

**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

*ANNEE: 2011*

*THESE N°: 73*

**MÉDICAMENTS MYÉLOTOXIQUES.**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Abdelhadi RACHIDI**

*Né le 27 DECEMBRE 1975 OUARZAZATE*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie*

**MOTS CLES:** Hématopoïese – Myélotoxicité– Cytopénie.

**JURY**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur agrégé d'Hématologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**RAPPORTEUR**

**M. N. MESSAOUDI**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**Mr. M. RABHI**

Professeur Agrégé de Médecine Interne

**JUGES**

**Mr. S. MRANI**

Professeur Agrégé de Virologie

**Mr. M. CHACKOUR**

Professeur Agrégé d'Hématologie

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْنَا

أَنْتَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam  
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie  
Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
7. Pr. HAMANI Ahmed\*  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
9. Pr. SBIHI Ahmed  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie – Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\*  
12. Pr. BENOMAR M'hamed  
13. Pr. BENSOUA Mohamed  
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

### **Novembre 1983**

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

### **Décembre 1984**

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
- Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed\*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha  
 59. Pr. MANSOURI Fatima  
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 61. Pr. SEDRATI Omar\*  
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia  
 64. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 70. Pr. BENSOUA Yahia  
 71. Pr. BERRAHO Amina  
 72. Pr. BEZZAD Rachid  
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 74. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 75. Pr. CHERRAH Yahia  
 76. Pr. CHOKAIRI Omar  
 77. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 79. Pr. KHATTAB Mohamed  
 80. Pr. NEJMI Maati  
 81. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

84. Pr. AHALLAT Mohamed  
 85. Pr. BENOUDA Amina  
 86. Pr. BENSOUA Adil  
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 90. Pr. DAOUDI Rajae  
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 94. Pr. FELLAT Rokaya  
 95. Pr. GHAFIR Driss\*  
 96. Pr. JIDDANE Mohamed  
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 98. Pr. TAGHY Ahmed  
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

**Mars 1994**

100. Pr. AGNAOU Lahcen  
 101. Pr. AL BAROUDI Saad  
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 104. Pr. BENJELLOUN Samir  
 105. Pr. BEN RAIS Nozha  
 106. Pr. CAOUI Malika  
 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 109. Pr. EL AOUDAD Rajae  
 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 111. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 115. Pr. ESSAKALI Malika  
 116. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 117. Pr. HADRI Larbi\*  
 118. Pr. HASSAM Badredine  
 119. Pr. IFRINE Lahssan  
 120. Pr. JELTHI Ahmed  
 121. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 122. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 123. Pr. OULBACHA Said  
 124. Pr. RHRAB Brahim  
 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 126. Pr. SLAOUI Anas

Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### **Mars 1994**

127. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 128. Pr. ABDELHAK M'barek  
 129. Pr. BELAIDI Halima  
 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 131. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 134. Pr. CHAMI Ilham  
 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 136. Pr. EL ABBADI Najia  
 137. Pr. HANINE Ahmed\*  
 138. Pr. JALIL Abdelouahed  
 139. Pr. LAKHDAR Amina  
 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

#### **Mars 1995**

141. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 142. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 144. Pr. BARGACH Samir  
 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 147. Pr. CHAARI Jilali\*  
 148. Pr. DIMOU M'barek\*  
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 152. Pr. FERHATI Driss  
 153. Pr. HASSOUNI Fadil  
 154. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 157. Pr. MANSOURI Aziz  
 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 159. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

162. Pr. AMIL Touriya\*  
 163. Pr. BELKACEM Rachid  
 164. Pr. BELMAHI Amin  
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 168. Pr. GAOUZI Ahmed  
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 172. Pr. MOULINE Soumaya  
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

**Novembre 1997**

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 177. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 179. Pr. BIROUK Nazha  
 180. Pr. BOULAICH Mohamed  
 181. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 182. Pr. DERRAZ Said  
 183. Pr. ERREIMI Naima  
 184. Pr. FELLAT Nadia  
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 186. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 187. Pr. KANOUNI NAWAL  
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 191. Pr. NAZI M'barek\*  
 192. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 193. Pr. SAFI Lahcen\*  
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.R.L.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

196. Pr. AFIFI RAJAA  
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
198. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
199. Pr. BENOMAR ALI  
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
201. Pr. ER RIHANI Hassan  
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
203. Pr. KABBAJ Najat  
204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
Pneumo-ptisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Novembre 1998**

205. Pr. BENKIRANE Majid\*  
206. Pr. KHATOURI ALI\*  
207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

208. Pr. ABID Ahmed\*  
209. Pr. AIT OUMAR Hassan  
210. Pr. BENCHERIF My Zahid  
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
213. Pr. CHAOUI Zineb  
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
216. Pr. EL FTOUH Mustapha  
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
218. Pr. EL OTMANY Azzedine  
219. Pr. GHANNAM Rachid  
220. Pr. HAMMANI Lahcen  
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
222. Pr. ISMAILI Hassane\*  
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
225. Pr. TACHINANTE Rajae  
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumoptisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

227. Pr. AIDI Saadia  
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
229. Pr. AJANA Fatima Zohra  
230. Pr. BENAMR Said  
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
232. Pr. CHERTI Mohammed  
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
234. Pr. EL HASSANI Amine  
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
236. Pr. EL KHADER Khalid  
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
239. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSIN Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<b>Décembre 2001</b>	
247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

**Décembre 2002**

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
295. Pr. AMRI Rachida  
296. Pr. AOURARH Aziz\*  
297. Pr. BAMOU Youssef \*  
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
300. Pr. BENZEKRI Laila  
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
313. Pr. HADDOUR Leila  
314. Pr. HAJJI Zakia  
315. Pr. IKEN Ali  
316. Pr. ISMAEL Farid  
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
318. Pr. KRIOULE Yamina  
319. Pr. LAGHMARI Mina  
320. Pr. MABROUK Hfid\*  
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
325. Pr. OUJILAL Abdelilah  
326. Pr. RACHID Khalid \*  
327. Pr. RAISS Mohamed  
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
329. Pr. RHOU Hakima  
330. Pr. SIAH Samir \*  
331. Pr. THIMOU Amal  
332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
335. Pr. AMRANI Mariam  
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Urologie

- Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 340. Pr. BOULAADAS Malik  
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 342. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 343. Pr. CHERRADI Nadia  
 344. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 348. Pr. HACHI Hafid  
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 351. Pr. KHABOUZE Samira  
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 353. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 354. Pr. MOUGHIL Said  
 355. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 356. Pr. SAADI Nozha  
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 358. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 359. Pr. TIJAMI Fouad  
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

361. Pr. ABBASSI Abdellah  
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 364. Pr. ALLALI Fadoua  
 365. Pr. AMAR Yamama  
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 367. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 368. Pr. BAHIRI Rachid  
 369. Pr. BARKAT Amina  
 370. Pr. BENHALIMA Hanane  
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 372. Pr. BENYASS Aatif  
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 374. Pr. BOUKLATA Salwa  
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 378. Pr. HAJJI Leila  
 379. Pr. HESSISSEN Leila  
 380. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 381. Pr. KARIM Abdelouahed  
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed\*  
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiham  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFAI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*

Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
<b>Mars 2009</b>	
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
<b>Octobre 2010</b>	
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Ophthalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*



# *DEDICACES*

*Je dédie cette thèse à...*





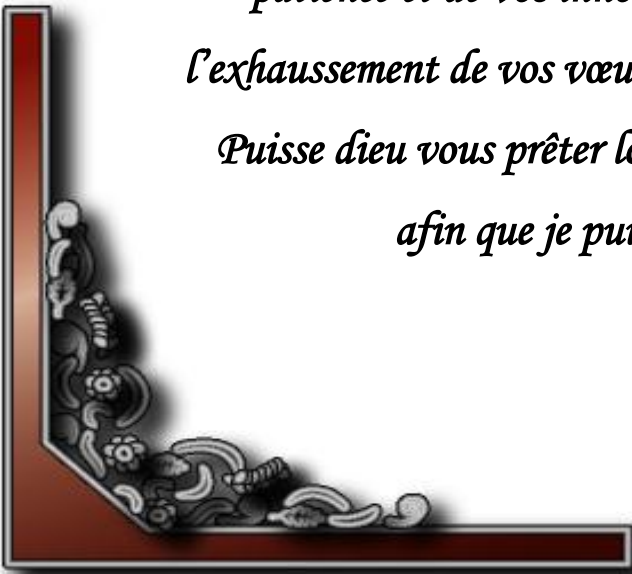
*A mes parents*


*Vous m'avez appris à balbutier mes premières  
paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.  
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation  
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.  
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection  
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre  
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il  
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

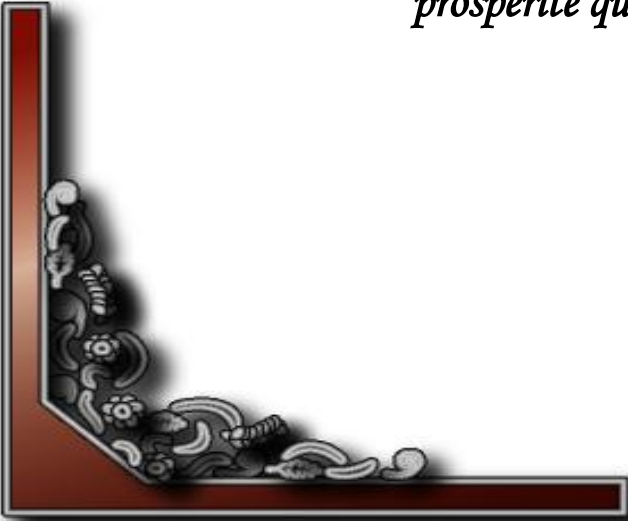
*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,  
afin que je puisse vous combler.*





*A mes très Chers Frères ET mes très Chères sœurs  
A Toute la famille*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui  
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront  
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous  
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et  
prospérité que vous méritiez.*





*A tous mes Amis*

*En souvenir des moments agréables passés  
ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression  
de ma tendre affection et mes sentiments les plus  
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de  
bonne santé.*





# *REMERCIEMENTS*





*À notre maître président et rapporteur*

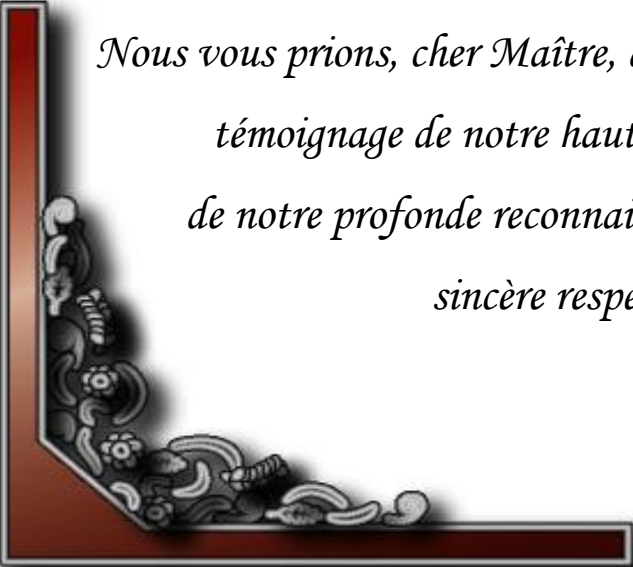
*De thèse Monsieur le Professeur*

*A. BELMEKKI*

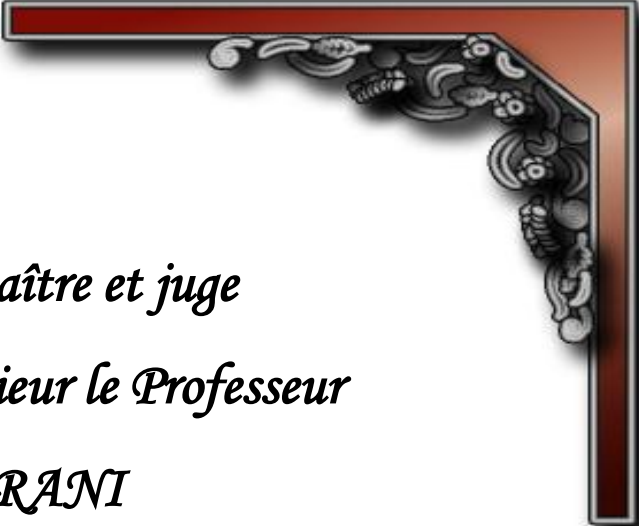
*Professeur agrégé d'hématologie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*



*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*





*À notre maître et juge*  
*De thèse Monsieur le Professeur*  
*S.MRANI*  
*Professeur agrégé de virologie*

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.*





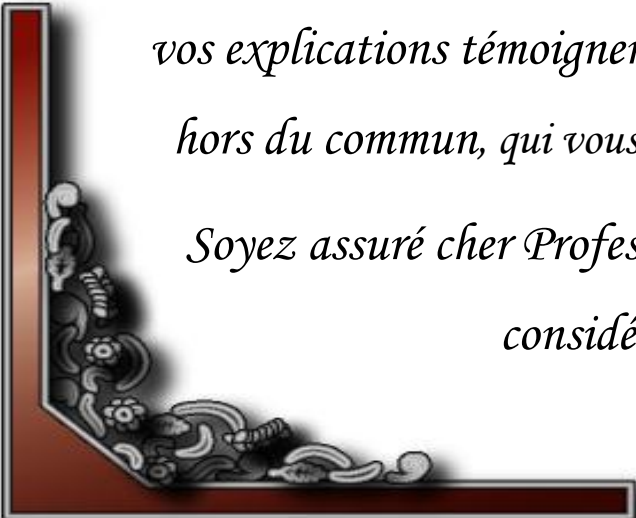
*À notre maître juge  
De thèse le Professeur  
N.MESSAOUDI*


*Professeur agrégé d'hématologie Biologie*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en  
acceptant de siéger dans ce jury, malgré votre emploi de  
temps combien chargé.*

*La clarté de votre enseignement et la pertinence de  
vos explications témoignent d'une grandeur d'esprit  
hors du commun, qui vous vaut l'admiration de tous.*

*Soyez assuré cher Professeur de notre très haute  
considération.*





*À notre maître et  
juge de thèse le Professeur*

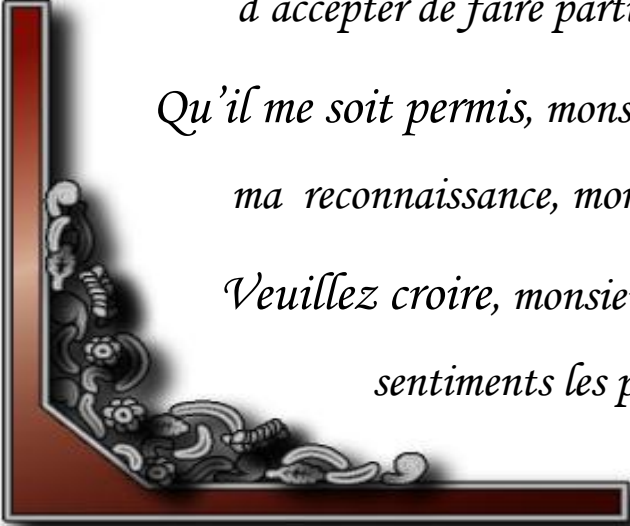
*M. CHAKOUR*


*Professeur agrégé d'hématologie*

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute  
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes  
sentiments les plus distingués.*





*À notre maître et  
juge de thèse le Professeur*

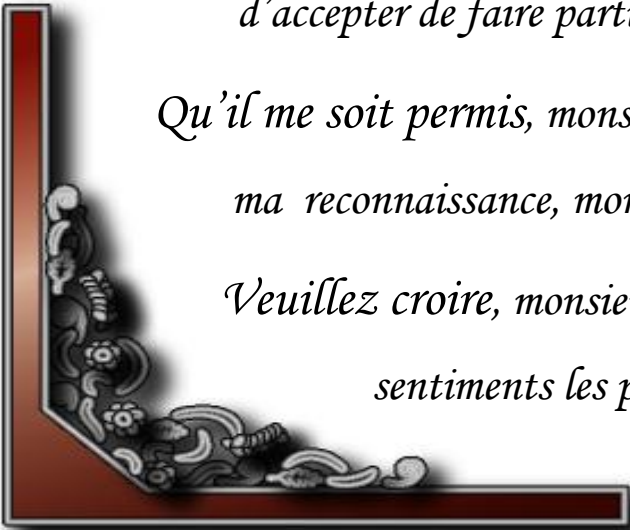
*M. RABHI*

*Professeur agrégé de médecine interne*

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute  
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes  
sentiments les plus distingués.*





# SOMMAIRE



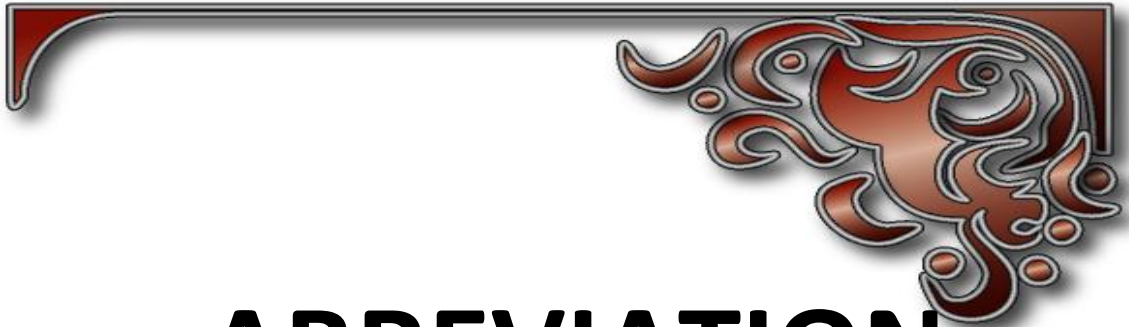
# Sommaire

I. Introduction :	2
II. Rappel sur l'hématopoïèse :	5
1. Définition de l'hématopoïèse :	5
2. Les compartiments de cellules hématopoïétiques	7
2.1 Cellules souches hématopoïétiques	8
a- Caractérisation des cellules souches.	8
b- Purification des cellules hématopoïétiques primitives	9
2.2 Les progéniteurs	9
2.3 Les précurseurs et cellules matures	10
a- Les précurseurs	10
b- Les cellules matures :	10
3. Régulation d'hématopoïèse	11
3.1 Les molécules d'adhésions	11
3.2 Régulation positive.	11
3.3 Régulation négative	14
III. Médicaments hématotoxiques	16
1. Définition	16
IV. Médicaments responsables d'aplasie médullaire	20
1. Définition de l'aplasie médullaire	20
2. Critères d'imputabilité d'un médicament dans l'aplasie médullaire	20
3. Épidémiologie de l'aplasie médullaire médicamenteuse	24
4. Physiopathologie d'aplasie médullaire médicamenteuse	27
5. Critères pronostiques d'aplasie médullaire médicamenteuse.	28
6. Les médicaments incriminés dans l'aplasie médullaire médicamenteuse	28
7. Diagnostic d'aplasie médullaire médicamenteuse.	35
7.1 L'hémogramme	35
7.2 Myélogramme :	36

