



Item293-Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse. - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Polycopié national: Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir - SFH	- Agranulocytose = PNN < 500/mm ³ - Immuno-allergique: brutale / isolée - Toxique: aplasie médullaire / associée - Imputabilité intrinsèque / extrinsèque - Foyer: BU / angine ulcéro-nécrotique - Rechercher cytopénies associées ++ - Myélogramme: toujours sauf chimio (éliminer cause II) - Bilan infectieux: ECBU / RTx / locaux - REA si agranulocytose aiguë mdtse - Ambulatoire possible si aplasie (4) - H°: tazocilline + aminoside +/- vanco - Ambulatoire: augmentin + FQ + Cs - Durée: jusqu'à fin d'agranulocytose	- Aplasie fébrile = hospitalisation - Recherche foyer infectieux - Signes de gravité (septiques) - Hémocultures +/- ablation KTC - Arrêt mdt si immuno-allergique - Isolement si hospitalisation - ABT probabiliste en urgence - Traitement de la porte d'entrée - Déclaration pharmacovigilance - NFS à 48h si traitement ambulatoire - Education du patient

Généralités

Définitions

- **Neutropénie = PNN < 1500 /mm³**
 - Discrète si PNN = 1000 - 1500/mm³
 - Modérée si PNN = 500 - 1000/mm³
 - Sévère si PNN < 500/mm³
- **Agranulocytose = PNN < 500 /mm³**
 - En théorie, agranulocytose si disparition des PNN circulants (< 100/mm³)
 - En pratique, agranulocytose si neutropénie sévère: **PNN < 500/mm³**

Physiopathologie: distinguer 2 types d'agranulocytoses médicamenteuses ++

- **Mécanisme immuno-allergique**
 - Mdt fixé sur PNN + Ac dirigés contre Mdt = activation du complément → lyse
 - → **agranulocytose** brutale / isolée / dose-indépendante / délai ↓ si réintroduction
- **Mécanisme toxique (aplasie médullaire)**
 - Toxicité directe du médicament sur les précurseurs médullaires (!! pas que PNN)
 - → **agranulocytose** progressive / avec cytopénies / dose-dépendante / même délai

Germes responsables des infections chez le neutropénique

- Bactéries Gram(+) (60%): staphylocoques / streptocoques
- !! Remarque: germe non retrouvé dans 1/4 des cas

Etiologies

Agranulocytose médicamenteuse aiguë (immuno-allergique)

- **Anti-thyroïdiens de synthèse:** carbimazole ++ (Néomercazole®) / propylthiouracile
- **Antalgiques:** amidopyridine et noramidopyrine (Viscéralgine®, Avafortan®..)
- **Anti-inflammatoires:** phénylbutazone (Butazolidine®) / aspirine
- **Anti-épileptiques:** carbamazépine ++ (Tégréto®) / phénytoïne / phénobarbital
- **Neuroleptique:** clozapine (Leponex®) ++
- **Antibiotiques:** pénicilline / sulfamides / céphalosporine

Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire (toxique)

- **Aplasia post-chimiothérapie (+++)**
 - Complication de toutes les chimiothérapies (cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers\(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie\). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.](#))
 - Aplasia médullaire attendue et prévisible (Traitement des hémopathies ++)
- **Aplasia médicamenteuse accidentelle**
 - **Antibiotiques:** sulfamides / macrolides / pyriméthamine (Malocide®)
 - **Anti-inflammatoires:** D-pénicillamine / sels d'or

Diagnostic

Examen clinique

- **Interrogatoire**
 - **Prises médicamenteuse:** interrogatoire « policier » recherchant toutes les prises
 - **Anamnèse:** résultat de la **dernière NFS ++** / notion de **frissons**
 - **Déterminer l'imputabilité du médicament** (cf [Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse \(voir item 4 et item 5\). Diagnostic et prévention.](#))
 - **imputabilité intrinsèque:** liée au patient: chronologie / sémiologie
 - **imputabilité extrinsèque:** liée à la littérature: effet connu du médicament
- **Examen physique**
 - **Diagnostic positif : tableau infectieux atypique**
 - **Fièvre** d'installation brutale / sepsis associé (tachycardie / polypnée..)
 - Ulcérations des muqueuses associées: **angine** ulcéro-nécrotique +++
 - **Retentissement: recherche des signes de gravité (A savoir !)**
 - Septiques: SRIS / sepsis sévère (**PAs** < 90mmHg) / choc (cf [Septicémie/Bactériémie/Fongémie de l'adulte et de l'enfant.](#))
 - Autres: hémodynamiques / neurologiques / respiratoires / terrain (cancer)
 - **Orientation étiologique**
 - **Rechercher un foyer infectieux (A savoir !)**
 - !! Foyer infectieux: inconstant / non retrouvé dans la majorité des cas
 - Examens: cardio (endocardite) / pneumo / ORL / cutané / neuro / **BU**
 - NPO examen du KT central (PAC): rechercher signes inflammatoires
 - **Orientation vers le mécanisme: cytopénies associées**
 - Rechercher un syndrome anémique et/ou hémorragique associé +++
 - Présents si aplasia médullaire toxique et absents si immuno-allergique

