

L'agranulocytose médicamenteuse se caractérise par une diminution sévère et sélective des polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant. C'est la réaction médicamenteuse conduisant le plus souvent à une issue fatale. Les drogues les plus souvent incriminées sont le pyramidon ou la dipyrone, les sulfamidés, les antithyroïdiens, les phénothiazines, la phénylbutazone et ses dérivés.

La vitesse d'installation de la granulocytopenie varie selon le mode d'action de la drogue. Dans les agranulocytoses d'origine immunologique, une prise unique du médicament chez un sujet déjà sensibilisé peut aboutir à la disparition pratiquement totale des granulocytes dans le sang circulant en l'espace de 6 à 10 heures. A la différence de l'anémie aplastique sévère, l'agranulocytose est en principe réversible en l'espace d'une à trois semaines. Son traitement implique l'arrêt immédiat de la drogue, l'hospitalisation en milieu spécialisé, l'administration rapide d'une association d'antibiotiques bactéricides aux doses maximales, et l'isolement en chambre propre ou stérile. L'indication de transfusions de granulocytes doit être discutée.

Définition

On parle de granulocytopenie lorsque les granulocytes dans le sang périphérique sont inférieurs à $2000/\text{mm}^3$ et on parle d'agranulocytose lorsqu'il y a absence de granulocytes dans le sang périphérique ou, par extension, lorsqu'ils sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$. Plus précisément, l'agranulocytose médicamenteuse se définit par une neutropénie sévère et sélective liée à l'administration d'une drogue dont la toxicité est imprévisible. De plus, il doit être établi que cette neutropénie n'est pas liée à une thérapeutique chimiothérapique ou radiothérapique, ou à une affection systémique (lupus érythémateux systémique, leucose). Habituellement, le retour du taux des granulocytes à la normale s'observe dans les 30 jours qui suivent l'arrêt du médicament. L'agranulocytose médicamenteuse est donc en principe réversible à la différence de l'anémie aplastique sévère.

Fréquence

Celle-ci est très difficile à apprécier car le relevé des cas d'agranulocytose dépend de la collaboration du corps médical et particulièrement de celui des hôpitaux. Récemment, une étude internationale regroupant les institutions hospitalières de l'Etat d'Israël, des villes de Berlin-Est, d'Ulm, de Milan et de Barcelone, et s'adressant ainsi à une population de 17,5 millions d'habitants, a relevé entre juillet 1980 et juin 1982, 182 cas d'agranulocytose et 72 cas d'anémie aplastique. L'incidence calculée est donc de 5 cas d'agranulocytose et de 3 cas d'anémie aplastique par million d'habitants et par an (3). D'autres études indiquent un taux plus élevé d'agranulocytose médicamenteuse, pouvant aller jusqu'à 20 cas par million d'habitants et par an. Les différents auteurs s'accordent sur l'augmentation de l'incidence avec l'âge dans les deux sexes et la fréquence plus importante dans le sexe féminin, qui n'est pas seulement liée à la plus grande utilisation des médicaments chez la femme.

Physiopathologie

Les mécanismes conduisant à la granulocytopenie ou à l'agranulocytose sont au moins de trois ordres (2):

- a) réduction de la granulopoïèse, soit dans le cadre d'une action hypoplasante générale sur la moelle (ex.: chloramphénicol, thiamphénicol) ou d'une action hypoplasante spécifique sur la lignée blanche (ex.: phénothiazine, antithyroïdiens, sulfamidés);
- b) granulopoïèse inefficace. Dans ce mécanisme, le pool mitotique est habituellement accru, mais la granulopoïèse est perturbée par la destruction intramedullaire des précurseurs des granulocytes (ex.: anticonvulsivants). Comme dans le cas précédent, la résultante nette est une diminution du flux des granulocytes vers le sang périphérique;
- c) destruction périphérique. Il s'agit presque toujours d'un mécanisme immunologique, la drogue se fixant, par exemple, à la surface de la cellule où elle joue le rôle d'haptène, déterminant la production d'un anticorps et secondairement la phagocytose du globule blanc par le système réticulo-endothélial (ex.: pyramidon).

