

Cytopénies médicamenteuses

1. Différents types de toxicité au niveau hématologique :

1.1 Toxicité au niveau plasmatique :

Le plasma peut subir plusieurs types de déséquilibres.

- Déséquilibre hydro-électrolytique : Déshydratation / Hyperhydratation
 - Les **toxiques déshydratants** sont essentiellement :
 - les dérivés de l'arsenic,
 - les alcaloïdes (**colchicine** par exemple)
 - et les barbituriques (seulement lors d'intoxication).
 - Le traitement de ces intoxications est basé sur le rétablissement de la volémie et le rééquilibre hydro-électrolytique.
 - Les composés **néphrotoxiques** (pénicillamine, sels d'or) entraînent généralement des **hyperhydratations**. (par blocage rénal à l'origine d'un œdème).
- Déséquilibre acido-basique :
 - Perturbation "respiratoire" :
 - L'**acidose respiratoire** par dépression bulbaire est associée à une hypoventilation avec diminution de l'élimination du CO_2 .
 - L'**alcalose respiratoire** est associée à une hyperventilation avec augmentation de l'élimination du CO_2 . Elle est provoquée par l'intoxication aux **salicylés**.
 - Perturbation "métabolique" :
 - Deux mécanismes d'action peuvent engendrer une **acidose métabolique** :
 - **Rétention d'ions H^+** : il y a rétention d'ions H^+ dès lors qu'il y a accumulation d'acides organiques. Cette accumulation peut être d'origine endogène (ex : acidose diabétique) et/ou exogène (cas des intoxications). Ainsi, les **intoxications aux salicylés** entraîne une accumulation de l'ion salicylate, l'**intoxication au méthanol** de l'ion formiate et l'**intoxication à l'éthylène glycol** de l'ion oxalate à l'origine d'acidoses métaboliques.
 - **Perte d' HCO_3^-** : toute perte d' HCO_3^- est associée à une hyperchlorémie. Les pertes peuvent être intestinales lorsque l'intoxication entraîne des diarrhées importantes (intoxication à la **colchicine**, au trichloréthylène, aux métaux lourds) ou rénales. Dans ce dernier cas, on parle d'**acidose tubulaire rénale de type I** pour une atteinte du **TC distal** (intoxications au **lithium**) associée à une hyperkaliémie engendrant des troubles du rythme de type fibrillation ventriculaire. En cas d'atteinte du **TC proximal**, on parle d'**acidose tubulaire rénale de type II** : cas de l'intoxication chronique aux métaux lourds (Hg, Cd, Pb) ou de l'intoxication aiguë aux tétracyclines périmées (transformation en un métabolite toxique).
- Action au niveau des protéines de la coagulation : Les raticides (strychnine : puissant anti-vitaminique K) et certains venins de serpent agissent au niveau de la cascade de la coagulation. Certains de ses composés engendrent un risque hémorragique ou thrombotique mortel.
- Agent bloquant le Ca^{2+} : la métabolisation de l'**éthylène glycol** en **acide oxalique** entraîne une séquestration calcique toxique. Cette perturbation entraîne secondairement un risque hémorragique et des troubles rénaux.

1.2 Action sur les cellules sanguines :

a) Action myélotoxique :

- L'action toxique sur la moelle osseuse peut être aiguë (cas des rayonnements ionisants) ou progressive (médicaments ou substances).
- Médicaments myélotoxiques : **aminopyrine**, **dérivés pyrazolés**, **colchicine** (antimitotique), le **chloramphénicol** et les **anticancéreux**...
- Substances myélotoxiques utilisées dans l'industrie : **benzène**...

b) Leucotoxiques :

- Entraînant une leucopénie :
 - Sont concernés : le benzène (réaction paradoxale), les anticancéreux, le chloramphénicol, la colchicine, les phénothiazines (neuroleptiques), les antithyroïdiens, la quinine et la méfloquine, l'indométacine et la phénylbutazone.
 - La leucopénie provoque une augmentation de la sensibilité du sujet aux infections. Par conséquent, une antibiothérapie de protection est nécessaire dans certains cas.
- Entraînant une leucocytose (substances leucémogènes)
 - L'intoxication chronique au **benzène** et par certains **métaux lourds** provoque des leucémies.

c) Thrombotoxiques :

Le chloramphénicol peut provoquer une thrombopénie avec risque hémorragique. L'héparine peut entraîner une thrombopénie associée à un processus thrombotique par une toxicité immuno-allergique (« thrombopénie induite par l'héparine : TIH de type 2 ; voir conf sur les antithrombotiques).

d) Toxiques du globule rouge :

Ils sont nombreux et peuvent être classés en fonction de leur site d'action toxique.

