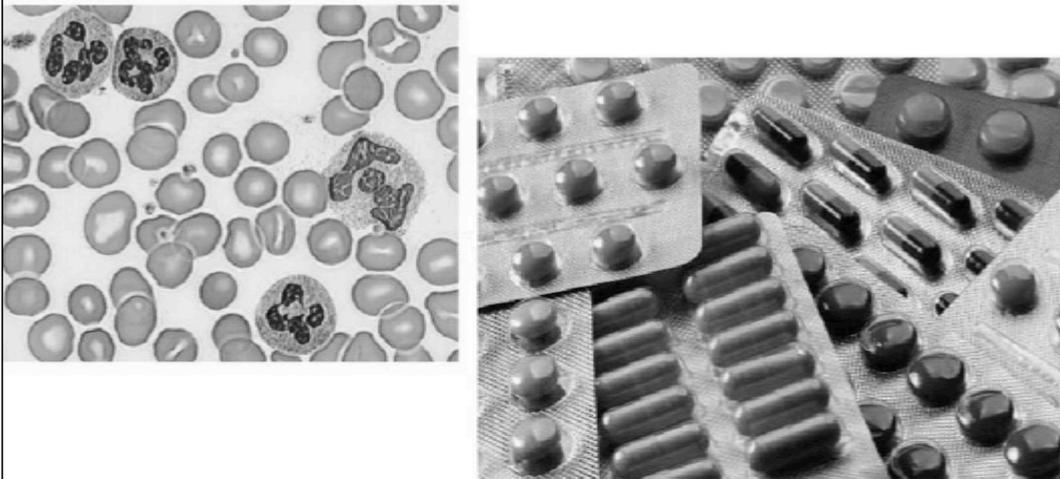


Agranulocytose iatrogène d'origine médicamenteuse

(ITEM 143)



Plan

- 1) Définition
- 2) Épidémiologie
- 3) Mécanismes des agranulocytoses médicamenteuses
- 4) Diagnostic et différentiels
- 5) Principaux médicaments à risque
- 6) Traitement
- 7) Synthèse

Plan

1) Définition

1) Définition

Le diagnostic d'agranulocytose est un diagnostic biologique basé sur l'hémogramme (NFS)

Neutropénie : $\text{PNN} < 2 \text{ G/L} (2000/\text{mm}^3)$

≠

Agranulocytose : $\text{PNN} < 0,5 \text{ G/L} (500/\text{mm}^3)$

→ déficit immunitaire très profond (URGENCE)

→ risque infectieux majeur ! (Bactéries G-)

1) Définition

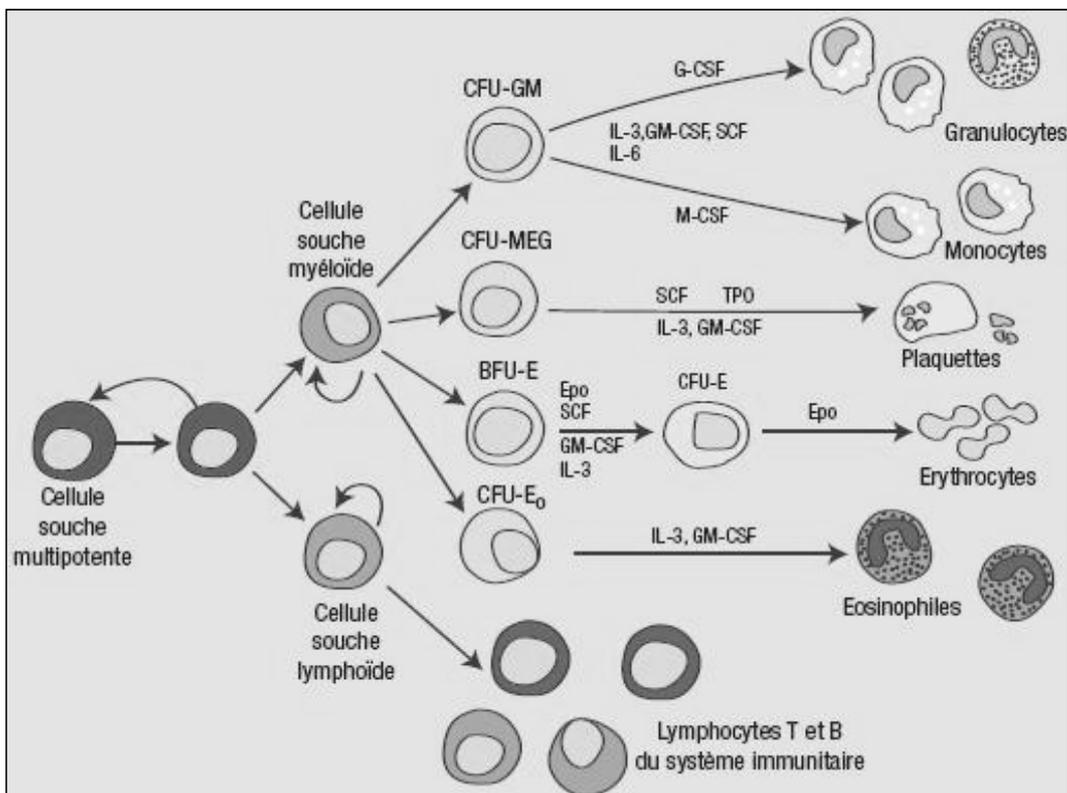
Cette agranulocytose peut être :