7.3 Biopsie médullaire .....	37
8. Diagnostics différentiels de l'aplasie médullaire médicamenteuse .....	37
9. Traitement de l'aplasie médullaire médicamenteuse .....	37
9.1 Mesures symptomatiques .....	38
9.2 Traitements immunosuppresseur.....	39
Sérum antilymphocytaire .....	39
Ciclosporine .....	40
9.3 Greffe de moelle .....	41
9.4 Place actuelle des androgènes. ....	43
9.5 Place des facteurs de croissance hématopoïétiques. ....	43
V. Médicaments responsables de Thrombopénie .....	45
1. Définition.....	45
2. Épidémiologie de la thrombopénie médicamenteuse.....	45
3. Critères d'imputabilité des médicaments dans la thrombopénie .....	46
4.1. La consommation plaquettaire ou micro angiopathie : mécanisme périphérique.....	47
4.2. L'inhibition de la production médullaire : mécanisme central. ....	48
4.3. L'hyper destruction immunologique.....	49
a- Anticorps haptène dépendants : .....	50
b- Inhibition de la GPIIb/IIIa.....	51
c- Anticorps drogue dépendants.....	52
d- Formation de complexes immuns .....	52
6.1. L'étape clinique.....	60
6.2. L'étape paraclinique.....	61
7. Traitement de la thrombopénie médicamenteuse.....	63
<b>VI. Médicaments responsables d'anémie.....</b>	<b>66</b>
1. Définition .....	66
2. Physiopathologie Anémie médicamenteuse.....	66

2.1. Anémie par blocage de la multiplication cellulaire .....	66
2.2. Anémies immunoallergiques.....	67
• Anémie par atteinte immuno-allergique de la cellule souche hématopoïétique .....	67
• Anémie hémolytique immunoallergiques.....	68
2.3. Action oxydante en cas de déficit en G6PH.....	71
2.4. Anémie hémolytique médicamenteuse auto immune .....	73
2.4.1. Mécanisme de formation de ces AAC:.....	74
a. Dérèglement de la réponse immunitaire avec diminution des T – suppresseurs .....	74
b. Altération minime des AG de l'hématie .....	74
3. Diagnostic.....	74
3.4. Diagnostic positif .....	74
3.4.1. Diagnostic biologique.....	74
3.4.2. Formes cliniques.....	76
4. Evolution pronostic .....	81
5. Traitement .....	84
5.4. AHIA de type stibophéne.....	84
5.5. AHIA DE type pénicilline.....	85
5.6. AH par déficit en G6PD.....	85
5.7. AHAI DE TYPE ALPHA-METYL DOPA.....	85
<b>VII. Médicaments responsable de neutropénie .....</b>	<b>88</b>
1. Définition .....	88
2. Epidémiologie .....	88
3. Physiopathologies de neutropénies médicamenteuses .....	89
4. Circonstances de découverte d'une neutropénie .....	92
4.1. Evaluation clinique.....	92
4.2. Symptomatologie.....	92

5.Diagnostic.....	94
5.1. L'examen clinique.....	94
5.2. Analyse de l'hémogramme .....	95
5.3. Examen du myélogramme et biopsie médullaire.....	96
5.4. Autres examens .....	96
5.5. Diagnostic différentiel.....	97
6.Traitement .....	99
6.1. Antibioprophylaxie .....	99
6.6.1. Prophylaxie des infections.....	99
6.6.2. Antibiothérapie prophylactique .....	99
6.7. Rôle de l'antibiothérapie dans la prise en charge des épisodes infectieux ....	99
6.8. Les facteurs de croissance hématopoïétiques .....	101
VIII. Médicaments responsable d'Agranulocytose .....	103
1.Définition .....	103
2.Épidémiologie .....	103
3.Mécanisme physiopathologique.....	104
4.Critères d'imputabilité médicamenteuse.....	106
5.Médicaments incriminés dans l'agranulocytose .....	107
6.Diagnostic d'agranulocytose médicamenteuse.....	110
6.1. Aspects cliniques .....	110
6.2. Aspects biologiques .....	111
7.Mortalité et facteurs pronostiques d'agranulocytose .....	112
8.Prise en charge thérapeutique.....	112
<b>IX. conclusion</b> .....	<b>118</b>
X. Résumé.....	121



**ABREVIATION**

**LISTE DES TABLEUAX**

**LISTE DES FIGURES**



## **LISTE DES F LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Concentration sanguines et demi-vies des principales cellules hematopoiétiques et lymphocytaires.....	06
Tableau 2. Fréquence des CSH détectables par des tests de culture in vitro dans la moelle osseuse d'un individu normal.....	08
Tableau 3. Réactions toxiques ou médicamenteuses et modes de production.....	16
Tableau 4. Les principaux médicaments responsable de l'aplasie médullaire avec les concentration inhibitrices 50% (IC50) de la FMCA-GM7 et la FMCA-GM14.....	21
Tableau 5. Etiologies de l'aplasie médullaire.....	27
Tableau 6. Effets indésirables des b-lactamines : fréquence de survenue (pénames, carbapénèmes, oxapénames, monobactams).....	29
Tableau 7. Psychotropes et des effets secondaires hematologiques.....	30
Tableau 8. Principaux médicaments impliqués dans la genèse des aplasies médullaires.....	35
Tableau 9. Principaux antiancéreux thrombopéniques.....	47
Tableau 10. Principaux médicaments responsables de thrombopénie en fonction de leur mécanisme de toxicité.....	48

Tableau 11. Médicaments les plus fréquents incriminés dans la thrombopénie immunologique et anémie hémolytique immunologique.....	49
Tableau 12. Effets indésirables des $\beta$ -lactamines.....	51
Tableau 13. Les thrombopénies induits par l'héparine.....	55
Tableau 14. Principaux médicaments responsable de la thrombopénie.....	57
Tableau 15. Étiologie de la thrombopénie.....	60
Tableau 16. Médicaments inducteurs d'AAM et d'AHIM immunologique.....	67
Tableau 17. Médicaments provoquant IHA.....	69
Tableau 18. Médicament et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).....	71
Tableau 19. Effets indésirables des $\beta$ -lactamines.....	78
Tableau 20. Médicaments toxiques.....	90
Tableau 21. Médicaments à toxicité immunologiques.....	91
Tableau 22. Principaux médicaments responsables de neutropénie et mécanismes supposé de leur toxicité.....	93
Tableau 23. Mécanismes d'agranulocytose médicamenteuse.....	106
Tableau 24. Principaux médicaments incriminées dans l'agranulocytose.....	108

Tableau25. Principaux travaux sur l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques (AMI).....	115
--	-----

## Liste des figures

Figure 1. Système hématopoïétique.....	05
Figure 2. Schéma général de filiation des éléments des différents compartiments de l'hématopoïèse.....	08
Figure 3. Niveau d'action GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor).....	12
Figure 4. Les facteurs de croissance restreints IL-7 « interleukine7 » EPO « erythropoietine » TPO « thrombopoietine » G-CSF « granulocyte colony stimulating factor » M-CSF « monocyte colony stimulating factor ».....	13
Figure 5. Facteurs de croissance de promotion.....	14
Figure 6. Répartition des malades par tranche d'âge et par sexe au Maroc.....	25
Figure 7. Répartition socioprofessionnelle au Maroc.....	26
Figure 8. Sécurité sociale au Maroc.....	26
Figure 9. Etiologie nouvelle classification.....	26
Figure 10. Mécanisme d'action de thrombopénie immuno-allergiques induite par l'héparine de type II.....	54
Figure 11. Enquête etiologique devant la découverte d'une neutropénie.....	98

Figure 12. Principales classes médicamenteuses incriminées dans la genèse des agranulocytoses médicamenteuse.....	107
Figure 13. Principales manifestations cliniques apportées dans la série d'agranulocytoses médicamenteuses.....	111

# Liste des abréviations

AC	Anti corps
AAC	Auto anti corps
AAC –GR	Auto anticorps anti-érothrocytaire
AAM	Anti-corps anti-medicament
AAM	Les agranulocytoses aigue médicamenteuses
ADN	Acide désoxyribonucléique
AG	Antigène
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMI	Agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasiques
BOM	Biopsie ostéomédullaire.
CFU	Colony-forming unit
CFU S	Colony-forming unit spleen
CSF	Colony stimulating factor
CSH	La cellule souche hématopoïétique
EDTA	L'éthylène diamine tétraacétate
EBMT	Européen Group for Blood and Marrow Transplant

EPO	Érythropoïétine
FCH	Facteurs de croissances hématopoiétique
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GMO	Greffe de moelle osseuse
G6PDH	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
Hb	Hémoglobine
IAAAS	International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IRA	Insuffisance rénale aigue
L	Litre
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LTC-IC	Long term culture-initiating cell
LTRC	Long terme reconstitution cell
MHb	Méthémoglobine.
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NK	Lymphocyte "natural killer".
NPM	Neutropénie médicamenteuse
OMS	Organisation mondiale de santé
PNN	polynucléaires neutrophiles

SAL	Sérum antilymphocytaire
TCD	Test du combs direct
TPNH	Triphospho-pyridine nucléotide réduit
TPO	Thrombopoïétine
VIH	Virus d'immunodéficience humaine



# INTRODUCTIN



## I. Introduction :

L'organisation mondiale de santé (OMS) définit les effets indésirables des médicaments comme « toute réaction nuisible se produisant fortuitement aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques ». [1] Un événement indésirable médicamenteux concerne tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament. [1] La myélotoxicité médicamenteuse peut être certaine ou occasionnelle en fonction du médicament administré. L'effet toxique du médicament se produit, par l'atteinte des cellules souches hématopoïétiques ou bien l'atteinte des globules sanguins, avec l'anémie, thrombopénie et neutropénie. [2] Il n'est pas possible de prouver la relation causale d'un médicament à la cytopénie par un test *in vitro*. Pour prouver la relation causale d'un médicament, il faut recourir à la réadministration du médicament responsable, avec le patient sous surveillance, et de regarder de récurrence. L'imputabilité des médicaments chez un patient avec une myélotoxicité, qui pourrait ou pas être liée à l'un quelconque des médicaments reçus, doit être interprétée avec prudence. [3]

Les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de ces maladies sont de plus en plus précises grâce au développement des techniques de culture médullaire et à l'apport de l'immunologie et de la biologie moléculaire. [4]

Dans ce travail nous rapportons une revue de littérature actualisée sur les pathologies liées aux médicaments hématotoxiques, les mécanismes

physiopathologiques, les diagnostics cliniques, biologiques et les possibilités thérapeutiques.



# Hématopoïèse



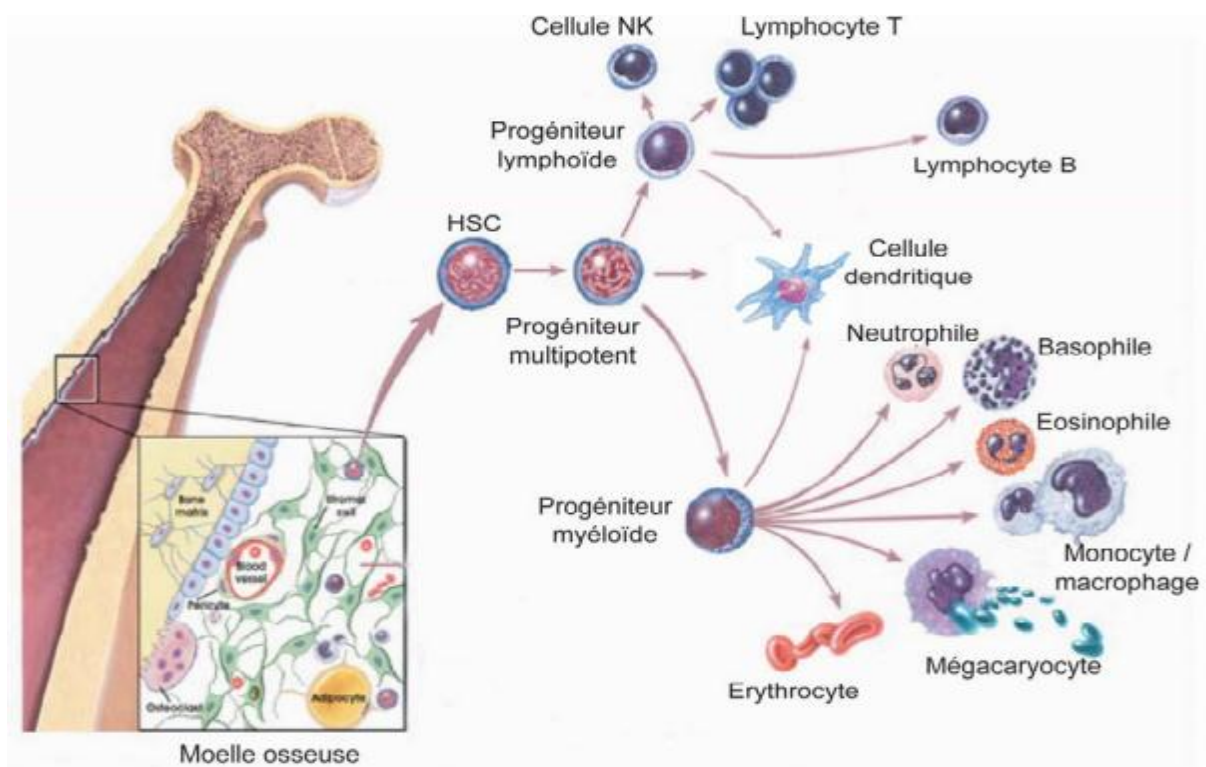
## II. Rappel sur l'hématopoïèse :

### 1. Définition de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes lignées sanguines, il présente trois compartiments : les cellules souches pluripotentes les progéniteurs et les précurseurs (Figure 1). [5]

Ces cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont à la base de cette production quotidienne hautement contrôlée de cellules hématopoïétiques. [6]

Chez l'homme adulte, l'hématopoïèse n'a lieu que dans la moelle osseuse au niveau des cavités osseuses (crêtes, sternum, vertèbres, sacrum, os longs)



**Figure 1. Modèle présentant les principales cellules hématopoïétiques matures produites dans la moelle osseuse.**

Les cellules matures circulantes dans le sang sont vitales pour assurer la respiration des cellules (globules rouges), la fluidité plasmatique (plaquettes), les défenses anti-infectieuses et la maintenance des tissus (leucocytes). Ces cellules sanguines ont une durée de vie courte d'une journée à plusieurs mois et l'organisme doit assurer chaque jour leur renouvellement de façon hautement contrôlée afin de maintenir une concentration sanguine normale (tableau1). [7]

**Tableau 1. Concentrations sanguines et demi-vies des principales cellules hématopoïétiques. [7]**

<b>Types de cellules</b>	<b>Fonction</b>	<b>Concentration (cellules/litre)</b>	<b>Durée de vie sanguine (jours)</b>
Globules rouges	Transport O <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub>	5 x 10 <sup>12</sup>	120
Plaquettes	Hémostase	3 x 10 <sup>11</sup>	7
Poly Neutrophile	Phagocytose, bactéricide	4 x 10 <sup>9</sup>	1
Monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Activation des lymphocytes</li> <li>. Précurseur des macrophages impliqués dans la phagocytose des micro-organismes et cellules sénescents</li> </ul>	5 x 10 <sup>8</sup>	1
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Immunité cellulaire</li> <li>. Régulation de l'activité des cellules leucocytaires</li> </ul>	8 x 10 <sup>8</sup>	>1

Lymphocytes B	Production d'anticorps	$10^8$	>1

## **2. Les compartiments de cellules hématopoïétiques [6. 7. 8]**

C'est un phénomène complexe présentant une hiérarchie cellulaire, comprenant schématiquement trois compartiments : (figure 2)

**Un compartiment de cellules très primitives et multipotentes, Un compartiment de progéniteurs et Compartiment de maturation.** A la fin de processus de maturation, les cellules hématopoïétiques passent dans la circulation. Le système hiérarchisé permet une amplification énorme de la production car chaque compartiment cellulaire comprend plusieurs mitoses, aboutissant à la formation de plus de centaines de milliers de cellules matures à partir d'une seule cellule souche. [9]

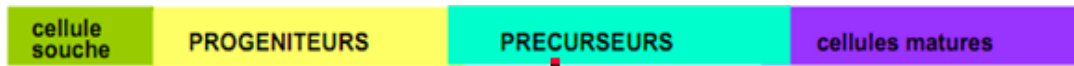
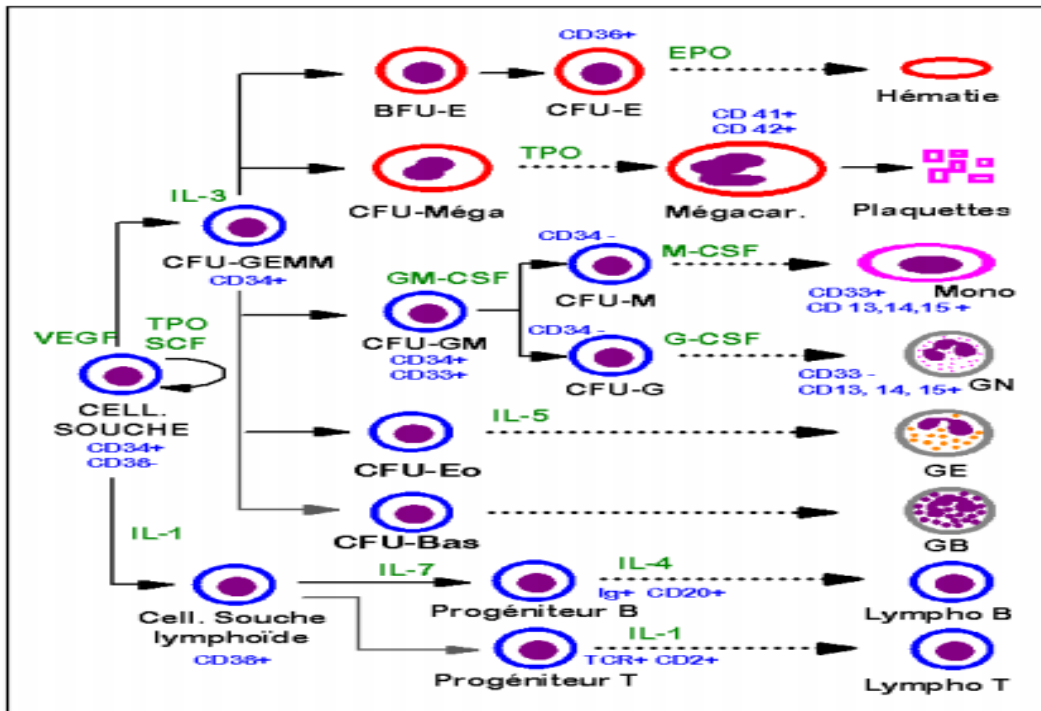


Figure 2. Schéma général de la filiation des éléments des différents compartiments de l'hématopoïèse normal chez l'homme (9)

## 2.1 Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

### a- Caractérisation des cellules souches. [8. 9]

-Auto-renouvellement: reproduction à l'identique maintien le pool de cellules souches.

-Différenciation: localisées dans la moelle osseuse (+/- sang).

-Peu nombreuses : 0,01 – 0,05% des cellules médullaires, la majorité au repos en G0 à l'état normal expriment le marqueur de surface CD34 non identifiables morphologiquement.

## **b-Purification des cellules hématopoïétiques primitives [10]**

Les cellules souches (inférieure 1/100 000 cellules médullaires) étant très minoritaires, il était important de les purifier pour analyser leur hétérogénéité et étudier leur régulation. La caractérisation de nombreux antigènes de différenciation ou CD (cluster of differentiation) (figure 2), par des anticorps monoclonaux, a permis d'utiliser des techniques de purification très reproductibles.