- Toxiques entraînant des polyglobulies :
 - Les **polyglobulies** peuvent être provoquées par les **suffocants** comme le Cl_2 , le phosgène, le COCl_2 , l'anhydride sulfureux (SO_2).
 - L'**intoxication chronique par le CO** engendre une polyglobulie réactionnelle par diminution de la fixation de l' O_2 sur l'Hb.
 - Les **anabolisants** protéiques augmentent la synthèse d'EPO par le parenchyme rénal et entraînent une polyglobulie.
- Toxiques modifiant la morphologie des globules rouges :
 - L'intoxication par le **Pb** fait apparaître dans le globule rouge des granulations basophiles (= résidus d'ADN). On parle "d'**hématie plombée**".
 - Chez les sujets ayant un déficit en G6PDH, ainsi que pour les substances provoquant des **methémoglobinémies**, on observe des **corpuscules de Heinz** (fragments d'ADN basophiles).
 - Les **corps de Howell et Jolly** (micronoyaux de chromosomes anormaux) sont des marqueurs des substances mutagènes.
- Toxiques hémolytiques
- Hémolyse constante :
 - Une hémolyse constante est une hémolyse provoquée par un agent toxique chez toute personne exposée, sans notion de prédisposition ou de susceptibilité particulière, et qui est fonction de la dose absorbée. Il y a diminution de l'hémolyse lors de l'arrêt de l'exposition à l'agent toxique.

- On retrouve le chloroforme, le **benzène**, le toluène et certains dérivés de l'**arsenic** qui agissent par combinaison avec les lipides membranaires.
- La saponine et la **digitoxine** se combinent avec le cholestérol.
- Les dérivés du Hg et certains dérivés de l'As sont **thioloprives** et oxydent les groupements SH à la surface des membranes entraînant l'hémolyse secondaire à la création de ponts disulfures
- Hémolyse inconstante :
 - L'hémolyse inconstante n'est observée que chez les individus ayant **une susceptibilité spécifique** (cas des sensibilisations immunologiques et des maladies génétiques du globule rouge)
 - L'hémolyse inconstante **immunologique** apparaît **après sensibilisation** avec élaboration d'anticorps (nécessitant donc un premier contact) ; elle se produit **lors d'un second contact** avec le produit toxique incriminé. On définit différents mécanismes d'action : adsorption non spécifique (**pénicillines**), immuno-adhérence (quinine, **sulfamides**, chlorpromazine), formation d'auto-anticorps anti-hématies (L-Dopa, **améthylidopa**) et hémolyse passive (pénicillines, organochlorés)
 - L'hémolyse inconstante **génétique** est rencontrée lors d'un déficit congénital dans le système enzymatique érythrocytaire. C'est le cas des **déficits en G6PDH**.
- Méthémoglobinisants et sulfhémoglobinisants

Agranulocytose

Thrombocytopénie

Aplasie médullaire - Pancytopénie

Définition à partir de l'hémogramme → diminution de la concentration des cellules des 3 lignées du sang périphérique (PN, GR, Plq)

Mécanismes des pancytopénies :

- pancytopénie périphérique
- pancytopénie centrale

1 Circonstances de découverte :

1.1 Signes en rapport avec la cytopénie :

- syndrome infectieux
- syndrome hémorragique
- syndrome anémique

1.2 Signes en rapport avec l'étiologie :

- Découverte d'un syndrome tumoral → suspicion d'hémopathie
- Contexte évident :
 - hypersplénisme
 - maladie auto-immune
 - microangiopathies thrombotiques : PTT, SHU, HELLP syndrome, cancers...

1.3 Découverte fortuite : Si pancytopénie modérée

2 Diagnostic positif = Hémogramme

- Neutropénie : $PN < 1,5 \text{ G/L}$
- Thrombopénie : $plq < 100 \text{ G/L}$
- Anémie : $Hb < 13 \text{ g/dl (homme) ou } < 12 \text{ g/dl (femme)}$
 - normochrome, normocytaire ou macrocytaire
 - réticulocytes
 - arégénérative => mécanisme central
 - régénérative => mécanisme périphérique
- Autres anomalies associées :
 - hyperleucocytose + leucoblastes
 - hyperleucocytose + lymphocytose
 - schizocytose

3 Examens nécessaires au diagnostic étiologique :

- Exploration morphologique de la moelle :
 - myélogramme
 - BOM → si myélo pauvre
- Autres examens en fonction du contexte :
 - dosage de la vitamine B12 ou des folates sériques
 - recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, granulocytaires ou plaquettaires
 - cultures des progéniteurs hématopoïétiques
 - épreuves isotopiques :
 - scintigraphie du tissu hématopoïétique à l'Indium 111 → évaluation quantitative

du tissu hématopoïétique

- incorporation du Fe 59 → insuffisances médullaires quantitatives ou qualitatives

4 Etiologies des pancytopénies :

4.1 Pancytopénies périphériques :

- **Hypersplénisme**
- **Maladies autoimmunes (LED, PR)**
 - Anémie hémolytique + thrombopénie ± neutropénie
 - Coombs direct +, Ac anti-plq, Ac anti-granulocytaires
- **Microangiopathies thrombotiques**
 - Contexte : enfant (SHU), grossesse (HELLP syndrome), PTT (adulte), cancer...
 - Anémie hémolytique avec schizocytes + thrombopénie
 - Insuffisance rénale, cytolysé hépatique