Examens complémentaires

- !! AUCUN examen ne doit retarder la prise en charge (**A savoir !**)
- **Pour diagnostic positif**
 - **Hémogramme (NFS-Plaquettes)**
 - Pose le diagnostic positif: agranulocytose = PNN < 500 /mm³
 - !! Recherche des cytopénies associées = aplasia médullaire (toxique)
 - **Ponction médullaire pour myélogramme +++**
 - **Dans le cadre d'une agranulocytose immuno-allergique**
 - Myélogramme indispensable: doit être **systématique**
 - **signes positifs:** disparition de la lignée granuleuse ou pseudo-blocage PNN au stade promyélocytes
 - **signes négatifs (++):** richesse normale (≠ aplasia) / **pas d'envahissement**
 - **Dans le cadre d'une aplasia médullaire post-chimiothérapie**
 - Agranulocytose attendue donc myélogramme **inutile**
 - Objectiverait une moelle pauvre avec atteinte globale
 - **Dans le cadre d'une aplasia médullaire accidentelle**
 - Myélogramme systématique: moelle très pauvre / atteinte globale
 - → **BOM** indispensable pour objectiver l'absence de myélofibrose +++

- Pour diagnostic étiologique
 - Pour rechercher un germe: bilan infectieux
 - Urgence: **hémocultures** sur **KT central** et en périphérie en simultané (**A savoir !**)
 - **Systématique**: radio thorax / ECBU (!! absence de leucocyturie attendue)
 - **Recommandés**: prélèvements bucco-pharyngés / coprocultures
 - Pour rechercher un médicament (rare en pratique)
 - Ac anti-PNN / anti-leucocytotoxiques / cultures de progéniteurs granuleux
- Pour évaluation du retentissement
 - Hémostase (TP-TCA) / Bilan inflammatoire (VS-CRP et EPP)
 - Bilan hépatique (TA-PAL-GGT) / Bilan rénal (créat-urée-iono)
 - Bilan pré-transfusionnel (groupe-Rh-RAI) en cas d'aplasie post-chimio

Diagnostiques différentiels: devant une neutropénie

isolée

- **Neutropénie infectieuse**: tout sepsis (par hyperconsommation) / virus (MNI / VIH)
- **Neutropénie sur hémopathie**: LAM pro-myélocytaire (M3) ++ : corps de Auer
- **Neutropénie auto-immune**: syndrome de Felty (PR: cf **Polyarthrite rhumatoïde.**) / LED / Wegener
- **Neutropénie par margination**: sujets de race noire / PNN > 500/mm³

Traitement

Prise en charge

- Dans le cadre d'une agranulocytose médicamenteuse aiguë (immuno-allergique)
 - Urgence thérapeutique vitale / **hospitalisation** systématique: REA (++) si sepsis
 - **Isolement protecteur** (hygiène stricte, masque, gants, surblouse, surchaussures)
 - !! **Arrêt** de **TOUS** les médicaments (et pas seulement celui suspecté) (**A savoir !**)
- Dans le cadre d'une aplasie fébrile post-chimiothérapie (toxique)
 - **Traitement ambulatoire ssi tous les critères sont réunis (le plus fréquent en pratique)**
 - pas de signes de gravité cliniques (frisson / AEG / intolérance digestive)
 - pas de foyer infectieux identifié (PAC ++) / terrain pas fragile
 - aplasie prévue de courte durée (< 7J): chimiothérapie de tumeur solide)
 - bonne observance / entourage présent / Cs de contrôle à +48H
 - pas d'antécédents d'infections à bactéries résistantes
 - **Si non hospitalisation (!! en pratique aux ECN: aplasie fébrile = hospitalisation)**
 - en médecine ou en REA si signe de gravité / en urgence
 - **isolement** protecteur (gants / surblouse / chambre seul)
 - !! ablation du KT central en urgence si suspicion (**A savoir !**)

Antibiothérapie (A savoir !)

