



## Les neutropénies et les agranulocytoses (Item n° 143)

### NEUTROPENIES

#### Introduction :

Le diagnostic de neutropénie est porté devant un chiffre de polynucléaires neutrophiles (PN) inférieur à  $1700/\text{mm}^3$ . Tenant compte des variations mineures possibles, les neutropénies pathologiques sont habituellement en dessous de  $1500/\text{mm}^3$ . La notion de neutropénie relative (« inversion de la formule ») désignant la diminution du pourcentage de PN, doit être bannie. Seul le chiffre absolu permet d'affirmer une neutropénie.

L'agranulocytose est la disparition des PN du sang. Hormis l'agranulocytose induite par certaines chimiothérapies (toutes les chimiothérapies n'induisent pas des neutropénies sévères), cette circonstance est devenue rare. En particulier, l'agranulocytose médicamenteuse a virtuellement disparu avec le retrait des médicaments qui en étaient la cause. L'intitulé de l'item 143 de l'ENC est donc désuet.

Le thème des neutropénies reste toutefois une problématique importante car cette anomalie est fréquemment observée et potentiellement grave du fait du risque infectieux. La signification d'une neutropénie reste toutefois d'inégale importance : car elle s'intègre dans 3 cadres très différents pouvant chacun évoluer dans le contexte soit de la médecine générale, soit de la médecine hospitalière :

1. Les neutropénies modérées (comprise entre 1700 et 1000), le plus souvent stable, asymptomatique, de nature bénigne, où la difficulté sera surtout de rassurer le patient et de limiter des enquêtes diagnostiques excessives ou des surveillances inutiles.
2. Les neutropénies sévères ( $<500 \text{ PNN}/\text{mm}^3$ ), pour l'essentiel dominée par les neutropénies induites par les traitements anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, agents biologiques). Ces neutropénies peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez des malades potentiellement rendus vulnérables par leur isolement (domicile) et les co-morbidités.
3. Les neutropénies d'accompagnement, associées à d'autres symptômes (fièvre, sueurs, perte de poids, arthralgies, syndrome sec, signes cutanés, etc..) en rapport avec une maladie infectieuse, une maladie auto-immune ou une pathologie tumorale.

#### Démarche générale :

La démarche est basée sur la réponse à 3 questions :

La neutropénie est-elle isolée ? En effet, comme souvent en hématologie, la démarche est conditionnée par le caractère sélectif ou non de la cytopénie : neutropénie isolée ou pancytopenie (neutropénie + thrombopénie, neutropénie + anémie, ou neutropénie + thrombopénie + anémie). Une neutropénie isolée est rarement d'origine centrale; une pancytopenie est rarement d'origine périphérique et évoque en premier lieu une insuffisance médullaire, et donc une hémopathie maligne (aplasie, leucémie, myélodysplasie, myélofibrose).



La neutropénie est-elle sévère (<500) ou pas ? Ce paramètre conditionne le risque infectieux quelque soit la cause sous-jacente et donc le degré de réactivité.

La neutropénie est-elle associée à un syndrome infectieux ou non ? Ce paramètre conditionne l'urgence, parfois vitale, surtout si le contexte laisse prévoir une durabilité de la neutropénie (ex : chimiothérapie récente) ou l'association à une thrombopénie (le risque hémorragique est aggravé par l'infection).

## **Etiologie des neutropénies :**

### **Neutropénie bénigne dite neutropénie de margination :**

Neutropénie bénigne par excellence, jamais symptomatique, la neutropénie de margination, est la plus fréquente des neutropénies rencontrée en MG. Elle est découverte fortuitement sur un hémogramme. Le taux de neutrophiles oscille entre 1200 et 1700. L'évolution se caractérise par une oscillation des PNN entre 11200 et des valeurs normales, souvent variable entre deux mesures, le taux pouvant varier en fonction de l'horaire de prélèvement (normal le matin et bas le soir). Le malade ne présente aucun signe (pas d'aphtose buccale) et encore moins d'infection. Son mécanisme est lié à une anomalie de la répartition des PNN (pool marginé versus pool circulant) influencé par le stress et la cortisolémie. Le diagnostic repose sur la négativité du bilan d'une neutropénie secondaire (voir plus bas), le caractère chronique, l'absence de complication et éventuellement un test diagnostique dit teste de démargination (le taux de PNN augmente après injection d'adrénaline). La difficulté est de rassurer le patient.

