

Item 143 : Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

Date de création du document 2009-2010

Table des matières

* Introduction	1
1 Diagnostic positif.....	1
1 . 1 Diagnostic clinique.....	1
1 . 1 . 1 Circonstances de découverte.....	1
1 . 1 . 2 Le tableau infectieux.....	1
1 . 2 Diagnostic biologique.....	1
1 . 2 . 1 Hémogramme.....	1
1 . 2 . 2 Étude de la moelle osseuse.....	1
1 . 2 . 2 . 1 En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse.....	1
1 . 2 . 2 . 2 En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapique.....	1
1 . 2 . 2 . 3 En cas d'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle.....	1
2 Agranulocytose aiguë médicamenteuse : enquête étiologique.....	2
3 Évolution.....	3
3 . 1 Agranulocytose aiguë médicamenteuse.....	1
3 . 2 Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire post-chimiothérapique.....	1
3 . 3 Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle	1
4 Conduite à tenir devant une agranulocytose médicamenteuse fébrile.....	4

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leurs prise en charge.

INTRODUCTION

L'agranulocytose est la disparition des polynucléaires neutrophiles sanguins. Elle est d'ordinaire étendue aux neutropénies profondes, inférieures à $0,5 \times G/L$.

Le risque majeur est infectieux et commun à toutes les agranulocytoses, quel que soit leur mécanisme.

Il existe deux grands types d'agranulocytoses médicamenteuses : les agranulocytoses aiguës médicamenteuses, de mécanisme périphérique immuno-allergique, qui intéressent uniquement la lignée granulocytaire et qui sont devenues très minoritaires depuis l'éviction des dérivés du pyrimidon et de la phénylbutazone, et les agranulocytoses médicamenteuses s'intégrant dans le cadre d'une aplasie médullaire, qui s'accompagnent d'une atteinte des deux autres lignées myéloïdes. Ces dernières sont de très loin les plus fréquentes puisqu'elles incluent les aplasies médullaires pouvant survenir de façon prévisible au décours d'une chimiothérapie antimiotique (aplasies post-chimiothérapiques) ou accidentelles au décours d'une prise médicamenteuse.

Les agranulocytoses aiguës médicamenteuses sont dues à la toxicité sélective d'un médicament sur la lignée granulocytaire. Le mécanisme physiopathologique implique le développement d'anticorps anti-granulocytes en présence du médicament responsable lors d'une prise initiale sensibilisante. L'évolution est spontanément résolutive si le produit responsable n'est plus administré.

Les agranulocytoses survenant dans le cadre d'une aplasie médullaire répondent à un trouble central de production médullaire avec atteinte des trois lignées myéloïdes à l'origine d'une pancytopenie. Les aplasies médullaires médicamenteuses les plus fréquentes sont celles survenant dans les jours suivant l'administration d'une chimiothérapie antimiotique. La profondeur d'une aplasie post-chimiothérapique (nadir) dépend de plusieurs facteurs : l'âge, les thérapeutiques antérieures, la maladie causale, la nature et dose de la chimiothérapie elle-même.

Certaines aplasies médullaires médicamenteuses, devenues très rares, sont imprévisibles. Elles obéissent à un mécanisme idiosyncrasique et ne manifestent aucune tendance à la régression spontanée.

I DIAGNOSTIC POSITIF

I.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE

I.1.1 Circonstances de découverte

L'agranulocytose aiguë médicamenteuse constitue une pathologie de l'adulte. Il existe une prédominance féminine. Un tableau infectieux, d'installation très brutale et inopinée, est révélateur.

Dans l'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle, le tableau infectieux s'accompagnera d'un syndrome anémique et de signes hémorragiques cutanéomuqueux traduisant l'atteinte associée des lignées rouge et plaquettaire.

Une aplasie médullaire post-chimiothérapie n'a pas le caractère imprévisible des deux précédentes étiologies mais peut être dépistée par des contrôles systématiques de l'hémogramme, cette mesure étant indiquée en cas de délivrance d'une chimiothérapie intensive.

I.1.2 Le tableau infectieux

Il associe :

- **Une fièvre supérieure à 38°5.** Souvent associée à un syndrome septicémique avec frissons, tachycardie, baisse tensionnelle voire état de choc inaugural. L'absence de foyer infectieux local à la phase initiale est habituelle, le profond déficit en polynucléaires ne permettant pas la formation de pus.
- **Des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses.** Celles-ci sont en relation directe avec le déficit en polynucléaires. Creusantes, hyperalgiques, susceptibles de se surinfecter, elles prédominent au niveau de la cavité buccale mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses.