- **Indications**
 - **Systématique** / en urgence / après examens bactériologiques (hémocultures) / sans attendre les résultats
 - Probabiliste / bactéricide / parentérale / double / large spectre / adaptation II
 - Durée: selon foyer infectieux si retrouvé / jusqu'à la sortie de neutropénie sinon
- **Modalités**
 - **En cas de prise en charge hospitalière (+++)**
 - bi ou tri-ABT / probabiliste / parentérale / à débiter **avant** les résultats
 - β -lactamine à large spectre: active **sur pyocyanique et autres BGN**
 - **consensus**: Tazocilline® + Amiklin® +/- vancomycine si KTC suspect
 - **En cas de fièvre persistante**
 - à **48H** ou point d'entré cutanée: ajout vancomycine contre staph Méti-R
 - à **72H** ou malgré vancomycine: ajout anti-fongique systémique (amphotéricine)
- **Remarque: en cas de prise en charge ambulatoire d'une aplasie (!! pas aux ECN)**
 - bi-thérapie / probabiliste / PO / active sur pyogènes, entéroB, anaérobies
 - **consensus**: Augmentin® 1g x3/j + ciprofloxacine (Ciflox®) 500mg x2/j

Traitement symptomatique

- Si sepsis sévère: **remplissage** par cristalloïdes 500cc/15min +/- NAd si échec (choc)
- **Antipyrétique**: paracétamol IV (en pratique: selon tolérance clinique: éviter si possible)
- **Transfusions**: en cas d'anémie ou thrombopénie associée sur aplasie médullaire
- **Selon contexte**: bains de bouches pluriquotidiens, décontamination digestive, etc
- **Facteurs de croissance granulocytaires**: G-CSF (Grancyte® ou Neupogen®)
 - Pas d'AMM mais souvent utilisés si sepsis ou agranulocytose prolongée
 - En pratique: pas en curatif mais en préventif (ex: P° II si chimiothérapie)

Traitement étiologique

- !! NPO si foyer retrouvé: **Traitement de la porte d'entrée (A savoir !)**
- !! **Remarque: en cas de PAC ou KT central présent, points importants (4)**
 - Recherche de signes inflammatoires locaux cutanés
 - Hémocultures simultanées **en périphérie et sur KTc**
 - Toujours discuter l'ablation de la chambre si doute
 - ABT anti-staph: ajout de la vancomycine à la biABT

Mesures associées

- **En cas d'agranulocytose médicamenteuse aiguë**
 - **Interdiction** A VIE du médicament incriminé
 - **Signaler l'accident**
 - Déclaration à la **pharmacovigilance** (cf [Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse \(voir item 4 et item 5\). Diagnostic et prévention.](#), **A savoir !**)
 - Courier au médecin traitant
 - **Education du patient +++**
 - **Liste** des médicaments contre-indiqués
 - Contre-indication de l'auto-médication
 - Port de carte avec nom des médicaments / du MT
 - Ordonnance de NFS: en urgence en cas d'angine
- **En cas d'aplasie médullaire post-chimiothérapie**
 - **Bains de bouches:** pour prévention de la candidose buccale
 - **En cas de prise en charge ambulatoire (!! pas aux ECN)**
 - Ordonnance: **NFS à +48h** (+/- hémocultures / ECBU / RTx)
 - Education du patient: **Cs** en urgence si la fièvre s'aggrave

Surveillance

- **Clinique:** température pluriquotidienne / constantes (FC/FR) / hémodynamique
- **Paraclinique:** NFS quotidiennes (normalisation ~ 15j) / hémocultures si frisson

Synthèse pour questions fermées

Quels sont les 2 types d'agranulocytose médicamenteuse ?

- Immuno-allergique
- Toxique

Quel est l'examen indispensable pour faire le diagnostic d'agranulocytose immuno-allergique ?

- Ponction médullaire pour myélogramme à la recherche d'une disparition de la lignée granuleuse (et surtout éliminer les autres diagnostics +++)

Quelle est l'antibiothérapie de première intention en cas d'agranulocytose fébrile ?

- Bi antibiothérapie en urgence à large spectre : Pipéracilline-Tazobactam + Aminosides (peu importe le point d'appel)