hémoglobinurie paroxystique nocturne est une maladie rare, acquise durant la vie, avec environ 800 patients traités en France.

Elle est caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique à test de Coombs négatif et d'une propension à développer des thromboses, en particulier de type syndrome de Budd-Chiari ou thrombose veineuse cérébrale. Elle s'associe fréquemment à une aplasie médullaire expliquant la présence d'une thrombopénie et/ou d'une neutropénie chez de nombreux patients.

Le diagnostic est réalisé par un test de cytométrie en flux sur le sang.

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

Pour en savoir plus :

CRMR Aplasies Médullaires Acquises et Constitutionnelles : aplasiemedullaire.com

[PNDS Aplasies médullaires & HPN \(2023\)](#)

Orphanet

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

Menu

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

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

Maladie de Marchiafava-Micheli, HPN

Mécanismes

Mutation acquise de la cellule souche hématopoïétique provoquant à des degrés divers : anémie hémolytique, thrombose, fréquemment associées à une pancytopénie

Risques particuliers en urgence

Thrombose veineuse cérébrale

Hémolyse aiguë - insuffisance rénale aiguë

Douleurs abdominales

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

Infections sévères (**méningocoque**, pneumocoque, autres infections bactériennes) chez les patients traités par inhibiteurs du complément

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Anticoagulants

Eculizumab, Ravulizumab, Curovalimab : anticorps inhibiteurs de la fraction C5 du complément

Pegcetacoplan : inhibiteur de la fraction C3 du complément (voie proximale du complément)

Iptacopan : inhibiteur du facteur B (voie proximale du complément)

Amoxicilline ou oracilline (prévention des infections à méningocoque et pneumocoque)

Ciclosporine (immunosuppresseur en cas d'aplasie médullaire associée)

Pièges

Polymorphisme des tableaux cliniques : abdominaux, neurologiques ...

Tableaux chirurgicaux abdominaux à éliminer

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière

Traitement symptomatique

Antalgiques (palier 2 ou 3)

En savoir plus

Centre National de Référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

Tel : 01 42 49 96 39 - 01 42 49 49 49 (hôpital Saint-Louis, Paris) – aplasiemedullaire.com

Fiches Orphanet Urgences : www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

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

- Les symptômes qui peuvent mimer des tableaux chirurgicaux aigus ;
- Les vraies urgences de prise en charge (syndrome de Budd-Chiari, hémolyse aiguë, insuffisance rénale aiguë, thrombose veineuse cérébrale, évolution vers une aplasie sévère) ;
- Rechercher systématiquement une insuffisance rénale aiguë devant une crise hémolytique ;
- Les inhibiteurs du complément (anti-C5 : éculizumab, ravulizumab, crovalimab, anti-C3 : pegcecatoplan, anti-facteur B : iptacopan) exposent à un **surrisque important d'infection à méningocoque** ; les anti-C3 et anti-facteur B exposent également à un risque d'infection par les autres germes encapsulés : pneumocoque et Haemophilus influenzae. Les personnes atteintes d'HPN sont donc normalement toutes vaccinées contre le méningocoque et si nécessaire contre les autres germes encapsulés et reçoivent une prophylaxie par pénicilline orale. Le risque perdure cependant et toute fièvre doit faire rechercher ces infections et débiter un traitement antibiotique intraveineux efficace sur le méningocoque en milieu hospitalier ;
- Sous pegcetacoplan, des hémolyses intravasculaires aiguës sévères et brutales peuvent survenir et nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée en coordination avec le médecin référent et le centre de référence ;
- Les grossesses sont des grossesses à risque pour la mère et pour l'enfant.

Les situations d'urgence :

- ▶ **Situation d'urgence 1 : crise douloureuse abdominale**
- ▶ **Situation d'urgence 2 : syndrome de Budd-Chiari**
- ▶ **Situation d'urgence 3 : thrombose veineuse cérébrale**
- ▶ **Situation d'urgence 4 : crise hémolytique et insuffisance rénale aiguë**
- ▶ **Situation d'urgence 5 : fièvre chez un patient traité par un anti-complément**
- ▶ **Situation d'urgence 6 : grossesse**

Recommandations en urgence

► Recommandations générales

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

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

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

Les céphalées doivent faire évoquer une thrombophlébite cérébrale ou une méningite à méningocoque, et une hémorragie en cas de thrombopénie ou d'anticoagulation curative.