Il faut remarquer qu'il existe fréquemment une combinaison de deux de ces mécanismes chez le même malade. De plus, une même drogue peut agir chez des individus différents par des mécanismes distincts.

Agranulocytose toxique

Parfois, certains individus présentent une différence de pharmacocinétique d'un médicament, conduisant à des niveaux toxiques de la drogue ou de ses métabolites dans le micro-environnement médullaire. Plus souvent, il existe une sensibilité anormale des précurseurs myéloïdes en présence d'une concentration normale du médicament. C'est ainsi que l'on a démontré chez certains individus sensibles que la phénothiazine était capable d'inhiber l'incorporation de la thimidine tritée dans le DNA des précurseurs de la lignée granulocytaire. On a pu montrer également que la phénylbutazone, chez des individus prédisposés, inhibait la croissance des cellules souches progénitrices de la lignée granuleuse cultivées *in vitro* en milieu semi-solide (CFU-c).

Dans les agranulocytes toxiques, plusieurs semaines d'exposition continue à la drogue sont nécessaires pour aboutir à l'agranulocytose. C'est le cas des phénothiazines comme la chlorpromazine où il faut habituellement 20 à 80 jours pour que l'agranulocytose se développe après absorption d'une dose totale de 10 à 20 grammes. Après guérison, la réadmission de phénothiazine n'entraîne pas de neutropénie immédiate et un nouveau traitement prolongé est nécessaire pour la faire réapparaître.

Agranulocytose immunologique

Plusieurs mécanismes sont possibles:

1. l'haptène médicamenteux se combine à un constituant protéique de la membrane cellulaire. L'anticorps induit est dirigé contre la liaison haptène-protéine cellulaire;

2. l'haptène médicamenteux se combine à une protéine plasmatique et induit la formation d'un anticorps. L'absorption non spécifique du complexe immun sur la cellule granuleuse et l'activation du complément aboutissent à la lyse cellulaire;
3. beaucoup plus rarement, certaines drogues induiraient, par altération de la membrane cellulaire, la synthèse d'authentiques auto-anticorps anti-cellules granuleuses.

Le conflit antigène-anticorps peut provoquer non seulement une destruction périphérique des granulocytes circulants, mais aussi un blocage central de la granulopoïèse. Par exemple, le pyramidon, chez certains sujets, détermine non seulement l'apparition d'anticorps agglutinant les granulocytes circulants, mais capables également d'inhiber la croissance des cellules souches médullaires cultivées en présence de la drogue et du sérum du patient.

La vitesse d'installation de l'agranulocytose immunologique est extrêmement rapide lorsqu'elle survient chez un sujet déjà sensibilisé. Une seule dose du médicament peut alors aboutir à la disparition totale des neutrophiles dans le sang circulant après 6 à 10 heures. S'il s'agit d'une première exposition, l'agranulocytose survient habituellement 7 à 10 jours après le début de l'installation du traitement.

L'apparition brutale, chez un malade, d'un malaise généralisé, accompagné de fièvre, de frissons, de transpirations, d'arthralgies, de myalgies, doit toujours faire penser à une agranulocytose immunologique. Les symptômes sont liés à la destruction rapide des granulocytes et sont souvent oubliés. Après cela, survient une période libre de symptômes, pendant laquelle le taux de granulocytes continue de chuter. Enfin, la troisième étape est souvent fatale, avec réapparition de la température, développement d'un état septique, accompagnée d'angine nécrotique, de pneumonie, d'ulcérations des muqueuses, etc. D'une façon générale, on peut dire que toute infection prenant une gravité disproportionnée par rapport à l'état antérieur du sujet nécessite en urgence un examen de sang complet. En effet, chez le sujet en état de déplétion granulocytaire, le choc toxi-infectieux peut s'installer de façon extrêmement brutale et aboutir à l'exitus en l'espace de quelques heures. La relation entre le risque infectieux et le taux absolu de granulocytes est simple. On estime que le risque infectieux augmente à partir du moment où le nombre de polynucléaires neutrophiles devient inférieur à $1000/\text{mm}^3$. Il est considérablement majoré lorsque le taux des neutrophiles descend en dessous de $500/\text{mm}^3$ et est infini (tous les patients s'infectent en l'espace de quelques jours) lorsque leur taux devient inférieur à $100/\text{mm}^3$.

Médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose

Le tableau 1 donne une liste non exhaustive de ces médicaments. Ils appartiennent à 5 familles principales où l'on retrouve les analgésiques contenant du pyramidon ou de la dipyrone, les phénothiazines et antidépresseurs tricycliques ou apparentés, les antithyroidiens, les sulfamidés (antibactériens, antidiabétiques, diurétiques), la phénylbutazone et ses dérivés (1, 2, 4, 6). L'incidence de l'agranulocytose serait de 1% pour le pyramidon et la dipyrone, 0,08% pour les phénothiazines, 1,7% pour les antithyroidiens, 0,5% pour les sulfamidés antibactériens, 0,6% pour la phénylbutazone. Certains médicaments, moins utilisés que les précédents, peuvent produire plus régulièrement des accidents, comme par exemple le lévamisole, pour lequel l'incidence de l'agranulocytose est estimée à 2,5% (5).

Tableau 1. Médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose¹

1. Analgésiques

Aminophénazole (DCI)

CH: Butacyclon
 Broncholin
 Meliobal «Geigy»
 Spasmus

F: -

Noramidopyrine méthansulfonate sodium (DCI)

CH: Lagalgin
 Minalgin
 Novalgin
 Sulfonovin
 composés
 Algopriv
 Arantil
 Baralgin
 Buscopan compositum
 Febracyl
 Nicaphlogyl
 Nova-Lyseen

F: Noramidopyrine
 Novalgine
 Pyrétane
 composés
 Algisédal
 Algo-Buscopan
 Avafortan
 Baralgne
 Cephaline—Pyrazole
 Optalidon
 Salgydal
 Sédarène
 Viscéralgine forte

B: Novalgine
 Antalgic Marsan
 Dolo-Adamon
 Dolo-Buscopan
 Dol-Stop
 Simil
 Treteron
 Viscéralgine
 composés
 Antigrippe-C-Quinine
 Arantil
 Baralgin
 Buscopan compositum
 Cantacin
 Cytobutazone

Phénacetine

CH: A.P.C. Rivo
 Contradol
 Dolviran



¹ Nous remercions le Dr M. Regnotto, Documentation Galenica S.A. Berne, qui a eu l'obligeance d'établir ces listes de produits vendus en France et en Suisse, d'après la classification des produits vendus en Belgique.

Tableau 1. Médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose (suite)

