

# Physiopathologie de la lignée granuleuse

## Caractérisation des polynucléaires

Les polynucléaires encore appelés granulocytes du sang périphérique correspondent aux cellules de la lignée myéloïde granulocytaire arrivées au terme de leur différenciation.

A l'opposé des autres leucocytes du sang périphérique (lymphocytes et monocytes) la forme polylobée de leur noyau leur a valu le nom de polynucléaires.

### I- Caractérisation morphologique et fonctions des polynucléaires

L'individualisation au microscope en coloration panoptique de MGG ou de Wright reconnaît 3 catégories de polynucléaires, selon l'affinité tinctoriale de leurs granulations cytoplasmiques :

- les PN neutrophiles (PN) : granulations couleur marron
- les PN éosinophiles (PEo) : granulations couleur orange
- les PN basophiles (Pbaso) : granulations couleur bleu-noir

Ces trois catégories de cellules participent aux moyens de défense de l'organisme, avec des fonctions et des spécificités différentes :

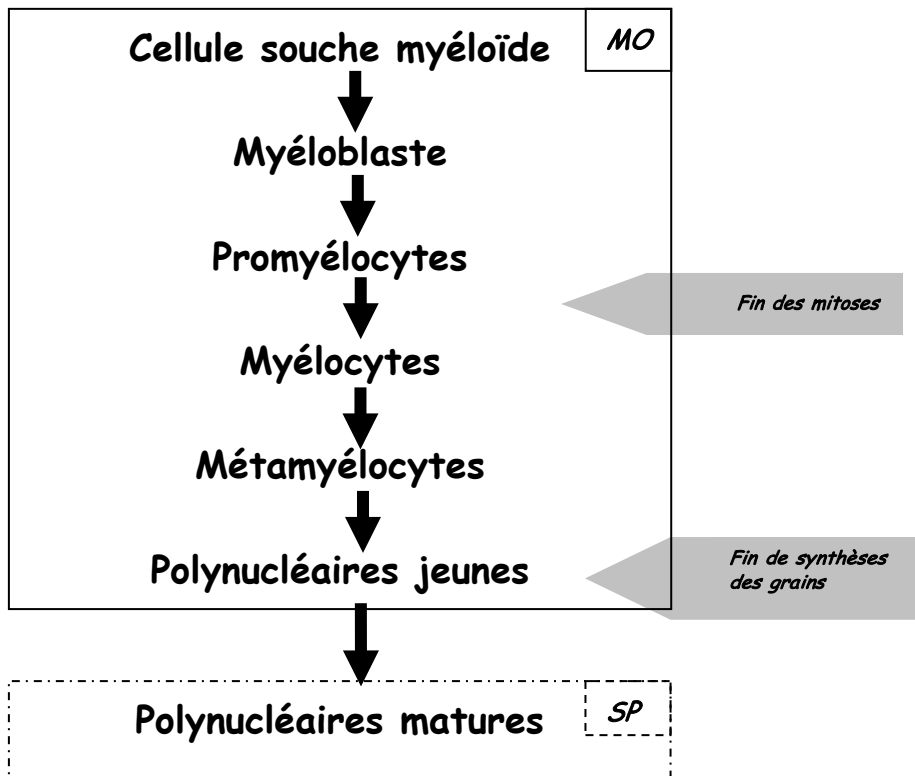
- les PN : rôle de défense antibactérienne (phagocytose)
- les Peo : rôle de défense anti-parasitaire
- les Pbaso : rôle dans les réactions inflammatoires

### II- Précurseurs de la granulopoïèse (*rappel avec le schéma 1*)

La durée totale de la granulopoïèse est de 10 jours environ.

La présence de précurseurs médullaires au niveau du sang périphérique définit une myélémie. Celle-ci peut se rencontrer en cas de besoins accrus de polynucléaires (régénération médullaire, infection importante) mais également dans des situations pathologiques (leucémie myéloïde chronique).