**Tableau 2. La fréquence des CSH détectables par des tests de culture in vitro dans la moelle osseuse d'un individu normal. [10]**

	<u>LTC-IC</u>	CFU-GEMM	CFU-GM	BFU-E
Fréquence	1/100000	1/10000	1/1000	2/100

### **2.2 Les progéniteurs [9]**

L'existence de cellules intermédiaires entre les cellules souches et les cellules matures qui sont identifiables morphologiquement a pu être mise en évidence essentiellement par l'introduction des techniques de culture de colonies en milieu semi solide [5] : en présence d'un stimulant, et au bout d'un temps variable, se forment des colonies cellulaires constituées de cellules matures. La taille de la colonie est aussi le reflet du stade de différenciation du progéniteurs car les colonies provenant d'un progéniteur primitif sont formées d'un grand nombre de cellules . [10]

Les progéniteurs sont appelés pour la lignée granulomonocytaire CFU-GM, pour la lignée éosinophile CFU-Eo, pour les lignées mastocytaires et basophiles CFU- mast et CFU-baso. Pour les lignées érythroblastiques et

mécaryocytaires, deux types de progéniteurs ont été définis, l'un primitif appelé BFU-E et BFU-MK (burst forming unit) et l'autre, plus mature, appelé CFU-E et CFU-MK.(figure 2) .[11]

## **2.3 Les précurseurs et cellules matures**

### **a- Les précurseurs**

Les précurseurs hématopoïétiques sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée.

Les précurseurs les plus immatures sont les myéloblastes (-->polynucléaires), les proérythroblastes (--> hématies), les mégacaryoblastes (--> plaquettes), les lymphoblastes (--> lymphocytes) et les monoblastes (--> monocytes). Ils sont localisés dans la moelle osseuse et explorés par les techniques de ponction aspiration (myélogramme) et de biopsie (BOM = biopsie ostéomédullaire) de la moelle. (Figure 2)

### **b- Les cellules matures :**

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse. Seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles, vont passer dans le sang : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes (figure 2). Pour la plupart de ces cellules le sang ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production : la moelle et le lieu de leurs fonctions : les tissus. Les lymphocytes et les monocytes seront de plus capables de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin. (Figure 2)

### **3. Régulation d'hématopoïèse [9.12. 13]**

Physiologiquement, chez l'adulte, l'hématopoïèse est exclusivement médullaire et l'essentiel de la régulation de ses différentes étapes est assuré par des interactions étroites entre les cellules hématopoïétiques et les composants du microenvironnement médullaire. Les cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules adhésives) produisent la plupart des molécules nécessaires au développement des cellules souches.

#### **3.1 Les molécules d'adhésions [12 .14.15]**

L'adhérence des cellules primitives hématopoïétiques a lieu soit directement au stroma médullaire, soit sur des matrices extracellulaires. Cela joue sûrement un rôle primordial dans la survie, la prolifération et la maturation de ces cellules. Ces contacts intercellulaires aux cellules matrices se font par des mécanismes récepteurs/ligands qui semblent impliquer l'intégrine VLA-4 « very late antigen 4 » pour les cellules hématopoïétiques primitives.

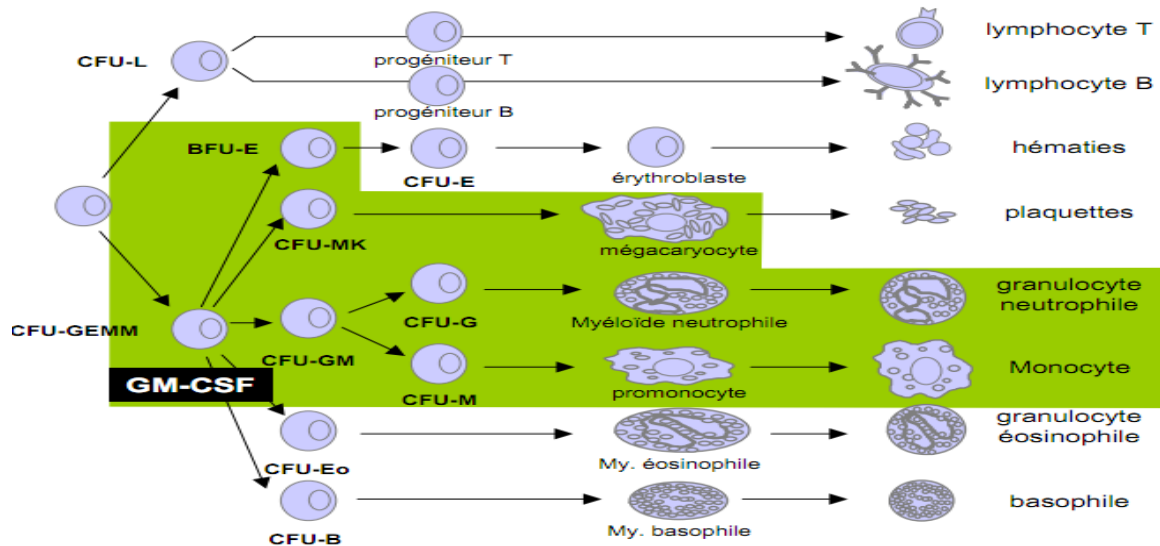
#### **3.2 Régulation positive. [5. 7. 9.10. 16.17]**

Trois grands types de facteurs ont un effet sur l'hématopoïèse.

##### **3.2.1. Les facteurs multipotents.**

Certaines de ces molécules (IL-3, GM-CSF) agissent sur des progéniteurs précoces et ne sont pas spécifiques d'une lignée donnée. D'autres comme l'érythropoïétine ou l'IL-5 ont un effet restreint à une lignée donnée et sont nécessaires à l'acquisition des caractères de différenciation spécifiques des cellules matures

- CSF Interleukine 3 (IL-3) [16] (figure 2)
- GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) [16. 18]. (Figure 3)

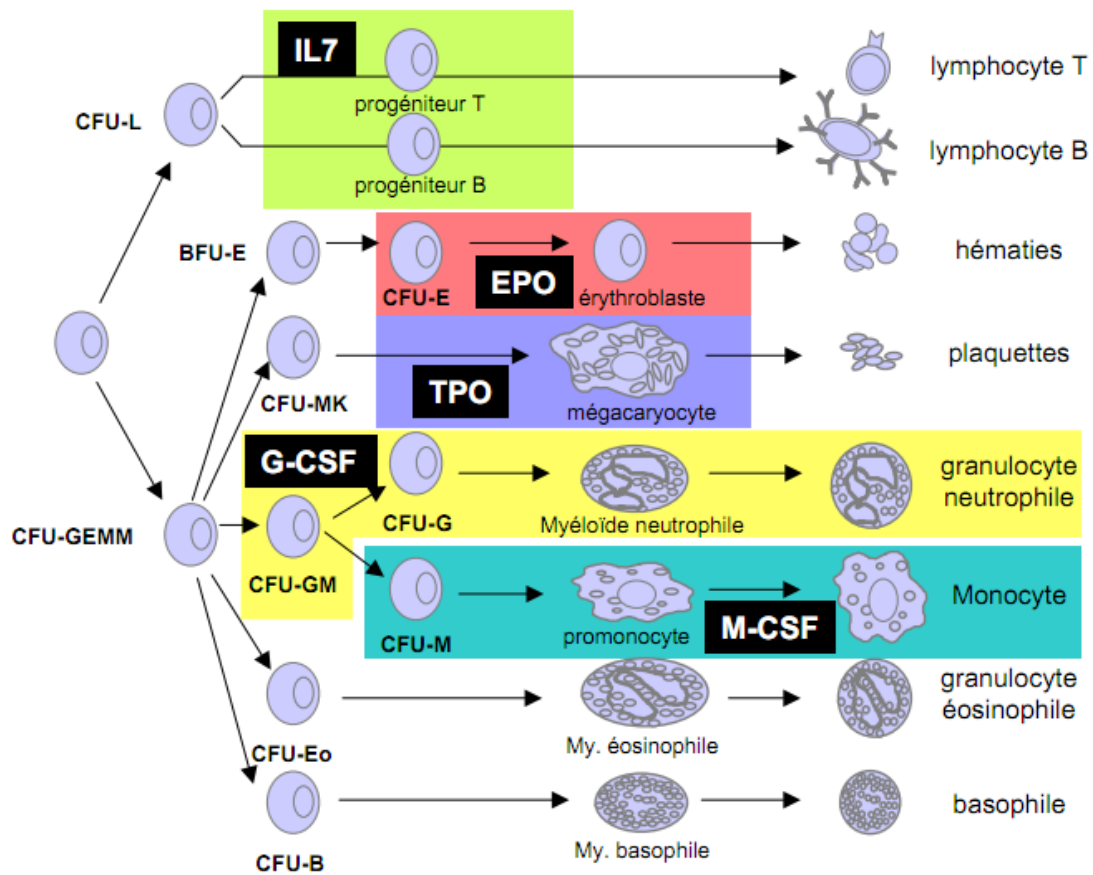


**Figure 3. Niveau d'action GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor)**

### 3.2.2. Les facteurs restreints: [5. 15.16]

Le G-CSF est responsable de la maturation terminale de la lignée granuleuse; les autres facteurs, dits synergiques (IL-1, IL-4, IL-6,...), ne sont pas des CSF pour les progéniteurs hématopoïétiques mais seraient indispensables pour mettre en cycle les cellules hématopoïétiques primitives. (Figure 2)

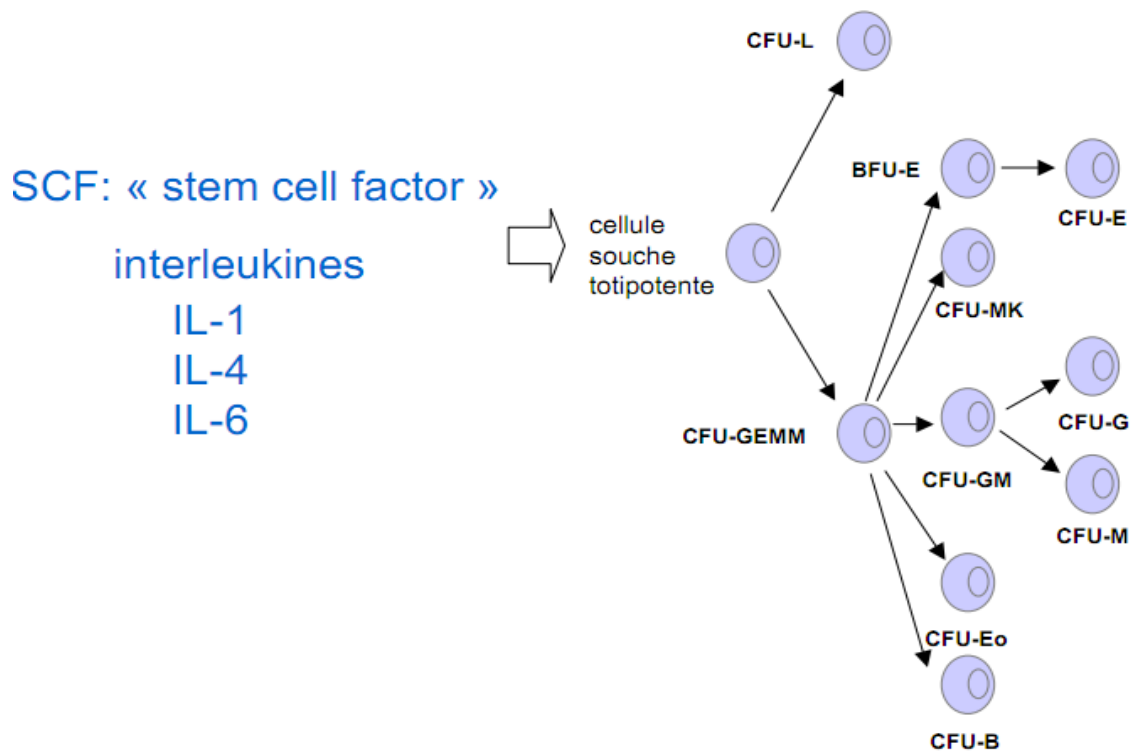
- G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)
- Érythropoïétine (EPO)
- Thrombopoïétine (TPO)



**Figure 4. Les facteurs de croissance restreints IL-7 « interleukine7 » EPO « erythropoietine » TPO « thrombopoietine » G-CSF « granulocyte colony stimulating factor » M-CSF « monocyte colony stimulation factor »**

### 3.2.3. Les facteurs de promotion: [15]

- Interleukine 1 (IL-1)
- Interleukine 4 (IL-4)
- Interleukine 6 (IL-6)



**Figure 5. Facteurs de croissance de promotion**

### **3.3 Régulation négative [7]**

Plusieurs facteurs inhibiteurs sont capables d'empêcher la mise en cycle des cellules hématopoïétiques primitives par les facteurs de régulation positive : TGF- $\beta$  (transforming growth factors  $\beta$ ), MIP-1 $\alpha$  et AcSDKP.



# Médicaments hématotoxiques



## Médicaments hématotoxiques

### 1. DEFINITIONS

- **Définition juridique du médicament :**

En se référant à l'article 15 février 1977 a défini le médicament comme étant toute substance, drogue ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administrer à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique de l'homme ou de l'animal. Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles - mêmes des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ce produit soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique soit des propriétés de repas d'épreuves.[19.20 ]

Les médicaments susceptibles d'avoir une répercussion sur la moelle osseuse et les cellules sanguines sont extrêmement nombreux, la liste est loin d'être close, bien que ces accidents soient relativement rares ils surviennent le plus souvent par utilisation chronique de médicament. La toxicité hématologique des médicaments anticancéreux est très commune. C'est l'effet secondaire le

plus fréquents et le plus sérieux de la chimiothérapie. Seuls échappent à cette règle, la vincristine, la bléomycine et l'asparaginase. [21 .22] L'action toxique peut porter sur la moelle, en atteignant les éléments précurseurs des cellules sanguines. L'atteinte médullaire peut être globale on observera alors une pancytopenie avec comme conséquence, une anémie, une leucopénie ou une thrombopénie. L'atteinte des globules sanguins est représentée par le groupe des hémolyses dues aux médicaments oxydants. Dans le même groupe on pourrait ranger les neutropénies et thrombopénies médicamenteuses a mécanisme immunologique. [2]

En clinique, les réactions sanguines sont regroupées dans le tableau 3.

**Tableau 3. Réactions toxiques ou médicamenteuses et leurs modes de production [2]**

I. Atteinte des cellules souches dans la moelle:	Atteinte globale	Anémie
		Neutropénie
		Thrombopénie
	Atteinte segmentaire.	
II. Atteinte des globules sanguins:	Hémolyse par les corps oxydants	
	Anémies, thrombopenies, neutropenies immunologiques.	

Chacun des troubles sanguins peut se produire pour des raisons non liées à un médicament. Il est donc difficile de dire si un médicament que le patient a reçu avant le début de trouble était bien la cause du trouble. Cette difficulté est aggravée par la fréquence avec laquelle qu'un malade, prend plus d'un médicament.



**Médicaments  
responsables  
d'aplasie  
médullaire**



#### IV. Médicaments responsable d'aplasie médullaire

##### **1. Définition de l'aplasie médullaire**

L'aplasie médullaire (AM) est un déficit de production des cellules sanguines responsable d'anémie arégénérative, de thrombopénie avec syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané et de leuconeutropénie à l'origine d'infections.

L'aplasie médullaire est liée à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse, ce qui implique une atteinte endogène ou exogène de la cellule souche hématopoïétique. [23. 24 .25]

##### **2. Critères d'imputabilité d'un médicament dans l'aplasie médullaire**

Il faut théoriquement quatre critères.

- 1- Prise d'un médicament de façon durable ou une réintroduction de façon récente.
- 2- Présence de pancytopenie.
- 3- Avoir éliminé tout autre diagnostic par examen de moelle osseuse.
- 4- Evolution clinique sous traitement, favorable après arrêt de médicament responsable. [26]

Les aplasies médullaires médicamenteuses sont de deux sortes :

##### **a- les aplasies médullaires prévisibles :**

Ce sont celles provoquées par les médicaments employés justement en raison de leur pouvoir cytotoxique dans le traitement des cancers, des leucémies et aussi le

chloramphénicol. Les cellules malignes sont un peu plus sensibles à ces médicaments que les cellules normales des organes hématopoïétiques. L'emploi de ces médicaments est fondé sur cette différence de sensibilité. Mais, la différence est souvent petite et l'altération des cellules saines et les cytopénies consécutives sont fréquentes [27], en fonction de la dose et de la durée du traitement. (Tableau 4)

**Tableau 4 : les principaux médicaments responsables de l'aplasie médullaire avec les concentrations inhibitrices 50% (IC50) de la GM de 7 jours et la GM de 14 jours [28]**

Médicaments	IC50 (uM) GM7	IC50(Um) GM14	IC50 (uM) CFU-GM	CFU-GM Ref
1. Acyclovir	0.61 [0.54–0.70]	0.19 [0.13–0.26]	4.4	Pessina (2003)
2. Bortezomib	0.37 [0.033–0.040]	0.035 [0.02–0.04]	0.011	Servida (2005)
3. Busulfan	3.2 [2.7–3.8]	6.6 [2.6–16]	11	Pessina (2003)
4. Carboplatin	3.7 [2.9–4.6]	6.9 [6.1–8.0]	6.1	Su et al. (2000)
5. Chloramphenicol	520 [370–740]	200 [150–330]	280	Rich and Hall (2005)

6. Chlorpromazine	9.8 [9.2–11]	12 [10–16]	20	Pessina (2005)
7. Cisplatin	2.9 [2.0–4.3]	0.95 [0.54–1.9]	6.9	Su et al. (2000)
8. Cytarabine	0.005[0.005–0.005]	0.072 [0.047–0.1]	0.028	Pessina (2003)
9. Clozapine	2.7 [0.82–9.2]	35 [23–44]	74	Pessina (2005)
10. Doxorubicin	0.01 [0.004–0.022]	0.013 [0.01–0.02]	0.087	Pessina (2003)
11. Erlotinib	4.8 [3.1–7.5]	7.5 [5.9–9.4]	050c	Olaharski(2009)
12. Etoposide	0.14 [0.14–0.15]	0.057 [0.02–0.1]	1.7	Pessina (2003)
13. Fludarabine	4.9 [4.9–4.9]	16 [12–22]	1.1	Pessina (2003)
14. 5-Fluorouracil	1.8 [1.6–2.0]	1.4 [1.1–1.6]	5.5	Pessina et al. (2003)
15. Gefitinib	36 [33–40]	38 [26–56]	4c	Olaharski(2009)

16. Gemcitabine	0.002 [0.019–0.003]	<0.0016	0.02	Pessina (2003)
17. Hydroxyurea	34 [32–35]	22 [9.8–43]	1.0b	Rich (2005)
18. Imatinib	0.25 [0.093–0.67]	2.6 [1.2–7.9]	0.29b	Rich. Hall (2005)
19. Lomustine	25 [20–30]	8.4 [3.8–14]	20	Volpe (2003)
20. Melphalan	2.1 [1.9–2.2]	0.66 [0.24–2.1]	2.5	Warren (2003)
21. Sorafenib	0.67 [0.51–0.88]	2.2 [1.3–3.1]	20c	Olaharski (2009)
22. Sunitinib	0.0086 [0.0032–0.023]	0.10 [0.048–0.17]	0.8c	Olaharski (2009)
23. Taxol	0.0039 >	0.0016	0.0047	Pessina (2001)

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des médicaments cytotoxiques. Son mécanisme en est univoque:destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, alors que les cellules souches autorenouvelables sont épargnées. Cette toxicité sera donc le plus souvent réversible, non cumulative et dose dépendante ; sauf pour les nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine), la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine qui présentent des toxicités cumulatives, retardées et durables. L'association de plusieurs substances myélotoxiques majore la toxicité hématologique. [29]

#### **b- les aplasies médullaires moins prévisibles :**

Elles ont une importance pratique plus grande avec l'existence d'une susceptibilité individuelle, leur survenue chez l'homme est inattendue. Il n y a pas un rapport évident entre la dose du médicament et la fréquence ou la gravité de la cytopénie.