► Situation d'urgence 1 : crise douloureuse abdominale

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ Éléments cliniques du diagnostic :

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

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ Mesures symptomatiques :

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

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

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ Éléments cliniques du diagnostic :

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

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

▪ Explorations en urgence :

- Angioscanner hépatique avec temps d'injection adaptés : il est important de noter que les thromboses des veines sus-hépatiques sont souvent distales dans l'HPN et que leur recherche doit être stipulée au radiologue. En cas de doute un avis et une relecture par un radiologue spécialisé dans un centre de référence est nécessaire.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ Mesures symptomatiques :

- À la phase aiguë, une hospitalisation - si possible dans un service d'hépto-gastro-entérologie - est toujours nécessaire. L'hospitalisation dans un service de réanimation polyvalente ou hépatologique est nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance hépatocellulaire, d'hémorragie digestive associée, d'insuffisance rénale concomitante ou d'aggravation malgré la mise en place d'un traitement symptomatique et étiologique (anti-C5) dans le cas de l'HPN.

▪ Traitements spécifiques :

- La survenue d'une thrombose des VSH chez un patient non traité est une indication de traitement par anti-C5 en urgence : l'éculizumab est privilégié car son efficacité est évaluable par le CH50. Ceci nécessite de prendre contact sans délai avec le CRM des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et/ou le CRM des maladies vasculaires hépatiques (hôpital Beaujon). Chez un patient déjà traité, un avis est également nécessaire.
- Concernant la thrombose des veines hépatiques, le traitement sera à discuter en fonction du bilan : anticoagulant, thrombolyse, angioplastie.
- Traitement habituel d'un éventuel état de choc.

► Situation d'urgence 3 : thrombose veineuse cérébrale

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**
 - Céphalées importantes inhabituelles et résistantes chez un patient atteint d'HPN, avec ou sans signe de localisation.
- **Explorations en urgence :**
 - Angio-IRM cérébrale (avec temps veineux) dans le meilleur délai ou à défaut l'angioscanner cérébral (avec temps veineux). La persistance des symptômes malgré un angioscanner normal nécessite un avis spécialisé dans un service de neurologie vasculaire.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Mesures symptomatiques :**
 - Hospitaliser dans un service adapté à l'état clinique du patient, en fonction de l'évolution : Réanimation polyvalente, Urgences Neuro-Vasculaires, Neurologie.
 - Une évolution favorable est souvent observée dès la mise en route des anticoagulants.
- **Traitements spécifiques :**
 - Prise en charge d'un trouble grave de la conscience ;
 - Anticoagulation curative (même en cas d'infarctus hémorragique) ;
 - Anti-épileptiques si convulsions, anti-oedémateux si signes d'HTIC ;
 - La survenue d'une thrombose chez un patient non traité est une indication de traitement par anti-C5 en urgence. Ceci nécessite de prendre contact sans délai avec le CRMR aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Chez un patient déjà traité, un avis est également nécessaire.

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

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**
 - Douleurs abdominales et/ou lombaires ;
 - Urines foncées ou couleur porto ;
 - Asthénie ;
 - Ictère ;
 - Parfois déclenchée par un épisode infectieux ;
 - Hémolyse biologique : anémie régénérative, élévation de la bilirubine non conjuguée et des LDH, élévation de la créatininémie.

- **Explorations en urgence :**

- NFS avec réticulocytes, haptoglobine, bilirubine conjuguée et non conjuguée ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH, ionogramme sanguin, urée et créatinine ;
- Électrocardiogramme (hyperkaliémie) ;
- Recherche d'hémoglobinurie.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Mesures symptomatiques :**

- Hydratation salée isotonique ;
- Traitement d'un éventuel facteur déclenchant infectieux ;
- Hospitalisation dans un service de réanimation polyvalente ou de soins continus en l'absence de défaillance d'organe.