- **isolée** (agranulocytose vraie)
- **associée** à un déficit des autres lignées sanguines (pancytopénie à l'extrême)

Physiopathologie : 2 grandes origines

→ centrale : *défaut de production médullaire (aplasie post-radique, hémopathies, aplasie médicamenteuse, certaines MAI : PR et Felty...)*

→ périphérique : *excès de dégradation des PNN matures (MAI : PR, LEAD... ; médicaments)*



Plan

2) Épidémiologie

2) Épidémiologie

Les médicaments sont la cause la plus fréquente d'agranulocytose.

1 à 6 cas / 10⁶ pers / an

Agranulocytose médicamenteuse : 2,4% des accidents iatrogènes.

Cette incidence augmente avec l'âge et la consommation médicamenteuse.

Plan

3) Mécanismes des agranulocytoses médicamenteuses

- a) Mécanisme immuno-allergique
- b) Mécanisme toxique +/- sélectif

3)a) Mécanisme immuno-allergique :

Fréquent +++

EI type B, dose indépendant, isolé

Brutal, généralement peu durable

Séquence :

1^{er} contact sensibilisant (asymptomatique)

→ développement d'effecteurs immunitaires (humoraux+++)

Contacts ultérieurs (15j à plusieurs années)

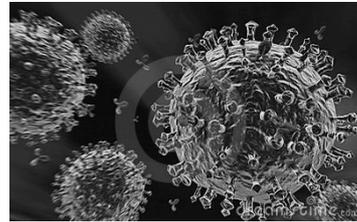
→ agranulocytose brutale : dégradation des PNN par le SI (1^{er} contact 15-30j ; qq h)

3)a) Mécanisme immuno-allergique :

Causes ?

- ❖ Médicament → réaction immunitaire (AC) + Adsorption surface PNN → PNN couverts d'AC
- ❖ Médicament → réaction immunitaire (AC) + fixation sur protéines circulantes → CI captés par PNN → PNN couvert d'AC
- ❖ Médicament → altération protéines de surface des PNN → néo-antigènes → réponse immunitaire humorale → PNN couverts d'AC
- ❖ Médicament → réaction immunitaire (AC) → réaction croisée avec PNN → PNN couvert d'auto-AC

Les **PNN couverts d'AC** sont
secondairement
détruits par le SI (C*,
opsonisation splénique...)