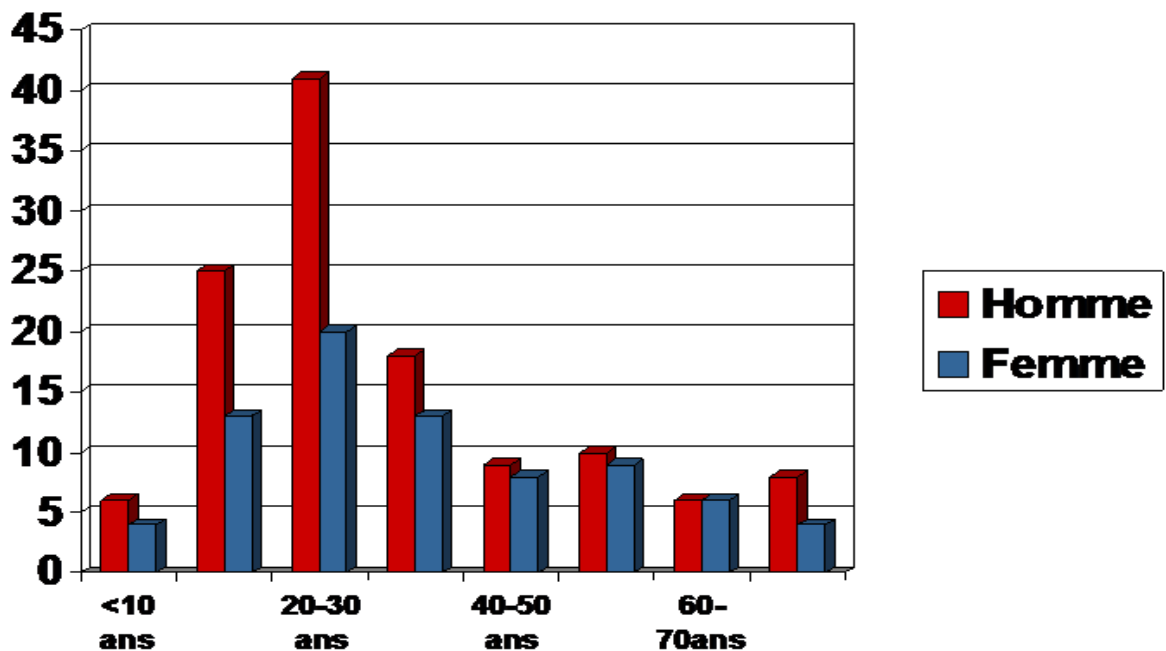
Ces aplasies sont le plus souvent transitoires mais peuvent être irréversibles si l'atteinte sévère de cellule souche hématopoïétique est sévère.

### **3. Épidémiologie de l'aplasie médullaire médicamenteuse**

L'aplasie médullaire est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an. La maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique.

L'incidence de l'aplasie médullaire décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes et un autre au delà de 50 ans. Un excès de cas masculins a été observé en France en 1984- 1985, dans la tranche 15-29 ans,

correspondant à des cas sévères ceci a également été rapporté par le service d'hématologie de Casablanca (Figure 6) . De la même façon, les pics d'incidence décrits chez les jeunes gens ou adolescents aux États-Unis semblent peu reproductibles d'un lieu et d'une année à l'autre, ce qui suggère des facteurs épidémiques.[30] L'aplasie médullaire s'observe plus souvent dans les classes socioéconomiques défavorisées ainsi dans l'enquête menée au service d'hématologie Casablanca, la survenue d'aplasie médullaire est retrouvée associée à un nombre faible d'années d'études (figure7) ; 82% sont sans assurance maladie (figure 8) . [30]



**Figure 6. Répartition des malades par tranche d'âge et par sexe au Maroc [31]**

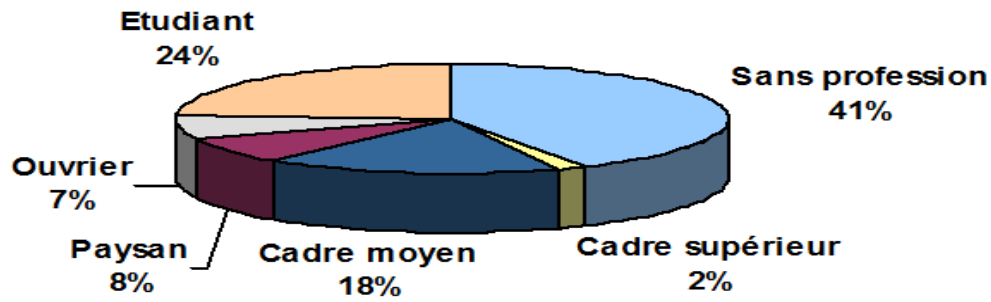


Figure 7. Répartition socioprofessionnelle au Maroc [31]

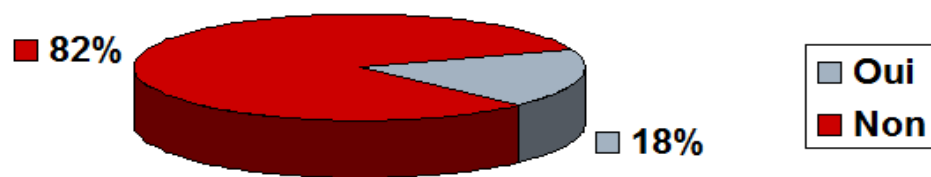


Figure 8. Sécurité sociale au Maroc [31].

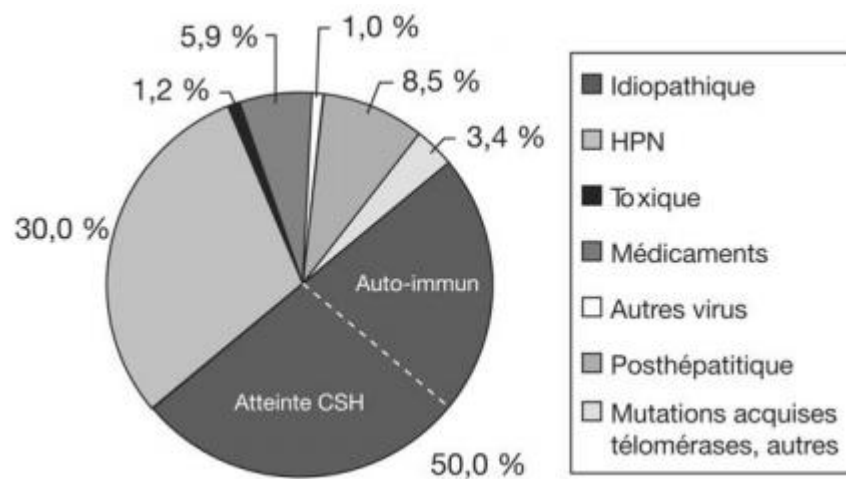


Figure 9. Étiologies : nouvelle classification. HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne ; CSH : cellules souches hématopoïétiques. [30]

**Tableau 5. Étiologies de l'aplasie médullaire au MAROC [31]**

<b>Étiologies</b>	<b>Nombre des cas</b>	<b>Fréquence</b>
Idiopathique	170 cas	85%
Médicamenteuse	10 cas	5%
Professionnelle	10 cas	5%
Tuberculose	4 cas	2%
Post-hépatitique	4 cas	2%
HPN	2 cas	1%

#### **4. Physiopathologie d'aplasie médullaire médicamenteuse.**

Deux grandes mécanismes pour expliquée la pathologie : mécanisme toxique et immunologique qui vont aboutir soit à des lésions directe des cellules souches soit à l'anomalie du tissu de soutien. Ce qui engendre un microenvironnement défectueux. [32 .33]

L'atteinte directe de la cellule souche semble être le mécanisme le plus fréquent soit par atteinte liée à un toxique comme le benzène ou par des médicaments ou leurs métabolites.

Une origine auto-immune est suspectée dans 50 % des cas environ [34], le médicament, en tant que substance étrangère agirait comme un « haptène » initialement la réaction auto immune, et conduisant à la destruction des cellules souches par les lymphocytes [35 .36]

## **5. Critères pronostiques d'aplasie médullaire médicamenteuse.**

Parmi les quatre scores pronostiques publiés. Score de Camitta est plus utilisé ; il est fondé sur les taux sanguins au diagnostic [37]. Une Aplasie médullaire est dite sévère si deux des critères suivants sont présents : granulocytes inférieurs ou égaux à  $0,5 \cdot 10^9/l$ , plaquettes inférieures ou égales à  $20 \cdot 10^9/l$ , réticulocytes après correction inférieurs ou égaux à  $20 \cdot 10^9/l$  avec une moelle pauvre au myélogramme. L'indice de Camitta a une sensibilité voisine de 90 % lorsqu'il est testé sur la cohorte du registre français, mais sa spécificité est inférieure à 50 %, ce qui veut dire que certains patients à critères pronostiques péjoratifs ont néanmoins une survie prolongée. D'après le groupe européen Européen Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT), un'aplasie médullaire est dite très sévère si les granulocytes sont inférieurs ou égaux à  $0,2 \cdot 10^9 / l$

## **6. Les médicaments incriminer dans l'aplasie médullaire médicamenteuse**

- **Les anti-infectieux**

International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) retrouve un excès de risque non significatif en rapport avec la prise de sulfamides (2,9), de triméthoprim sulfaméthoxazole (2,1) et de bêtalactamines (1,5). Ces médicaments semblent associés à des leucopénies et à des pancytopénies régressives, et un certain degré d'inhibition dose dépendante de la pousse des CFU-GM est décrit avec les bêtalactamines in vitro (tableau 6). **Les antiviraux** sont susceptibles d'induire ou d'aggraver une insuffisance médullaire dans des contextes particuliers (infection par le VIH, déficits immunitaires acquis, etc.). C'est le cas de l'azidothymidine ou du ganciclovir. [38]

**Tableau 6. Effets indésirables des  $\beta$ -lactamines : fréquence de survenue (pénames, carbapénèmes, oxapénames, monobactams) [39]**

	Pénicilline G, V	Oxacilline	Ticarcilline	Pipéracilline Mezlocilline	Pipéracilline- tazobactam
Thrombopénie	< 1 %	< 1 %	< 1 %	+	+
Leucopénie	< 1 %	< 1 %	<1%	6%	+
Pancytopénie					+
Agranulocytose					+

+ : signalé sans fréquence connue ; ac clav : acide clavulanique

- **Les Antidépresseurs et neuroleptiques**

La survenue d'aplasies toxiques est décrite avec les phénothiazines (chlorpromazine) et avec l'usage prolongé des barbituriques. Des aplasies aiguës ont été rapportées avec le valproate de sodium. La survenue rare des

aplasies médullaires profondes a également été observée dans les études précliniques d'un nouvel antépileptique : Le felbamate.

**Tableau 7. Psychotropes et des effets secondaires hématologiques [40]**

Antipsychotiques conventionnels	
Chlorpromazine	Agranulocytose, anémie (aplasie, hémolytique) Eosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie
Mesoridazine	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Fluphenazine	Agranulocytose, éosinophilie, pancytopénie, leucopénie Thrombocytopénié
Haloperidol	Agranulocytose, leucopénie
Loxapine	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Antipsychotiques atypiques	
Clozapine	Agranulocytose (1%–2%), éosinophilie, leucopenie Thrombocytopénie
Risperidone	Anémie, leucopénie, thrombocytopénie
Olanzapine	Thrombocytopénie
Antidépresseurs	
Les antidépresseurs tricycliques	

Amitriptyline	Agranulocytose, éosinophilie, leucopénie Thrombocytopénie
Nortriptyline	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Imipramine	Agranulocytose, éosinophilie, leucopénie Thrombocytopénie
Clomipramine	Agranulocytose, neutropénie, leucopénie Pancytopénie, thrombocytopénie
Doxepin	Éosinophilie
inhibiteurs de la recapture du Sérotonine / norépinéphrine	
Venlafaxine	Anémie, Leucopénie
inhibiteurs de Monoamine oxydase	
Phenelzine	Anémie
Tranlycypromine	Agranulocytose, anémie, leucopénie, thrombocytopénie
Les inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine	
Citalopram	Anémie
Sertraline	Anémie altération de l'agrégation plaquettaire thrombocytopénie
Antagoniste blocage des récepteurs de la sérotonine	
Trazodone	Agranulocytose, anémie, eosinophilie,

	neutropénie Thrombocytopénie
Antagoniste de la sérotonine	
Mirtazapine	Anémie, eosinophilie, agranulocytose, leucopénie Pancytopenie, thrombocytopenie
inhibition de la recapture de la noradrénaline et la dopamine	
Bupropion	Leucopénié Anémie, agranulocytose, thrombocytopenie
Clonazepam	Thrombocytopenie
Clorazepate	Anémie
Diazepam	Anémie, agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopenie
Lorazepam	Leucopénie, Granulocytopenie
Flurazepam	Leucopénie
Oxazepam	Leucopénie
stabilisateurs de l'humeur	
Carbamazepine	Agranulocytose, anémie, eosinophilie, leucopénie Erythroblastopénie, thrombocytopenie
Gabapentin	Leucopénie, Neutropénie

Lamotrigine	Agranulocytose, neutropénie, anémie, pancytopenie Erythroblastopénie, thrombocytopenie
Lithium	Thrombocytose
Phénytoin	Agranulocytose, granulocytopenie, pancytopenie Leucopénie, thrombocytopenie
Acide valproïque	aplasie pure des globules rouges, thrombocytopenie
Zonisamide	Anémie, leucopénie, thrombocytopenie

- **Interféron**

L'interféron  $\alpha$  a recombinant entraîne constamment une leucopénie et une thrombopénie dose dépendantes. Toutefois, quelques hypoplasies et aplasies médullaires plus durables ont été rapportées.

- **Anti-inflammatoires et analgésiques**

Depuis les années 1950 et la mise en place de structures de pharmacovigilance, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont connus pour leur toxicité (tableau 8). Les butazones ont été les premiers suspectés. Un risque élevé est confirmé en Europe avec le groupe des butazones, l'indométacine et le diclofénac. Un faible excès de risque en rapport avec les salicylés (environ 1,5) a été signalé dans une étude américaine. Un excès de risque de 5,1 est associé dans l'enquête française avec régulier des salicylés, alors que le risque n'est pas significatif avec le paracétamol. Étant donné la large

utilisation des salicylés, ces excès de risque, aussi faibles qu'ils soient, posent un problème de santé publique. [23]

Les autres médicaments prescrits dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (sels d'or, D-pénicillamine) (tableau 8) sont associés à un risque significatif d'aplasie médullaire dans l'étude française (respectivement 11,7 et 1,3), mais il est impossible, de distinguer ce qui revient aux traitements de ce qui revient à la maladie elle-même ou au terrain immunologique. Ces patients posent la question non élucidée de savoir si différentes prises médicamenteuses successives, au long cours, sont susceptibles de potentialiser leur toxicité.

- **Autres classes médicamenteuses**

Des cas isolés d'aplasie ou de myélosuppression transitoire ont été rapportés en association avec la prise de nombreux médicaments. Ces cas sont rares, en général régressifs à l'arrêt des médicaments pris et le lien de cause à effet est plus ou moins important. Ces cas font l'objet d'analyses systématiques à la fois par les firmes commercialisant ces produits et par les agences nationales contrôlant les médicaments (pharmacovigilance). Des cas d'aplasie ont été signalés après traitement par des herbes médicinales dont la composition n'est pas connue, ainsi que lors de toxicomanies avec méthylène-dioxy-méthamphétamine (Ecstasy).

**Tableau 8. Principaux médicaments impliqués dans la genèse des aplasies médullaires [30]**

Médicaments associés avec un	Médicaments constamment
------------------------------	-------------------------

risque élevé d'aplasie médullaire	Myélosuppresseurs
Sels d'or	Anticancéreux
D-pénicillamine	Antithyroïdiens de synthèse
Sulfamides sulfones	Interféron
Chloramphénicol (irréversible)	
Bêtalactamines	
Colchicine	
Allo/thyopurinol	
AINS : indométacine, diclofénac, butazones	
Furosémide	
Salicylé	

### **7. Diagnostics d'aplasie médullaire médicamenteuse. [41]**

Les critères diagnostiques associent une diminution stable de deux ou trois lignées sanguines et une moelle pauvre en biopsie.

#### **7.1 L'hémogramme**

Tantôt l'atteinte des trois lignées myéloïdes est présente d'emblée. Ailleurs, le déficit de production prédomine au début sur une ou deux lignées, conduisant à une bicytopénie, la pancytopenie se complète progressivement en quelques semaines. L'anémie est typiquement normocytaire normochrome arégénérative, mais le simple ralentissement des mitoses peut se traduire par une discrète macrocytose. La numération des réticulocytes est un critère important du diagnostic : ceux-ci sont inférieurs à 50G/l (1 % des hématies). La diminution

des monocytes suit rapidement celle des polynucléaires. La thrombopénie est franche, au dessous de 50G/l, et le volume plaquettaire est normal.

Au niveau des leucocytes, le signe le plus précoce est la diminution des cellules à vie courte comme les polynucléaires, alors que le taux des lymphocytes est normal. Le syndrome hémorragique et les infections sont d'autant plus sévères que les taux sanguins respectifs de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles (PNN) sont plus bas. Le risque hémorragique dépend à la fois du taux de plaquettes et de la rapidité de sa décroissance. On considère qu'il existe un risque de septicémie à partir de  $0,5 \cdot 10^9$  PN/l [30].

### **7.2 Myélogramme :**

L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic pour éliminer une pancytopenie périphérique par destruction des cellules matures au niveau du sang ou des tissus, ou une tumeur maligne (leucémie, métastase de cancer). Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, notamment en érythroblastes et précurseurs granulomonocytaire. Le nombre des mégacaryocytes est diminué. Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal.

Il est possible d'observer un pourcentage augmenté de lymphocytes et/ou de plasmocytes matures, des cellules histiocytaires et des macrophages en excès. Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'aspiration médullaire car l'aspiration médullaire seule reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique. Elle doit donc toujours être complétée par une biopsie.

### **7.3 Biopsie médullaire [30]**

Essentielle au diagnostic, elle montre un appauvrissement plus ou moins homogène en précurseurs hématopoïétiques au profit des cellules graisseuses. On peut mettre en évidence des suffusions hémorragiques et un degré variable d'œdème interstitiel. La biopsie permet de vérifier l'absence de cellules anormales, de signes d'inflammation spécifique et de fibrose médullaire.

### **8. Diagnostics différentiels de l'aplasie médullaire médicamenteuse**

Le diagnostic d'Aplasia médullaire est un diagnostic d'élimination, qui ne correspond qu'à 10 % des pancytopenies ou bicytopenies rencontrées. [43] La simple aspiration médullaire doit être interprétée avec prudence et la notion de « cellularité » médullaire critiquée.

L'étude médullaire doit comporter systématiquement, au minimum, une aspiration et une biopsie de bonne qualité. Lorsqu'on observe dans la moelle un enrichissement relatif en cellules lymphoïdes et/ou plasmocytaires, comme cela est possible à la phase initiale d'une d'Aplasia médullaire, il faut tenir compte des caractères cytologiques et du phénotype immunologique de ces cellules pour éliminer un lymphome ou un myélome.

