

AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

Conduite à tenir

Faustine Lhomme, Dr Marlène Ochmann, Pr Thierry Lamy

Service d'hématologie clinique, CHU Rennes, 35000 Rennes, France
thierry.lamy.de.la.chapelle@chu-rennes.fr

objectifs

DIAGNOSTIQUER une agranulocytose médicamenteuse.

IDENTIFIER les situations d'urgence et **PLANIFIER** leur prise en charge.

La neutropénie se définit par un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à $1,5 \times 10^9/L$. L'agranulocytose correspond à une situation de neutropénie extrême dont le seuil le plus communément retenu est celui d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à $0,3 \times 10^9/L$. L'agranulocytose isolée est dans la grande majorité des cas secondaire à une prise médicamenteuse. Il s'agit d'un phénomène aigu et réversible à l'arrêt du médicament incriminé. Le risque principal, comme dans toute neutropénie, est le risque infectieux.

Médicaments responsables (liste non exhaustive)

De principe, tout médicament, surtout s'il a été introduit récemment, doit être suspecté. Les critères d'imputabilité sont établis par les centres de pharmacovigilance auxquels ces accidents doivent être déclarés. Les principaux médicaments incriminés figurent dans la liste suivante :

- antibiotiques : bêta-lactamines, rifampicine, isoniazide, céphalosporine, ciprofloxacine, clindamycine, cyclines, éthambutol, gentamycine, métronidazole, pénicillines, sulfaméthoxazole, streptomycine, vancomycine, dapsons, quinine, chloroquine ;
- antiviraux : aciclovir, zidovudine ;
- antihistaminiques : brophéramine, cimétidine, miansérine ;
- antithyroïdiens : carbomazole, méthimazole, perchlorate de potassium, thiocyanate ;

- médicaments utilisés en cardiologie : acide acétylsalicylique, captopril, furosémide, spironolactone, propranolol, diurétiques thiazidiques, zestril, ticlopidine, propafénone, clopidogrel ;
- anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque ;
- antipsychotiques, sédatifs, antidépresseurs : clozapine, amoxapine, diazépam, chlordiazépoxyde, risperdone, Tiapridal ;
- antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens : acide acétylsalicylique, diclofénac, ibuprofène, fénoprofène, indométacine ;
- autres : anti-TNF, rituximab, allopurinol, métoclopramide, hypoglycémisants oraux, tamoxifène, colchicine.

Physiopathologie

Les neutropénies ou les agranulocytoses d'origine médicamenteuse sont fréquentes. Elles augmentent avec l'âge du patient (plus grande exposition aux médicaments) et la fréquence estimée au-dessus de 65 ans est d'environ 20/10⁶ individus par an. Le médicament le plus communément impliqué reste encore le Néo-Mercazole. Les neutropénies d'origine médicamenteuse ont été traditionnellement séparées en deux groupes, celles d'origine toxique et celles de mécanisme immunologique (**tableau**). Cette dichotomie apparaît plus nuancée de nos jours car les mécanismes peuvent être intriqués et sont les suivants : la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et la myéloperoxydase des polynucléaires neutrophiles peuvent générer des réactifs oxydants favorisant la production d'acide hypochlorique. Cet acide est susceptible de transformer le médicament en un métabolite réactif jouant alors le rôle d'haptène et provoquant l'apparition d'anticorps. Ces anticorps peuvent être dirigés à la fois contre les polynucléaires neutrophiles et contre leurs progéniteurs. Il n'est cependant pas toujours aisé de faire la part des choses entre un mécanisme purement immunologique médié par le métabolite actif et une toxicité cumulative du médicament.

Mécanisme toxique

Il s'agit d'une toxicité directe du médicament. Elle est dose-dépendante (toxicité cumulative) et ne nécessite pas de sensibilisation antérieure à la molécule. Son apparition est souvent progressive.

Mécanisme immunologique

Il s'agit d'une toxicité indirecte avec formation d'un complexe immunologique anticorps-antigène (médicament) à la surface de la cellule entraînant sa destruction (il peut être produit à la surface des polynucléaires neutrophiles ou des précurseurs granuleux). Elle nécessite une exposition antérieure au médicament ou une exposition prolongée (> 8 jours). La neutropénie s'installe brutalement et est indépendante de la dose du toxique. L'exemple classique a été celui de la noramidopyrine, médicament antalgique longtemps utilisé jusqu'à la fin des années 1990.

Circonstances de découverte

Le diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse peut être effectué soit lors de la réalisation d'un hémogramme (demandé à titre systématique ou bien dans le cadre de la surveillance d'un traitement potentiellement granulotoxique) ou bien devant un syndrome infectieux d'apparition brutal. On souligne ainsi l'importance de mener un interrogatoire précis (traitement en cours, prise médicamenteuse ou autoprescription qui semble souvent anodine pour les patients), chez un patient neutropénique.