Schéma 1 : schéma simplifié de la granulopoïèse (MO : moelle osseuse ; SP : sang périphérique)



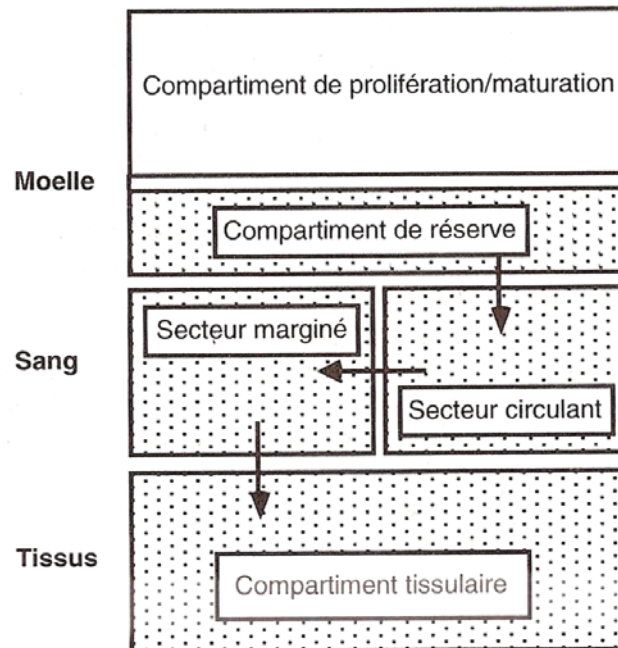
La proportion des cellules granuleuses sur le myélogramme d'un sujet sain est indiquée dans le tableau suivant :

Hémoblastes	1-2	Soit 50 à 70% des cellules médullaires
Myéloblastes	2-3	
Promyélocytes	4-8	
Myélocytes	10-15	
Métamyélocytes	15-20	
Polynucléaires	20-30	

Tableau 2 Pourcentages des cellules granuleuses sur le myélogramme [D'après *Hématologie et Transfusion - Eds Masson*]

A l'état normal, tous les éléments de la lignée restent dans la moelle (schéma 3). Le polynucléaire y reste pendant 4 à 5 jours pour achever d'y mûrir et y constituer un pool de réserve. Il passe ensuite dans le sang périphérique, où il n'y est qu'en transit puisqu'il gagne ensuite les tissus pour y assurer ses fonctions.

Schéma 3: Répartition des polynucléaires en secteurs communiquant à sens unique. [D'après *Hématologie Clinique et Biologique - Eds Arnette*]



### III- Données de l'hémogramme concernant les polynucléaires

La numération des globules blancs ou leucocytes sur l'hémogramme révèle à l'état normal entre 4 à 10 giga ( $10^9$ ) de globules blancs par litre de sang. Ces valeurs varient avec l'âge :

- Nouveau-né : 9 - 30.  $10^9/L$
- Nourrisson (1 mois à 1 an) : 9 - 17.  $10^9/L$
- enfant de 3 à 6 ans : 5 - 15.  $10^9/L$

Parmi les polynucléaires, 40 à 70% sont des PN, comme cela est illustré dans le Tableau 4

	<i>Valeur absolue (Giga/L)</i>	<i>%</i>
<b>Polynucléaires neutrophiles PN</b>	<b>2,0 - 7.5</b>	<b>40 - 70</b>
<b>Polynucléaires éosinophiles PE</b>	<b>0.04 - 0.70</b>	<b>1 - 3</b>
<b>Polynucléaires basophiles PB</b>	<b>&lt; 0.1</b>	<b>0 - 0.5</b>

Tableau 4 : répartition (en %) des polynucléaires ou granulocytes

En raison de leur importance, tant sur le plan quantitatif que sur leur implication en pathologie, la suite du cours sera consacrée aux PN.

Seront successivement abordés :

- les polynucléoses neutrophiles qui se définissent comme un taux de PN > 7.5 - 8.  $10^9/L$

- les neutropénies qui se définissent comme un taux de PN entre 0.5 et 1.5. 10<sup>9</sup>/L
- les agranulocytoses qui se définissent comme un taux de PN < 0.5. 10<sup>9</sup>/L

# Les polynucléoses neutrophiles

Une élévation du nombre de PN sur la l'hémogramme, très fréquente en pratique médicale, peut résulter de 2 situations :

- polynucléoses réactionnelles: bénignes, transitoires ou chroniques
- polynucléoses malignes :
  - affections hématologiques malignes :
    - prolifération touchant la lignée granuleuse = syndromes myéloprolifératifs
    - autres hémopathies malignes
  - affections hématologiques bénignes : régénérations médullaires

Pour distinguer ces 2 situations, il faut tenir compte :

- du contexte clinique : âge, syndrome infectieux, maladie inflammatoire, tabagisme
- des autres données biologiques : présence d'une myélémie, atteinte des autres lignées hématophoiétiques (globules rouges, plaquettes)
- ne pas oublier qu'il existe des polynucléoses neutrophiles physiologiques :
  - ✓ nouveau-né
  - ✓ exercice musculaire violent
  - ✓ grossesse (derniers mois)
  - ✓ menstruations

## A- Polynucléoses neutrophiles réactionnelles

- ✓ Cause pathologique à évoquer en premier= toute pathologie aiguë fébrile : infection bactérienne → contexte clinique évident
  - ✓ localisée : abcès, angine, appendicite, pneumopathie
  - ✓ généralisée : septicémie
- ✓ Maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse
- ✓ Nécroses tissulaires : infarctus myocardique, pancréatite
- ✓ Cancers évolués
- ✓ Tabagisme : > 15-20 cigarettes/jour (inhaleur de fumée). Disparaît en plusieurs semaines après l'arrêt de l'intoxication
- ✓ Prise médicamenteuse : corticoïdes surtout, lithium.

