

Urgences en onco-hématologie pédiatrique

Grégory Guimard

HOP Reims

gguimard@chu-reims.fr

Plan

- Aplasie fébrile
- Complications métaboliques:
 - Syndrome de lyse
 - Hypercalcémie
 - SIADH
- Hyperleucocytose maligne (sd de leucostase)
- Troubles de la coagulation:
 - Thromboses
 - CIVD
- Masses médiastinales
- Urgences neurologiques:
 - Troubles de la conscience
 - Compressions médullaires, Tumeurs en sablier
- Urgences chirurgicales:
 - Syndromes occlusifs
 - Obstruction urinaires
- HTA

Aplasia fébrile

Définition

- Épisode fébrile avec $T^{\circ} > 38^{\circ}5$ C ou $T^{\circ} > 38^{\circ}$ C contrôlé à deux reprises à 30 min-1h d'intervalle chez un enfant neutropénique ($PNN < 500$ mm^3)(ou qui vont l'être prochainement).



URGENCE THERAPEUTIQUE

- Délai de prise en charge = facteur pronostique ++
- Rq: Pas de prise de T° en rectal, pas de lavement... risque de translocation digestive

Quelques notions

- Chez l'enfant neutropénique, tout épisode fébrile doit être considéré à priori comme secondaire à une infection.
- Parfois infection sans fièvre (corticothérapie...) et infection souvent peu symptomatique
- Risque infectieux variable selon les situations : durée d'aplasie, pathologie, traitements reçus, âge...

Examen clinique

- Signes de gravité :

Teint gris, marbrures, TRC allongé, tachycardie, hypotension artérielle, altération de la conscience, signes d'hypoxie, cassure diurèse, hypoperfusion périphérique, dyspnée

- Porte d'entrée / point d'appel infectieux

- Cicatrice
- Cavité buccale +++ (mucite, herpès?), tube digestif (diarrhées), périnée (anite, cellulite ?)
- Lésions cutanées (impétigo, acné...)
- **Orifice KT +++**
- Foyer infectieux



Bilan paraclinique

- NFS, plaquettes, RAI
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine
- Bilan inflammatoire (CRP +/- PCT)
- **Hémocultures +++** : volume suffisant selon poids
- +/- Prélèvement péri-orificiel KT
- +/- Prélèvement de gorge (Bactériologie et mycologie) et recherche virus respiratoires
- +/- Coproculture
- +/- ECBU (pas de leucocyturie!)
- + Prélèvements de tous les sites infectieux
- Radiographie pulmonaire si signes cliniques,
+/- systématique chez patient à haut risque
ou si persistance de la fièvre

Prise en charge thérapeutique

- Antibiothérapie IV à large spectre, à **débuter le plus rapidement possible**, adaptée à l'écologie du service :
 - TAZOCILLINE (ou FORTUM, ou CARBAPENEME) +/- AMIKLIN selon signes de gravité
 - En cas de suspicion d'infection sur KT ou point d'appel cutané ou matériel d'ostéosynthèse posé récemment: ajout d'un anti staphylocoque (VANCOMYCINE ou autre)
- Traitement spécifique si foyer infectieux
- Traitement symptomatique : antipyrétique, hydratation IV, antalgiques, remplissage ... réanimation...
- Parfois G-CSF (GRANOCYTE) ou transfusion de GB (très rare)
- Isolement protecteur
- Bactrim à poursuivre
- Arrêt chimio en cours tant que l'infection n'est pas contrôlée

Retrait KT central ?

- Infection localement évidente du KT central et instabilité hémodynamique
- Infection localement évidente du KT central et persistance de la fièvre malgré antibiothérapie
- Hémocultures + à *Pseudomonas aeruginosa*, staph aureus, levures
- Si retrait, mettre VVP avant et poursuivre sur VVP ou KT central d'attente quelques jours et attendre que l'infection soit contrôlée avant de reposer un KT central
- Retrait facile si patient porteur d'un matériel étranger (tumeurs osseuses ++) pour éviter greffe bactérienne
- Si pas de retrait, envisager verrou ATB sur KT

Surveillance

- Contrôle de la T° toutes les 3h
- **Contrôle rapproché hémodynamique +++**
- Surveiller l'apparition de foyers infectieux

- Si persistance de l'hyperthermie :
 - H48-72h : ajouter un anti staphylocoque
 - Discuter imagerie si pas déjà fait
 - J5 ou avant : Bilan mycologique (Ag aspergillaire, beta D glucannes) +/- antifongique par voie systémique (AMBISOME, CANCIDAS, VFEND...)

Evolution

- Si identification de germes, adaptation aux résistances
- En général, jamais de réduction de spectre antibiotique en aplasie
- Parfois aggravation clinique à la sortie d'aplasie (notamment pneumopathies, infections fongiques...)
- Arrêt des ATB si apyrexie, sortie d'aplasie et en respectant la durée de traitement d'un éventuel foyer infectieux
- En cas d'aplasie fébrile de bas risque, discuter retour à domicile sous ATB per os (ex: Augmentin Ciflox) avant sortie d'aplasie... (protocole DISCERN)

Conclusion

- Aplasie fébrile = Urgence thérapeutique
- Hémoccs
- ATB larges efficaces contre BGN dont le pyo dès que possible (ne doit pas être retardée par les examens complémentaires)
- Surveillance rapprochée +++

Syndrome de lyse

Troubles métaboliques sévères secondaires à la destruction cellulaire massive

- Hyperuricémie
 - Hyperphosphorémie
 - Hyperkaliémie
 - Hypocalcémie
- Risque vital
(Trouble du rythme +++)**
- Spontané ou après début de chimiothérapie

Facteurs de risque

La tumeur

- Taille de la tumeur (LDH, Hyperleuco > 50 G/L)
- Index de prolifération, temps de doublement (LAL, Burkitt, Lymphomes B)
- Chimiosensibilité

Le patient = IR

- IR préexistante
- Déshydratation (digestive, sepsis...)
- Infiltration tumorale des reins
- Traitements néphrotoxiques (AINS, MTX...)

Le traitement

- Chimiothérapies / Corticoïdes

Prise en charge / Prévention

- Hydratation +++ 3L/m² (SG5% + NaCl)(à adapter au risque)
- Hypocalcémie:
 - Glu de Ca si symptomatique (50-100mg/kg IVSE)
- Hyperkaliémie:
 - Apports = 0 (pas de polyionique...), Insuline + glucosé, salbutamol ...
- Hyperphosphorémie:
 - Apports = 0, augmentation de l'hydratation
- Si nécessaire:
 - Lasilix pour forcer la diurèse
 - Dialyse

Surveillance +++

- Diurèse et BES / 6h voir +, Poids ...
- Bilan de lyse répété selon Fdr et évolution
- (Iono, urée, Creat, ac urique, Ca, Ph, CIVD)

Signes cliniques évocateurs :

- Crampes, paresthésies, faiblesse musculaire
- Nausées, Vt, diarrhées
- Sd tétanique
- Trouble du rythme cardiaque
- Convulsions
- IRA: Oligurie, oedèmes...