I.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

I.2.1 Hémogramme

Il existe une agranulocytose. L'examen du frottis sanguin confirme l'absence de polynucléaires neutrophiles et ne retrouve ni myélémie ni blaste. Les lignées rouge et plaquettaire sont classiquement indemnes dans l'agranulocytose aiguë médicamenteuse.

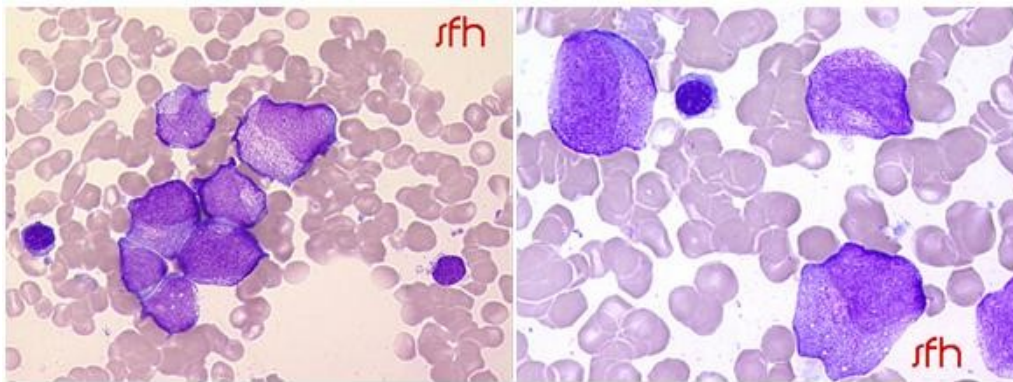
Dans le cadre d'une aplasie médullaire, il existe une anémie et une thrombopénie, définissant ainsi une pancytopénie.

I.2.2 Étude de la moelle osseuse

I.2.2.1 En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse

Le myélogramme est obligatoire pour éliminer une leucémie aiguë (surtout les leucémies aiguës à promyélocytes). Il n'y a pas d'anomalies notables au niveau des érythroblastes et des mégacaryocytes. La lignée granulocytaire neutrophile est soit réduite à quelques éléments soit caractérisée par un début de reconstitution sous l'aspect dit de « blocage de maturation » au stade du promyélocyte ou du myélocyte (voir figures 2 et 3 ci-dessous). L'étude histologique de la moelle osseuse après biopsie médullaire n'est pas justifiée.

Figure 2 et 3 : Myélogramme d'agranulocytose aiguë médicamenteuse : blocage de maturation de la lignée granuleuse.



Myélogramme d'agranulocytose aiguë médicamenteuse : blocage de maturation de la lignée granuleuse.

I.2.2.2 En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapique

En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapique, le myélogramme n'est pas nécessaire.

I.2.2.3 En cas d'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle

En cas d'aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle, le myélogramme et la biopsie médullaire sont nécessaires.

II AGRANULOCYTOSE AIGUË MÉDICAMENTEUSE : ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

- L'identification du médicament responsable repose sur l'interrogatoire du malade et de son entourage.
- De très nombreux médicaments peuvent être mis en cause : anti-inflammatoires, antibiotiques, antithyroïdiens de synthèse...
- Tout médicament nouveau est potentiellement dangereux.
- Les critères d'imputabilité sont établis par les centres de pharmacovigilance auxquels ces accidents doivent être déclarés.

Le diagnostic différentiel d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse ne se pose guère. Il s'agit en effet de l'étiologie très prédominante d'agranulocytose acquise et isolée de l'adulte. Les rares leucémies aiguës révélées par une agranulocytose sont diagnostiquées par le myélogramme. Les neutropénies pouvant être induites par un grand nombre d'infections virales ne vont pas jusqu'à l'agranulocytose. Il est exceptionnel que l'on soit confronté au problème d'une agranulocytose conséquence et non cause d'une infection bactérienne septicémique très sévère.