## B - Polynucléoses neutrophiles malignes : affections hématologiques

### B-1 - Affections hématologiques malignes

#### B-1-1- Syndromes myéloprolifératifs

- ✓ Ils correspondent à l'hyperproduction d'une ou plusieurs lignées myéloïdes faite de cellules bien différenciées. Sous ce terme sont réunis :
  - la leucémie myéloïde chronique
  - la splénomégalie myéloïde
  - la polyglobulie essentielle ou maladie de Vaquez
  - la thrombocytémie essentielle
  
- ✓ Les points communs entre ces différents syndromes sont les suivants :
  - prolifération d'une (au moins) des 3 lignées myéloïdes, sans blocage de maturation ;
  - risque de thrombose par augmentation de la viscosité sanguine ;
  - risque d'évolution vers une leucémie aiguë (le terme de transformation aiguë est utilisé)

### Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- Contexte clinique :
  - sujet jeune (20-40 ans)
  - altération de l'état général
  - pesanteur de l'hypochondre gauche révélateur d'une splénomégalie
- Données biologiques :
  - Hémogramme :
    - hyperleucocytose (30 à 300. 10<sup>9</sup>/L) constituée d'une majorité de PN
    - myélémie : myélocytes et métamyélocytes surtout
    - Eosinophilie et basophilie fréquemment associées
  - Myélogramme : hyperplasie de la lignée granuleuse (80 à 95%)
- Examens à pratiquer pour confirmer le diagnostic :
  - Caryotype médullaire: recherche de la translocation spécifique impliquant les gènes ABL (9q34) et BCR (22q11), le chrom. 22 étant appelé chromosome Philadelphie (Ph1). Cette translocation conduit à la synthèse d'une protéine qui présente une forte activité tyrosine-kinase (TK), elle-même responsable de la prolifération anarchique des cellules myéloïdes.
  - Recherche du produit de fusion de la translocation (transcrit BCR/ABL) par biologie moléculaire sur sang périphérique.
- Evolution : en 2 phases
  - Phase chronique, d'une durée moyenne de 5 ans
  - Phase d'accélération : transformation ( ou acutisation) de la maladie en leucémie aiguë le plus souvent myéloïde, parfois lymphoïde.
- Traitement :
  - Avant les années 2000, le traitement reposait sur l'association Aracytine+Interféron suivie de greffe de moelle osseuse allogénique.

- Depuis l'introduction de nouveaux traitements basés sur l'utilisation de molécules inhibitrices de la TK comme l'Imatinib (Glivec) les indications de greffe de moelle osseuse sont beaucoup actuellement beaucoup plus rares (Annexe 1).

### Splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive)

- Contexte clinique :
  - sujet  $\geq$  50 ans
  - hémopathie 2 fois plus rare que la LMC
  - splénomégalie +/- volumineuse
- Données biologiques :
  - Hémogramme :
    - hyperleucocytose dépassant rarement  $50.10^9/L$  avec polynucléose neutrophile
    - myélémie avec érythroblastémie
    - anisocytose et poikilocytose avec hématies « en larmes ».
  - Myélogramme : souvent inutile car pauvre et donc non diagnostique en raison de la myélofibrose
- Examens à pratiquer pour confirmer le diagnostic :
  - Biopsie ostéo-médullaire : myélofibrose réticulinique et collagène.
  - Recherche du remaniement BCR/ABL par biologie moléculaire sur sang périphérique si doute diagnostique avec une LMC
- Evolution et traitement:
  - Evolution lente si absence d'insuffisance médullaire (3 à 15 ans) : abstention
  - Evolution plus courte si insuffisance médullaire (1 à 3 ans) : traitement symptomatique (transfusions) car chimiothérapies inefficaces
  - Transformation aiguë dans 20 à 30% des cas.

### Polyglobulie essentielle ou Maladie de Vaquez

Ce syndrome myéloprolifératif porte de façon prédominante sur la lignée érythroblastique (Cf cours sur les polyglobulies). Néanmoins, il peut s'accompagner d'une polynucléose modérée.