Néphropathie uratique

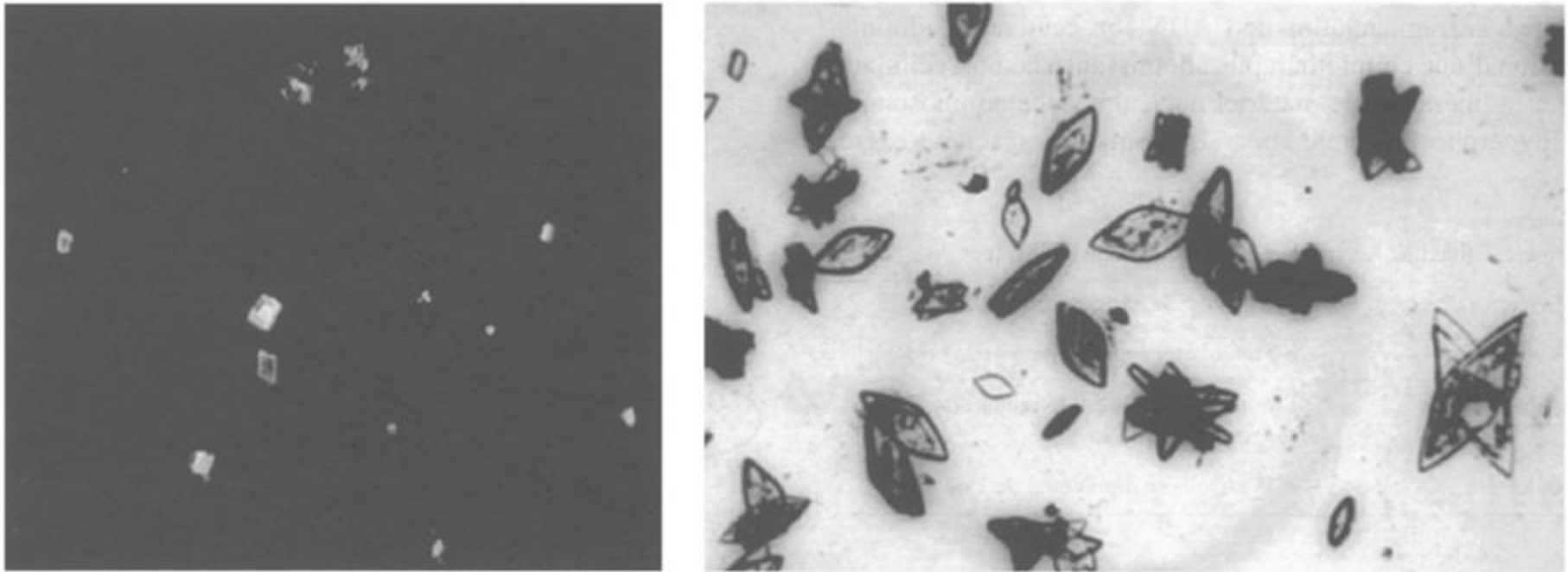
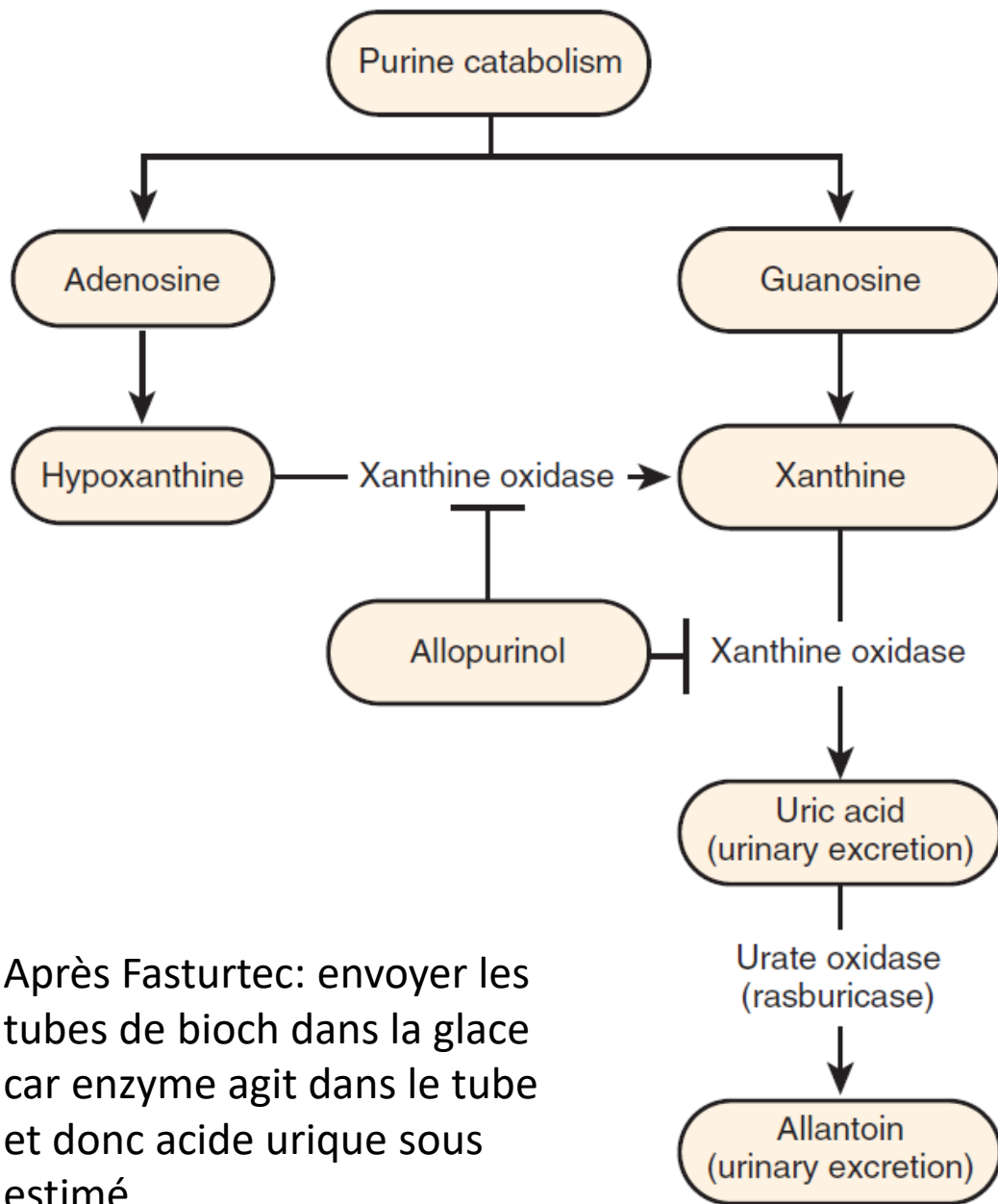


Fig. 3. Cristaux d'acide urique en cristallographie (vue de gauche) ou microscopie électronique (vue de droite).

- Aggravée par urines acides et oligurie



Après Fasturtec: envoyer les tubes de bioch dans la glace car enzyme agit dans le tube et donc acide urique sous estimé

- Hydratation
- Fasturtec (0,2 mg/kg, arrondir au flacon sans descendre sous les 0,15 mg/kg)
- Allopurinol
- Pas d'alcalinisation

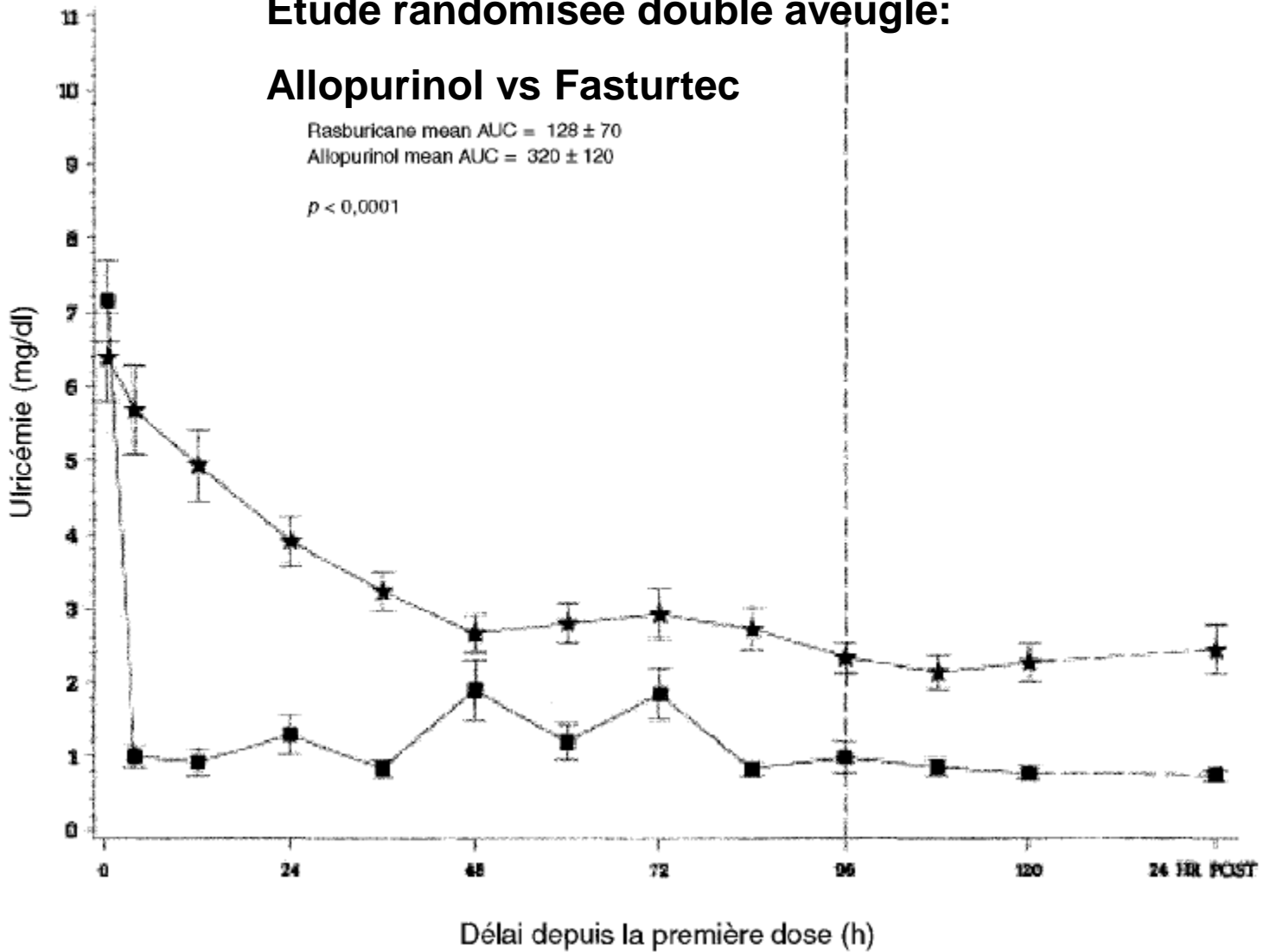
Etude randomisée double aveugle:

