

Agranulocytose

Savoir investiguer en pensant aux causes rares

Valérie Rossier^a, médecin diplômée; Dr méd. Delphine Renard^b

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

^a Service de médecine interne, Département de médecine; ^b Division de pharmacologie clinique, Département des laboratoires

Rapport de cas

Anamnèse

Il s'agit d'un homme de 67 ans, pesant 90 kg. Il est connu pour une goutte traitée par allopurinol (150 mg/j) depuis plus de 20 ans, une hypertrophie de la prostate sous al-fuzosine (10 mg/j) depuis un an, et des douleurs lombaires traitées par diclofénac (75 mg par prise) occasionnellement. Il consomme de l'alcool quotidiennement.

Un mois avant son hospitalisation, il consulte son médecin traitant qui diagnostique une prostatite. Il s'agit du quatrième épisode en quatre ans, le dernier ayant été traité par sulfaméthoxazole-triméthoprimine (SMX-TMP). Une nouvelle antibiothérapie par SMX 160 mg – TMP 800 mg (1 comprimé 2×/jour) est prescrite pour trois semaines et permet une guérison de la prostatite. Trois jours après la fin de ce traitement et cinq jours avant l'hospitalisation, lors de travaux de jardinage, le patient remarque une cloque au niveau de l'index droit. Le lendemain, la cloque s'ouvre. Trois jours avant l'hospitalisation, la plaie devient purulente et le patient développe une fièvre jusqu'à 39°C, ainsi qu'un «bouton de fièvre» sur la lèvre supérieure. Le jour de l'hospitalisation, il consulte son médecin traitant. Ce dernier met en évidence une leucopénie à 1 G/l (norme 4–10 G/l), une protéine C-réactive (CRP) à 250 mg/l (norme <10 mg/l) et l'adresse immédiatement aux urgences de l'hôpital.

Statut

A l'admission, on constate la plaie susmentionnée de l'index droit, sans adénopathie satellite, et une lésion croûteuse au-dessus de la lèvre supérieure. Le patient est afebrile, normotendu à 124/75 mm Hg, normocarde à 88/min et en bon état général.

Résultats

Le laboratoire révèle une agranulocytose isolée (neutrophiles à 0,0 G/l, norme 1,8–7,5 G/l). Il n'y a pas d'insuffisance rénale (la clairance à la créatinine est de 90 ml/min selon Cockcroft-Gault [fonction rénale normale], créatinine 90 µmol/l [norme 62–106 µmol/l]). Les tests hépatiques sont perturbés avec une cytolysse

(ASAT 74 U/l [norme 14–50 U/l], ALAT 82 U/l [norme 11–60 U/l]) et une élévation de la γ -GT à 229 U/l (norme 36–108 U/l), sans insuffisance hépatique (albumine 62 g/l [norme 35–52 g/l], TP spontané 85% [norme 80–120%]). Les examens complémentaires (radiographie du thorax, échographie abdominale) ne montrent pas d'autre foyer infectieux. Par la suite, trois paires d'hémocultures et une culture d'urine et de selles reviennent négatives. Le frottis de la lèvre supérieure met en évidence un Herpèsvirus de type I. Les sérologies pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV) montrent des infections anciennes, et les sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des hépatites B (HBV) et C (HCV) sont négatives.

Diagnostic

On retient le diagnostic d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'origine cutanée dans le contexte d'une agranulocytose sur SMX-TMP.

Traitement et évolution

Une antibiothérapie à large spectre par céfépime iv (2000 mg 3×/j) et un traitement de valaciclovir po (500 mg 2×/j pour cinq jours) sont débutés. Une candidose oropharyngée, confirmée par un frottis, est traitée par une dose unique de fluconazole po (200 mg) au 3^e jour d'hospitalisation. En l'absence d'altération de l'état général et de fièvre, on n'administre pas de facteur de croissance des granulocytes. L'évolution est favorable: le patient reste afebrile et sort d'agranulocytose au 3^e jour d'hospitalisation. Au 7^e jour, la céfépime iv est relayée par de l'amoxicilline/acide clavulanique po (1000 mg 2×/j) pour une durée totale de dix jours d'antibiothérapie, et le patient rentre à domicile.

L'évolution de la formule sanguine au cours du temps est présentée dans le tableau 1.

Discussion

Ce cas est l'occasion d'illustrer la démarche diagnostique face à une agranulocytose découverte dans le contexte de deux infections potentiellement graves chez un patient précédemment immunocompétent.