3)b) Mécanisme toxique +/- sélectif

Dose dépendant en général , cumulatif

Toxicité **+/- sélective** pour la lignée granuleuse

Action centrale (bloque maturation/prolifération ou dégrade
progéniteurs myéloïdes)
→ forme d'aplasie médicamenteuse

Agranulocytose plus lente à s'installer
+/- déficits d'autres lignées (pancytopénie possible si atteinte
précoce)

3)b) Mécanisme toxique +/- sélectif

Fortes variations inter-individuelles pour les doses
→ pouvoir de détoxification variable (polymorphisme)
Plus progressif(qq jours) mais plus durable (plusieurs semaines)
Souvent prévisible et donc surveillance +/- traitement prophylactique(G-CSF; GM-CSF)

La prescription de traitements potentiellement granulotoxiques impose donc une surveillance clinique et biologique stricte des patients

Plan

- 4)Diagnostic et Différentiels
 - a) Circonstances de découverte
 - b) Diagnostic des agranulocytoses
 - c) Différentiels

4)a) Circonstances de découverte

- **Clinique** :

Syndrome infectieux grave +++ :

Apprécier le retentissement (état de choc...)

Rechercher un foyer (angine ulcéronécrotique, cellulite périnéale...)

- **Biologique** :

NFS systématique

NFS en surveillance d'un traitement potentiellement myélotoxique

4)b) Diagnostic des agranulocytoses

Clinique & Biologie --> **Suspicion**

Preuve --> Efficacité de l'éviction médicamenteuse
(long : 2 à 15j)

Donc : hypothèse à évoquer en **premier lieu** !

Parfois causalité évidente

Sinon :

- diagnostic précoce : exclusion des autres causes
(Myélogramme)

- diagnostic de certitude tardif : efficacité de l'éviction médicamenteuse

Le diagnostic de certitude repose sur 4 critères :

1. **NFS** : neutropénie profonde
2. **Interrogatoire policier** : recherche de toute prise médicamenteuse régulière ou occasionnelle (*recours au centre de pharmacovigilance au moindre doute*)
3. **Myélogramme** : atteinte de la lignée granuleuse
4. **Évolution** : correction de la neutropénie en 2-15 j

4)c) Différentiels

Aplasie médullaire **post-radique** (iatrogène ou « accidentel »)

- Agranulocytose **auto-immune** (Felty, autres)
- Agranulocytose des **infections sévères**
- Hémopathies**
- Syndrome **myélodysplasique**

Plan

5) Principaux médicaments à risque

Médicaments myélotoxiques

- Anti-Cancéreux

Dose-dépendante et dose-limitante

Ex : Alkylants (Cyclophosphamide), Anthracyclines (Doxorubicine)

- Immunodépresseurs

- Cytotoxiques (azathioprine)

- Rhumatologie : Colchicine, méthotrexate

- Antiretroviraux : AZT zidovudine

Médicaments immuno-allergiques

- Antibiotiques : **Chloramphénicol**, sulfamides (sulfométhoxazole+triméthoprime BACTRIM)
- Anti-viraux : « -avir », ganciclovir IV
- Anti-fongiques : Ampho B

Médicaments immuno-allergiques (2)

- Anti-paludéens (certains)
- Médicaments cardiovasculaires :
AAP (ticlopidine, clopidogrel, aspirine) AVK,
IEC (captopril),
diurétiques (spironolactone et furosémide)...
- Anti-thyroïdiens de synthèse : carbimazole, tous...

Médicaments immuno-allergiques (3)

- **AINS** : **pyrazoles**(phénylbutazone) et autres plus rare (naproxène, ibuprophène...)
- Antalgiques : paracétamol (rare)
- Neuroleptiques : **clozapine**
- Sulfamides hypoglycémiants

Médicaments immuno-allergiques (4)

- **Anti-épileptiques** : phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine...

Plan

7) Traitement

- a) Agranulocytose
- b) Complications infectieuses

7)a) Traitement de l'agranulocytose

!!!! Urgence !!!!

Arrêt des médicaments en particulier les **suspects** !

Éventuelle substitution par autres classes pharmacologiques si vitaux.

Puis

- Éviction définitive pour réactions immuno-allergiques
- Eviction et reprise possible à posologies plus faibles pour réactions toxiques (après disparition)
- *Transfusions de granulocytes (facultatif)*
- *G-CSF (facultatif) : (Filgrastim NEUPOGEN® ; Lénograstim GRANOCYTE® ...)*
- *GM-CSF (facultatif)*

7)b) Traitement des complications infectieuses

A l'hôpital (presque toujours)

•Antibiothérapie :

→ ATB IV à large spectre avant résultats : polythérapie

+/- ATB IV ciblés après résultats (hémocultures et autres prélèvements)

→ Evolution de l'antibiothérapie en fonction du patient et de l'évolution du syndrome infectieux

7)b) Traitement des complications infectieuses (2)

Destruction foyer infectieux et porte d'entrée possible :

antisepsie locale (bain de bouche)

+/- décontamination digestive

+/- retrait cath central ...