Clinique

Le patient peut être asymptomatique ou fébrile. La fièvre est souvent de survenue brutale, importante (> 39 °C), inopinée et isolée (l'absence des polynucléaires neutrophiles entraîne souvent un examen clinique pauvre avec absence de signe clinique

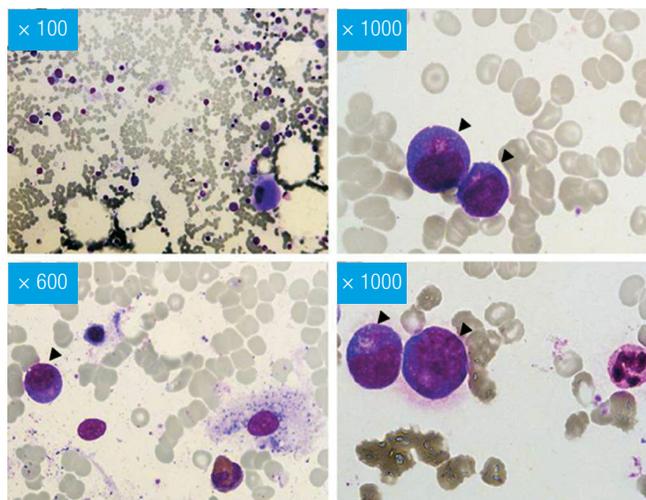


FIGURE Aspect de blocage promyélocytaire au myélogramme (coloration MGG). Faible grossissement : moelle de richesse très moyenne, mégacaryocytes présents. Forts grossissements : blocage de différenciation granuleuse avec excès de promyélocytes d'aspect normal (flèches noires) : cellules de grande taille, cytoplasme basophile très granulaire et archoplasme bien visible.

et de pus). La recherche d'une porte d'entrée infectieuse doit être minutieuse et réalisée sur un patient dévêtu (angine ulcéro-nécrosante, cellulite périnéale, pneumopathie). Les signes de mauvaise tolérance, notamment hémodynamique (hypotension, tachycardie, polygnée, oligurie et marbrures), doivent être rapidement recherchés, dans le cadre d'un choc septique débutant, principale complication immédiate à craindre.

L'agranulocytose médicamenteuse ne s'accompagne pas de syndrome tumoral. Une adénopathie isolée doit faire rechercher une porte d'entrée dans le territoire de drainage, ou un diagnostic différentiel.

Examens complémentaires

Diagnostic

Il est indispensable de réaliser un hémogramme permettant d'objectiver la neutropénie profonde (< $0,5 \times 10^9/L$). L'agranulocytose est isolée, signifiant que les taux d'hémoglobine et de plaquettes restent normaux.

L'analyse des lignées myéloïdes intramédullaires via un myélogramme permet de faire le diagnostic. On retrouve une moelle osseuse de richesse normale sans envahissement tumoral. On objective soit l'absence complète de la lignée granuleuse, soit un aspect de pseudo-blocage de maturation au stade promyélocytaire (fig. 1). Les autres lignées sont par ailleurs normales.

Bilan infectieux

Si le patient est fébrile, il est urgent de réaliser un bilan infectieux complet, comprenant deux séries d'hémocultures, une radiographie pulmonaire, un examen cyto bactériologique des urines

TABLEAU

Différences entre les mécanismes toxiques et immunologiques des agranulocytoses médicamenteuses

	Toxique	Immunologique
Physiopathologie	Toxicité directe	Complexes antigènes anticorps
Sensibilisation antérieure	Non	Oui
Installation	Progressive	Brutale
Dose-dépendance	Oui	Non
Exemple	Carbamazépine	Antithyroïdiens de synthèse

POINTS FORTS À RETENIR

- ➡ Polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$, risque infectieux majeur.
- ➡ Tous les médicaments nouvellement administrés doivent être suspectés.
- ➡ Le médicament incriminé doit être arrêté et contre-indiqué à vie.
- ➡ Mécanisme immuno-allergique ou toxique.
- ➡ Le myélogramme est fortement recommandé afin d'éliminer formellement un envahissement médullaire.
- ➡ En cas de syndrome infectieux, recherche minutieuse d'une porte d'entrée et traitement antibiotique probabiliste de large spectre en urgence.



(ECBU) et d'autres examens en fonction des signes cliniques (coproculture, écouvillon gorge). Ce bilan ne doit en aucun cas retarder la mise en place d'une antibiothérapie.