### Thrombocytémie Essentielle

Ce syndrome myéloprolifératif est caractérisé par une atteinte prédominante de la lignée plaquettaire.

- Contexte clinique :
  - s'observe à tout âge (moyenne 59 ans)
  - très souvent sans expression clinique
  - splénomégalie +/- volumineuse
  - thromboses des vaisseaux de moyens et petits calibres pouvant donner des érythromélgies surtout aux membres inférieurs (augmentation de chaleur et douleur des orteils qui prennent une teinte violacée), des céphalées et des AIT
- Données biologiques :
  - Hémogramme :
    - Hyperplaquettose  $> 500.10^9/L$  avec polynucléose qui quand elle est présente reste discrète
- Examen à pratiquer pour confirmer le diagnostic :
  - Biopsie ostéo-médullaire : hyperplasie myéloïde prédominante sur la lignée mégacaryocytoplaquettaire
- Evolution : bénigne, compliquée par les risques de thrombose.
- Traitement: aspirine à faible dose en cas d'accidents ischémiques.

### **B-1-2- Autres hémopathies malignes**

Quelques autres hémopathies malignes peuvent s'accompagner d'une polynucléose neutrophile, mais cette dernière ne représente pas le signe biologique majeur :

→ la leucémie myélo-monocytaire chronique de l'adulte (LMMC) : tableau associant hyperleucocytose avec polynucléose variable, myélémie et surtout monocytose sanguine  $> à 1.10^9/L$ .

→ la maladie de Hodgkin : le contexte clinique est évocateur : sujet jeune avec adénopathie. La polynucléose est modérée et s'accompagne d'une éosinophilie.

→ les réactions leucémoïdes des nouveaux nés trisomiques 21 : la polynucléose neutrophile ne dure que quelques semaines.

### **B-2 - Affections hématologiques bénignes**

Une polynucléose neutrophile souvent associée à une myélémie peut se rencontrer dans des situations de régénération médullaire, au cours ou dans les suites:

→ d'un accès hémolytique


→ d'une hémorragie aiguë

→ d'une agranulocytose (cf page 17)

→ de la reconstitution médullaire d'une aplasie post chimiothérapie.




# Leucémie Myéloïde Chronique



## 1960

### Le chromosome Philadelphie est découvert

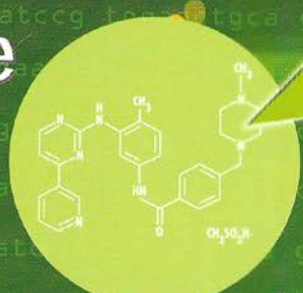
Nowell et Hungerford mettent en évidence que la prolifération myéloïde au cours de la LMC est caractérisée par un marqueur chromosomique spécifique, auquel ils donnent le nom de la ville d'origine de leur découverte. Au cours de la décennie suivante, Rowley montre que le chromosome Ph est le résultat d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22, appelée t(9 ; 22)<sup>(1)</sup>.



## 1980

### La protéine de fusion Bcr-Abl est identifiée


Les progrès de la biologie moléculaire montrent que cette translocation permet la synthèse d'une protéine de fusion Bcr-Abl résultant d'un réarrangement génique entre le gène Abl normalement présent sur le chromosome 9 et le gène Bcr localisé sur le chromosome 22. Elle est transcrite en un ARN messager qui code pour une protéine dotée d'une forte activité tyrosine kinase<sup>(2)</sup> responsable de la prolifération anarchique des cellules myéloïdes. Il est démontré que cette protéine anormale est responsable de la LMC<sup>(1)</sup>.



## 1998

### L'imatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl, est administré pour la 1<sup>ère</sup> fois chez l'homme, dans le cadre d'un essai clinique

Deux chercheurs de Novartis, Matter et Lydon, travaillant depuis plusieurs années sur l'inhibition des kinases découvrent les premiers inhibiteurs de la protéine kinase Bcr-Abl. Mais ces molécules n'étant pas assez spécifiques, ils confient la tâche d'améliorer l'un de ces composés à une équipe d'enzymologistes et de biologistes cellulaires. Après deux années de recherche, l'imatinib (STI571 pour Signal Transduction Inhibitor) est synthétisé.