- **Traitements spécifiques :**

- Aucun traitement spécifique de l'HPN n'est à initier aux urgences avant le transfert.
- Chez un patient sous anti-C5, un traitement spécifique est à discuter en fonction de la sévérité de l'épisode hémolytique, de la date de la dernière perfusion et des facteurs favorisants éventuels. Ceci nécessite de prendre contact sans délai avec le CRMR aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.
- Chez un patient sous anti-C3, le risque d'hémolyse aiguë très sévère avec des défaillances d'organes étant plus élevé, ce diagnostic impose de prendre contact dès que possible avec le CRMR pour adapter la prise en charge thérapeutique spécifique (fréquences des injections d'anti-C3, injection ponctuelle d'anti-C5 associée...).

► Situation d'urgence 5 : fièvre chez un patient traité par un anti-complément

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Toute fièvre doit faire systématiquement rechercher une infection à méningocoque (porte d'entrée ORL) et/ou une infection pulmonaire.
- Des infections à gonocoques ont également été décrites chez ces patients.

- **Explorations en urgence :**

- Réaliser en urgence des hémocultures, un ECBU, une radiographie pulmonaire (face et profil) et au moindre doute une ponction lombaire, compte tenu du risque réel d'infection à méningocoque.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- Tout tableau de Purpura Fulminans impose le transfert en réanimation.
- Toute suspicion d'infection à méningocoque impose d'administrer en urgence par voie intraveineuse 2 g de ceftriaxone (ou équivalent si allergie) sans attendre les résultats des examens et sans attendre la ponction lombaire si cette dernière ne peut être réalisée immédiatement (anticoagulation curative).
- En dehors d'une infection avérée à méningocoque, le traitement ne doit pas être suspendu du fait du risque majoré d'hémolyse aiguë et de thrombose en cas d'infection.

► Situation d'urgence 6 : grossesse

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

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ Éléments cliniques du diagnostic :

- Les principaux risques pour la mère sont les événements thrombotiques et plus rarement hémorragiques (en cas d'aggravation de la pancytopenie et/ou d'anticoagulation) qui peuvent survenir tardivement dans le post-partum (jusqu'à 2 mois). Ce risque est le plus important pendant les 4 semaines qui précèdent et suivent l'accouchement.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ Mesures symptomatiques :

- Une prophylaxie par HBPM est recommandée pendant la grossesse et jusqu'à 6 semaines en post-partum.
- Pendant toute la grossesse, le taux d'hémoglobine doit être maintenu au-dessus de 10 g/dL et le compte de plaquettes au-dessus de 20 G/L.

▪ Traitements spécifiques :

- Le traitement par éculizumab est actuellement recommandé chez les patientes HPN enceintes, car il diminue le risque de complications pendant le pré- et le post-partum. Une injection de 900 mg d'éculizumab doit être réalisée en pré-partum si la dernière date de plus de 7 jours.

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

Orientation

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

▪ Où transporter ?

- Centres hospitaliers et hospitalo-universitaires qui disposent d'un service d'hématologie et d'un service de réanimation polyvalente.

▪ Quand transporter ?

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

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

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

Précautions anesthésiques

- La prudence est recommandée lors d'une anesthésie générale si le patient reçoit un inhibiteur du complément (médicament qui prévient l'activation du complément dans les formes hémolytiques de la maladie).
- En effet, les interventions chirurgicales sont le plus souvent des facteurs de risque d'hémolyse et de thrombose.
- Pour en savoir plus, consulter la fiche « conduite à tenir pour l'anesthésie » 2015 : www.orphananesthesia.eu

Mesures préventives

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

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

Mesures complémentaires en hospitalisation

- Surveiller l'apparition d'une infection **chez les patients ayant un cathéter**.
- **Chez les patients traités par un inhibiteur du complément** poursuivre l'antibiothérapie prescrite, et en cas de douleurs abdominales, se renseigner sur la date de la prochaine perfusion.
- **Chez les patients traités par des anticoagulants**, ne pas prendre la décision d'arrêter, sans avis spécialisé, en dehors des accidents des anticoagulants dont la prise en charge est classique ou d'un syndrome hémorragique non contrôlé.
- **En cas de vomissements importants** : antiémétique par voie IV.
- **En cas de douleurs** (abdominales le plus souvent) : antalgiques de niveau II.