Hémagène « Tailleur »	- Thioridazine (DCI)	Melleril (B, CH, F)
Larodon	- Prochlorpérazine (DCI)	Melleretten (B, CH)
Melaforte	- Pérazine (DC)	Stemetil (CH, B)
Rapid		Tementil (F)
Reformin		Taxilan (B)
Treupin		
F: Ascéine	<i>3. Antidépresseurs tricycliques</i>	
Asphogan	- Imipramine (DCI)	Tofranil (B, CH, F)
Céquinyl fort	- Amitriptyline (DCI)	Elavil (F)
Compralgy		Laroxyl (F, CH)
Flexalgit		Redomex (B)
Hémagène Tailleur		Saroten (CH)
Névrail vit. B1-B6		Tryptizol (B, CH)
Polypirine		<i>composé</i>
Suppo-compralgy		Limbitrol (B, CH, F)
<i>Paracétamol</i>	- Désipramine (DCI)	Perfofran (B, CH, F)
CH: Acetalgin	<i>4. Anti-inflammatoires</i>	
Benuron	- Phénylbutazone et dérivés	Butazolidine (B, CH, F)
Dolprone		Carudol (B, CH, F)
Efferalgan		Phénylbutazone « Geigy »
Panadol		(F)
Uernol		Phénylbutazone « Midy »
Tylenol		(F)
F: Aféradol Oberlin		Mégazone (F)
Doliprane		<i>composés</i>
Efferalgan pédiatrique		Irgapyrine (B, CH)
Gynospasmine Sarein		Tomanol (B, CH)
Paracétamol Lucien		Monazone (B)
Rétralgan	- Oxyphenbutazone (DCI)	Tandéril (B, CH, F)
Tylénol		<i>composé</i>
Actifed		Kymalzone (F)
Algotropyl prométhazine	- Indométacine (DCI)	Algiflam (F)
Arhumyl		Chrono-Indocid 75 (F)
Calgluquine		Indocid (B, CH, F)
Céfalone Hauth		<i>composé</i>
Di-antalvic		Ralur (CH)
Efferalgan	- Pénicillamine (DCI)	Cuprimin (CH)
Fébrectol Fébrectol tétracycline		Distamin (CH)
Hexapneumine		Kélatin (B)
Humex gélules		Mercaptyl (CH)
Lamaline		Trolovol (F)
Latépyrine Latépyrine quinine	- Sels d'or	Allochrysine (B, CH, F)
Novacétol		Aurosulfide (B)
Panasorb	<i>5. Sulfamidés</i>	
Propofan	a) Triméthoprime (DCI) + Sulfaméthoxazole (DCI) =	
Rectoplexil	co-trimoxazole (BAN)	Baktécod (F)
Rhinofébral vit. C		Bactrim (B, F)
Rinurel		Eusaprim (B, F)
Rinutan		CH:
Salgydal		Bactrim
Salipran (ester d'aspirine)		Eusaprim
Sédarène supp.		Sulfotrim
Supadol		TMSTAD
Tplexil		Lagatrim
Trophirès composé	- Salazosulfapyridine (DCI)	Nopil
Véganine		Salazopyrin (CH)
<i>2. Phénothiazines</i>		Salazopyrine (B, F)
- Chlorpromazine (DCI)	Largactil (CH, B, F)	→
- Promazine (DCI)	Prazine (B, CH)	

Tableau I. Médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose (suite)

b) Hypoglycémiants		- Méphénytoine (DCI) (= méthylphénylethylhydantoïne)
- Tolbutamide (DCI)	Dolipol (F) Artosin (B, CH) Diasulfon (CH) Rastinon (B, CH)	Mesantoin (CH)
- Carbutamide (DCI)	Diabutan (CH) Dibefanil (CH) Glucofren (CH) Nadisan (CH, B) Glucidoral (F)	
- Chlorpropamide (DCI)	Diabinèse (B, F, CH) <i>composés</i> Diabiformin (CH) Diabiphage (F)	
c) Diurétiques		
- Chlorothiazide (DCI)	Chlotride (B) Diurilix (F) CH: - <i>composé</i> Diupreskal (F)	
- Chlortalidone (DCI)	Hygroton (CH, B, F) Hygroton-quant (F) <i>composés</i> Hygroton Réserpine (B, F) Hygroton Reserpin (CH) Hygroton-K (CH) Trasitensine (F) Combipressan (B) Logroton Retard (CH) Tenoretic (CH) Trasitensin (CH)	
- Acétazolamide (DCI)	Diamox (B, CH, F) Diafiltran crème (F)	
6. Antithyroïdiens		
- Propylthiouracile (DCI)	F: - Propylthiouracile (B) Propyl-Thiouracil (CH)	- Anti H2 (= cimétidine (DCI))
- Thiamazol (DCI) (= methimazole (BAN))	Strumazol (CH) Tapazole (CH) Thiamazol (CH)	9. Antibiotiques
- Carbimazol (DCI)		- Chloramphénicol (DCI)
7. Anticonvulsivants		- Triméthoprime + sulfaméthoxazole
a) - Phénytoine (DCI) (= diphénylethylhydantoïne)	Di-Hydan (B, F) Diphantoine (B) Epanutin (B, CH) Antisacer (CH) Phenhydan (CH) Phenytoin Gerot (CH) Tacosal (CH) <i>composés</i> Epicrisine (B) Mathoine (B) Trinuride - H (B, CH, F) Véthoïne (B)	- Nitrofurantoïne (DCI)
		- Métronidazole (DCI)
		- Céphalosporines
		→