## 2002

### Novartis Pharma met à votre disposition Glivec®

Cette démarche a conduit à la mise au point de Glivec®, 1<sup>er</sup> et seul inhibiteur de la tyrosine kinase commercialisé en France. Ce nouveau mécanisme d'action ouvre une nouvelle voie thérapeutique, la voie du ciblage moléculaire. Glivec® a fait l'objet d'un développement accéléré pour permettre un accès rapide des patients au traitement. Quarante-deux mois après les premières inclusions en phase I, Glivec® obtient son AMM.

(1) Mahon FX et al. Leucémie Myéloïde Chronique. Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Hématologie 13-011-B-10 1999 ; 12 p  
 (2) Lacotte-Thierry L et al. Leucémie myéloïde chronique. La Revue du Praticien 1999 ; 49 : 339-343  
 (3) Mahon FX. Les inhibiteurs de (la) transduction du signal. Hématologie 2001 ; 7 : 21-24

# Les neutropénies

## A- Mécanismes physiopathologiques :

Trois mécanismes physiopathologiques doivent être envisagés face à une neutropénie:

- neutropénie **centrale**, par défaut de production médullaire
- neutropénie **périphérique** par diminution de la durée de vie des PN circulants
- pseudo neutropénie **périphérique** par anomalie de répartition des PN

Un critère doit toujours être recherché : caractère **isolé** de la neutropénie ou atteinte concomitante des autres lignées hématopoïétiques.

## B- Circonstances de découverte

- Elles sont conditionnées par la sévérité de la neutropénie et son caractère isolé ou non :

- proche de  $0.5 \cdot 10^9/L$  : expression clinique bruyante, associant des manifestations infectieuses sévères de type infections bucco pharyngées, ORL, respiratoires, états septicémiques, cellulites, infections périnéales.
- entre 1 et  $1.5 \cdot 10^9/L$  : expression clinique modérée ou absente.

## C- Conduite à tenir face à une neutropénie

1- Interrogatoire sur :

- les traitements en cours
- une exposition professionnelle à des toxiques
- une infection virale récente
- l'existence de cas familiaux analogues

2- Examen clinique :

- recherche d'un foyer infectieux
- recherche d'une hypertrophie des organes hématopoïétiques

3- Hémogramme :

- précise le caractère isolé ou non de la neutropénie (ie atteinte des globules rouges et des plaquettes)

- précise la présence de formes anormales circulantes

#### 4- Myélogramme :

- apprécie la richesse médullaire
- évalue la lignée granuleuse : hypoplasie, agranulocytose, blocage de maturation promyélocytaire ou myélocytaire, signes de dysgranulopoïèse.
- précise l'atteinte des autres lignées hématopoïétiques.
- dépiste la présence de cellules anormales.

## D- Etiologies

### D1- Neutropénie centrale, par défaut de production médullaire

→ Neutropénie centrale isolée par défaut de granulopoïèse

- **Acquise**
  - Médicamenteuse : toxicité sélective pour les granuleux (phénothiazines)
    - immunoallergique
    - toxique
      - toute neutropénie doit évoquer en premier lieu chez l'adulte, une cause toxique ou médicamenteuse. D'où la règle, devant toute neutropénie isolée d'arrêter toute médication non indispensable.
  - Neutropénie bénigne chronique de l'enfant : découverte le plus souvent à l'âge de 8 mois par des infections mineures : otites, gingivites, infections respiratoires, gastro-entérites. Guérison spontanée vers l'âge de 4 ans, sans récurrences.
- **Héréditaire ou congénitale:**
  - Maladie de Gasser : neutropénie chronique bénigne chez les jeunes enfants survenant à l'occasion d'accidents infectieux. La neutropénie est variable selon les périodes.
  - Syndrome de Schwachman : neutropénie profonde accompagnée d'insuffisance pancréatique exocrine. Découverte habituellement pendant la première année de vie, associant des infections répétées, un retard de croissance, une ichtyose cutanée, une stéatorrhée et parfois un diabète.

→ Neutropénie centrale associée à d'autres signes d'insuffisance médullaire :

- **aplasie médullaire** :
  - insuffisance médullaire quantitative par absence de tissu myéloïde
  - atteinte des 3 lignées
  - Etiologies nombreuses :
    - irradiations ionisantes
    - médicaments toxiques: chloramphénicol, certains sulfamides, sels d'or, phénothiazines, antithyroïdiens de synthèse
    - toxique (hors médicament): benzène, organochlorés