III ÉVOLUTION

III.1 AGRANULOCYTOSE AIGUË MÉDICAMENTEUSE

- Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté.
- À l'arrêt du médicament en cause, l'ascension du chiffre des PN au-delà de 0,5 G/L, limite suffisante pour contrôler une infection bactérienne avec l'aide de l'antibiothérapie appropriée, se produira d'ordinaire en un délai de 8 à 10 jours et la normalisation sera ensuite rapide, parfois précédée par une monocytose puis une myélémie et une polynucléose neutrophile transitoire dite "de rebond".
- L'intérêt de recourir au facteur de croissance granulocytaire G-CSF pour réduire la période d'agranulocytose est controversé. Il n'y a pas d'indication à la transfusion de concentrés leucocytaires.
- Le malade devra se voir remettre un certificat relatant l'accident intervenu et proscrivant définitivement le médicament responsable et les molécules ayant le même principe actif, à produire devant tout nouveau prescripteur.
- La mortalité par choc septique avant la correction de l'agranulocytose reste un risque mais est devenue rare depuis les progrès de la réanimation hématologique.

III.2 AGRANULOCYTOSE DANS LE CADRE D'UNE APLASIE MÉDULLAIRE POST-CHIMIOTHÉRAPIQUE

La durée de l'agranulocytose est très variable, de quelques jours à plusieurs semaines, dépendant de l'intensité de la chimiothérapie délivrée. C'est dans ce cadre que peuvent être prescrits des facteurs de croissance hématopoïétiques type G-CSF.

III.3 AGRANULOCYTOSE DANS LE CADRE D'UNE APLASIE MÉDULLAIRE MÉDICAMENTEUSE ACCIDENTELLE

En l'absence de restauration hématopoïétique spontanée, le traitement sera celui des aplasies médullaires graves.

IV CONDUITE À TENIR DEVANT UNE AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE FÉBRILE

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique hospitalisation immédiate chambre seule mesures d'asepsie appropriées
- Le problème infectieux immédiat est **bactérien**, dominé par le risque de **choc septique** en cas de développement d'une bactériémie à bacille gram négatif (BGN). En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse ou d'aplasie médullaire post-chimiothérapique de type tumeur solide ou lymphome, la restauration d'un chiffre de PN supérieur à 0,5 G/L excède rarement une dizaine de jours et le risque de survenue dans un deuxième temps d'une mycose invasive (candidose, aspergillose) est quasi inexistant.
- Après **2 ou 3 hémocultures** à une demi-heure d'intervalle, éventuellement associées à **d'autres prélèvements bactériologiques orientés** par la clinique, et à une **radiographie thoracique**, une **antibiothérapie empirique par voie veineuse** doit être instaurée. Cette procédure, indispensable, rend compte du fait que plus de 50 % des épisodes fébriles inauguraux chez les malades présentant une agranulocytose médicamenteuse resteront non documentés.
- L'antibiothérapie de première ligne doit cibler en priorité les germes les plus dangereux, c'est-à-dire les **BGN** (escherichia coli, klebsiella, pseudomonas).
- En l'absence d'obtention rapide de l'apyrexie, la positivité éventuelle de l'une des hémocultures réalisées avant l'institution de l'antibiothérapie pourra orienter une modification du traitement. La conjonction de la sortie d'agranulocytose (PN > 0,5 G/L) et d'une apyrexie stable permettra l'arrêt de l'antibiothérapie.
- Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée, un risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) va venir se surajouter au risque bactérien. Une mesure consistera en leur hébergement en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux lumineuse) dès l'installation des cytopénies afin de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure.

Prise en charge initiale et durant les premiers jours d'un malade présentant une agranulocytose médicamenteuse fébrile

- Hospitalisation immédiate dès la constatation de l'hyperthermie.
- Réalisation de 2 à 3 hémocultures à 1/2 heure d'intervalle.
- Radiographie de thorax.
- Éventuellement autres prélèvements orientés par la clinique.

- Bi-antibiothérapie empirique par voie veineuse associant bêta-lactamine active vis à vis du pseudomonas (uréidopénicilline, céphalosporine de 3ème/4ème génération, carbapénem) et aminoside.
- Recours possible à une fluoroquinolone en cas de contre-indication aux aminosides.
- Si l'apyrexie n'est pas obtenue en 48-72 heures, adjonction d'un glycopeptide et prise en compte de la positivité éventuelle d'une hémoculture.
- L'évolution et la prise en charge ultérieures dépendront de la durée de la phase d'agranulocytose (inférieure ou supérieure à 10 jours).