Tableau 1. Médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose (suite)

10. Antimalariques		
- Quinine	<i>composés</i> en B 20 en F 30 en CH 23	
- Hydroxychloroquine (DCI)	Plaquénil (B, F, CH)	
- Pyriméthamine (DCI)	Daraprim (B, CH) <i>composé</i> Fansidar (F, CH)	
- Chloroquine (DCI)	Nivaquine (B, F, CH) Resochin (CH) <i>composés</i> Collagène (CH, F) Diapax (F)	
11. Anti-arythmiques		
- Ajmaline (DC)	Cardiorythmine (B, CH) Gilyurytmal (CH, B)	
- Aprindine (DCI)	Fiboran (B, F)	
- Quinidine (DC)	Amodiaquine (B) Cardioquine (B, F) Hydroquinidine (B, F) Kinidine Durettes (B) Kinidine Duriles (CH) Quinicardine (B, CH) Longacor (B) Kinichron (CH) Quinidurule (F) <i>composés</i> Natisédine (B, F, CH) Sedoquin (B) Quinisédine (F) Céquinal (F) Quinimax (F)	
- Propranolol (DCI)	Inderal (B, CH) Avlocardyl (F) Bétaryl (F) Bedranol (CH) Dociton (CH)	
		<i>composés</i> Aldonorm (CH) Inderetic (B, CH) Procamide (B, CH) Pronestyl (B, F, CH) Procainamid Duriles (CH)
		12. Divers
		- Procainamide (DCI)
		- Lévamisole (DCI)
		- Acide étacryniq (DCI)
		- Bumétanide
		- Diazoxide (DCI)
		- Phenindione (DCI)
		- Metyldopa (alpha) (DCI)
		- Triamtérène (DCI)
		- Diurétiques mercuriels
		- Ticlopidine
		Ergamizol (B) Solaskil (F) Edecrin (B, CH, F) Burinex (B, CH) Lixil Leo (F) Hyperstat (B, F, CH) Proglicem (F, CH) Pindione (B, CH, F) Aldomet (B, CH, F) Presinol (B) Equibar (F) Dopamet (CH) Sembrina (CH) <i>composés</i> Hydromet (B, CH, F) Aldoretic (CH) Dytac (B) Tériam (F) Dyrenium (CH) <i>composés</i> Cyclotériam (F) Ditériam (F) Prestole (F) Diuricomplex (CH) Dyrenium Compositum (CH) Dyta-Urèse (B) Dytenzide (B) Ticlid (B, F)

Diagnostic

Il est facile de reconnaître une agranulocytose aiguë à condition de demander un hémogramme devant tout épisode infectieux sévère. Celui-ci est caractéristique, révélant la quasi absence des polynucléaires neutrophiles, alors que le chiffre de l'hémoglobine et des plaquettes est normal. La ponction de moelle confirme le caractère isolé de l'atteinte de la lignée granuleuse et son importance. Elle permet d'autre part d'éliminer d'autres causes de cytopénie, comme par exemple un envahissement médullaire. Il est souvent difficile de préciser le médicament responsable en raison de l'administration simultanée de plusieurs drogues suspectes. La recherche d'anticorps antigranulocytes par leur propriété agglutinante, cytotoxique ou opsonisante, la culture de CFU-c en présence de la drogue et éventuellement du sérum du malade, les techniques d'autohistoradiographie des précurseurs granuleux ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires. Néanmoins, il peut être utile de prélever et de congeler du sérum lors de l'épisode aigu en vue d'analyses ultérieures.