- causes infectieuses : hépatite virale, tuberculose
  - Maladie de Fanconi : aplasie médullaire associée à un syndrome malformatif caractéristique (taches café au lait, agénésie du pouce, hypotrophie staturo-pondérale, retard psychomoteur, malformations urogénitales). Diagnostic entre 4 et 20 ans. L'analyse cytogénétique sur moelle retrouve des anomalies chromosomiques caractéristiques (cassures et remaniements) ainsi qu'une fragilité chromosomique.
  - Causes inconnue (idiopathiques), probablement d'origine immuno-allergique
- **envahissement médullaire** par des cellules tumorales
    - leucémie aiguë, myélome, lymphome, métastases
  - **syndromes myélodysplasiques**: défaut de production des cellules myéloïdes du à une mort intramédullaire des précurseurs myéloïdes. Ces maladies débutent le plus souvent sur la lignée érythrocytaire et sont donc responsables de syndromes anémiques. La neutropénie s'inscrit dans le cadre général de la pancytopénie. Sur le myélogramme, on note une richesse normale ou augmentée de la moelle avec des anomalies morphologiques des cellules myéloïdes. Présence d'anomalies chromosomiques multiples (5q-). Parmi les syndromes myélodysplasiques, on distingue :
    - L'anémie sidéroblastique acquise
    - L'anémie réfractaire avec excès de blastes

#### **D2- Neutropénie périphérique par diminution de la durée de vie des PN circulants :**

- secondaire à une destruction exagérée des PN circulants par des anticorps circulants : LED
- secondaire à une augmentation de la séquestration splénique (hypersplénisme) avec hyper destruction des PN par les macrophages spléniques. Une thrombopénie est très fréquemment associée.

#### **D3- Pseudo neutropénie périphérique par anomalie de répartition des PN**

Margination excessive des PN dans les parois vasculaires. L'augmentation du pool marginé se fait au détriment du pool circulant (qui est apprécié par l'hémogramme) et est responsable d'une fausse neutropénie. Ces PN non comptés par l'hémogramme sont cependant disponibles en cas d'infection.

# Les agranulocytoses

## A- Définition

- les agranulocytoses se définissent comme un taux de PN < 0.5. 10<sup>9</sup>/L. La limite entre neutropénies sévères et agranulocytose étant étroite, ces deux pathologies exposent aux mêmes complications infectieuses. Ce sont donc des urgences médicales.

- Parmi les agranulocytoses, il faut distinguer :

- les agranulocytoses chroniques, constitutionnelles
- les agranulocytoses acquises, le plus souvent aiguës, qui ont pour la plupart une origine médicamenteuse (Annexe 1)

## B- Agranulocytoses chroniques :

### B-1- Maladie de Kostmann :

- Agranulocytose génétique infantile qui débute dès les premiers jours de vie par des infections sévères et très souvent létales.
- maladie récessive due à une mutation du gène de l'élastase
- Traitement par G-CSF mais également possibilité de greffe de moelle osseuse allogénique.

### B-2- Agranulocytose cyclique

- Transmission dominante, due également à une (autre) mutation du gène de l'élastase
- Agranulocytose cyclique qui se reproduit tous les 21 jours.
- Traitement par le G-CSF.

## C- Agranulocytose acquises, aiguës iatrogènes

### C-1- Physiopathologie:

Deux origines sont envisageables :

→ Origine immunoallergique :

- 3 mécanismes possibles :
  - fixation du médicament (qui joue le rôle d'haptène) sur le PN. Cette fixation entraîne la formation d'anticorps (AC) et donc la lyse cellulaire.

- formation d'un complexe immun médicament+AC. L'adsorption de ce complexe sur les PN entraîne une activation du complément et donc la lyse cellulaire.
  - Induction d'auto-AC par le médicament. Ces auto-AC sont directement responsable de la lyse cellulaire
- quelque soit le mécanisme incriminé, l'origine immunoallergique doit être suspectée devant :
- un début brutal
  - la notion de sensibilisation antérieure ou de prise médicamenteuse > 8 jours
  - pas de notion de dose dépendante
- un exemple classique : prise d'antalgiques à base de noramidopyrine

→ Origine toxique :

- 1 seul mécanisme : toxicité directe du médicament sur les PN (ou leurs précurseurs médullaire
- A évoquer devant :
  - un début insidieux et progressif
  - l'absence de sensibilisation antérieure
  - prise prolongée du médicament
  - accident dose-dépendante
- un exemple classique : traitement prolongé par les phénothiazines

### C-2- Diagnostic biologique

➤ Hémogramme :

- leucopénie importante :  $< 2.10^9/L$

ou

- agranulocytose :  $< 0.5. 10^9/L$

➤ Myélogramme :

- **Indispensable** pour affirmer le diagnostic

- montre une moelle peu riche, avec 2 aspects possibles :

→ absence totale de lignée granuleuse

ou

→ début de régénération de la lignée myéloïde marquée par la présence de promyélocytes. Les promyélocytes sont proportionnellement plus nombreux que normalement et il n'y a aucune cellule plus différenciée dans la lignée. On parle d'aspect de blocage de maturation au stade promyélocytaire.