Allopurinol vs Fasturtec

Rasburicane mean AUC = 128 ± 70

Allopurinol mean AUC = 320 ± 120

$p < 0,0001$



Fasturtec = effet plus précoce, plus prolongé et plus intense

Hypercalcémie

- Rare
- Souvent en lien avec métastases ou tumeurs osseuses ou médullaires (NRB, LA, Lymphomes NH, tumeurs rhabdoïdes)
- Ou paranéoplasiques: PTH like

Définition = Calcémie corrigée > 2,6 mmol/L

Clinique

- Digestif: vomissements et constipation
 - Rénal: polyuro-polydipsie
 - Neurologique: asthénie, pseudoparalyse, agitation, convulsion, coma
 - Cardiaque: raccourcissement du QT et segment ST, tachycardie, HTA
- ➔ Risque de déshydratation, de collapsus et d'arrêt cardiaque

Traitement

- Selon gravité :
 - Apports = 0 (pas de vitamine D)
 - Hyperhydratation (3L/m², G5% + NaCl +/- KCl)
 - Traitement étiologique (chimio)
 - Si échec, corticoïdes à 2 mg/kg/j en 2 prises (inhibe l'absorption et bloque la résorption osseuse)
 - Lasilix mais uniquement si état d'hydratation satisfaisant
 - Bisphosphonates +/- répété (!\ hypocalcémie secondaire)
+/- surveillance en réa si menaçante
 - Dialyse quand réfractaire

Sécrétion inappropriée d'ADH

- Oligurie + rétention d'eau + perte rénale sodée (hypervolémie → peptide natriurétique)
- Hyponatrémie par dilution et déplétion
- Risque d'œdème cérébral: asthénie, céphalées, troubles de conscience, convulsions puis coma

Critères biologiques

- Natrémie < 130 mmol/L
- $\text{Na}_u > 40$ mmol/L
- Densité urinaire > 1020 malgré hyponatrémie
- Osmolarité sanguine < 275 mOsmo/L
- Osmolarité urinaire > 300 mOsmo/L (toujours plus qu'attendue selon l'état d'hydratation)

Etiologies multiples:

- Tumorale (stimulation directe sur la post-hypophyse ou sécrétion ectopique); Tumeurs cérébrales, lymphomes
- Toxique (par métabolites ou stimulation de la post-hypophyse): VCR, Ara-C, EDX, Ifosphamide (d'autant que hyperhydratation associée)
- Infectieuse: encéphalite virale ou bactérienne, méningite bactérienne, pneumopathie sévère, aspergillose pulmonaire...
- Diagnostic différentiel: IR sévère, diurétiques, tubulopathies, pertes digestives, intoxication à l'eau

Prise en charge

- Restriction hydrique et apports sodés en fonction de la natrémie et de la présence de signes neurologiques
- Si convulsions: Dilantin utile car effet anti sécrétoire de l'ADH
- Si échec: Lasilix possible mais uniquement avec apports sodés > pertes urinaires et associée à la restriction hydrique
- Transfert en réa si: troubles de conscience, convulsions, HypoNa profonde < 110 voire 120 mmol/L
- Attention à la correction trop rapide de la Na → risque de myélinolyse centropontique

Autres urgences métaboliques

- Diabète insipide (tumeurs cérébrales notamment)
- Diabète cortico induit (penser aux BU !)
- Insuffisance rénale aiguë (Surveiller la TA et le poids ! /!\ aux associations de traitement néphrotoxiques)

Hyperleucocytose maligne

Leucostase

- Possible à partir de 100 G/L
 - Mais en général symptomatique
- si > 200 G/L pour les LAM (15%)(notamment LAM5)
Si > 300 G / L pour les LAL (10% environ)
- Augmentation de la viscosité sanguine avec obstruction des petits vaisseaux
 - Atteinte cérébrale
 - Atteinte pulmonaire
- ➔ Risque de décès: hémorragie ou thrombose cérébrale, détresse respiratoire

Clinique

Asymptomatique souvent

Signes neurologiques :

- Céphalées, troubles visuels
- Troubles de conscience, coma, convulsions, confusion
- Intérêt du FO : œdème papillaire, distension des vaisseaux rétiniens