Valérie Rossier

Tableau 1: Evolution de la formule sanguine au cours du temps chez le patient. J0 = jour de l'hospitalisation; SMX-TMP = sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Dates	Leucocytes [G/l] (5,0–10,0 G/l)	Neutrophiles [G/l] (1,8–7,5 G/l)	Hémoglobine [g/l] (133–177 g/l)	Plaquettes [G/l] (150–350 G/l)
J-344	5,4	non mesurés	161	148
J-28 à J-8	Traitement de SMX-TMP			
J0	1,1	0,0	145	200
J1	1,5	0,04	136	188
J2	2,5	0,4	135	196
J3	4,1	0,8	132	201
J5	7,2	3,1	142	213

Tableau 2: Estimation de l'incidence d'agranulocytose pour différents médicaments non cytotoxiques, par ordre d'incidence décroissante.

Médicament	Incidence selon Ibanez 2005 [2] en cas par million de personnes par année	Incidence selon Curtis 2014 [3] en pourcentage de patients traités
Clozapine	–	1% durant les 3 premiers mois de traitement
Métamizole	0,56	–
Bêta-lactames	0,42	–
Ticlopidine	0,39	–
Antithyroïdiens	0,25	0,31% pour le propylthiouracil
Diclofénac	0,14	–

Les chiffres présentés ici sont à prendre avec prudence. Comme il s'agit d'un effet indésirable rare, peu de données robustes existent sur l'incidence d'agranulocytose associée à telle ou telle substance. C'est pour cette raison que certains médicaments, quoique bien connus pour causer des agranulocytoses, ne figurent pas dans ce tableau.

Ce patient présente une agranulocytose isolée, ou neutropénie sévère, définie par un compte de neutrophiles inférieur à 0,5 G/l.

Les causes *non médicamenteuses* d'agranulocytose sont les maladies infectieuses (notamment virales) et hématologiques (syndrome myélodysplasique), les carences vitaminiques (vitamine B₁₂, folate), un hypersplénisme, ou encore une maladie de système (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde).

Chez ce patient, les cytologies à la recherche d'EBV, CMV, VIH, HCV et HBV sont négatives. L'échographie abdominale exclut un hypersplénisme, et le laboratoire une carence en vitamine B₁₂ et en folate, et un myélome. La résolution de l'agranulocytose en cours d'hospitalisation rend le diagnostic de syndrome myélodysplasique improbable. Le patient ne présente aucun signe ni symptôme évocateurs d'une maladie de système.

L'agranulocytose reflète le plus souvent un effet indésirable *médicamenteux*, attendu lorsqu'on administre des cytotoxiques, mais qui peut également se manifester comme réaction individuelle à des médicaments non cytotoxiques. Ce second cas de figure doit donc

être inclus dans le diagnostic différentiel, même s'il est rare (incidence annuelle estimée entre 3 et 16 cas par million d'habitants) [1]. Le délai de survenue est très variable et peut être aussi court que 48 heures après l'introduction de la substance incriminée, mais l'agranulocytose est souvent difficile à dater précisément en l'absence de contrôle régulier de la formule sanguine. Chez ce patient, une origine organique a été raisonnablement exclue et il n'y a pas eu d'administration de cytotoxiques, conduisant à soupçonner un effet indésirable d'une autre substance. Sa dernière formule sanguine remonte à une année avant l'hospitalisation, mais les symptômes qu'il présente sont aigus, faisant soupçonner une agranulocytose récente.

De nombreux médicaments non cytotoxiques ont été incriminés dans la survenue de cet effet indésirable.

Les mieux documentés sont le métamizole, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment la sulfasalazine, l'ibuprofène et le diclofénac), la clozapine, les antithyroïdiens et les antibiotiques (au premier plan les bêta-lactames). Deux autres agents fréquemment cités mais non commercialisés en Suisse sont la procaïnamide (antiarythmique de classe Ia) et la ticlopidine (antiagrégant).

S'agissant d'événements rares, en partie connus par rapport spontané, l'incidence est difficile à estimer avec précision mais est résumée dans le tableau 2 qui s'appuie sur deux revues de 2005 [2] et 2014 [3].

Le sexe féminin et l'âge avancé constituent des facteurs de risque. Les facteurs de mauvais pronostic sont un âge de plus de 65 ans, des neutrophiles inférieurs à 0,1 G/l, une infection sévère au moment du diagnostic, une insuffisance rénale ou une maladie immunologique sous-jacente. La mortalité est estimée à 10%.