### **9. Traitement de l'aplasie médullaire médicamenteuse**

A. en cas d'aplasie transitoire post médication: arrêter le médicament responsable.

B. en cas d'aplasie post médication irréversible il faut instaurer des traitements symptomatiques :

### **9.1 Mesures symptomatiques [30. 44]**

Il s'agit d'une urgence thérapeutique et les patients doivent rapidement recevoir une antibiothérapie à large spectre. Les infections bactériennes peuvent être rapidement fatales chez ces patients très neutropénies.

De manière plus spécifique, les patients atteints d'aplasie médullaire sont particulièrement à risque d'infections fongiques (car la durée de neutropénie, après immunosuppression ou GMO, peut être particulièrement longue). Les infections fongiques à *Candida* ou *Aspergillus* constituent, à l'heure actuelle, une des causes principales de décès. L'anémie est constante.

Les hémorragies liées à la thrombopénie, souvent profonde, constituent une autre cause importante de décès. La correction de la thrombopénie et de l'anémie fait partie des mesures symptomatiques indispensables dans la prise en charge de ces patients, qui doivent avoir un phénotypique érythrocytaire complet dès le diagnostic. Cependant, si la nécessité des transfusions est évidente en cas d'anémie mal tolérée ou de syndrome hémorragique, la politique transfusionnelle est parfois difficile à établir. En effet, il faut à tout prix éviter un allo immunisation transfusionnelle qui peut obérer les résultats ultérieurs d'une GMO ou conduire à des situations inextricables chez certains patients traités par immunosuppression (allo immunisations multiples). En dehors d'un contexte d'urgence, toute indication de transfusion chez un patient ayant une aplasie médullaire doit être mûrement réfléchi (les règles habituelles de transfusion en cas d'hémoglobine inférieure à 8G/1 et de plaquettes inférieures à 20 G/1 ne doivent pas être appliquées systématiquement).

Deux options thérapeutiques principales s'offrent :

- Traitement immunosuppresseur.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse [GMO], de cellules souches périphériques, ou de sang de cordon) qui conduit au remplacement de l'hématopoïèse du malade par celle du donneur.

## **9.2 Traitements immunosuppresseur**

Le traitement immunosuppresseur permet d'obtenir des rémissions hématologiques de longue durée et un taux de survie à long terme proche de la GMO dans certains cas.

### **Sérum antilymphocytaire**

Le sérum antilymphocytaire (SAL) a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans cette maladie. Bien que son mécanisme d'action demeure très incomplètement élucidé. L'étude de la spécificité des anticorps contenus dans le SAL a montré que ceux qui persistaient le plus longtemps in vivo étaient dirigés contre des molécules qui assurent la transduction du signal d'activation du lymphocyte T et contre des molécules d'adhésion. [45] Des études randomisées ont montré la supériorité du SAL par rapport au traitement symptomatique (transfusionnel et antibiotique).

La dose de SAL typiquement utilisée est de 15 mg /kg/j pendant 5 jours. Fait important, la médiane d'obtention d'une réponse hématologique (mesurée sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles) est toujours longue avec le SAL, de l'ordre de 3 mois.

Néanmoins, on peut estimer que 50 à 60 % des patients ont une réponse hématologique au SAL. Enfin, cette réponse est largement fonction de la

sévérité de l'aplasie : d'après les données d' Européen Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT), la survie à 6 ans après traitement par SAL et corticoïdes est de l'ordre de 80 % pour les formes non sévères mais seulement de 40 % pour les formes sévères ou très sévères (< 200 polynucléaires neutrophiles). Les effets secondaires du SAL sont de deux ordres : l'aggravation initiale de la leucopénie et de la thrombopénie d'une part et la maladie sérique d'autre part. Cette dernière complication a pratiquement disparu depuis l'administration concomitante de corticoïdes (1à2mg/kg) avec le SAL.

### Ciclosporine

La ciclosporine est une molécule qui bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T en inhibant l'activité phosphatase de la calcineurine. D'introduction plus récente que le SAL dans la thérapeutique des aplasies médullaires, elle a d'abord été testée chez des patients en rechute après traitement par SAL. [30] Le taux de réponses globales de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) est d'environ 50 %. Comme pour le SAL, la réponse au traitement par la ciclosporine est d'autant plus importante que la maladie est moins sévère (60 % dans les formes non sévères, 34 % dans les formes sévères et seulement 25 % pour les formes très sévères de la maladie).

La ciclosporine est habituellement administrée à la dose de 5 mg /kg/j divisée en deux doses pour une durée minimale de 3 mois. Les effets secondaires sont ceux habituels de la ciclosporine, toxicité rénale et hypertension artérielle notamment.

L'association sérum antilymphocytaire/ciclosporine est le traitement de référence des aplasies médullaires sévères et non sévères. Une étude randomisée du groupe coopérateur allemand a en effet montré la supériorité de l'association

SAL/ciclosporine par rapport au SAL seul. [46] Depuis lors, ces résultats ont été confirmés notamment par le groupe de Bethesda, à court et à long terme.

### **9.3 Greffe de moelle**

- **Greffe de moelle à partir d'un donneur « human leucocyte antigen »- génoidentique de la fratrie. [47]**

La GMO constitue la seule thérapeutique réellement curative des aplasies médullaires. Cependant, le traitement par GMO se heurte à trois écueils majeurs

- Le premier est d'origine génétique : en effet, la probabilité d'avoir un donneur HLA identique dans une fratrie n'est que de 25 % ;
- La GMO ne peut être envisagée, comme traitement de première intention, que chez des sujets jeunes (moins de 45-50 ans) ;
- Même chez des sujets jeunes, ayant un donneur familial HLA génotypiquement identique, la mortalité liée à la greffe demeure de 10 à 30 % selon les études.

Deux sources principales permettent d'estimer ces résultats ; celle d'institutions isolées ayant une longue expérience de la greffe dans les aplasies médullaires et celle des registres (Européens [EBMT] ou internationaux International Bone Marrow Transplant Registry [IBMTR]) qui rapportent des résultats sur de larges séries (mais dont les sources, fondées sur un enregistrement volontaire des cas, sont beaucoup plus hétérogènes). Le risque de maladie du greffon contre l'hôte et de pneumopathie interstitielle a diminué durant la période de temps étudiée alors que le risque de non prise ou de rejet du greffon est resté relativement constant il a été observé aussi Une diminution

significative de la mortalité pendant les 3 premiers mois qui suivent la greffe. [48]

Les mesures de réanimation hématologique (antibiotiques, antiviraux, politique transfusionnelle, etc.) et surtout l'introduction de la ciclosporine dans la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte étaient responsables de la diminution de la mortalité précoce dont les trois mois post greffe. En revanche, la mortalité tardive (après 2 ans) à peu changé au cours du temps et demeure de l'ordre de 8 à 10% , elle est avant tout liée à l'immunodépression elle-même liée à maladie chronique du greffon contre l'hôte. [49]

- **Greffe de moelle à partir d'un donneur non « human leucocyte antigen » identique de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté [50]**

Dans la mesure où la plupart (75 %) des patients n'ont pas de donneur HLA génotypiquement identique, un certain nombre d'équipes ont récemment eu recours à l'utilisation de donneurs « alternatifs » : non HLA identiques de la fratrie ou non apparentés. Les résultats de ce type de greffe demeurent cependant bien en deçà de ceux des GMO pratiquées à partir d'un donneur HLA génotypiquement identique de la fratrie, puisque la probabilité de survie à long terme dans cette situation n'excède pas 40 % dans la plupart des séries. Ces résultats décevants, liés avant tout à une forte incidence de maladie du greffon contre l'hôte et à un fort taux de rejet doivent, cependant, être examinés en fonction des paramètres suivants :

- La plupart de ces greffes ont été, logiquement, pratiquées chez des patients ayant résisté ou rechuté après traitement immunosuppresseur.

- Les progrès actuels dans les critères de sélection par biologie moléculaire permettent de choisir des donneurs dont la compatibilité avec le receveur dans le système HLA est bien supérieure à celle utilisée dans les premières greffes.

#### **9.4 Place actuelle des androgènes.**

Les androgènes ont été utilisés seuls pour traiter les aplasies médullaires dans les années 1960 et, depuis, en association avec le SAL. La réponse au traitement par les androgènes est généralement meilleure dans les formes non sévères de la maladie. Les androgènes n'ont donc pas de place dans le traitement initial de la maladie mais peuvent cependant être utiles dans le traitement de certaines rechutes non sévères de la maladie.

#### **9.5 Place des facteurs de croissance hématopoïétiques. [51]**

Il n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur, comme traitement de première intention. [30] Cependant, il faut noter que les meilleurs résultats actuels du traitement immunosuppresseur ont été obtenus par l'association SAL + ciclosporine + G-CSF. En effet, dans une étude pilote de l'EBMT chez 40 patients, cette triple association permet d'obtenir plus de 80 % de réponses et une survie de plus de 90 % à près de 3 ans. [52]



# **Médicaments responsables de Thrombopénie**



## **V. Médicaments responsables de Thrombopénie**

### **1. Définition**

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à  $150000\text{mm}^3$  (inférieure  $150 \times 10^9 / \text{L}$ ) [53].

Les thrombopénies médicamenteuses lorsqu'il y a une baisse du chiffre plaquettaire faisant suite à une prise médicamenteuse de nature cytotoxique ou idiosyncrasique.

La thrombopénie médicamenteuse idiosyncrasique est une atteinte relativement fréquente dans sa forme mineure (plaquettes entre  $100$  et  $150 \times 10^9 / \text{L}$ ), relativement rare dans sa forme modérée à sévère (plaquettes inférieures à  $100 \times 10^9 / \text{L}$ ) [53 .54]

### **2. Épidémiologie de la thrombopénie médicamenteuse**

L'incidence annuelle précise des thrombopénies médicamenteuses est mal connue [54]. Pour les formes modérées à sévères, elle est estimée d'après des études européennes et américaines à environ dix cas par million de sujets et rejoindrait donc celle des autres cytopénies, notamment celle des neutropénies médicamenteuses. Les personnes âgées et les patients hospitalisés, notamment dans des contextes d'urgence, sont plus prédisposés à développer une thrombopénie médicamenteuse [55]. Certains médicaments sont par ailleurs nettement plus fréquemment pourvoyeurs de thrombopénie idiosyncrasique que d'autres. Ainsi, des études cas témoins incluant la quinine et le cotrimoxazole ont révélé des incidences annuelles respectives de thrombopénies immunologiques respectives de 26 et 38 cas par million.

### **3. Critères d'imputabilité des médicaments dans la thrombopénie**

1-Prise médicamenteuse ayant précédée la thrombopénie et disparition complète et prolongée de la thrombopénie après arrêt du médicament.

2- Prescription unique du médicament en question ou autres médicaments maintenus ou réintroduits avec maintien d'un nombre normal de plaquettes.

3- Exclusion d'autres causes de thrombopénie.

4- Récidive de la thrombopénie après réintroduction du médicament.

Niveaux d'évidence :

. Certain (critères 1, 2, 3 et 4 présents)

. Probable (critères 1, 2 et 3 présents)

. Possible (critère 1 présent).

. Peu probable (critère 1 absent)

### **4. Physiopathologie de la thrombopénie médicamenteuse et médicaments responsables**

La thrombopénie apparaît pour des doses importantes de cytotoxiques ou en cas d'attente préférentielle de la lignée mégacaryocytaire. Elle peut se manifester par un purpura, des épistaxis ou gingivorragies. Le risque hémorragique est majeur quand les plaquettes est inférieur à 20G/L. Les anticancéreux les plus thrombopénians sont les nitrosourées (carmustine, lomustine, fotémustine, mitomycine c, le busulfan, le cyclophosphamide à forte dose (tableau 9). la survenue d'une thrombopénie peut imposer une réduction des doses de chimiothérapie ou un repot du traitement. En cas de thrombopénie importante avec risque hémorragique associé, la transfusion de concentrés

plaquettaire est un recours. Le seuil de transfusion est variable en fonction de pathologie, de l'état clinique du patient et des modalités de traitement. La transfusion permet une remontée rapide des taux de plaquettes, mais cet effet ne persiste pas au-delà de 48 heures compte tenu de la courte. [56. 57. 58. 59.60].

**Tableau 9. Principaux anticancéreux thrombopéniques [56]**

Potentiel thrombopénique des anticancéreux	
Médicaments les plus thrombopéniants	Médicaments modérément thrombopéniants
Nitrosourées : Carmustine, lomustine, fotémustine	Anthracyclines
Mitomycine C	Anthracènediones
Carboplatine	Amsacrine
Busulfan	Cytarabine
Chlorambucil	

Nous pouvons ainsi distinguer schématiquement trois grands mécanismes.

**4.1. La consommation plaquettaire ou micro angiopathie : mécanisme périphérique.**

C'est un mécanisme rare, voire exceptionnel. La consommation plaquettaire fait suite à une agression endothéliale toxique provoquée par certains médicaments comme la ticlopidine (mais aussi mitomycine, gemcitabine et, plus rarement, clopidogrel), avec apparition de tableaux authentiques de micro angiopathie thrombotique [61]. (Tableau 10)

**Tableau 10. Principaux médicaments responsables de thrombopénie en fonction de leur mécanisme de toxicité. [5 3]**

Thrombopénies centrales	Thrombopénies périphériques
Colchicine	Quinine et quinidine
Dérivés du benzène	Digitaliques
Thiazidiques	Sulfamides antibactériens
Antiviraux	Sulfamides hypoglycémiants
Antifoliques	Antiviraux
	Héparines
	Sels d'or
	Acide valproïque
	Alphaméthylidopa
	Vérapamil
	Rifampicine
	Vancomycine
	Ticlopidine

#### **4.2. L'inhibition de la production médullaire : mécanisme central.**

Certaines molécules peuvent entraîner une thrombopénie par altération directe de la production médullaire. Cet effet peut être global, c'est-à-dire intéressant toutes les lignées ou sélectif de la mégacaryopoïèse. La colchicine, le tolbutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale [62]. (Tableau 10)

Il est à noter que les thiazidiques peuvent également causer des thrombopénies périphériques d'origine immunologique.

### 4.3. L'hyper destruction immunologique.

C'est le mécanisme le plus fréquent. Il est lié à l'apparition d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps ne peuvent agir qu'en présence du médicament ayant provoqué leur apparition. [63]

**Tableau 11. Médicaments les plus fréquents incriminés dans thrombopénie immunologique et anémie hémolytique immunologique [64]**

Médicaments	Maladie	Risque	Médicaments	Maladie	Risque
<b>Anti-arythmiques</b>			<b>Anti-hypertenseurs</b>		
Procaïnamide	TI/AHI		A-méthylidopa	TI/AHI	+++
Quinidine/quinine	TI/AHI	+++	Bêtabloquants	TI	
<b>Antibiotiques</b>			<b>Anti-inflammatoires</b>		
Ampicilline	TI/AHI		Acide méfénamique	AHI	
Céphalosporines	TI/AHI		Amidopyrine	TI/AHI	+++
Methicilline	TI/AHI		Fenoprofen	TI/AHI	
Pénicilline	TI/AHI		D-pénicillamin	TI	
PAS	TI/AHI		Ibuprofen	TI/AHI	
Rifampicine	TI/AHI		Sels d'or	TI	+++

Sulfamides	TI/AHI		Phénylbutazone	TI	
Triméthoprim	TI		Anti-ulcéreux		
Sulfaméthoxazole			Cimétidine	TI/AHI	+++
<b>Anticancéreux</b>			<b>Cardiotoniques</b>		
Sulfaméthoxazole			Cimétidine	TI/AHI	+++
Ellipticine	AHI		Digitoxine	TI	+++
Cisplatine	AHI		Cytokines		
Méthotrexate	AHI		Interféron $\alpha$	TI/AHI	+++
<b>Anticoagulants</b>			<b>Antiparkinsoniens</b>		
Héparine	TI	+++	Lévodopa	TI/AHI	
<b>Anti-épileptiques</b>					
Phénytoïne	TI/AHI	+++			

Les mécanismes de leur formation et de leur action antiplaquettaire sont très divers. [53]

**a- Anticorps haptène dépendants :**

Certains médicaments de faible poids moléculaire (Moins de 2 à 5 KDa) ne possèdent à priori aucun pouvoir immunogène. Lorsque ces molécules se mettent en contact avec les plaquettes, elles se lient de manière covalente avec

les glycoprotéines de membrane plaquettaire et acquièrent une capacité à provoquer une réaction immunitaire humorale dirigée contre le complexe formé qui a un poids moléculaire plus important. C'est le cas notamment des lactamines qui peuvent induire par ce biais des thrombopénies mais aussi des anémies hémolytiques. Tableau 12.

**Tableau 12. Effets indésirables des  $\beta$ -lactamines : fréquence de survenue (pénames, carbapénèmes, oxapénames, monobactams) [39].**

	Pénicilline G,V	Oxacilline	Amoxicilline - ac clav	Ampicilline -sulbactam	Ticarcilline- ac clav
Thrombopénie	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

ac clav : acide clavulanique

### **b- Inhibition de la GPIIb/IIIa**

C'est une entité bien connue. Les principales molécules impliquées ne sont autres que des antiagrégants plaquettaires comme le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab dont l'action

thérapeutique repose essentiellement sur le pouvoir inhibiteur exercé sur la glycoprotéine GPIIb/IIIa. [65 .66]

Initialement, la constatation de cas de thrombopénies aiguës et très rapides avait fait suspecter une origine non immune. Par la suite, on a pu identifier des anticorps spécifiques dirigés contre des ligands exposés des GPIIb/IIIa. Des cas

de thrombopénies tardives survenues après plusieurs semaines de prise d'abciximab ont été rapportées.

### **c- Anticorps drogue dépendants**

La réaction immunologique fait suite ici à une liaison non covalente entre la molécule et la surface plaquettaire. Cette liaison entraîne, d'une part, une modification de la conformation membranaire plaquettaire avec exposition d'auto antigènes jusque là non exposés et, d'autre part, une altération qualitative de la synthèse protéique avec apparition de néo antigènes. Les anticorps impliqués dans ce type de mécanisme sont dirigés contre les glycoprotéines GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa, GPV et le platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (Pecam-1). (Tableau 14)

Il existe une corrélation très spécifique entre le médicament inducteur et la glycoprotéine plaquettaire impliquée. Cette spécificité permet, dans certaines situations de poly médication, l'identification du médicament responsable à travers l'identification de la glycoprotéine en question. Les thrombopénies aux sels d'or illustrent bien ce mécanisme.