Signes respiratoires

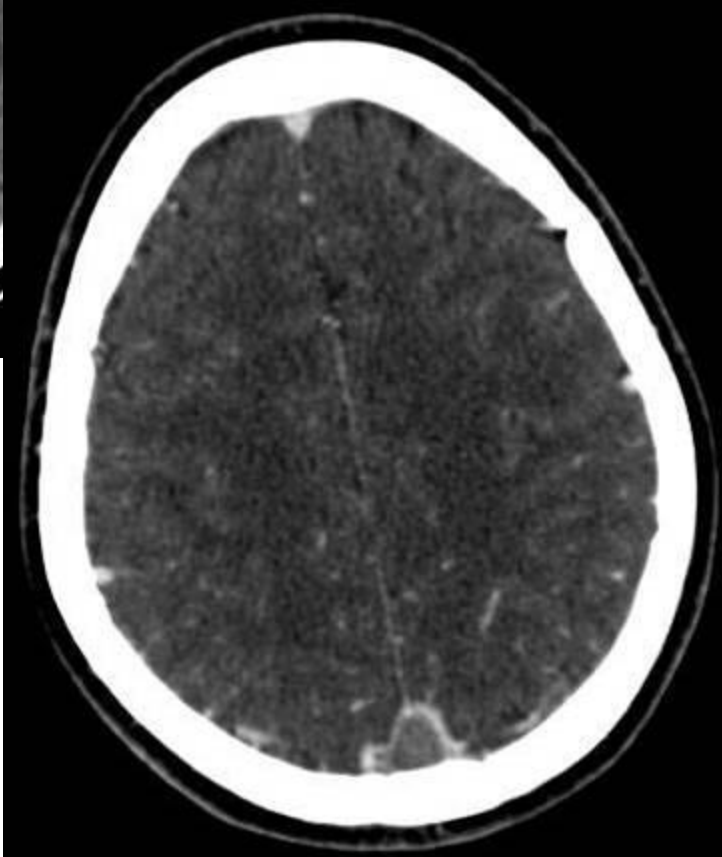
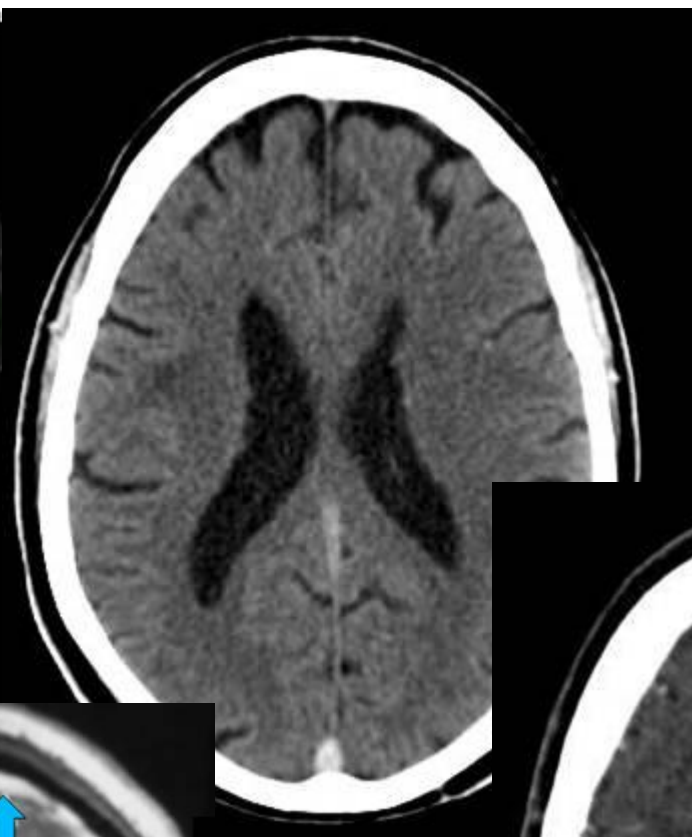
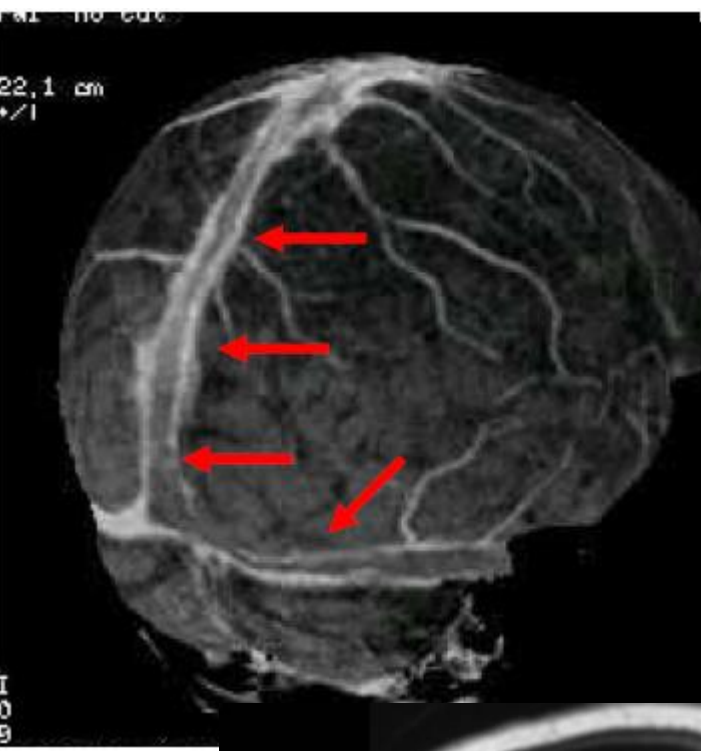
- Détresse respiratoire, SDRA, fièvre, polypnée, épanchements pleuraux, hypoxémie sévère
- Risque d'hémorragie alvéolaire

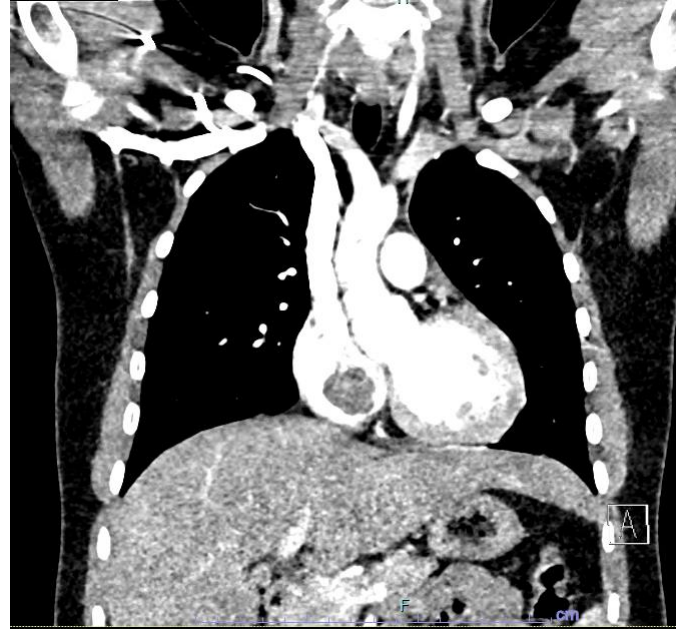
Traitement

- Traitement étiologique: chimiothérapie et/ou corticothérapie en urgence (attention au syndrome de lyse)
- Hyperhydratation prudente (prévention du sd de lyse), Fasturtec
- Transfusion plaquettaire si thrombopénie importante (risque hémorragie cérébrale et pulmonaire)(objectif = plaquettes > 50 voire 100 G/L si saignement actif) et correction des coagulopathies
- Eviter si possible les transfusions de CGR car augmentent la viscosité sanguine
- Si sévère: discuter leucophérèse ou échanges transfusionnels
- Symptomatiques: O2, VNI/Optiflow, VM

Thromboses

- Favorisées par les traitements (CTC, Asparaginase...), les cathéters centraux, le cancer, les compressions vasculaires tumorales et les thrombophilies
- Localisation cérébrale fréquente chez l'enfant (notamment en cas de traitement par asparaginase)
- Clinique:
 - HTIC, troubles de conscience, déficit focal, convulsions, céphalées parfois peu intenses, trainantes, œdème papillaire
 - Difficultés d'utilisation du KT, circulation veineuse collatérale, œdèmes des extrémités uni ou bilatéral
 - Asymptomatique parfois





Traitement

- Selon localisation et clinique
- Anticoagulation curative
- Thrombolyse rarement

Durée variable selon les cas, les traitements, les pathologies et l'évolution.

CIVD

- Activation anormale de la coagulation
- Consommation des facteurs de coagulation
- Activation du système fibrinolytique
- ➔ Microthromboses + hémorragies (++)

- Signes biologiques:
 - Allongement du temps de quick (baisse du FII et V) et du TCA (baisse du F VIII)
 - Thrombopénie profonde
 - Hypofibrinogénémie
 - Baisse des facteurs VII et X
 - Schizocytes
 - Augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine

- Etiologie: sepsis (BGN ++) et leucémies (LAM 3 +++), tumeurs vasculaires (phénomène de Kasabach Merritt)