Don d'organes et de tissus

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) et de l'atteinte des tissus observée chez le donneur.

La décision de greffe repose donc sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe (rapport bénéfice-risque)

▶ Risque de transmission de la maladie :

Il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes.

▶ Risques particuliers liés à la maladie ou au traitement :

- L'HPN expose à un risque d'évolution clonale (syndrome myélodysplasique et leucémie aigüe de pronostics défavorables) dans 15 % des cas, la recherche d'hémopathie maligne par un myélogramme devra être systématique devant toute cytopénie autre qu'une anémie régénérative.

- L'HPN expose à un risque accru de thromboses qui seront à rechercher de façon systématique en particulier un syndrome de Budd-Chiari parfois difficilement visible en imagerie du fait de l'atteinte des petits vaisseaux.

- Un surrisque d'HTAP a été décrit dans certaines études.

- L'impact d'un éventuel traitement prolongé par ciclosporine sur la fonction rénale sera à prendre en compte.

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

▶ Don d'organes :

- Au regard du risque de néoplasie myéloïde, un myélogramme semble indiqué devant toute cytopénie, le prélèvement ne peut être envisagé que si celui-ci est normal.
- Les organes sont proposés sous réserve d'une lecture attentive du scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de thromboses éventuelles avec une attention particulière pour le risque de thrombose hépatique.

▶ Don de tissus :

- Au regard du risque d'hémopathie maligne, le prélèvement de certains tissus ne peut s'envisager que dans le cadre d'un prélèvement d'organe avec myélogramme normal.
- Dans ce cadre uniquement, les cornées, la peau et les valves cardiaques semblent proposées à la greffe. Les vaisseaux et les tissus de l'appareil ostéo-ligamentaires restent des contre-indications.

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

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

Numéros en cas d'urgence

Centre National de Référence

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

Professeur Régis Peffault de Latour ou Docteur Flore Sicre de Fontbrune
Tel : 01 42 49 96 39 ou 01 42 38 50 73

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

Centres de référence ou de compétence :
Aplasiemedullaire.com

Filière de Santé Maladies Rares :
www.marih.fr



Ressources documentaires

- **Peffault de Latour R., Socié G. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet. Avril 2007 : www.orpha.net**
- **Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socie G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008 Jun 5.**
- **Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018 Jul;55(3):124-129. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.001. PMID: 30032748**

Ces recommandations ont été élaborées par :

Le Docteur Flore Sicre de Fontbrune et le Professeur Régis Peffault De Latour

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

En collaboration avec :

- La Société française de médecine d'urgence (SFMU)

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste-réanimateur urgentiste - SAMU-SMUR de Lyon –
hôpital Edouard-Herriot - 69437 Lyon Cedex 03

- **Docteur Jérémie Guenezan** : commission des référentiels de la SFMU (CREF)
chef de service adjoint - service d'accueil des urgences/SAMU/SMUR, CHU de Poitiers

- **Docteur Thibaut Markarian** : Urgences Adultes - CHU Timone - assistance publique-hôpitaux
de Marseille - 264, rue St Pierre - 13005 Marseille

- **Professeur Nicolas Peschanski** : commission des référentiels de la SFMU (CREF) - service
des urgences-SAMU-SAS35/SMUR, CHU de Rennes

- **Docteur Christophe Leroy** : médecin urgentiste - service de gestion des crises sanitaires -
département Qualité gestion des risques - assistance publique-hôpitaux de Paris

- L'Agence de la biomédecine (ABM)

Professeur François Kerbaul, Docteur Francine Meckert : direction opérationnelle du
prélèvement et de la greffe de l'ABM

- L'Association de patients : HPN France – Aplasie Médullaire:

www.hpnfrance.com

contact@hpnfrance.com



Date de réalisation : 14/06/2016

Révision : 31/10/2024

*«Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite
sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayant cause est illicite.
Il en est de même pour la traduction, l'adaptation ou la transformation, l'arrangement ou
la reproduction par un art ou un procédé quelconque »,
selon le code de la propriété intellectuelle, article L-122-4.*