### **d- Formation de complexes immuns**

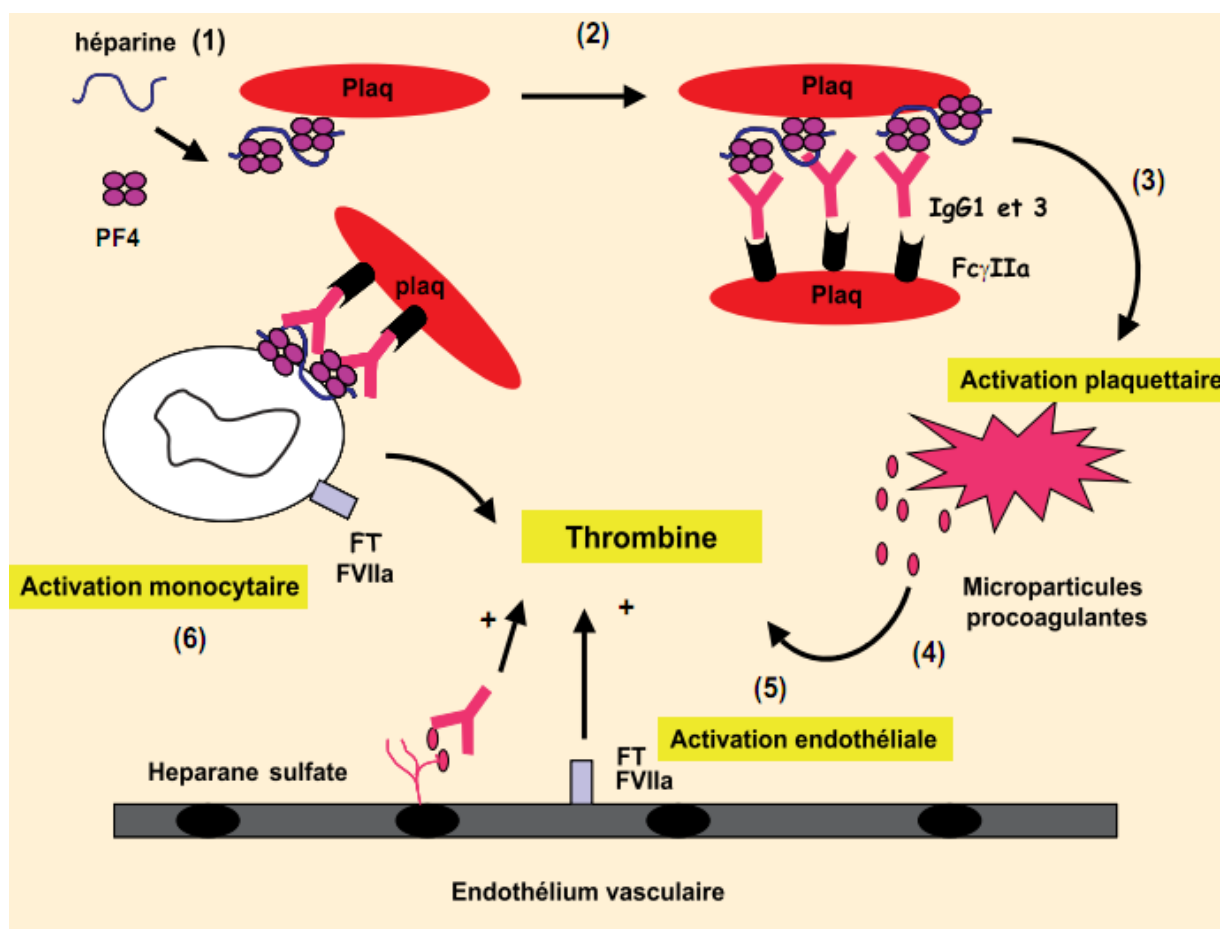
Le modèle le plus illustratif et le plus classique est celui de la thrombopénie induite par l'héparine. La formation de complexes héparine facteur 4 plaquettaire induit la production d'anticorps spécifiques hautement actifs. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines

de bas poids moléculaire [67]. (Tableau 14)

Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui se compliquent habituellement de thromboses et non d'hémorragies, avec :

Thrombopénie de type I : Délai d'apparition précoce: dès les premiers jours de traitement. Chute modérée du taux des plaquettes: 10-15% de la valeur de base Bénigne: sans complications thrombotiques d'origine non immune: résulte d'un effet proagrégant direct de l'héparine sur les plaquettes régresse malgré la poursuite du traitement. [68] (Tableau 13)

Thrombopénie de type II (TIH) : Délai d'apparition tardif entre le 5ème et le 21<sup>ème</sup> jour après la prise de l'héparine Chute importante du taux des plaquettes: plus de 40% de la valeur de base (inférieur à 100Giga/l) Potentiellement grave D'origine immune: résulte de l'interaction de l'héparine avec le facteur 4 plaquettaire (PF4) dont la structure se trouve de ce fait, altérée. Il sera identifié par l'organisme comme étant une «substance étrangère», ce qui déclenche une réponse immunitaire avec production d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF4. La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps risque thrombotique: résultant de l'activation pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) ainsi qu'une activation de la coagulation par la génération de la thrombine nécessite l'arrêt immédiat et définitif de l'héparine. [68] (Tableau 13)



**Figure 10. Mécanisme d'action de la thrombopénie immuno-allergiques induite par l'héparine de type II [69]**

(1) : C'est la formation de complexes PF4 plasmatiques modifiés et héparine en concentration stœchiométrique (0,25 UI/ml d'héparine et 10 µg/ml de PF4) qui va engendrer les mécanismes de la TIH type II. (2) : Le mécanisme d'activation est multicellulaire et d'origine immunologique (IgG1 ou IgG3). Adsorption des complexes immuns [PF4-héparine] IgG sur le récepteur membranaire FcγIIa. (3) : L'activation multicellulaire explique les mécanismes

des thromboses veineuses et artérielles. (4) : Activation cellulaire anticorps dépendante au niveau plaquettaire par l'intermédiaire des microparticules procoagulantes; (5) : Activation de l'endothélium par majoration de la synthèse vasculaire du facteur tissulaire (FT); (6) : Activation monocytaire par majoration de l'expression du FT. Ce qui conduit à majorer la génération de thrombine.

## 5. Manifestations cliniques de la thrombopénie médicamenteuse

Les manifestations cliniques de la thrombopénie médicamenteuse, au même titre que les autres thrombopénies, sont dominées par le syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

Un taux de plaquettes bas, mais supérieur à  $50\ 000\text{mm}^3$  (supérieur à  $50 \times 10^9\text{ L}$ ), n'a en règle pas de retentissement clinique sauf lorsqu'il existe un autre trouble associé de l'hémostase ou la prise concomitante des médicaments antiagrégants ou anticoagulants.

Les hémorragies graves viscérales et cérébro-méningées ne surviennent habituellement, tout comme pour le purpura thrombopénie immunologique, qu'à des chiffres inférieurs à  $20\ 000\text{mm}^3$  ( $< 20 \times 10^9\text{ L}$ ) [55.70]. Les hémorragies musculaires et intra articulaires sont exceptionnelles.

**Tableau13. Les thrombopénies induites par l'héparine (69)**

Contexte évocateur	TYPE I	TYPE II
Mécanisme de l'activation Plaquettaire	Non immunologique bénigne	Immunologique

Incidence	Fréquente en début de traitement, 10 à 30% avec les HNF	3% HNF milieu chirurgical, 1% milieu médical 0, 1% HBPM
Délai de survenue	Précoce < 5 jours	Retardée 5 au 21e jour Délai plus court si héparinothérapie antérieure récente
Signes cliniques	Asymptomatique Pas de complication thrombotiques	Accidents thrombotiques Veineux (50% cas) Artériels typiques mais plus rares (Aorte, A. coronaires, cérébrales ou mésentériques ....)
Degré de la thrombopénie	Modérée > 100 G/L En cas de doute les tests biologiques doivent toujours être réalisés	<100 G/L ou diminution d'au moins 40% du chiffre des plaquettes soagulopathie de Consommation dans 10 à 20% cas
Diagnostic biologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• URGENT confirmer la thrombocytopénie sur tube citraté et sur le frottis sanguin</li> <li>• Rechercher une CIVD, sa présence n'élimine pas la TIH</li> <li>• Test immunoenzymatique (ELISA) : recherche d'anticorps anti-PF4-plaquettaire (sensibilité 95%)</li> <li>• Test d'activation plaquettaire en présence d'héparine technique délicate et de sensibilité variable</li> <li>• Plus rarement test de libération de la sérotonine</li> </ul> Radiomarquée	
Diagnostic positif	Arguments <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronologiques</li> <li>• Sémiologiques : accidents thrombotiques</li> <li>• Biologiques : Ac anti-PF4 plaq. éliminer les autres causes de</li> </ul>	

	thrombopénie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolutif : normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de HNF</li> </ul>
--	--

Classe médicamenteuse, Molécules (par ordre de fréquence de thrombopénie), Hémorragies graves rapportées une atteinte plus fréquente des axes veineux qu'artériels, ainsi qu'aux tableaux de microangiopathie thrombotique où la composante thrombotique est parfois prédominante (ticlopidine). [71]

Le tableau 14 resume les principaux médicaments responsables de thrombopénie.

**Tableau 14. Principaux médicaments responsables de thrombopénie [53 .54]**

<b>Classe Médicamenteuse</b>	<b>Molécules (par ordre de fréquence de thrombopénie)</b>	<b>Hémorragies graves Rapportées</b>
Agents antalgiques antiinflammatoires	Acétaminophène, diclofénac, aspirine, méclofénamate, sulfasalazine, phénylbutazone, sulindac, ibuprofène	Aspirine

Agents anti-infectieux	Quinine, rifampicine, cotrimoxazole, amphotéricine B, vancomycine, acide nalidixique, novobiocine, éthambutol, isoniazide, céphalotine, pipéracilline, méthicilline, tétracycline, fluconazole, ampicilline, fucidine, linézolide	Cotrimoxazole, quinine, quinidine, rifampicine, vancomycine, éthambutol, ampicilline
Agents psychotropes et antiépileptiques	Thiothixène, diazépam, halopéridol, chlorpromazine, carbamazépine, clozapine	
Agents a visée Cardiovasculaire	Héparine, tirofiban, eptifibatide, abciximab, amiodarone, diurétiques thiazidiques, amrinone, alprénolol, procaïnamide, captopril	
Autres	Méthylidopa, danazol, aminoglutéthimide, lévamisole, cimétidine, interféron alpha, acide iopanoïque, tamoxifène, lithium, déféroxamine, nitroglycérine, minoxidil, diazoxide, sels d'or, ranitidine, glibenclamide,	Sels d'or, Aminoglutéthimide

Dans la littérature, les circonstances de découverte les plus souvent décrites au cours des thrombopénies idiosyncrasiques sont les syndromes hémorragiques d'intensité variable pouvant aller du saignement mineur jusqu'aux tableaux les plus dramatiques. Ces derniers représenteraient environ 9% des cas mais le pourcentage de décès n'excéderait pas 1%.

Rappelons en fin que les observations publiées ne concernent dans la grande majorité des cas que les patients avec thrombopénie symptomatique. En pratique, les thrombopénies médicamenteuses silencieuses sont fréquentes, passent la plupart du temps inaperçues et ne sont pas rapportées ou déclarées à la pharmacovigilance.

Il est actuellement admis, d'un point de vue physiopathologique, que les thrombopénies médicamenteuses immunoallergiques, au même titre que les autres thrombopénies périphériques, s'accompagnent souvent de la présence de plaquettes géantes fonctionnellement hyperactives expliquant l'absence fréquente de syndrome hémorragique même à des chiffres plaquettaires très diminués [72].

## **6. Diagnostic de la thrombopénie médicamenteuse :**

Le diagnostic de thrombopénie médicamenteuse est basé sur la survenue de la thrombopénie suite à la prise du médicament, sa disparition à l'arrêt du médicament et la récurrence à sa réintroduction éventuelle. L'exclusion des autres causes de thrombopénie est également une condition préalable indispensable au diagnostic.

## 6.1. L'étape clinique

Un interrogatoire minutieux est primordial car il permet de mettre en évidence le rapport chronologique mais aussi d'évaluer l'importance du saignement. Toute baisse récente et non expliquée des plaquettes doit faire rechercher de principe une prise médicamenteuse ou toxique et faire arrêter toute prise médicamenteuse, même si celle-ci n'est pas connue comme pouvant induire une thrombopénie. [61.73] Hormis le cas des inhibiteurs plaquettaires qui peuvent s'accompagner de baisses plaquettaires précoces ou tardives, le délai habituel entre la prise du médicament et l'apparition de la thrombopénie est de cinq à sept jours en moyenne en cas de première prise et de deux à trois jours en cas d'antécédent de prise préalable du même médicament. La disparition de la thrombopénie après l'arrêt se fait quant à elle en un à dix jours. [54] Ces délais sont en pratique difficiles à préciser. La profondeur et le caractère aiguë de la thrombopénie sont aussi des arguments en faveur de l'origine médicament.

**Tableau 15. Étiologies des thrombopénies [53]**

Thrombopénies centrales	insuffisance de production
Thrombopénies périphériques	destruction, séquestration ou consommation excessive
Envahissement tumoral	hémopathies malignes (leucémies, lymphomes...)
Cancers solides avec infiltration médullaire	poumon, sein, rein...
Insuffisance médullaire	Toxiques (benzène..), médicaments (chloramphénicol), chimiothérapie ou radiothérapie, infections (VIH, parvovirus

	B19...), désordres immunologiques (aplasies médullaires...), déficits nutritionnel (carence B12, folate...), désordres génétiques (Fanconi...), myélofibroses, myélodysplasies, hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)
--	--

Enfin, l'interrogatoire et l'examen clinique permettent de rechercher dans le cadre du diagnostic différentiel d'éventuels antécédents transfusionnels récents ainsi que des signes pouvant orienter vers une maladie auto-immune, une hémopathie ou une infection. [71]

## 6.2. L'étape paraclinique

- **L'hémogramme :**

Le frottis sanguin périphérique et la réalisation de l'hémogramme sur tube citraté permettent d'écarter une fausse thrombopénie. Dans la population générale, environ 0,1% des patients possèdent de l'auto anticorps anti complexe membranaire plaquettaire glycoprotéique IIb/IIIa sans signification pathologique. L'épitope auquel ces auto anticorps se lient peut être démasqué par l'éthylène diamine tétraacétate (EDTA) avec formation d'amas plaquettaires in vitro.

- **Le myélogramme**

Le myélogramme précise l'origine centrale ou périphérique de la thrombopénie pouvant orienter vers le médicament responsable selon son mécanisme physiopathologique potentiel ou établi de toxicité. Il est surtout

nécessaire pour éliminer une hémopathie sous-jacente (leucémie aiguë, myélodysplasies...). Le reste du bilan de l'hémostase, la recherche de schizocytes, les sérologies virales B, C et VIH, la recherche d'anticorps antinucléaire ou d'anti phospholipides ainsi que l'échographie abdominale permettent enfin d'éliminer les autres causes de thrombopénie [53. 71]. La recherche directe d'anticorps a été proposée comme outil diagnostique des thrombopénies médicamenteuses immunologiques. Plusieurs techniques ont été utilisées. L'immunofluorescence permet de mettre en évidence les anticorps présents à la surface des plaquettes.

L'Elisa et le western blot (WB) permettent également cette détection mais aussi une identification de la spécificité des anticorps. La cytométrie de flux présente l'avantage d'être à la fois rapide et hautement sensible notamment en ce qui concerne les médicaments les plus fréquemment impliqués tels que la quinine, la quinidine et les sulfamides. [54. 74].

La sensibilité de ces différents tests n'est pas de 100%.

Les faux négatifs sont liés au manque de solubilité de certaines molécules ou au fait que certains anticorps soient dirigés contre l'un des métabolites et non contre la molécule elle-même. [75] L'autre limite considérable aux tests sérologiques de détection est leur lenteur et leur complexité qui les rendent inadaptés au contexte d'urgence diagnostique et thérapeutique. En pratique, hormis la thrombopénie induite par l'héparine où la recherche d'anticorps anti-FP4-héparine est très importante pour la prise en charge ultérieure des patients, la recherche d'anticorps comme test diagnostique n'est pas nécessaire et ne fait donc pas partie des critères d'imputabilité utilisés en pratique clinique [76. 77].

## **7. Traitement de la thrombopénie médicamenteuse**

L'arrêt du médicament causal est indispensable et souvent suffisant dans les situations où le pronostic vital n'est pas menacé. Dans un contexte de polymédication, cette interruption doit intéresser tous les médicaments suspects lorsqu'on n'arrive pas à rattacher la thrombopénie à une molécule précise.

L'arrêt doit être par ailleurs définitif une fois l'imputabilité établie. Il convient impérativement de déclarer « l'accident » pharmacovigilance. Dans les hémorragies sévères menaçant le pronostic fonctionnel ou vital, on peut avoir recours aux corticoïdes, aux immunoglobulines intraveineuses, aux échanges plasmatiques ou à la transfusion plaquettaire.

Le bénéfice de ces différents moyens thérapeutiques demeure toutefois incertain, les données reposant sur des cas cliniques isolés ou de petites séries de patients [53].

Dans le cas particulier des thrombopénies induites par l'héparine, il n'existe pas de thérapie spécifique hormis la substitution de l'héparine par une autre molécule anticoagulante comme les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur X activé [74]

### **Principaux schémas thérapeutiques des thrombopénies induites par les héparines. [78]**

a. Interruption de tout traitement héparinique sans attendre les résultats des tests biologiques

b. Prophylaxie antithrombotique nécessaire

- risque vasculaire accru (artéritique, lésions athéroscléreuses, stent, etc.)

: relais éventuel jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire

c. Nécessité d'un traitement anticoagulant substitutif

- prophylactique (absence de thrombose) : Orgaran®
- curatif (thrombose extensive) :

• réaction croisée avec

puis relais (prolongé) par antivitamines K

d. Traitement associé dans des circonstances particulières

- antiagrégants : aspirine, ticlopidine, clopidogrel, iloprost, abciximab
- thrombolytiques
- veinoglobulines intraveineuses
- plasmaphérèse

e. Pas de transfusion de plaquettes (inutile et dangereux) Thérapeutique de substitution en cours de développement

- argatroban
- pentasaccharide
- ximélagatran



# **Médicaments responsables**

## **D'anémie**



## **VI. Médicaments responsables d'anémie**

### **1. Définition**

Anémie : elle est définie par un taux d'hémoglobine pondérale inférieure à 12 g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme. L'atteinte de la lignée érythrocytaire est inconstante. [79] En cas d'anémie, l'étude des constantes érythrocytaires, les perturbations éventuelles des autres lignées permettent d'avoir des indications sur le mécanisme physiopathologique en cause. [80 .81]

L'anémie est souvent d'apparition progressive après plusieurs cycles de chimiothérapie. [82]

### **2. Physiopathologie Anémie médicamenteuse**

#### **2.1. Anémie par blocage de la multiplication cellulaire**

La très grande majorité des anticancéreux cytotoxiques agissent en bloquant la division cellulaire. Selon les produits utilisés l'anémie, la thrombopénie ou la leucopénie peuvent être prépondérantes.

De nombreux immunosuppresseurs peuvent également entraîner une anémie, qu'ils agissent en bloquant les divisions cellulaires comme l'azathioprine ou le léflunomide. Certains antiviraux partagent également le même mécanisme de toxicité : zidovudine, la ribavirine, ganciclovir ou le cidofovir ont également une toxicité hématologique. L'interféron alpha entraîne une myélosuppression par

action inhibitrice directe de l'hématopoïèse. L'anémie est alors normochrome normocytaire et s'accompagne d'une atteinte des autres lignées. [80]

## **2.2. Anémies immunoallergiques.**

- **Anémie par atteinte immuno-allergique de la cellule souche hématopoïétique**

Un certain nombre de médicaments peuvent entraîner une atteinte de la cellule-souche hématopoïétique par mécanisme immuno-allergique. Il s'agit d'un phénomène rare, voire exceptionnel. Les cas les plus connus sont le chloramphénicol, la sulfasalazine les AINS la phénylbutazone les antithyroïdiens et la colchicine. Tableau 17.