Traitement

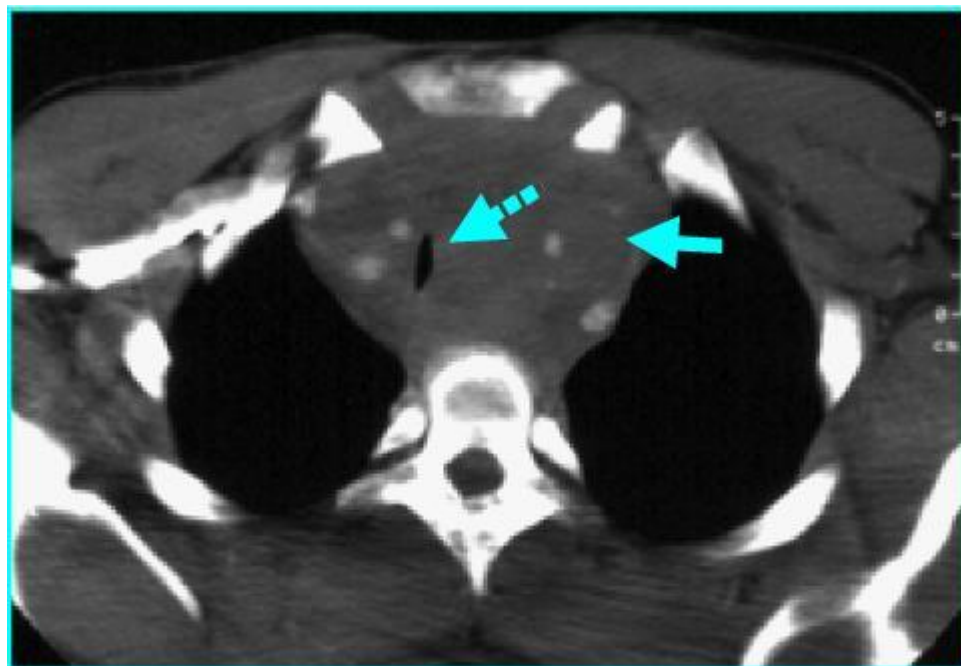
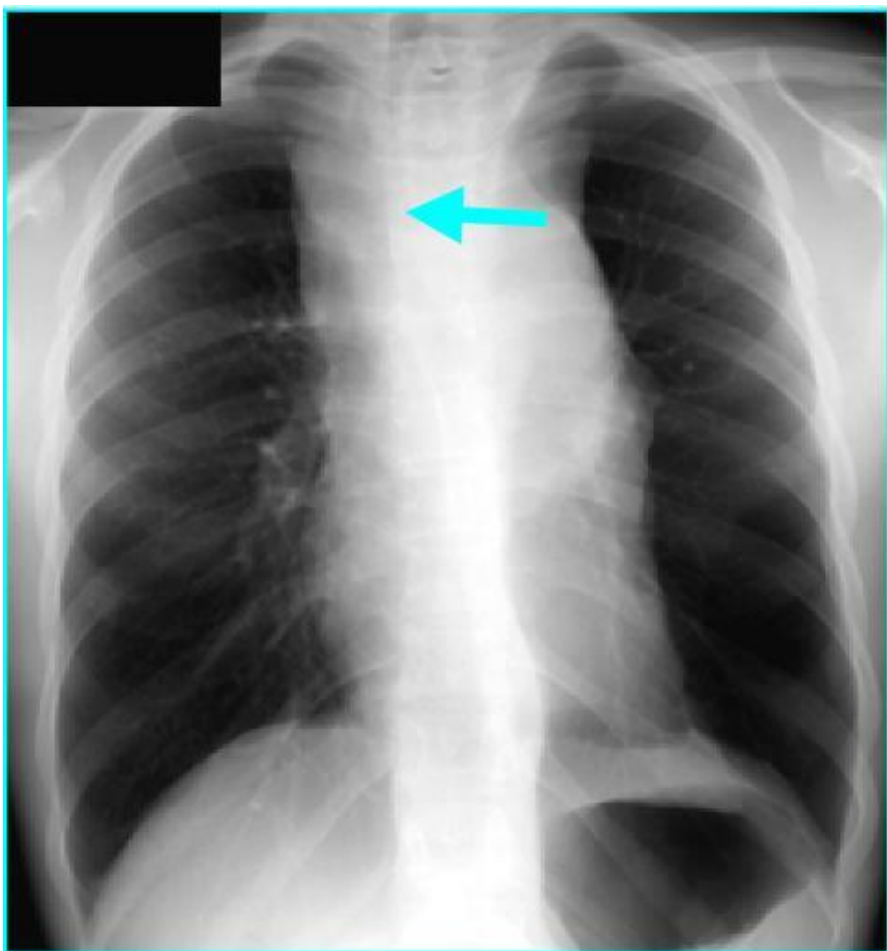
- Etiologique +++ (Antibio, chimio...)
- Traitement symptomatique:
 - Correction de l'hypovolémie, de l'hypoxie et de l'acidose
 - PFC (notamment si TP < 30%) (15 mL/kg)
 - Transfusion de CPA (pour Plq > 50 G/L voire 100 G/L)
 - +/- transfusion de Fibrinogène
 - +/- Perfusion d'Acrotine (antithrombine)
 - +/- Héparine (notamment si manifestations thrombotiques mais /!\ au risque hémorragique)

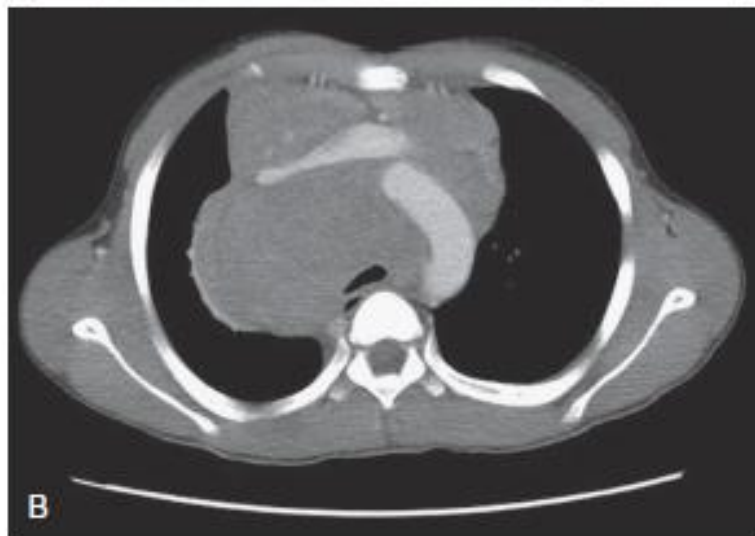
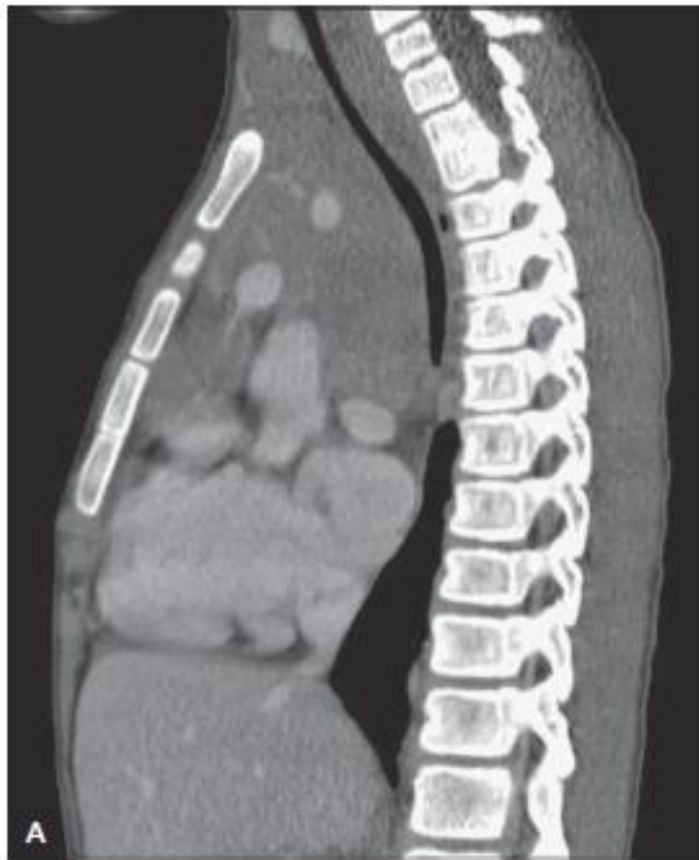
Tumeurs thoraciques asphyxiantes