Traitements

- Par certains de ses aspects, le traitement des agranulocytoses s'inspire directement de la réanimation hématologique utilisée dans le traitement des leucémies aigües.
1. Un traitement efficace implique d'abord un diagnostic aussi précoce que possible. En effet, plus le laps de temps est court entre le début de l'affection et le diagnostic, plus les chances de survie du patient sont importantes.
 2. L'arrêt immédiat de tout médicament non strictement indispensable s'impose, sous peine de maintenir le malade en état de déplétion granulocytaire et de majorer encore les problèmes infectieux.
 3. Les mesures de protection contre les agents infectieux sont utiles. Elles consistent à isoler le malade dans une chambre propre ou «stérile» et à décontaminer le tube digestif par des antibiotiques non résorbables administrés *per os*.
 4. Des antibiotiques bactéricides doivent être administrés immédiatement, en association et aux doses maximales, sans attendre les résultats des hémocultures. L'antibiothérapie

de 1^{re} intention comprend habituellement l'association d'un aminoglycoside (ex.: gentamycine, tobramycine, amikacine) et d'une pénicilline à large spectre (ex.: ticarcilline ou pipéracilline). Cette antibiothérapie pourra éventuellement être secondairement modifiée en fonction de l'isolement et de l'antibiogramme du germe responsable.

5. L'administration des corticoïdes se discute suivant les circonstances dans les agranulocytoses immunologiques. Ils ne sont jamais indiqués dans les agranulocytoses d'origine centrale. Par contre, il est impératif de les donner à fortes doses dans le choc septique.
6. La transfusion de granulocytes frais d'un donneur hémocompatible doit être envisagée dans les agranulocytoses centrales qui n'évoluent pas favorablement et où l'on prévoit que la période de récupération peut être longue. L'indication des transfusions des granulocytes est encore controversée dans les agranulocytoses immunologiques.
7. La transplantation médullaire n'est évidemment envisagée que dans certains cas où l'agranulocytose entre en fait dans le cadre d'une aplasie centrale irréversible (anémie aplastique).

Conclusions

L'agranulocytose est la réaction médicamenteuse conduisant le plus souvent à une issue fatale. Jusque récemment, le taux de mortalité se situait entre 30 et 40%. Le traitement implique l'arrêt immédiat de la drogue, l'hospitalisation en milieu spécialisé, l'administration rapide d'une association d'antibiotiques bactéricides aux doses maximales, l'isolement en chambre propre ou stérile, et la décontamination du tube

digestif. Dans ces conditions, le taux de mortalité deviendrait inférieur à 10% (6).

Bibliographie

1. Arneborn P. and Palmblad J.: Drug induced neutropenia in the Stockholm region. *Acta Med. Scand.* 206, 241-243, 1979.
2. Finch S. C.: Neutropenia. In: *Hematology*. 3rd Edition, Williams W. J., Beutler E., Erslev A. J., Lichtman M. A. Editors, Mc Graw-Hill Book Company, p. 773-793, 1983.
3. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia (Report). *European Journal of Clinical Pharmacology* 24, 833-836, 1983.
4. Sgro C., Escoussé A., Dumas M., Guy H., Larcher F., Satonet C. et Giraud C.: Atteintes de la lignée blanche d'origine médicamenteuse. Leuconeutropénies et agranulocytoses (leuconeutropénies extrêmes) d'origine médicamenteuse. Etude multicentrique faite par l'Association des centres français de pharmacovigilance. *Thérapie* 37, 363-370, 1982.
5. Thompson J. S., Herbick J. M., Klassen L. W., Severson C. D., Overlin V. L., Blaschke J. W., Silverman M. A. and Vogel C. L.: Studies on Levamisole-Induced Agranulocytosis. *Blood* 56, 388-396, 1980.
6. Young G. A. R. and Vincent P. C.: Drug-induced Agranulocytosis. *Clinics in Haematology* 9, 483-504, 1980.

Adresse de l'auteur: Pr G. Fillet, Département de clinique et de pathologie médicales, Université de Liège, Hôpital de Bavière, bd de la Constitution 66, 4020 Liège, Belgique.