Prise en charge : urgence thérapeutique si fièvre

Mise en condition

Il faut impérativement arrêter le médicament incriminé et le contre-indiquer à vie. Le patient doit être immédiatement hospitalisé. L'idéal est de le placer en isolement protecteur avec des mesures d'asepsie stricte, donc de préférence dans un service d'hématologie. Si cela n'est pas possible, on privilégie une chambre seule où l'on préconise des mesures de protection classiques (ports de masque et casaque, lavage des mains strict). Le patient doit être rapidement perfusé avec une voie veineuse périphérique de bon calibre.

Antibiothérapie

Si le patient est fébrile, il est primordial de débiter en urgence (après le bilan infectieux mais sans attendre les résultats) une antibiothérapie intraveineuse bactéricide, probabiliste, à large spectre secondairement adaptée à l'antibiogramme, poursuivie jusqu'à la récupération granuleuse. Le pronostic est principalement lié au syndrome infectieux. Chaque heure passée en aplasie fébrile sans antibiothérapie entraîne une augmentation de la mortalité.

Le choix de l'antibiothérapie initiale peut être :

- en l'absence de point d'appel infectieux : bêta-lactamines de large spectre (par exemple pipéracilline-tazobactam) ;
- en cas de porte d'entrée cutanée : adjonction de glycopeptides (par exemple vancomycine) ;

– en cas de signes cliniques de gravité : association d'un aminoside (par exemple gentamycine).

Il faut réévaluer l'antibiothérapie à 48-72 heures et la modifier en cas de persistance de fièvre.

Autres mesures

L'administration de facteurs de croissance granuleux (type G-CSF) est systématique afin de rétablir le plus rapidement possible une granulopoïèse efficace et de récupérer un chiffre de polynucléaires neutrophiles satisfaisant.

En cas d'imputabilité médicamenteuse, une déclaration de l'agranulocytose doit être faite impérativement au centre de pharmacovigilance, et le patient doit être informé clairement de la contre-indication à vie au médicament incriminé.

Surveillance

Une surveillance hémodynamique et clinique rapprochée (toutes les 4 heures) doit être mise en place.

Évolution

Le pronostic est lié à l'état infectieux, la durée de l'agranulocytose, la précocité de mise en place d'un traitement anti-infectieux et l'arrêt rapide du médicament en cause.

La récupération granuleuse se fait en une à deux semaines après l'arrêt du traitement incriminé.

Diagnostic différentiel

Il existe peu de diagnostic différentiel de l'agranulocytose médicamenteuse. Des neutropénies sévères peuvent néanmoins être induites par un grand nombre d'infections (principalement virales) mais rarement jusqu'à l'agranulocytose. La neutropénie auto-immune est en fait le principal diagnostic d'élimination. Chez l'adulte, le contexte clinique sous-jacent (existence d'une maladie auto-immune, type lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren...) est le plus souvent connu et permet d'évoquer le diagnostic. La recherche d'anticorps antipolynucléaires neutrophiles peut aider à trancher.

L'excès possible de promyélocytes au myélogramme peut faire évoquer une leucémie aiguë promyélocytaire, mais ceci n'est que théorique, et le diagnostic d'hémopathie aiguë est évident devant les blastes promyélocyitaires avec corps d'Auer et les cytopénies associées. •



Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

L'agranulocytose médicamenteuse est un thème simple de l'hématologie et dont la prise en charge est bien codifiée. Cet item peut faire l'objet de l'ensemble d'un cas clinique ou d'une question simple isolée. L'élément important est de penser au diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse !

CAS CLINIQUE

Un homme de 56 ans se présente aux urgences pour fièvre à 39 °C et odynophagie depuis 2 jours. Il n'a aucun antécédent particulier mis à part des douleurs lombaires mécaniques depuis une semaine pour lesquelles il a pris de l'ibuprofène.

Vous réalisez une biologie standard dont voici les résultats : hémoglobine 13,1 g/dL ; VGM 89 fl ; plaquettes 204 G/L ; leucocytes 1,8G/L dont polynucléaires neutrophiles 0,1G/L, polynucléaires éosinophiles 0,1 ; lymphocytes 1,6 G/L ; CRP 156 mg/L ; ionogramme sanguin normal ; fonction rénale normale.

QUESTION 1

Que constatez-vous sur le bilan biologique et quelle est votre hypothèse diagnostique ?

QUESTION 2

Comment confirmez-vous le diagnostic et que devez-vous y trouver ?

QUESTION 3

Votre diagnostic est confirmé, quels éléments recherchez-vous à l'examen clinique ?

QUESTION 4

Vous retrouvez des amygdales hypertrophiées, ulcéro-nécrotiques : la température est de 39,2 °C, tension artérielle de 132/72 mmHg, pouls à 102 batt/min. Quel bilan réalisez-vous ?

QUESTION 5

Quelle est la suite de la prise en charge ?

Retrouvez toutes les réponses sur www.etudiants.larevuedupraticien.fr