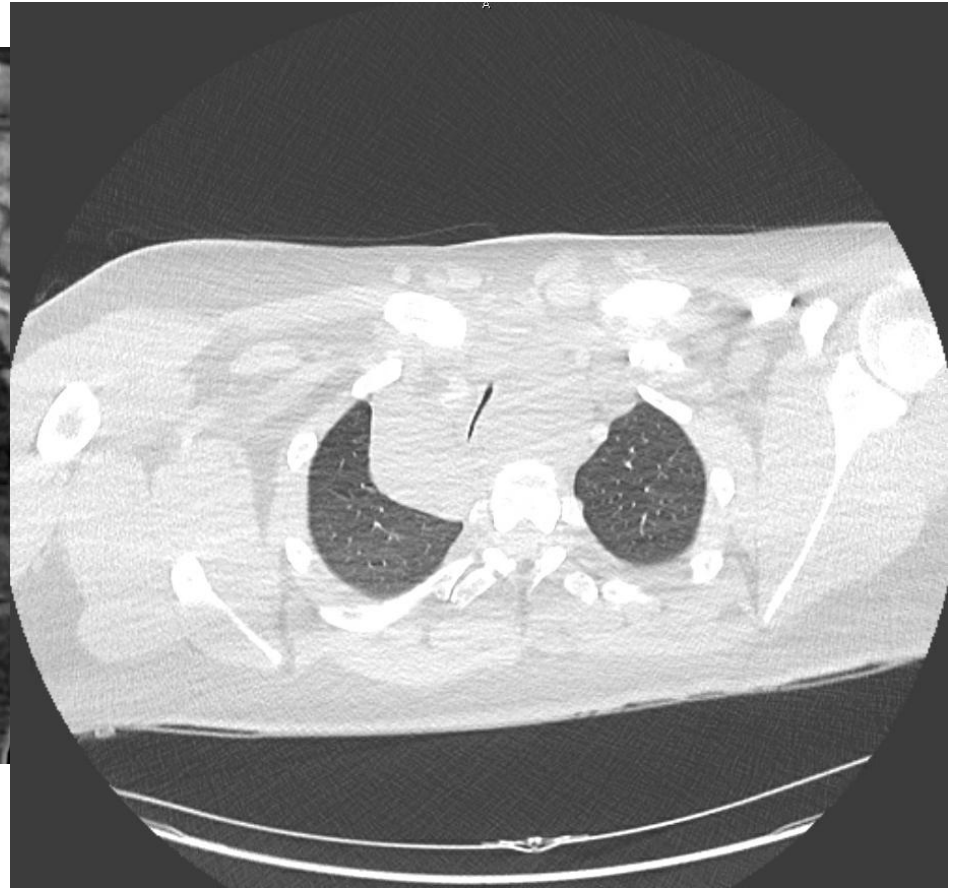
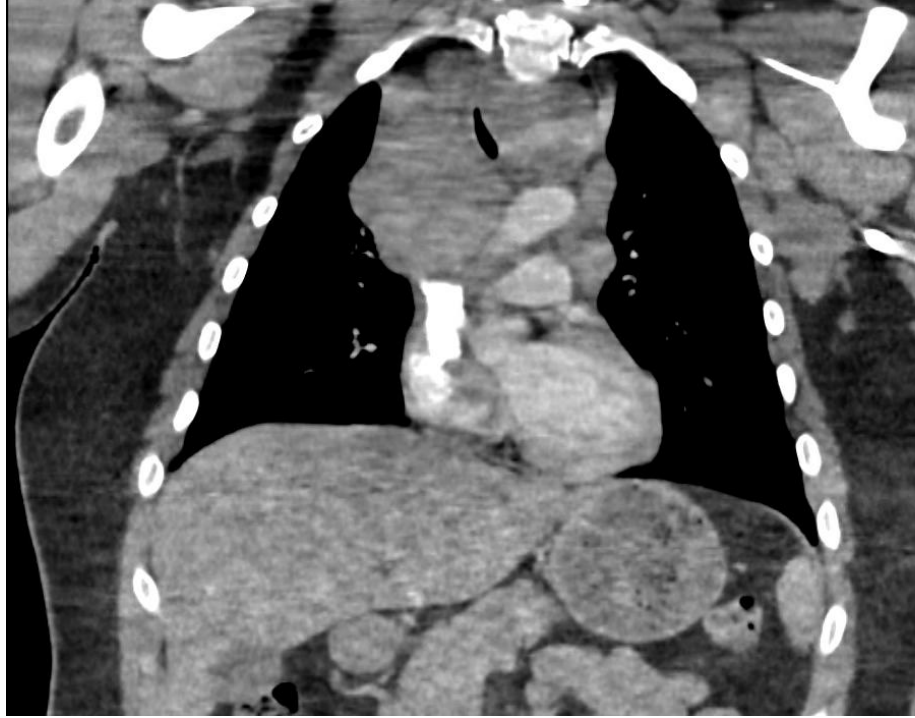
- Souvent diagnostic d'un élargissement du médiastin sur RP demandée devant des signes respiratoires ou en bilan d'extension
- **Clinique:**
 - Toux, dyspnée d'effort, orthopnée
 - Modification de la voix
 - Compression des voies aériennes supérieures ou inférieures
 - Epanchements pleuraux ou péricardiques

Etiologies

- Lymphomes (T, NH, anaplasiques, Hodgkin)
- Tumeurs germinales
- Sarcomes thoraciques
- Métastases de TGM, de néphroblastome, de sarcome d'Ewing ou d'ostéosarcomes, de rhabdomyosarcomes







Prise en charge

- Equilibre difficile entre risque respiratoire et nécessité d'un diagnostic précis pour pouvoir débuter le traitement adapté rapidement sans accidents asphyxiques aigus.
- **URGENCE +++**
- Favoriser les examens les moins invasifs et les moins risqué (ponction épanchements, cytoponction ganglionnaire, myélogramme, marqueurs ...)
- **Si imagerie en position allongée, attention de bien respecter la position semi assise → risque d'arrêt cardio-respiratoire**
- Pas de sédation dans la mesure du possible (risque de bronchospasme, de majoration de la détresse respiratoire voire d'arrêt cardio-respiratoire)

Bilan du moins risqué au plus risqué

- NFS
- Adénopathie périphérique
- Ponction d'épanchement
- Myélogramme
- Si rien de tout ça n'est contributif: discussion ++ pour peser le risque et adapter la stratégie thérapeutique et diagnostique (traitement avant biopsie ? (Corticoïdes, COP, VP Carbo, VDC...))

Troubles de la conscience

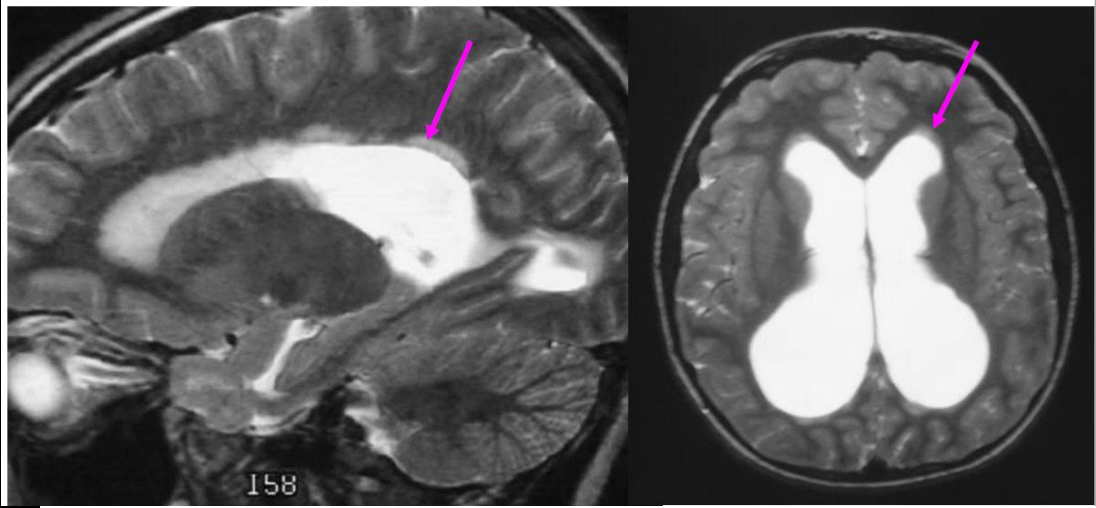
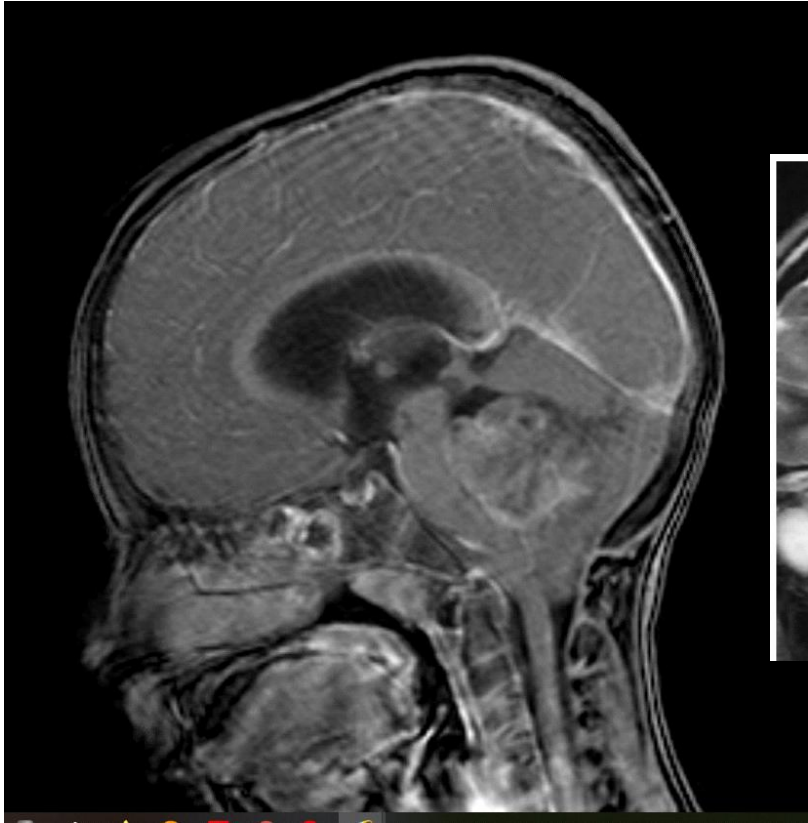
Tableau 1. Principales étiologies des troubles de la conscience chez l'enfant en onco-hématologie