- les autres lignées sont respectées ou peu modifiées

### C-3- Manifestations cliniques :

Selon le mécanisme étiologique, les manifestations cliniques sont différentes

#### ➤ Agranulocytose immunoallergique

- Syndrome infectieux sévère : - fièvre, frissons
  - angine ulcéro-nécrotique
  - pneumopathie, cellulites
  - septicémie, état de choc
- début brutal et imprévisible : - dès réexposition au médicament
  - ou délai de 7 à 15 jours (si 1<sup>er</sup> contact)
- absence de syndrome tumoral : adénopathie, splénomégalie

#### ➤ Agranulocytose toxique

- Début insidieux, latence de plusieurs semaines
- accident surtout observé en milieu **psychiatrique** (phénothiazines)
- touche surtout les femmes et les sujets âgés
- absorption d'une dose cumulée de 10 à 20g

### C-4- Diagnostic différentiel

→ leucémie aiguë promyélocytaire : le diagnostic est fait sur les constatations du myélogramme (présence d'une dystrophie promyélocytaire, decors d'Auer en fagots intracellulaires)

→ Neutropénies extrêmes comme dans les sepsis graves où la neutropénie est due à une hyperconsommation des PN. Leur association à une myélémie permet de les distinguer des agranulocytoses aiguës.

### C-5- Conduite à tenir :

En urgence :

#### - Hospitalisation en milieu spécialisé :

- isolement du malade en chambre particulière
- précautions d'asepsie rigoureuse : masque, surblouse, surchaussures tant que le taux de PN n'est pas > à  $0.5 \cdot 10^9/L$

- Arrêt de tout médicament non indispensable et interrogatoire sur les prises médicamenteuses

- Prélèvements bactériologiques : hémoculture, prélèvements de gorge, coproculture, ECBU, etc...
- Antibiothérapie parentérale à large spectre (association  $\beta$ -lactamines+aminosides) à adapter secondairement selon les résultats de l'antibiogramme.
- Proscrire toute injection intramusculaire
- Prélèvement et congélation de sérum en phase aiguë : ce qui permettra après récupération hématologique d'identifier le médicament responsable et son mode d'action (culture des progéniteurs granuleux en présence du médicament et du sérum du patient).

#### Autres mesures

- Signalisation de l'accident médicamenteux au Centre Régional de Pharmacovigilance
- injection de facteur de croissance granuloctytaire : G-CSF qui permet de réduire la durée de la neutropénie
- surveillance par des hémogrammes répétés +/- myélogramme

#### C-6- Evolution :

- favorable en règle générale si absence de complications infectieuses.
- Récupération hématologique en 1 à 2 semaines.
- L'apparition sur l'hémogramme d'une **monocytose** sanguine associée parfois à une discrète **myélémie** précède de 48 heures la réapparition des PN