4.2 Pancytopénies centrales :

- **Moelle pauvre = aplasies médullaires :**
 - **mécanismes** → insuffisance médullaire quantitative :
 - par toxicité directe au niveau des cellules souches
 - par mécanisme immunologique
 - **signes cliniques et biologiques :**
 - pas de syndrome tumoral +++
 - myélo désertique
 - BOM +++
 - Augmentation voire disparition du tissu hématopoïétique
 - ↑ des adipocytes
 - **étiologies à rechercher :**
 - **causes toxiques et médicamenteuses :**
 - Chimiothérapies anti-cancéreuses, interféron
 - Chimiothérapies anti-virales : AZT
 - AINS : PBZ
 - Psychotropes :
 - ⇒ neuroleptiques : phénothiazines, meprobamate
 - ⇒ anti-épileptiques : hydantoïnes
 - Anti-infectieux : chloramphénicol +++
 - Sulfamides
 - Anti-thyroïdiens de synthèse, Sels d'or, pénicillamine
 - Anti-agrégants : ticlopidine
 - Toxiques : radiations ionisantes, dérivés du benzène, insecticides
 - **causes plus rares :**
 - causes infectieuses :
 - ⇒ hépatite virale C ++, M NI, VIH...
 - ⇒ tuberculose des organes hématopoïétiques
 - aplasies gravidiques : en fin de grossesse
 - aplasies congénitales : maladie de Fanconi
 - **aplasies médullaires idiopathiques** : fréquente +++ (50% des aplasies)
 - **Moelle pauvre = myélofibroses**
- => BOM +++ (coloration spécifique) + érythromyélocytémie • **Splénomégalie myéloïde** : SMG, anomalies

érythrocytaires, myélofibrose
mutilante voire ostéomyélosclérose

Pancytopenies 3

Pancytopenies

- **Leucémie à tricholeucocytes** : SMG, moelle riche à la BOM avec infiltration par tricholeucocytes •
- Certaines leucémies aiguës ou gammopathies MC** (Waldenstr., Myélomes) :
leucoblastes, lymphoplasmocytes ou plasmocytes • **Métastases médullaires de cancers ou de lymphomes** : cellules non
hématopoïétiques (sein, prostate) ou lymphocytes sarcomateux • **Fibroses post-radiothérapeutiques**
: ATCD

c. **moelle envahie = hémopathies**

- **hémogramme** - lymphocytes : LLC, Wald. - tricholeucocytes : L à Trichol. - leucoblastes : LA
- **myélogramme riche envahi par** : - **cellules hématopoïétiques** : blastes (leucémies aiguës),
lymphocytes normaux (LLC), plasmocytes (myélome) lymphoplasmocytes (Waldenstrom) cellules
sarcomateuses (LMNH), tricholeucocytes (L à Trichol.) - **cellules non hématopoïétiques** => métastases
médullaires de cancers (sein, prostate...)

d. **moelle riche = myélodysplasies**

- **mécanismes** - Insuffisance médullaire qualitative en rapport avec blocage de maturation des
cellules hématopoïétiques => pancytopenies à moelle riche
- Anomalie qualitative de l'hématopoïèse : • acquise primitive => anémies réfractaires (sujet
âgé) • secondaires à agents myélotoxiques • secondaires à carence en vit B12 ou folates
- **myélodysplasies primitives ou anémies réfractaires** - pas de syndrome tumoral ++ - hémogramme :
• anémie macrocytaire (VGM > 105 fl) arégénérative, • ± leuco-neutropénie avec PN
dégranulés, • ± thrombopénie

- myélogramme :

• •

riche polymorphe avec signes de dysmyélopoïèse +++ : ARSIA => atteinte prédominante de la lignée
érythroblastique :

4

V.

* ↑ score sidéroblastique (>15% ring sidéroblastes • AREB => atteinte prédominante de la lignée
granulocytaire :

* ↑ myéloblastes (5-20%) + anomalies morphologiques • ARS => anomalies morphologiques de
l'ensemble des lignées :

* myéloblastes <5%

* < 15% ring sidéroblastes - taux de vitamine B12 et folates sériques N"

- **Myélodysplasies secondaires à chimiothérapie** Consécutives à chimiothérapie au long cours (agents
alkylants +++)

- hémogramme : • pancytopenie avec macrocytose

- myélogramme : • moelle riche

- avec signes de dysmyélopoïèse sans spécificité - taux de vitamine B12 et folates sériques N"

- **Carences en vit B12 ou folates** - hémogramme :

- pancytopenie avec macrocytose - myélogramme :

- moelle riche

- avec signes de dysmyélopoïèse + mégaloblastose ++++ - taux de vitamine B12 ou de folates
sériques Ø

Surveillance biologique ultérieure

normalisation du taux de PN • si anémie :

Pancytopenies

5

* ↑ érythroblastes + anomalies morphologiques

Ex. ; aplasies médullaires pancytopenies post-chimiothérapie => hémogrammes répétés pour

rechercher une reprise de l'hématopoïèse (avec ou sans facteur décroissance) :

- si neutropénie : monocytose rela-tive => myélémie => ↑ % PN => ↑ leucocytose =>
- ↑ réticulocytes en % puis en nb absolu