### **Neutropénie d'origine infectieuse :**

virus : hépatite, rougeole, grippe, VIH, CMV, mononucléose infectieuse : ces neutropénies sont contemporaines de la phase aiguë et parfois associées à des hyperlymphocytoses modérées constituées de cellules dites hyperbasophiles (CHB) constituant dès lors un syndrome mononuléosique. L'enquête virologique fait donc partie du bilan d'une neutropénie aiguë ou même chronique.

Bactéries : typhoïde et brucellose, bacillose, listeria, rarement sepsis sévère (effet paradoxal observé en réanimation). Bien évidemment, la neutropénie constitue ici un signe d'accompagnement dans un tableau par ailleurs bruyant. La neutropénie peut constituer un signe d'orientation.

Parasitose : leishmaniose viscérale : le myélogramme permet parfois d'identifier le parasite.

### **Neutropénie des maladies auto-immunes :**

Maladie de Gougerot : une cause fréquente de neutropénie chronique; on évoque ce diagnostic sur la notion de syndrome sec (sécheresse de la bouche, sensation de soif permanente, picotements des yeux) et la présence d'anti-ENA. Parce que les symptômes sont souvent discrets, la neutropénie peut révéler une maladie de Gougerot.



Polyarthrite rhumatoïde : en phase active, parfois associé à une splénomégalie (syndrome de Felty). Cette neutropénie peut s'accompagner d'infection. Elle est parfois aggravée par les médicaments cytopéniants utilisés dans cette maladie dont le méthotrexate. Dans ce contexte, la neutropénie est un signe d'accompagnement et ne constitue pas le signe inaugural.

Lupus : cette maladie peut s'accompagner de nombreuses cytopénies, y compris la neutropénie. Le mécanisme en est souvent plurifactoriel (auto AC anti PNN, insuffisance médullaire). Là encore, la neutropénie peut être aggravée par certains médicaments utilisés dans ces circonstances (immunosuppresseurs). La recherche des ACAN et le test de Farr font donc partie du bilan d'une neutropénie chronique.

### **Neutropénie des hypersplénismes :**

Toute cause d'hypersplénisme peut induire une neutropénie : cirrhose, grosse rate tumorale (ex : lymphome), etc .. La neutropénie peut être profonde (<1000) mais la fréquence des infections bien davantage en rapport avec la pathologie sous-jacente. Les cytopénies de l'HS ne constitue pas en soi une indication de splénectomie. Le bilan hépatique fait donc partie de l'exploration d'une neutropénie chronique, éventuellement complété par une échographie.

### **Neutropénie d'origine médicamenteuse :**

Une vaste liste de médicaments est concernée dont les plus importants sont les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) et les neuroleptiques. Pour les autres, il est sage de consulter le service de pharmaco-vigilance pour connaître leur degré d'imputabilité. Pour les ATS, il s'agit d'une complication grave motivant l'arrêt immédiat et éventuellement une re-définition du projet thérapeutique (chirurgie ?).

Si la classique agranulocytose à l'amidopyrine a virtuellement disparu, certains médicaments peuvent induire cette même complication dont la gravité tient à la profondeur de la neutropénie (par définition, PNN = 0) et donc au risque infectieux.

### **Neutropénie constitutionnelle :**

Elles constituent un ensemble de pathologies rares caractérisées par l'existence d'une notion familiale mais qui a pu passer inaperçu. Ce sont des pathologies graves caractérisées par le risque infectieux. Le mécanisme est lié à une mort prématurée, excessive et synchrone des PNN, le plus souvent en rapport avec une mutation d'une protéine, l'élastine (ELA2). Ce sont des pathologies de spécialistes. On en distingue 3 types principaux :

*Le syndrome de Kostmann chez l'enfant*

*La neutropénie congénitale sévère (NCS)*

*La neutropénie cyclique.*

Toutes ces pathologies ont bénéficié de l'introduction du GCSF mais le risque infectieux persiste ainsi que la transformation en leucémie aigüe.