Ce patient a récemment été exposé au SMX-TMP, avec un déroulement compatible (premiers symptômes apparus trois jours après la fin d'un traitement de trois semaines, évolution de l'agranulocytose rapidement et spontanément favorable après l'arrêt). Parmi les autres médicaments auxquels il a été exposé, l'allopurinol et le diclofénac peuvent engendrer des neutropénies et ont théoriquement pu contribuer au développement de cette agranulocytose, mais n'en sont très probablement pas la cause: l'allopurinol était bien toléré depuis des années sans changement récent de posologie, et seules deux prises de diclofénac sont rapportées dans les trois semaines précédant l'hospitalisation. L'implication de l'alfuzosine est très peu probable car l'agranulocytose s'amende alors que le traitement est poursuivi.

Sur le plan épidémiologique, bien que le SMX-TMP ne soit pas particulièrement connu pour causer des agranulocytoses, c'est selon certains auteurs l'antibiotique qui en provoque le plus fréquemment après les bêta-

Correspondance:
Delphine Renard
Division de pharmacologie
clinique
Département des labora-
toires, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
delphine.renard[at]chuv.ch

Tableau 3: Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable.
(En gras, réponses retenues pour notre patient)

Question	Oui	Non	Ne sait pas
Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction?	+1	0	0
L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0
Score total	6		

Les catégories de score total se définissent comme suit: Réaction: certaine >9; probable 5–8; possible 1–4; improbable 0.
Repris du portail d'information de l'Organisation mondiale de la Santé, URL <http://apps.who.int/medicinedocs/fir/d/Js6173f/7.7.html#Js6173f.7.7>
(consulté le 14.3.15).
Article original: Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239–45.

lactames [4]. L'agranulocytose est indiquée dans la notice du fabricant comme un effet indésirable très rare (fréquence <1/10 000 cas). Comme dans la majorité des agranulocytoses médicamenteuses, le mécanisme invoqué pour cet effet indésirable tient au déclenchement inapproprié d'une réaction immunitaire contre les précurseurs myélocyaires, médiée par des dérivés chimiquement réactifs capables de se lier à des composants cellulaires [5]. En définitive, l'imputabilité du SMX-TMP dans l'agranulocytose chez ce patient a été jugée probable en raison du déroulement chronologique et des données épidémiologiques, de l'évolution après l'arrêt, et de l'absence d'autre cause convaincante,

avec un score à 6/11 selon l'algorithme de Naranjo (tab. 3). L'effet indésirable a été jugé non évitable car l'indication était correcte, la prescription adaptée, le patient avait déjà été exposé à cet antibiotique sans observer de réaction, et il n'y a pas d'argument pour une intoxication ni une interaction à l'origine de l'effet indésirable. Le seul facteur de risque relevé est la consommation d'alcool quotidienne dans le sens d'une éventuelle toxicité médullaire à bas bruit, qui aurait pu favoriser l'agranulocytose.

Ce cas a fait l'objet d'une annonce de pharmacovigilance à l'Institut suisse des produits thérapeutiques, Swiss-medic.

Informed consent

La publication a été réalisée avec l'accord du patient.

Remerciements

Nous remercions Monsieur le Professeur Peter Vollenweider (Service de médecine interne, CHUV) et Monsieur le Professeur Thierry Buclin (Division de pharmacologie clinique, CHUV) pour leur relecture critique du manuscrit.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007;146(9):657–65.
- Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte J-R. Population-based drug induced agranulocytosis. Arch Intern Med. 2005;165:869–74.
- Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. Immunoematology. 2014;30(2):95–101.
- Pick AM, Nystrom KK. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit? J Pharm Pract. 2014;27(5):447–52.
- Johnston A, Utrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(2):243–57.

L'essentiel pour la pratique

Face à une agranulocytose hors chimiothérapie anticancéreuse:

- évocation systématique d'une cause médicamenteuse;
- arrêt des traitements incriminables;
- hospitalisation et antibiothérapie à large spectre en cas de sepsis ou chez les patients à haut risque d'infection;
- administration de facteur de croissance des granulocytes: selon avis du spécialiste.

Médicaments non cytotoxiques le plus souvent responsables d'agranulocytose:

- métamizole;
- autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (sulfasalazine, ibuprofène, diclofénac...);
- antibiotiques, principalement bêta-lactames;
- antithyroïdiens;
- clozapine.