+/- Symptomatique : antipyrétique (Paracétamol IV), remplissage, NA ...

Isolement (chambre stérile si très profond...), **surveillance ++**

+

Plan

8) Synthèse

Centre Régional de Pharmacovigilance

**Déclaration au CRPV de toute
Agranulocytose d'origine
médicamenteuse (El grave)**



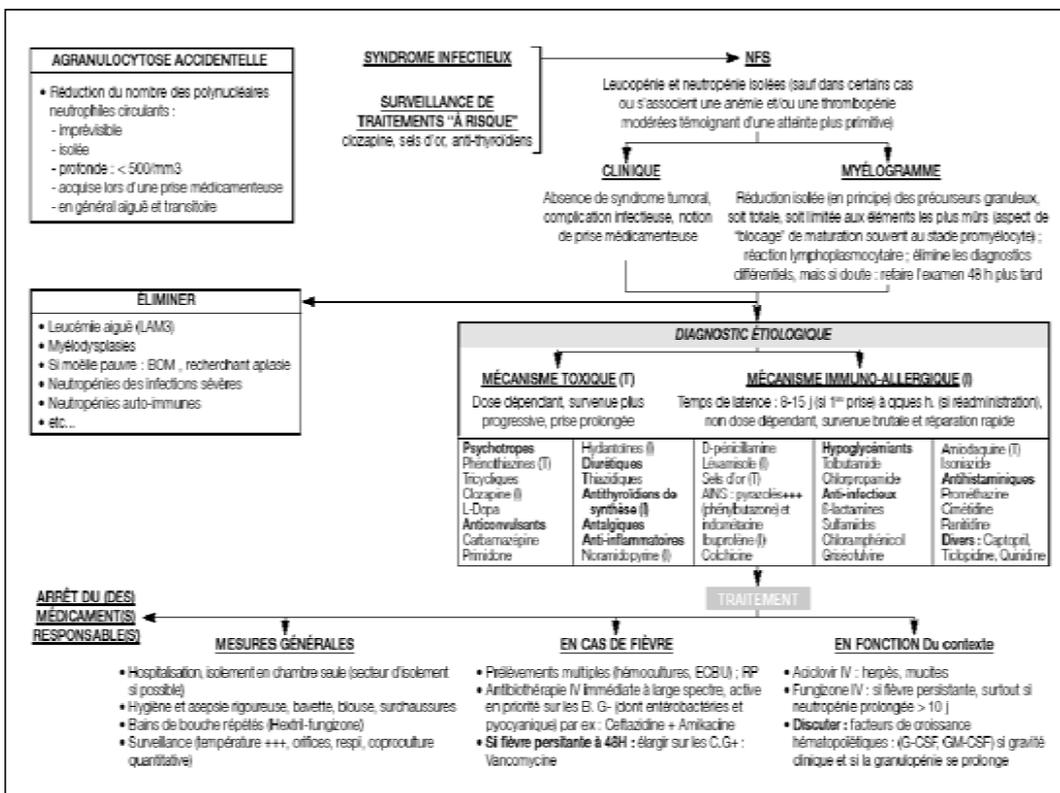
Association
Française des
Centres
Régionaux de
Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments

Faculté de Médecine - 37 allée Jules
Guesde
31000 Toulouse



Mr le Pr. Jean-Louis Montastruc
Tél : 05 61 25 51 12
Fax : 05 61 25 51 16



Bibliographie

- Physiopathologie du système immunitaire DCEM1

Pr A. Blancher

- <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/B27.pdf>

- www.medix.free.fr/fiches/.../agranulocytoses-iatrogenes.php

- <http://www.prepecn.com/hematologie/item143/>

- http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/agranulo.html

- <http://www.celgene.fr/Hematopoiese.aspx>

- Revue Prescrire