### **Neutropénie des hémopathies malignes**



Une neutropénie peut inaugurer une hémopathie maligne, parfois dans des situations cliniques "froides" (partient virtuellement asymptomatique). Dans cette circonstance, elle est rarement isolée mais le plus souvent associée à une thrombopénie et/ou à une anémie normocytaire, normochrome et hyporégénérative. Cette circonstance s'observe dans les situations suivantes :

*Aplasie médullaire primitive ou secondaire.*

*Leucémie aiguë*

*Lymphopathie chronique : en particulier, leucémie à tricholeucocytes volontiers inauguré par une neutropénie profonde associée à une monocytopenie (double risque infectieux).*

*Myélodysplasie*

Pour cette raison, le myélogramme fait partie du bilan d'une neutropénie chronique, surtout si le taux de PNN baisse graduellement et passe le seuil des 1000. A fortiori, s'il existe de symptômes évocateurs (ex : splénomégalie).

Dans ce contexte : un cas particulier : le syndrome lymphoprolifératif à grand lymphocyte T riche en grains (T-Large Granular Lymphocytes ou T-LGL). Il s'agit d'une prolifération clonale de lymphocytes T activés (les grains sont les granules cytotoxiques) d'évolution indolente caractérisée par la fréquence des manifestations articulaires (type PR) associées à une neutropénie profonde. La T-LGL est à rattacher au & "lymphopathie chronique".



## **APPLICATION 1 : Agranulocytose aiguë d'origine médicamenteuse**

### **Diagnostic**

Le début est brutal, immédiatement après la réexposition au médicament ou après un délai de 7 à 15 jours s'il s'agit du premier contact. Il existe souvent un syndrome infectieux sévère avec fièvre élevée, frissons, voire état de choc. L'examen clinique recherche un foyer infectieux (angine ulcéro-nécrotique, parfois foyers pulmonaires, infections cutanées, qui peuvent être cliniquement et/ou radiologiquement frustrés en raison de l'absence de PN responsables de la réaction inflammatoire et de la formation de pus). L'hémogramme montre une leucopénie importante ( $< 2000/\text{mm}^3$ ) avec neutropénie profonde ( $< 200/\text{mm}^3$  ou absence de PN) sans anomalie des autres lignées (une thrombopénie modérée n'est cependant pas exceptionnelle). Le myélogramme est indispensable pour affirmer le diagnostic d'agranulocytose aiguë et éliminer les autres causes de neutropénies sévères. Il montre une moelle peu riche, avec atteinte de la lignée granuleuse soit complète, soit avec un début de régénération marqué par la présence de promyélocytes. En effet, il peut exister un aspect de « blocage de maturation » au stade promyélocytaire : les promyélocytes sont proportionnellement plus nombreux que normalement et il n'y a aucune cellule plus différenciée dans la lignée myéloïde. Cet aspect de « blocage » correspond à un début de régénération et peut faire espérer une régénération plus rapide à l'arrêt du médicament. A l'inverse, la moelle peut être extrêmement pauvre, pratiquement sans cellules myéloïdes, ce qui correspond à un stade plus éloigné de la régénération. Les autres lignées sont normales. Il existe souvent une plasmocytose réactionnelle. Le seul diagnostic différentiel pouvant se discuter est la leucémie aiguë à promyélocytes. L'absence de dystrophie promyélocytaire, de corps d'Auer en fagots, d'anémie, de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et l'évolution permettent d'éliminer ce diagnostic.

### **Conduite à tenir :**

#### **- Volet diagnostique :**

- enquête étiologique : prises médicamenteuses.
- myélogramme.
- interrompre tout traitement médicamenteux non indispensable.

#### **- Volet infectieux :**

- EN URGENCE : antibiothérapie IV probabiliste à large spectre, bactéricide et synergique (ex : aminosides + C3G ou quinolone + C3G ), débutée dès les prélèvements réalisés (3 hémocultures ++, prélèvements de gorge, coproculture, ECBU) et sans attendre leurs résultats, secondairement ajustée en fonction de la documentation bactérienne et de l'évolution clinique.
- pose d'une voie veineuse.
- cliché thoracique.
- mesures d'isolement du malade.

#### **- Volet surveillance :**

- clinique et biologique.
- Déclaration au Centre de Pharmacovigilance.
- Fourniture au malade de la liste des médicaments contre-indiqués.