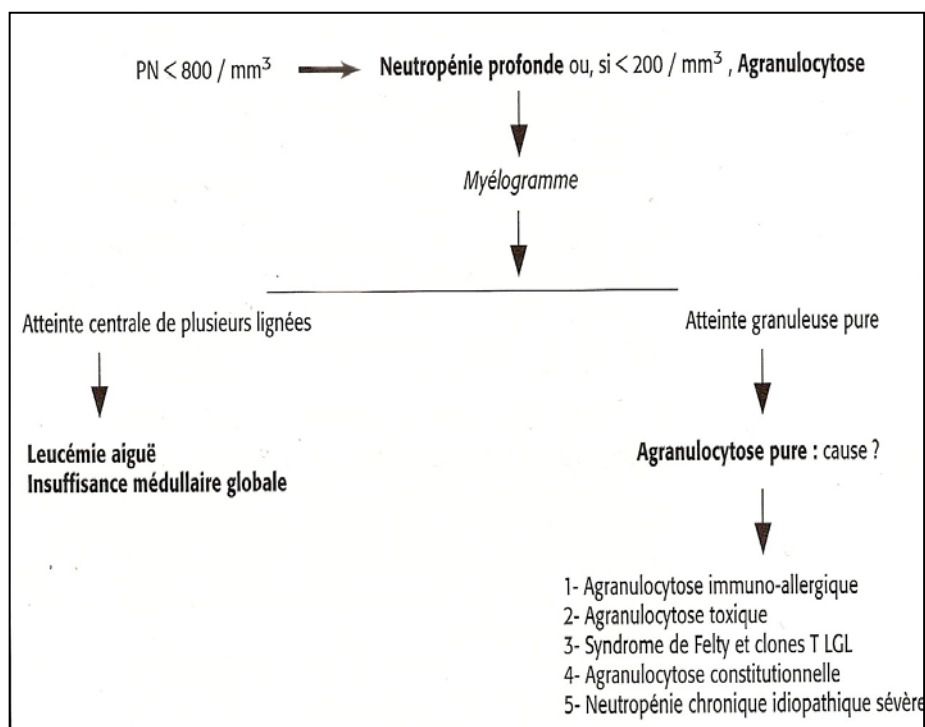


Tableau 1 : Conduite à tenir face à une agranulocytose. [D'après *Hématologie et transfusion Eds Masson*]



**Annexe 1 : Principaux médicaments pouvant être responsables d'agranulocytose.**  
*[D'après Hématologie Clinique et Biologique - Eds Arnette]*

**Antalgiques et anti-inflammatoires :**

Amidopyrine, noramidopyrine (Baralgine<sup>®</sup>, Viscéralgine forte<sup>®</sup>, Avafortan<sup>®</sup>, Optalidon<sup>®</sup>), acide acétylsalicylique, fénoprophène (Nalgésic<sup>®</sup>), kétoprofène (Profénid<sup>®</sup>), ibuprofène (Brufen<sup>®</sup>), indométhacine (Indocid<sup>®</sup>), phénylbutazone (Butazolidine<sup>®</sup>), oxyphénylbutazone (Tandéril<sup>®</sup>), sels d'or (Allochrysine<sup>®</sup>), diclofénac (Voltarène<sup>®</sup>), colchicine.

**Antibiotiques :**

- Pénicillines : pénicilline, ampicilline, amoxicilline, oxacilline, méthicilline, carbénicilline, ticarcilline.
- Céphalosporines.
- Chloramphénicol.
- Vancomycine.
- Flucytosine (Ancotil<sup>®</sup>).

**Sulfamides :**

- Hypoglycémisants.
- Antibactériens : salazosulphapyridine (Salazopyrine<sup>®</sup>), triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim<sup>®</sup>, Eusaprim<sup>®</sup>).
- Diurétiques.

**Antiviraux :**

Zidovudine (Retrovir<sup>®</sup>), ganciclovir (Cymévan<sup>®</sup>), aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>).

**Anti-acides :**

Cimétidine (Tagamet<sup>®</sup>), ranitidine (Raniplex<sup>®</sup>, Azantac<sup>®</sup>), oméprazole (Mopral<sup>®</sup>, Zoltum<sup>®</sup>).

**Antithyroïdiens de synthèse :**

Carbimazole (Néo-Mercazole<sup>®</sup>), benzylthiouracile (Basdène<sup>®</sup>).

**Anti-agrégants :**

Ticlopidine (Ticlid<sup>®</sup>).

**Médicaments cardiovasculaires :**

- Antiarythmiques : ajmaline, disopyramide (Rythmodan<sup>®</sup>), quinidine (Longacor<sup>®</sup>, Natisédine<sup>®</sup>), procaïnamide (Pronestyl<sup>®</sup>).
- Antihypertenseurs : captopril (Lopril<sup>®</sup>), diazoxide (Hyperstat<sup>®</sup>).
- $\beta$ -bloquants : propanolol (Avlocardyl<sup>®</sup>).
- Diurétiques : acétazolamide (Diamox<sup>®</sup>), hydrochlorothiazide (Modurétic<sup>®</sup>).

**Médicaments neurologiques :**

- Anticonvulsivants : phénytoïne (Dihydan<sup>®</sup>), éthosuximide (Zarontin<sup>®</sup>), carbamazépine (Tégrétoil<sup>®</sup>).
- Anxiolytiques : chlordiazépoxyde (Librium<sup>®</sup>), diazépam (Valium<sup>®</sup>), méprobamate (Equanil<sup>®</sup>).
- Imipramine (Tofranil<sup>®</sup>).
- Clozapine (Leponex<sup>®</sup>).
- Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>), lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>).

**Antipaludéens :**

Quinine, pyriméthamine (Fansidar<sup>®</sup>), amodiaquine (Flavoquine<sup>®</sup>), hydroxychloroquine (Plaquénil<sup>®</sup>).

**Autres :**

Allopurinol (Zyloric<sup>®</sup>), lévamisole (Solaskil<sup>®</sup>), pénicillamine (Trolovol<sup>®</sup>).