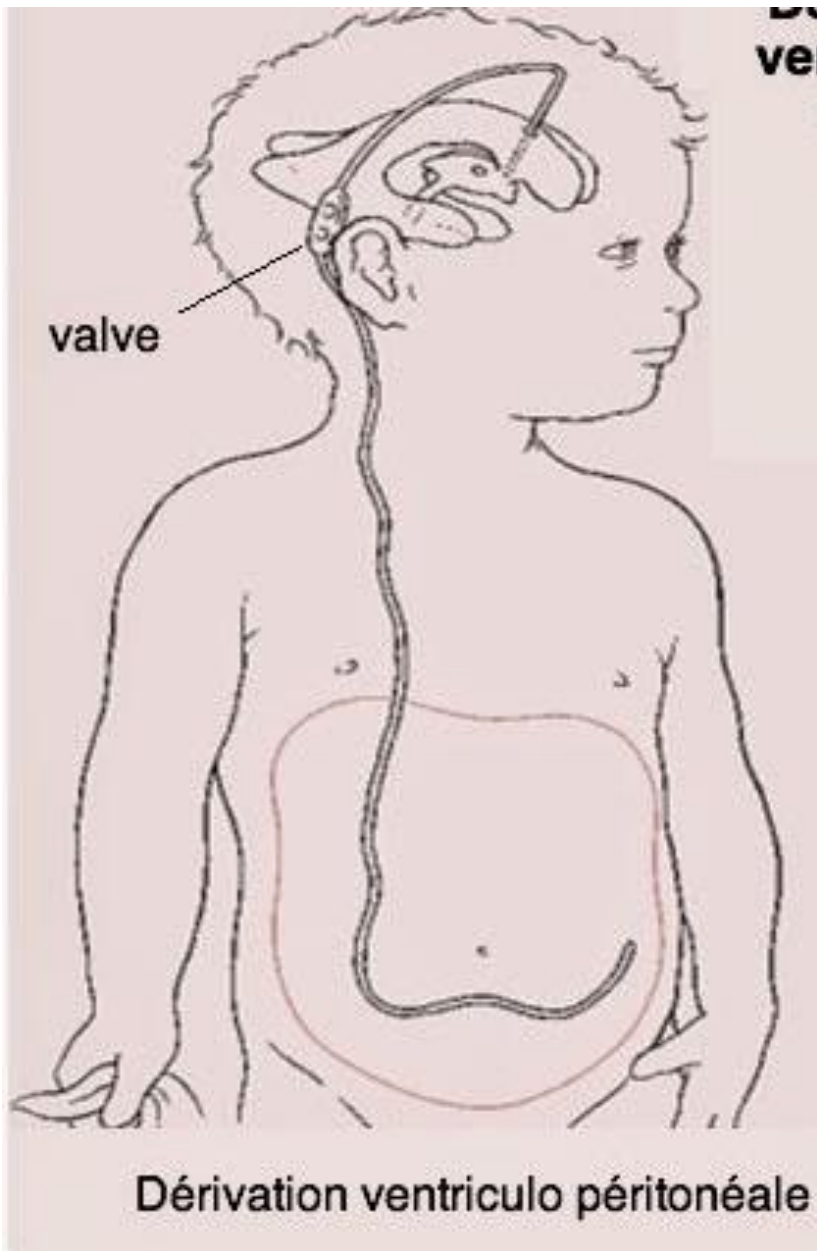
Causes tumorales
Tumeurs du système nerveux central
Métastases cérébrales ou méningées
Atteintes méningées des leucémies
Hyperleucocytose maligne
Causes infectieuses
Méningite bactérienne
Méningite fongique
Encéphalite virale
Abcès cérébral
Choc septique
Causes vasculaires
Accident vasculaire cérébral
Hémorragie cérébrale
CIVD
Causes médicamenteuses
Chimiothérapie cytotoxique : méthotrexate, cytosine arabinoside, corticostéroïdes, ifosfamide,
Médicaments de support : benzodiazépine, narcotique, antihistaminique, anticonvulsivant, antidépresseurs tricycliques
Anomalies métaboliques
Hyponatrémie, SIADH iatrogène
Hypoglycémie, hyperglycémie
Hypomagnésémie

Si HTIC

- Corticothérapie en bolus
- Et/ou Mannitol 20%: 0,25 à 2 g/kg
- Et/ou intubation si altération sévère de la conscience

- TDM cérébrale en urgence
- Avis neurochirurgical en urgence pour ventriculocysternostomie, DVE ou pose de DVP

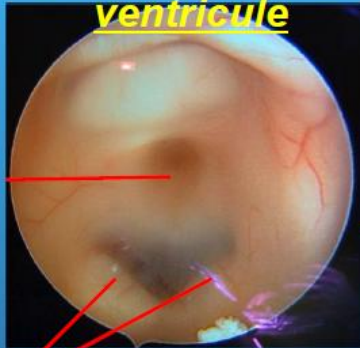




/!\ parfois nécessité de réglage de valve après réalisation des IRM ultérieures car peuvent être dérégées par le champ magnétique

**Plancher du 3°
ventricule**

**Tuber
cinereum**

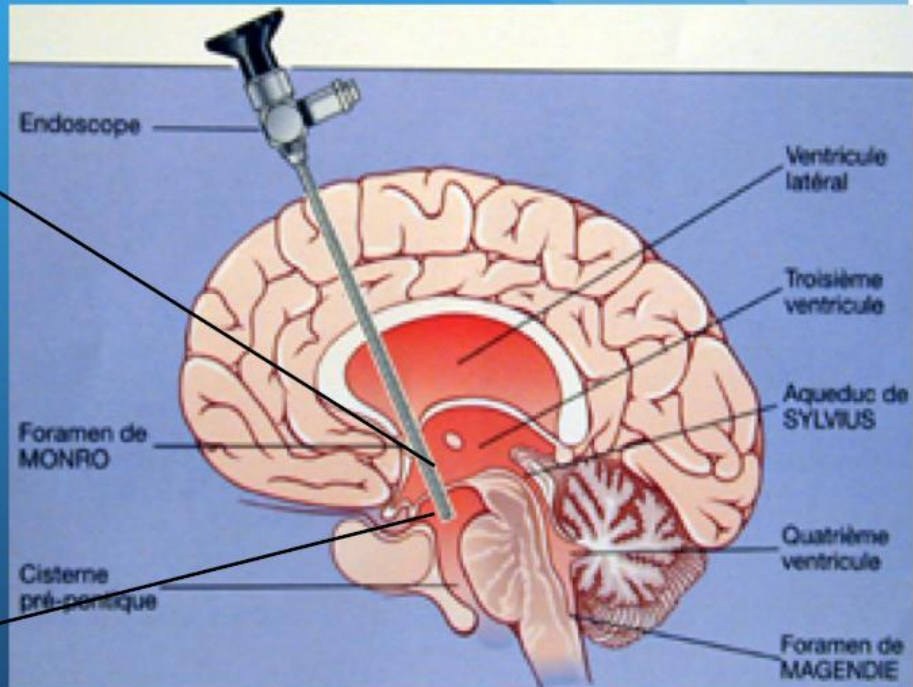


Corps mamillaires

**Plancher du 3° ventricule
perforé**



Tronc basilaire



Si suspicion d'infection

- Imagerie
- PL avec recherche élargie car patients immunodéprimés (bactério, viro, parasito, myco)(Attention aux plaquettes et la coagulation !)
- Autres prélèvements microbiologiques périphériques (PCR virales, hémocultures, marqueurs d'infection fongique...)
- ATB de large spectre selon degré d'immunodépression