## **Évolution**

En cas d'agranulocytose médicamenteuse, l'évolution est bonne surtout si la prise en charge est rapide et si le blocage de maturation n'est pas trop haut situé, ce qui serait un facteur de prolongation de l'agranulocytose. La récupération s'effectue entre 7 et 12 jours. Parallèlement au retour de l'apyrexie, une monocytose sanguine associée à une myélémie transitoire précède de 48 heures la réapparition des PN. Lors de la restauration des PN, l'afflux de granuleux au niveau des sites infectieux peut provoquer une suppuration (nécessitant parfois un drainage chirurgical) ou majorer la symptomatologie respiratoire en cas de pneumopathie (détresse respiratoire). La guérison est de mise (plus de 90% des cas) en cas de bonne prise en charge.

Toute prise ultérieure de l'allergène, même à dose minimale, entraînera une nouvelle agranulocytose.



## **APPLICATION 2 : neutropénie fébrile post-chimiothérapie :**

### **Introduction :**

La plupart des chimiothérapies sont susceptibles d'induire une neutropénie 8 à 10 jours suivant son administration, en particulier quand le malade ne reçoit pas de prophylaxie primaire par le G CSF. Elle survient donc à domicile. Complication de plus en plus fréquente, elle implique la responsabilité conjointe du spécialiste et du généraliste, voire de l'urgentiste si le malade est hospitalisé. Il s'agit d'une complication potentiellement grave du fait du risque infectieux (choc septique).

### **Physiopathologie :**

La neutropénie fébrile traduit soit :

Une infection d'origine endogène : contamination sanguine à partir de la flore endogène (digestive, cutanée) en rapport avec la rupture des barrières naturelles du fait de l'absence de neutrophiles ou de monocytes. Dans ce cas, la flore est majoritairement représentée par E. coli ou staphylocoques méthyS.

Une infection d'origine exogène : contamination directe via une voie veineuse centrale (VVC) (cathéter ou chambre implantable) : 50% des cancéreux possèdent une VVC. Dans ce cas, la flore est majoritairement représentée par des germes hospitaliers (ex : staph. MéthyR).

Dans les deux cas, le sepsis est aggravé par le déficit portant sur les T lymphocytes en rapport avec la toxicité de la chimiothérapie.

### **Signes cliniques** : 3 tableaux :

Cas 1 : fièvre entre 38.2° et 39.5°, d'apparition récente à domicile, survenant chez un patient vierge de toute antibiothérapie, isolée, sans altération majeure de l'état général ni infection viscérale.

Cas 2 : état septique sévère : fièvre > 39.5°, mal tolérée, accompagné d'hypotension, sueurs profuses, malaises, etc ..

Cas 3 : fièvre accompagnée d'une infection viscérale (en règle pneumopathie, mais aussi cellulite, infection ano-rectale).

*Les deux dernières situations sont des motifs d'hospitalisation en extrême urgence.*

### **Prise en charge :**

Cas 1 : on peut maintenir le patient à domicile pendant 48 h sous antibiothérapie *per os* associant quinolone et C2G + GCSF. Surveillance rigoureuse.

Cas 2 et 3 : patient devant être hospitalisé, bilan bactériologique avec 2 hémocultures pratiquées sur une veine superficielle et sur la VVC (hémocultures dites « périphérique » et « centrale »), prélèvements de peau et de gorge, mise sous antibiotiques probabilistes type aminosides (amikacine 15 mG/Kg) et C3G IV (fortum 1 G x 3). Glycopeptide en cas de cellulite. Attention à la fonction rénale (aminoside et glycopeptide). Correction des troubles hémodynamiques (remplissage). Transfert éventuel en réanimation. La mise sous GCSF est systématique sauf infection pulmonaire grave.

**Evolution :**

En général favorable sous réserve d'une forte réactivité. La VVC est en général sauvegardée. Cette complication motive pour le prochain cycle une prophylaxie primaire par G-CSF (ex : Neulasta) avec ou sans réduction de dose. Si la neutropénie se prolonge anormalement : attention au syndrome d'activation macrophagique (SAM).

**Mot-clé : complication de la chimiothérapie, neutropénie sévère, risque infectieux, bilan infectiologique, septicémie, antibiothérapie probabiliste, G-CSF.**