**Tableau 16. Médicaments inducteurs d'AAM et d'AHIM immunoallergique**

<b>Médicaments</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Références</b>
Pénicilline Ampicilline	Garratty et al Bell CA .et al MickleyH.et al	Transfus Med Rev.1993 Transfusion 1978 Scand J Haem 1984
Céfotetan Céfoxitine	Arndt PA .et al Stroncek D et al	Transfusion 1999 Am.J. Hematol.2000
Céfotaxime Céftizoxime	Stroncek D et al Shammo JM et al	AM. J .Hematol.2000 Transfusion1999

	Endoth T et al	Transfusion 1999
Ceftazidime	Linda A et al	Am J.Clin Pathol 1991
Ceftriaxone	Arndt PA. Et al Moallem HJ et al	Transfusion 1999 J. P ediatr 1998
Rifampicine	Ahrens N.et al.	Br J.Haematol 2002
Erythromycine	Nance SJ.et al	Vox Sang 1988
Latamoxef	Habibi B	Br J.Haematol 1985
Diclofénac	Salama A. et al Bougie D et al	Br J Haematol 1996 Blood 1997
Aspirine	Hubert D et al	Presse Méd 1984
Ectodolac	Cunha P.et al	Transfusion 2000

- **Anémie hémolytique immunoallergiques. [82. 83. 84]**

Certains médicaments peuvent déclencher une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). Plusieurs mécanismes sont possibles :

Fixation directe du médicament sur les globules rouges et destruction du globule rouge par fixation de l'anticorps anti-médicament, fixation secondaire sur le globule rouge du complexe médicament anticorps. Parmi les médicaments pouvant donner une anémie hémolytique, l' Alphaméthyl dopa occupe une place particulière, bien que ce médicament soit très peu utilisé actuellement. Ce médicament peut donner entre 10 à 25 % de test de Coombs positif, mais seulement 1 % de d'anémie hémolytique.

Parmi les autres médicaments pouvant occasionner des hémolyses immunoallergiques on peut noter l'acide méfénamique, la chlorpromazine, la cimétidine, le glibenclamide, les AINS, le lévodopa, la phénacétine, la procainamide, le tacrolimus, l'acide salicylique, les sulfamides, les antipaludéens [75] (Tableau 17). Il s'agit d'un effet secondaire rare, voire exceptionnel, qui peut survenir aussi bien en début qu'au cours d'un traitement. L'anémie s'accompagne dans ces cas d'une augmentation des réticulocytes, de la bilirubine (pouvant aller jusqu'à un ictère franc) et une baisse de l'haptoglobine. Tableau 17.

**Tableau 17. Médicaments provoquant Anémie hémolytique immunologique IHA (85)**

Antibiotiques				
Amphotericin B	Cefotetan	Erythromycin	p-aminosalicylic acid	sulfonamides
ampicillin	cefoxitin	fluoroquinolone	penicillin G	teicoplanin
carbenicillin	ceftazidime	isoniazid	piperacillin	temafloxacin
cefamandole	ceftizoxime	latamoxef	quinine	tetracycline
cefazolin	ceftriaxone	mefloquine	rifampicin	
cefixime	cephalexin	methicillin	stibophen	
cefotaxime	cephalordine	nafcillin	streptomycin	
Inhibiteurs de la $\beta$ -Lactamase				
Clavulanate potassium	sulbactam sodium		Tazobactam	

Anti-inflammatoires non stéroïdiens				
Aceclofenac etodolac fenoprofen	Diclofenac derive mefenamic	propyphenazone dipyron	ibuprofen suprofen phenacetin zomepirac	acetaminophen/paracetamol aminopyrine/pyramidon apazone/azapropazon
Anticancereux				
Carboplatin cladrabine diglycoaldehyde interferon (anti-viral)	fluorouracil (5-FU) oxaliplatin melphalan	interleukin-2 methotrexate(anti-rheumatisme)	cisplatin teniposide fludarabine	9-hydroxy-methyl Ellipticinium 6-mercaptopurine
Diuretiques			Antihypertenseures	
Butizide furosemide hydrochlorothiazide triamterene			Butizide hydralazine methyldopa	
Antidiabetic insulin sulfonyleurea derivatives ( chloropropamide) tolbutamide			Antiarrhythmic procainamide quinidine ( anti-malarique)	
Analgesiques			Sedatives	

glafenine		hypnotic apronalide
methadone		carbromal
Divers		
antazoline (antihistamine)	Fenfluramine (anorexique)	phenytoin (anticonvulsant)
carbimazole (antithyroidien)	fluorescein	probenicid (uriso-curic)
catergen/cyanidanol (antidiarrhéique)	levodopa (antiparkinsonien)	ranitidine (antiulcèreux)
chlorinated hydrocarbons (insecticides)	mephenytoin (anticonvulsant)	sodium pentothal/thiopental (anesthésique)
chlordiazepoxide	methotrexate (antirhumatisme et antineoplasique)	nomifensine (antidépresseurs)
chlorpromazine (antiémétique, antipsychotique)	methysergide (antimigraine)	
diethylstilbestrol (estrogène)		

### **2.3. Action oxydante en cas de déficit en G6PH.**

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase crée une anémie congénitale non sphéromètre, généralement inapparente, mais susceptible de se manifester par des crises induites par des médicaments. L'action toxique et hémolytique de ces médicaments entraîne une oxydation excessive de l'hémoglobine (Hb) en méthémoglobine (MHb). [3] (Tableau 18)

**Tableau 18. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) [86]**

Contre-indiquée		
Acide nalidixique	Rasburicase	Sulfaméthoxazole (voies orale et injectable)

Dapsone	Sulfadiazine (voie orale)	Sulfasalazine
Nitrofurantoïne	Sulfafurazol	Triméthoprim (voies orale et injectable)
Noramidopyrine / Métamizole sodique	Sulfaguanidine	

Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de cas observés d'hémolyse aiguë

Chloroquine	Glibenclamide	Phytoménadione (vitamine K1)
Ciprofloxacine (voies orale et injectable)	Lévofloxacine (voies orale et injectable)	Spiramycine (voies orale et injectable)
Dimercaprol	Norfloxacine (voie orale)	Sulfadiazine (voie locale)

Déconseillée (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance au classe pharmacologique à risque, ou d'un risque potentiel d'hémolyse

Acide pipémidique	Hydroxychloroquine	Prilocaine
Carbutamide	Loméfloxacine	Quinine
Enoxacine	Moxifloxacine	Sulfacétamide
Fluméquine	Ofloxacine (voies orale et injectable)	Sulfadoxine
Glibornuride	Péfloxacine (voies orale et injectable)	Sulfaméthizol
Gliclazide		

Glimépiride	Phénazone (voie locale)	
Glipizide		
Déconseillée à posologie élevée		
Acide acétylsalicylique	Bénorilate	Paracétamol
Acide ascorbique	Carbasalate calcique	

#### 2.4. Anémie hémolytique médicamenteuse auto immune [87. 88]

L'AH est dite auto immune (AI) lorsqu'on constate la présence à la surface du GR, soit d'une immunoglobuline auto anticorps, soit de complément. [89] Les AHAI médicamenteuse sont caractérisées par l'existence d'un AAC-GR induit par le médicament c'est le cas de l'AH induit par alphas-méthyl-dopa (AMD) [90,91]. Le mécanisme de production d'AAC-GR est mal connu. En 1966, on a rapporté pour la première fois qu'un grand nombre de malades recevant ce médicament avaient un Test de Coombs direct positif [92] L'AAC n'apparaît qu'après un traitement prolongé, et cet intervalle de temps n'est pas raccourci en cas d'arrêt puis de reprise du médicament. L'AH se manifeste entre 3 et 37 mois après le début du traitement [93]. La caractéristique de cet AC est que son activité est indispensable de la présence du médicament. L'association à autres AAC est possible en particulier les facteurs antinucléaires et rhumatoïdes [94. 95].

### **2.4.1. Mécanisme de formation de ces AAC [93. 95]:**

#### **a. Dérèglement de la réponse immunitaire avec diminution des T – supresseurs**

Le médicament agit directement sur le mécanisme immunologique en augmentant la sensibilité de l'organisme à ses AG propres. La spécificité rhésus de tels AC suggère que la tolérance à l'AG rhésus pourrait être normalement plus faible. L'AC se fixe à la surface du GR rhésus et il y aura la destruction de l'hématie dans la rate. La streptomycine et la pénicilline se comportent comme des haptènes et provoquent une hémolyse par l'intermédiaire d'AC spécifiques d'haptène, mais les AC antistreptomycine fixent le complément et provoquent une hémolyse intravasculaire, ce qui différencie l'A.H. Induite par la streptomycine et celle habituellement observée au cours des traitement par la pénicilline. [92].

#### **b. Altération minime des AG de l'hématie**

Le médicament modifie spécifiquement les lipoprotéines des AG rhésus, en s'incorporant au GR, les rendent ainsi étrangère à l'organisme à tel point que le système immun normal ne les reconnaît plus comme « auto ». L'AG modifié stimule la production d'AC après la destruction du GR à la fin de sa durée de la vie normale

### **3. Diagnostic**

#### **3.4. Diagnostic positif**

##### **3.4.1. Diagnostic biologique**

##### **3.4.1.1. Anémies hémolytiques immunologiques [90]**

Le diagnostic des AHIA ou AI repose sur l'examen immunohématologique :

TCD utilisant diverses antiglobulines anti-IgG, anti-IgA, anti complément, élution de la surface des hématies adsorber in vivo et études sériques. C'est ainsi, grâce à cet examen, qu'il sera possible d'identifier soit l'AAC –GR soit AC anti-médicament (AAM) tout en sachant que dans certaines circonstances les deux types d'AC peuvent s'associer. Le tableau indique le schéma de l'interprétation des données de l'examen immunohématologique.

#### **3.4.1.2. Déficit en G6PD [3.96]**

- **Des épreuves de dépistage simple**

Test de réduction de colorants : bleu de crésyl, bleu de méthylène sous l'action de TPNH produit, aboutissant à une décoloration qui est retardée chez les sujets déficients en G6PD.

Test de réduction de MHB en présence de bleu de méthylène (BDM), la vitesse de réduction est ralentie en présence du déficit. C'est le test de BRWER [97].

- **Des épreuves dépistant les conséquences du déficit**

Recherche de corps de Heinz, diminution du glutathion réduit et installation du glutathion réduit lors de l'incubation des hématies en présence d'une substance oxydante :

L'acetylphénylhydrazine

- **Dosage de l'activité en G6PD :**

Il se fait en règle par méthode spectrophotométrie, en suivant en ultraviolet l'augmentation de la densité optique qui accompagne la production de TPNH à partir de TPN lors de la réaction enzymatique mais ce n'est qu'une méthode de référence. La valeur normale de cette enzyme est : 10,7 UI par gramme d'HB

### **3.4.2. Formes cliniques**

Avec deux types d'hémolyses médicamenteuses [90]

Hémolyses aiguës de mécanisme immunoallergiques ou par déficit en G6PH. Hémolyses subaiguës ou chroniques de mécanismes auto-immun ou par déficit en G6PH exceptionnellement immunoallergiques

#### **3.4.2.1. Anémie hémolytiques immunoallergiques**

L'origine d'une hémolyse aiguë immunoallergiques est affirmée par la présence AAM dans le sérum dirigés contre la molécule et/ou l'un de ses métabolites.

##### **3.4.2.1.1. Définition [90]**

On définit l'hémolyse aiguë comme :

- anémie normochrome avec un taux d Hg inférieur à 10g/100ml,
- s'installant en moins de 24 heures.
- associée au moins : deux des trois éléments suivantes

Un tableau clinique comportant plus ou moins fièvre, douleurs lombaires choc vomissement frissons, céphalées.

. Hémoglobinurie

### **3.4.2.1.2. manifestations cliniques :**

#### **- En cas d'AH de type stibophène. [92. 98]**

L'hémolyse n'apparaît en présence du médicament et sa dose est habituellement faible. L'hémolyse est intra-vasculaire avec hémoglobinémie et hémoglobinurie. L'insuffisance rénale est fréquente. Une leucopénie et /ou une thrombopénie sont présentes. Une sphérocytose peut être retrouvée sur les frottis sanguins.

Le TCD est positif du type anti- complément.

L'arrêt de la thérapeutique conduit à la cessation du processus hémolytique,

Une réadministration hématologique s'imposant dans les premiers moments.

#### **- En cas d AH de type pénicilline. [92. 87]**

Les malades présentent une AH induite par la pénicilline reçue de forte dose de pénicilline par voie parentérale, généralement administrées sur une période prolongée. L'hémolyse peut se traduire par une diminution rapide du taux d'Hémoglobine, une hyperréticulocytose, et une augmentation de la bilirubine induite, mais sans signes cliniques évidents d'hémolyse intra vasculaire. Les GR marqués au Cr51 sont rapidement éliminés de la circulation.

La destruction des érythrocytes a lieu dans la rate. Au cours d'hémolyse, les malades ont un TCD très fortement positif de type anti gammaglobuline. L'hémolyse cesse rapidement lorsque le traitement par la pénicilline est arrêté.

**Tableau 19. Effets indésirables des  $\beta$ -lactamines : fréquence de survenue (pénames, carbapénèmes, oxapénames, monobactams) [39]**

	Cloxacilline	Oxacilline	Pipéracilline Mezlocilline	Pipéracilline- tazobactam	Imipénème	Aztréonam
Anémie	3 %	< 1%	+	+	2%	<1%

+ : signalé sans fréquence connue ; ac clav : acide clavulanique

### **3.4.2.1.3. Critères chronologiques. [90. 98. 99]**

Lors d'une première exposition d'une durée inférieure à 15 jours, le diagnostic aigue immuno- allergique ne peut être retenu. Après une anémie exposition les symptômes apparaissent les 24H suivant une prise.

- **Interprétation d'une réadministration**

On considère positive la réapparition en mois 24H des signes cliniques et/ ou biologiques d'hémolyse aigues quels que soient l'intervalle entre les deux administration, la dose et la durée du traitement.

### **3.4.2.1.4. Critères sémiologiques [90. 98]**

#### **Sémiologie clinique**

L'association à l'hémolyse aigue d'une IRA, en dehors de toute pathologie rénale préexistante, est considérée comme suggestive d'une origine médicamenteuse.

#### **Sémiologie paraclinique**

La présence dans le sérum d'un taux défini comme significatif et spécifique par le laboratoire ayant effectué la recherche, est considérée comme évocatrice.

### **3.4.2.2. anémie hémolytique auto-immune**

#### **3.4.2.2.1. Définition [90]**

L A.H est définie par l'association de 3 des 4 critères biologiques suivant :

- Diminution de l'Hg
- une hyper- réticulocytose supérieure à 100.000/mm<sup>3</sup>.
- une baisse de l'haptoglobine.
- une hyper bilirubinémie.

La mise en évidence d AAC-GR repose sur la positivité de deux des trios test suivant :

- TCD positif de type IgG ou de type IgG+C.
- mise en évidence d un AA c-GR dans l état des GR.

Mise en évidence d un AA c-GR dans le sérum (test de Coombs indirect).

#### **3.4.2.2.2. Manifestations cliniques**

Le déclenchement de l'immuno hémolyse est en fonction de la dose et du durée du traitement, le risque étant plus élevé chez les malades traités par des doses élevé .

Le début de l'hémolyse n'est pas immédiat, se situe entre la dix-huitième semaine et la quatrième année après le début du traitement.

L'hémolyse se traduit par une augmentation de la production érythrocytaire, une sphérocytose minime ou modérée, une hyper bilirubinémie indirecte.

Le TCD n'est positif qu'avec un sérum anti-IgG. Des AC antinucléaire.

Le TCD positif devient graduellement négatif une fois l'administration du médicament est arrêtée, ceci peut prendre 1 mois à 2 ans.

#### **3.4.2.2.3. Critères chronologiques**

Les arguments utilisables pour imputer une AHAI à la prise du médicament sont uniquement d'ordre chronologique.

délai de survenue de L'AHAI ou l'apparition d'AA c-GR est dite compatible lorsqu'elle survient plus d'un mois après le début du traitement et moins de deux mois après l'arrêt du traitement.

Elle est dite incompatible quand elle survient moins d'un mois après le début du traitement ou plus de deux mois après l'arrêt du traitement.

interprétation d'une réadministration involontaire.

La réadministration est positive s'il y a réapparition d'une AHAI, ou AA c-GR quels que soient l'intervalle entre les deux administrations, la dose et la durée du traitement.

Le médicament peut avoir été administré seul ou associé à des médicaments non interrompus depuis la première prise.

#### **3.4.2.3. déficit en G6PH.**

Faut distinguer les formes hémolytiques à déficit enzymatique total qui évoluent d'une manière chronique avec des poussées aiguës, des formes hémolytiques à déficit enzymatique modéré, qui font seulement des crises aiguës provoquées par l'absorption de médicament mais sans anémie permanente. Le déficit en G6PH réalise trois types cliniques différents.

### **Forme hémolytique chronique**

Cette forme est rare, l'hémolyse est permanente mais partiellement compensée. Le traitement est essentiellement préventif (liste des médicaments contre indiqués) et des transfusions lors de crises.

### **Forme hémolyse aigue du sujet de race noire :**

L hémolyse est déclenchée par divers médicaments proportionnellement à la dose, cette forme clinique comporte trois phases :

- Une phase d'hémolyse aigue : avec un temps de latence de 2 à 3 jours, le chiffre Des GR

chute de 30 à 50% avec ictère de la peau.

- Une phase de récupération s'étend entre le dixième et les trentièmes jours environ

l'hémolyse est compensée par l'hyperactivité érythroblastique médullaire.

- Une phase d'équilibre : il n y a plus d anémie pendant cette phase.

### **Forme hémolytique aigue du sujet blanc**

C'est la forme la plus grave, le début est brutal. L'accès hémolytique s'accompagne de fièvre, de douleurs abdominales et lombaires, une destruction massive des hématies. Le déficit n'est pas limité aux GR, il est général, on le retrouve dans les leucocytes et les plaquettes.

#### **4. Evolution pronostic**

En plus des critères diagnostiques cités, la méthode d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments envisage en général séparément imputabilité intrinsèque et imputabilité extrinsèque [99 .101].

Imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité de réaction de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre un médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou para clinique déterminant.

Elle doit être établie d'une manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

L'imputabilité intrinsèque repose sur des critères chronologiques et sémiologiques.

Les critères chronologiques concernant l'administration l'arrêt et la réadministration du médicament.

Les critères sémiologiques concernant la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et l'examen complémentaire spécifiques.

L'appréciation de l'imputabilité extrinsèque est orienté sur une cotation systémique des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament avec trois niveaux standards (B1 à B3) établis grâce à l'analyse systématique ouvrages de base détenus par les centres régionaux de pharmacovigilances.

Un niveau facultatif est attribué après une analyse bibliographique exhaustive négative.

Cette cotation, en quatre degrés est très utile pour qualifier de degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux, au moment de sa constatation (puis éventuellement par la suite).

### **a. Les hémolyse immuno allergiques [90]**

Après l'arrêt de médicament, on considère comme suggestive : la régression des signes biologiques d'hémolyse dans un délai inférieur ou égal à 15 jours,

non suggestive : la régression des signes biologiques d'hémolyse dans un délai inférieur ou égal à 15 jours,

Non concluante : l'absence d'information sur l'évolution.

Sans l'arrêt du médicament on considère comme :

Suggestive une aggravation des signes cliniques et biologiques d'hémolyse.

Non suggestive : une amélioration des signes biologiques d'hémolyse.

Non concluante : la persistance des signes biologiques d'hémolyse ou l'absence d'information sur l'évolution.