Toxique

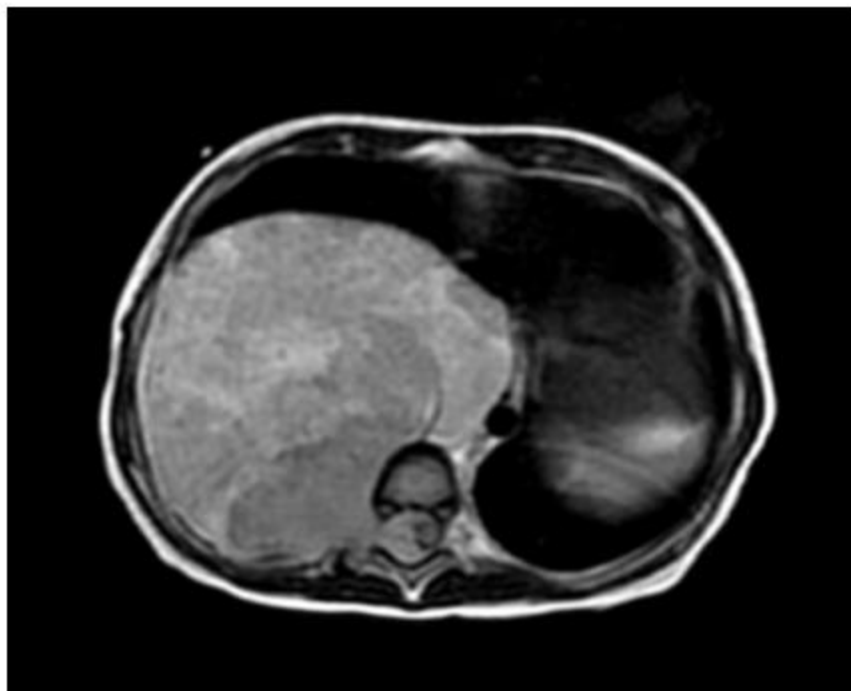
- Arrêt de l'agent causal
- Antidote:
 - Méthotrexate: carboxypeptidase G2
 - Ifosfamide: Bleu de méthylène (1mg/kg max 50 mg toutes les 4h)(puis préventif / 6h)
 - Morphine: Naloxone / Narcan
 - Hypnovel: Flumazenil

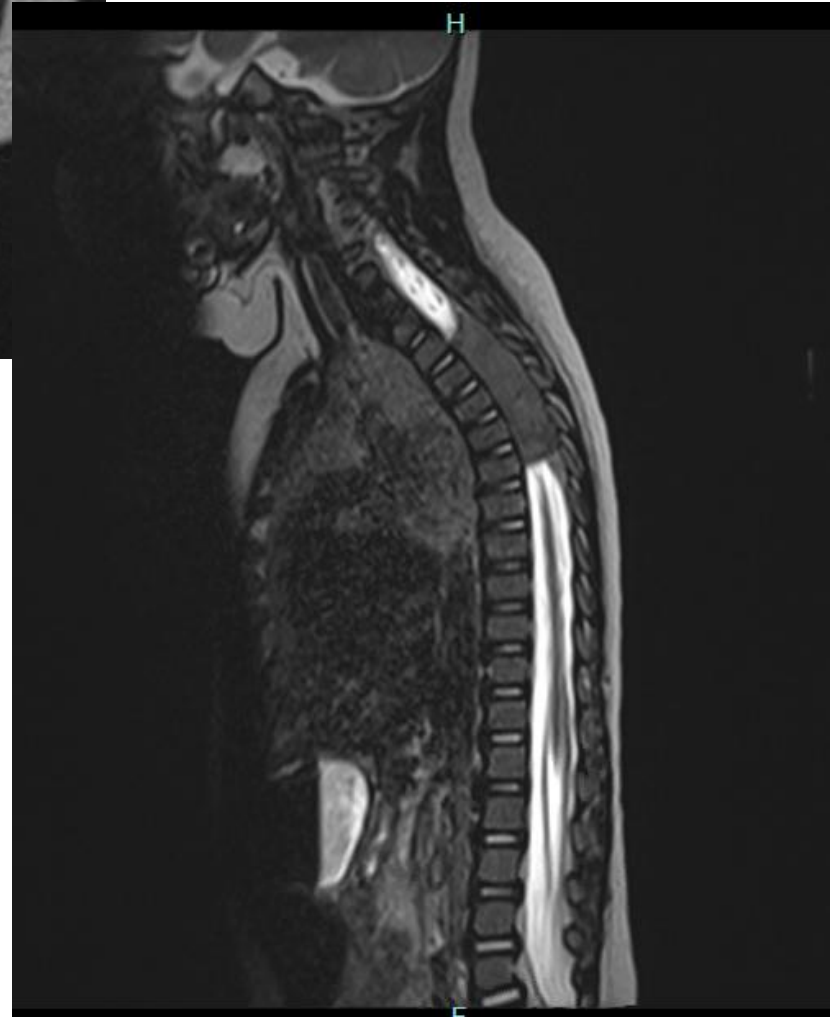
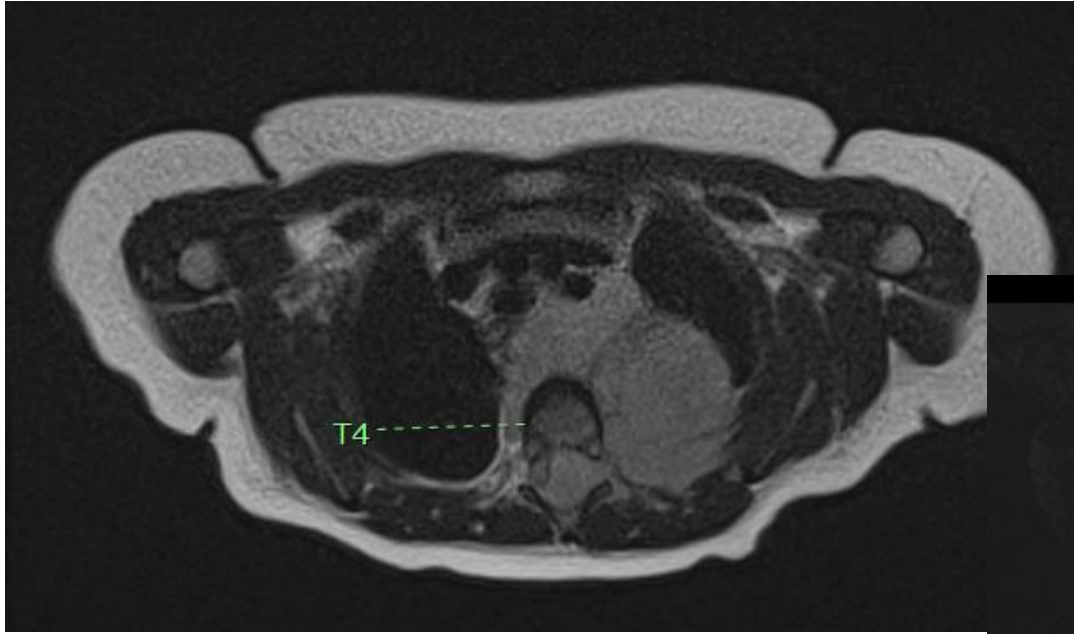
Tumeurs en sablier et compressions médullaires

- Urgences diagnostiques et thérapeutiques
- Risque de séquelles à long terme voire risque vital
- Mode de révélation ou en cours de traitement

- Tumeur épidurale ou sous-arachnoïdienne
- Localisation paravertébrale via les trous de conjugaison ou tumeurs osseuses (Neuroblastomes ++ et Ewing)







Clinique

- Douleurs dorsales (?! \ aux douleurs qui réveillent la nuit)
- Paresthésies, déficit moteur
- Troubles sphinctériens
- Troubles ou perte de la marche, chutes
- ROT augmentés, Sd pyramidal, Clonus

- Pronostic selon importance des symptômes initiaux, durée d'évolution et de la rapidité de mise en place du traitement

Si tableau neuro de compression médullaire

- Corticothérapie forte dose
- Puis IRM médullaire en urgence
- Puis avis Neurochir : chir de décompression par laminectomie et biopsie tumorale ?
Radiothérapie localisée ? Ou le plus souvent, chimio en urgence (souvent VP-Carbo, COP, VAC) et poursuite de la corticothérapie

Quelques mots

- Urgences chirurgicales (digestives ou urologiques): en faire le moins possible, notamment si suspicion de lymphome (le traitement = la chimio)
- Importance de surveiller la TA car multiples risques d'HTA (corticothérapie, CSA, compressions vasculaires, sécrétion hormonale, hyperhydratation...) (risque de PRESS)