



Université
de Limoges



Item 293 UE9

(ex item 143)

Agranulocytose médicamenteuse

D Bordessoule



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

Agranulocytose médicamenteuse

DEFINITION :

◆ Contexte:

- Accident iatrogène fréquent 2 à 4%
 - Risque infectieux majeur
 - Pronostic pouvant être sévère: **mortalité 5%**
- => une prise en charge **URGENTE, PRECOCE** et ADAPTEE

◆ Définition biologique

Agranulocytose médicamenteuse

DEFINITION :

◆ DEFINITION SUR LA NFS

- **agranulocytose** : absence de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le sang
neutropénie profonde: PNN <500/mm³ (giga/l)
les autres lignées sanguines sont normales le plus souvent

◆ A NE PAS CONFONDRE AVEC

- **pancytopénie**: diminution de toutes les lignées sanguines sur la NFS
- **Aplasie médullaire**: raréfaction du tissu hématopoïétique de la moelle osseuse qui n'est:
 - ni fibreuse
 - ni envahie par un processus malin
 - ni siège d'une hématopoïèse inefficace.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

◆ NEUTROPENIES TOXIQUES

- origine *centrale*: diminution de la production de granuleux par la MO
=> Hypoplasie => aplasie médullaire
- *dose dépendante*
- de survenue *progressive*
=> soit attendue: chimiothérapie
=> soit non prévisible: accident inhabituel avec un médicament
- restreinte à la lignée granuleuse et/ou peut s' étendre aux autres lignées
=> neutropénie => pancytopenie

◆ AGRANULOCYTOSES AIGUES IMMUNOALLERGIQUES

- origine *périphérique* :
mécanisme immun: AC dirigé contre le complexe médicament-protéine Mb
fixation du complément et destruction brutale de la cellule
- avec une chronologie caractéristique:
 - 1) une **dose antérieure sensibilisante**
 - prise continue de **minimum 5 jours**
 - contact antérieur parfois très ancien
 - 2) une **dose déclenchante**: réintroduction du médicament
- *dose indépendante*
- survenue *aigue brutale*
- restreinte à la lignée granuleuse

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - SIGNES CLINIQUES

- **Tableau infectieux isolé**
- **Absence** de syndrome anémique ou hémorragique de syndrome tumoral hématopoïétique

Syndrome infectieux :

d' apparition brutale quelque soit le mécanisme

- Fièvre >38° 5
- Angine ulcéro-nécrotique typique,
- point de départ clinique: urinaire, dentaire, digestif Ou

non

- Complications infectieuses à répétition
sièges multiples, à germes atypiques
- ↳ Septicémies avec frissons et tachycardie
=> mauvaise tolérance hémodynamique
=> choc septique
- ↳ **signes cliniques trompeurs car absence de PNN**
=> pas de pus, de splénomégalie
Infection urinaire sans leucocyturie

B - SIGNES BIOLOGIQUES

B 1 - NFS :

- Leucopénie par neutropénie profonde: agranulocytose < 0,5 giga/l
+/- monocytopénie
lymphocytes sont normaux ou abaissés

- Absence de cellules anormales sur les frottis (*blastés, érythromyélocytose...*)

- Isolée rarement associée:
 - ↳ **Anémie** : femme: Hg<12g/dl homme<13g/dl
normochrome normocytaire - macrocytaire
arégénérative (Reticulocytes < 20 000/mm³)
sans sg hémolyse

 - ↳ **Thrombopénie** < 150000 /mm³
sans signe de CIVD

B 2 - Myélogramme

indispensable devant toute cytopénie+++ sans cause évidente

↳ *Frottis de richesse normale ou augmentée*

- interprétation possible
- *disparition totale ou partielle de la lignée granuleuse*
- *blocage de maturation au stade de blastes ou de promyélocytes de morphologie normale (sans corps d'Auer)*

↳ *Frottis de richesse diminuée*

- hémodilution ?
- aspiration impossible : suspicion de myélofibrose
- faire BOM

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➤ _Le diagnostic facile

- leucémies aiguës ou métastases médullaires
=> éliminées par le myélogramme
- Neutropénies secondaires à des complications infectieuses virales
=> pas aussi profondes
- Neutropénies par margination des sujets africains
=> chroniques et bien tolérées

III - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

➤ interrogatoire minutieux du malade et de son entourage +++

- Identification du médicament potentiellement responsable
 - différentes ordonnances
 - ⇒ Liste non exhaustive
 - Antithyroidiens de synthèse, anti-inflammatoires, antibiotiques (pénic), antidiabétiques, anticonvulsivants, ttt cardiovasculaires*
 - ⇒ Tout nouvelle molécule est à priori suspecte
- Enquête en pharmacovigilance
- Critères d'imputabilité biologique non reproductibles
 - => Valeur +++ chronologie

IV – CONDUITE A TENIR

➤ _URGENCE THERAPEUTIQUE +++

- Hospitalisation immédiate
 - ⇒ Milieu spécialisé, précautions d'asepsie, chambre seule
sauf si attendue en post chimiothérapie et pas de signes de gravité
 - ⇒ **Risque de choc septique**
- Arrêt du médicament présumé coupable
- Antibiothérapie double à large spectre
 - ⇒ Après 3 hémocultures à une ½ h intervalle sur VVC et VVP + prélèvement sites suspects
 - ⇒ RX thorax, ECBU
 - ⇒ **β Lactamines +/- aminosides ou quinolones**
 - ⇒ Si pas d'apyrexie en 48-72h ajouter glycopeptides
- Traitement du choc
 - ⇒ remplissage, oxygène, voies veineuses de bon calibre

V - EVOLUTION

- Facteurs de croissance

- utiles si:

- Aplasie post-chimiothérapie

- Sepsis grave

- Retard de sortie d'aplasie (hors AMM)

=> **Sortie d'aplasie en 8 à 10 jours**

- Monocytose et myélémie

- Hyperleucocytose avec PNN de rebond

=> **Eviction DEFINITIVE de tout médicament
avec le même principe actif**

car risque de récidence aussi profonde et grave

Conclusion

« ce qu' il faut retenir »

- La différence entre pancytopénie et aplasie
- Urgence thérapeutique quelle que soit sa cause
- Origines médicamenteuses:
 - Les mécanismes et caractéristiques différents des agranulocytoses et des neutropénies toxiques
- Aplasies primitives:
 - La BOM est nécessaire au diagnostic
 - Les critères de gravité sur la NFS
 - < 10 000 *réticulocytes/mm³*
 - < 500 *polynucléaires neutrophiles/mm³*
 - < 20 000 *plaquettes/mm³*

DIAGNOSTIC d'une PANCYTOPENIE