### **b. Les hémolyses par déficit en G6PD [3.97]**

L'évolution en générale est favorable après l'arrêt du traitement et la transfusion. Mais

Le pronostic reste difficile à établir chez le nouveau née et apparaît sévère le plus souvent avec une forte proportion d'ictère nucléaire. Les exsanguino-transfusions sont souvent indispensables.

### **c. les hémolyses auto immunes**

Le recul nécessaire pour évaluer une AHAI d'origine médicamenteuse est de plusieurs semaines et pour un AAC-GR est de plusieurs mois après l'arrêt du médicament .on considère comme :

suggestive : la régression d'une AHAI dans les 2 mois et la régression de l'AAc-GA dans les 2 mois et la régression de l'AAc-GR 6 mois suivant l'arrêt de médicament

- non suggestive : la persistance de l'anémie plus de 2 mois et celle de l'AAc-GR plus de 12 mois après l'arrêt du médicament.
- non concluante : la disparition de l'AAc-GR du 7<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois après l'arrêt du médicament ou l'absence d'information sur l'évolution.

En l'absence d'arrêt du médicament toute évolution peut être considérée comme non concluante.

Dans le cas de l'anémie hémolytique médicamenteuse la survenue d'un décès, est généralement, en dehors de la mort subite inexplicée, considérée comme une modalité évolutive de l'événement initial. Elle peut gêner l'imputation de celui-ci elle est précoce, en empêchant de constater sa régression.

## **5. Traitement**

### **5.4. AHIA de type stibophéne. [92]**

Il est indispensable d'arrêter immédiatement le médicament responsable. Aucun traitement n'est nécessaire lorsque l'hyperhémolyse est minime. Les transfusions sont indiquées lorsque l'hémolyse est massive et le taux d'hémoglobine très bas celles-ci ne peuvent avoir qu'une efficacité limitée, car les cellules transfusées peuvent être détruites aussi rapidement que les érythrocytes du malade. Les corticoïdes ne sont généralement pas utiles car l'hyperhémolyse est principalement intra vasculaire.

L'insuffisance rénale pose des probalement sérieux chez la moitié des malades atteints d'hémolyse intra vasculaire. Un traitement spécifique de cette complication peut être nécessaire.

### **5.5. AHIA DE type pénicilline [92]**

Un arrêt immédiat du traitement par la pénicilline lors d'une hémolyse franche et obligatoire. il ne faut pas la remplacer par des analogues structuraux. Des transfusion sanguines peuvent être nécessaires les cellules transfusées auront une survie satisfaisante si le traitement par la pénicilline est arrêter et la plupart des médicament a été éliminée. Un traitement par les corticoïdes peut être efficace puisque l'hémolyse érythrocytaire est extravasculaire.

### **5.6. AH par déficit en G6PD [92]**

Le traitement par le médicament responsable doit être arrêté immédiatement. Une transfusion est nécessaire et la quantité transfusée varie en fonction du degré d'hémolyse. De grave cas d'hémolyse ont été décrits notamment chez le nouveau née, ces cas ont nécessité une exsanguino-transfusion. La prévention reste le meilleur traitement et consiste à écarter les drogues dangereuses dont la liste est remise à chaque patient lors de sa sortie de l'hôpital.

### **5.7. AHAI DE TYPE ALPHA-METYL DOPA**

Dans la plupart des cas d'AH, aucun traitement n'est nécessaire en dehors de l'arrêt du médicament. La guérison est souvent remarquablement rapide, et le taux d'hémoglobine peut augmenter dès que le médicament a été arrêté.

Lorsque l'hémolyse est plus sévère ou lorsqu'elle n'est pas rapidement contrôlée une corticothérapie est justifiée est habituellement efficace.



# **Médicaments responsables de neutropénie**



## **VII. Médicaments responsable de neutropénie**

### **1. Définition**

La neutropénie se définit par une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le sang circulant. [102] L'examen hématologique de référence reste la formule sanguine au microscope, qui doit confirmer l'anomalie découverte par un automate de numération et surtout préciser la morphologie des cellules. On parle de neutropénie en dessous de 1500 polynucléaires/mm<sup>3</sup> chez l'adulte et en dessous de 1300PNN /mm<sup>3</sup> chez l'enfant de plus de 1 an. [103].

Le premier rapport d'une neutropénie médicamenteuse à été publiée en 1931 suite à l'administration d'analgésiques pyrazolés. [9]

La neutropénie de mécanisme central expose au risque d'infection bactérienne et mycotique. Ce risque est nettement plus faible dans les neutropénies de mécanisme périphérique. Plus la neutropénie est profonde plus, le risque infectieux est grand dans certains cas se développent des septicémies mettant en jeu le pronostic vital du patient.

### **2. Epidémiologie**

L'incidence du neutropénie médicamenteuse a augmenté sensiblement par rapport à la dernière décennie de 3 à 4 cas / par million / an. Ceci est dû à une utilisation plus large des médicaments en général mais plus spécifiquement à l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Il y a une augmentation dramatique de l'incidence médicamenteuse avec l'âge, elle a été rapportée dans seulement

10% des cas faisant participer des enfants et des jeunes adultes mais dans 50% des cas faisant participer des adultes plus âgés.

### **3. Physiopathologies de neutropénies médicamenteuses**

Les neutropénies répondent à divers mécanismes. Elles peuvent être centrales (anomalie de production médullaire soit par absence de granulopoïèse) ou périphériques [104]. La destruction immunologique des polynucléaires neutrophiles dans le sang, consommation non compensée par la production médullaire ou par phénomène de marginalisation, [100.105] Les mécanismes centraux peuvent inclure un mécanisme toxique comme le cas de certains médicaments. Les mécanismes périphériques induisent une destruction des polynucléaires neutrophiles et une altération de leurs fonctions par facteurs immunologiques toxiques. Les facteurs immunologiques incriminent des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des neutrophiles ce qui facilite leur opsonisation par les macrophages spléniques. Alors que les facteurs toxiques impliquent certains médicaments qui accélèrent l'apoptose des neutrophiles par la formation d'un métabolite instable qui s'accroche au neutrophiles et provoque sa déplétion ce qui engendre sa mort [101].

Le mécanisme toxique est dose dépendante, avec des variations individuelles importantes, et intéresse le plus souvent plusieurs lignées sanguines.

Le mécanisme toxique incrimine la dose élevée d'antibiotiques sur tout la sulfasalazine et de la chlorpromazine. Ces médicaments inhibent les précurseurs des cellules myéloïdes (CFU).

Quelques antipsychotiques, telles que la clozapine, cause l'apoptose accélérée des neutrophiles. Pendant ce processus, la dégradation du médicament mène à

la formation d'un métabolite instable qui s'agrippe aux neutrophiles et épuise leurs glutathion intracellulaire, ensuit la mort cellulaire. Les réactions aiguës peuvent ne pas se produire et ne durent que quelques jours seulement l'administration chronique de l'agent en cause peut avoir comme conséquence une apoptose accélérée [106].

**Tableau 20. Médicaments toxiques**

Médicament dose dépendante	Médicament susceptibilité individuelle
quinine, zidovudine, pyriméthamine, ganclivir, D pénicillamine, pénicillines semi synthétiques à fortes doses, chloramphénicol, les B-lactamine, anticonvulsivants,( carbamazépine et acide valproïque)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychotropes :</li> <li>• Neuroleptiques : phénothiazines +++</li> <li>• Anti-épileptiques</li> <li>• Antibiotiques : chloramphénicol</li> <li>• AINS : PBZ</li> <li>• Anti-goutteux : colchicine, allopurinol</li> <li>• Hypolipémiantes : clofibrate et dérivés</li> </ul>

- Le mécanisme immunologique repose sur une réponse humorale et cellulaire induite par le médicament, pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse ou d'une destruction des polynucléaires. Un autre mécanisme

implique l'association de l'haptène médicamenteuse à une macromolécule plasmatique entraînant la formation d'anticorps le complexe antigène (haptène médicament) / protéine / anticorps, adsorbée par la cellule granuleuse entraîne une activité du système du complément puis la lyse cellulaire [107.108].

Plus rarement, le médicament provoque une altération de la membrane induisant la formation d'une auto anticorps contre la cellule granuleuse, C'est le cas observé avec le procinamide et hydralazine.

**Tableau 21. Médicaments à toxicité immunologique**

Médicaments	Médicaments
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgiques : noramidopyrine +++, phénacétine, paracétamol</li> <li>• AINS : PBZ, indométacine</li> <li>• Psychotropes :</li> <li>• anti-dépresseurs : imipraminiques</li> <li>• anti-épileptiques : barbituriques, hydantoïnes</li> <li>• Médicaments de l'hémostase :</li> <li>• ticlopidine (antiagrégant)</li> <li>• phényl-indanedione (AVK)</li> <li>•</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-infectieux :</li> <li>• ampicilline, méthicilline</li> <li>• imidazoles</li> <li>• Sulfamides anti-infectieux, hypoglycémiants, diurétiques</li> <li>• Dérivés de la quinine : anti-paludéens, anti-arythmiques</li> <li>• Anti-ulcéreux : cimétidine</li> <li>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</li> <li>• Anti-thyroïdiens de synthèse</li> </ul>

#### **4. Circonstances de découverte d'une neutropénie**

Elle peuvent être fortuite d'un nombre de neutrophiles sur un hémogramme chez un sujet asymptomatique, une fièvre suite à des infections répétées types angines pneumonie, ou encore lors d'un chocs septiques. [109.110]

##### **4.1. Evaluation clinique**

Le nombre neutrophile est inversement proportionnel au risque infectieux ainsi il est minime dans des neutropénie modérées et il augmente dans les neutropénie sévères [111] seul les individus souffrants de neutropénie sévère sont susceptibles de développer un tableau infectieux aigu avec fièvre, frisson et parfois retentissement hémodynamique avec choc septique menaçant leurs pronostic vital, surtout si cette neutropénie persiste plus de 7 jours. [104]

##### **4.2. Symptomatologie**

Les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, oto-rhino-laryngologiques et pulmonaires. Les manifestations stomatologistes, quasi constantes après l'âge de 2 ans en cas de neutropénie centrale profonde, sont marquées par une gingivite érosive, hémorragique et douloureuse associée à des papules (infection bactérienne de la bouche qui ressemble à un aphte) de la langue et des faces muqueuses. [112] Il existe plus rarement des lésions diffuses sur le tube digestif, entraînant douleurs abdominales et diarrhée. Ces lésions peuvent ressembler radiologiquement à une maladie de Crohn ou être en rapport avec une entérite bactérienne. Il faut rappeler qu'en cas de neutropénie profonde, la symptomatologie de l'infection est modifiée, avec une diminution

des signes locaux d'inflammation. Classiquement, le tableau diffère selon le mécanisme. En cas d'atteinte immunologique, le début est brutal.

Le myélogramme peut montrer soit une hypoplasie globale de toute la lignée granuleuse, soit un blocage plus tardif au stade du promyélocyte. L'évolution hématologique est fonction de la profondeur du blocage de la granulopoïèse et dure de 7 à 14 jours. En cas d'atteinte toxique, la neutropénie peut s'installer plus progressivement. Le myélogramme montre alors une hypoplasie médullaire globale, avec une disparition des précurseurs granuleux.

**Tableau 22. Principaux médicaments responsables de neutropénie et mécanisme supposé de leur toxicité (I : mécanisme immunologique ; T : mécanisme toxique). [102]**

Médicament	Mécanisme supposé
Antiviraux Antibiotiques pénicillines et céphalosporines	I
Phénicolés	T
Sulfamides	I/T
Zidovudine	T
DHPG Acyclovir	T
Tlévamisole	I
Pyriméthamine Tranquillisants	T
Chlorpromazine	T
Phénothiazines Anticonvulsivants	T

Phénytoïne	I
Carbamazépine Antithyroïdiens	T
Propylthiouracil Médicaments cardiovasculaires	T
Hydralazine	I
Procaïnamide	I
Quinidine Antirhumatismaux et antalgiques	I
Sels d'or	T
anti-inflammatoires non téroïdiens (phénylbutazone...)	I/T
Colchicine	T
Aminopyrine	I
D-pénicillamine	T
Indométacine	T

## 5. Diagnostic

### 5.1. L'examen clinique

Des patients peuvent se présenter avec une neutropénie à n'importe quel âge, avec ou sans infection significative et parfois avec des caractéristiques spécifiques de certains syndromes.

L'examen devrait commencer par un interrogatoire minutieux qui vise établir s'il y a eu une prise de médicaments récents ou encore l'ancienneté de la

neutropénie (demande d'hémogrammes antérieurs). Il est important de rechercher les antécédents familiaux suspectant un désordre héréditaire ou une mort non expliquée d'un enfant en bas âge. Chez l'enfant surtout devrait être évaluée toute infection bactérienne, sa sévérité et son emplacement, l'examen de la cavité buccale, du rectum est important. Ces informations ont un impact direct sur l'investigation à suivre. [104]

## 5.2. Analyse de l'hémogramme

L'hémogramme permet de faire une numération formule sanguine sur automate des leucocytes confirmé par un comptage manuel au microscope sur frottis sanguin coloré au MGG [105].

Il faut prendre en compte l'âge du patient. Chez l'adulte caucasien on parle de neutropénie dès que le taux de neutrophile est inférieur à 1500 PNN / mm<sup>3</sup>, alors que chez l'enfant avant la puberté, on peut admettre une limite inférieure plus faibles de 1300 PNN/mm<sup>3</sup>. En ce qui concerne le sexe, il n'existe pas de différence reconnue. Il faut prendre compte l'origine ethnique, chez la race noir (africain antillais) on retrouve couramment des taux de leucocytes plus faibles que chez les caucasiens et 10% des sujet ont physiologiquement des chiffres de PNN inférieurs à 1500 PNN/mm<sup>3</sup> dans cette population on parle de neutropénie seulement au dessous de 1200 PNN /mm<sup>3</sup> [105 113]. L'analyse de l'hémogramme permet aussi de révéler si la neutropénie est isolée ou associée à une anémie et/ ou thrombopénie. Le taux d'hémoglobine et des plaquettes définissent si la neutropénie est isolée ou associée, si c'est une bicytopénie ou pancytopénie. Le frottis sanguin permet de déceler des cellules anormales (érythroblaste myélémie...), immatures ou temporales (blastés, promyélocytes hyper granuleux) il permet aussi d'éliminer les fausses neutropénies liées à un

déficit en peroxydases ou à un phénomène de leucoagglutination ainsi l'examen morphologique des PNN. Plusieurs types d'anomalies peuvent être décelés. Telle que des granulations anormalement visible (ou granulation toxiques), présence de corps de dohle, de vacuoles cytoplasmiques ou encore une hypersegmentation du noyau en cas de carence vitaminique ou hypo segmentation nucléaire (de type pseudo Pelger-huet) ou défaut de granulation cytoplasmiques évoquant une myélodysplasie. [104]

### **5.3. Examen du myélogramme et biopsie médullaire**

L'étude médullaire est nécessaire mais doit être restreinte aux cas non expliqués après les examens sanguins [102]. Le myélogramme permet d'éliminer une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches, normales ou présentant seulement un blocage tardif de maturation.

L'atteinte de la lignée granuleuse est éliciter, avec soit une absence total d'éléments granuleux, soit un blocage de maturation à un stade précoce (myéloblaste promyélocyte), ou plus tardif (myélocyte métamyélocyte) avec excès d'éléments à ce stade et absence d'éléments granuleux au delà. Il existe une lymphoplasmocytose, parfois importante et des macrophages. Les lignées érythroblastiques et megacaryocytaire sont normales. [114. 115]

### **5.4. Autres examens**

- **culture des progéniteurs granulomonocytaire**

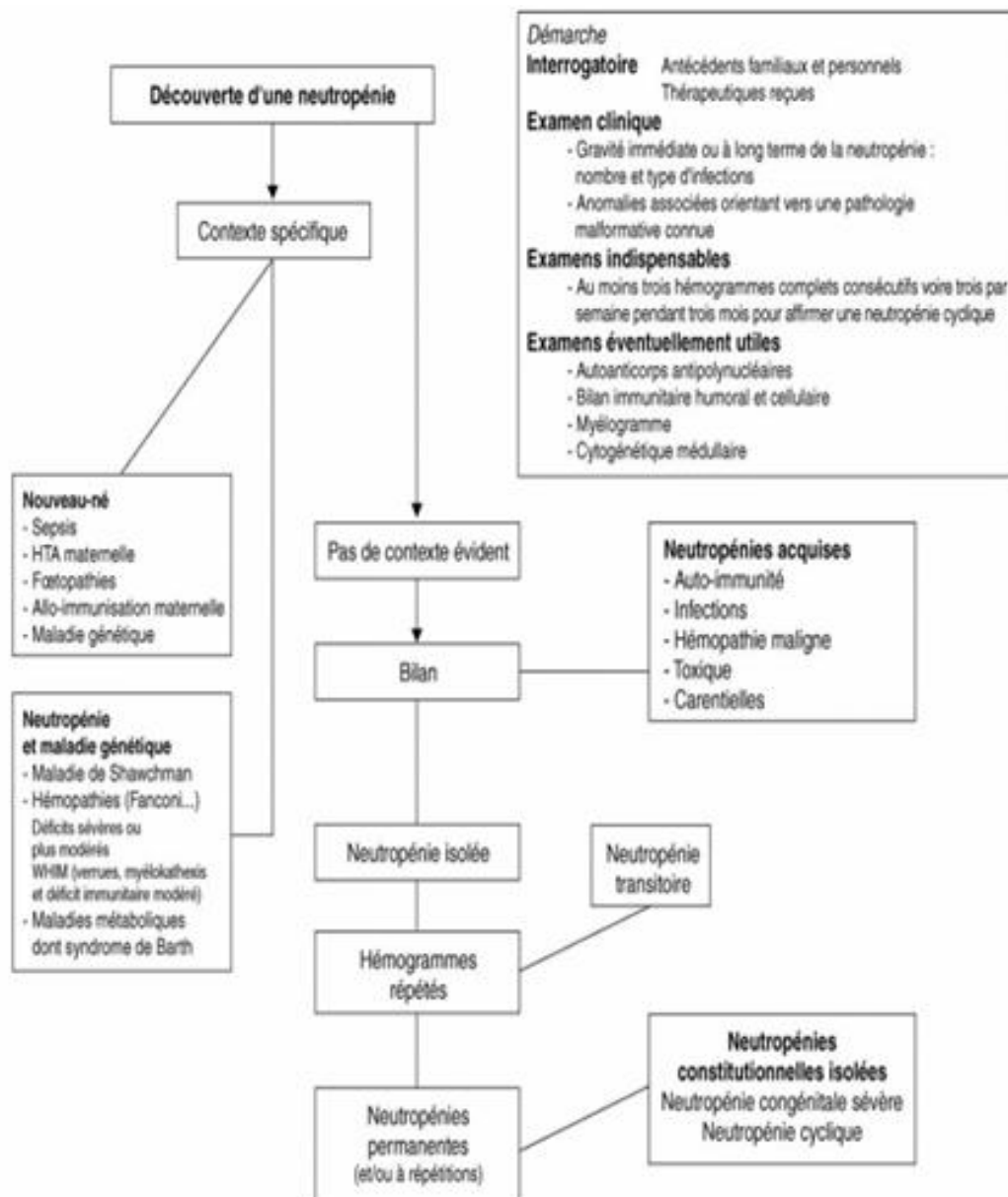
La culture des cellules bien qu'elle reste une technique spécialisée, permet de mettre en évidence un déficit qualitatif des progéniteurs granulomonocytaire la croissance de micro-colonies appelées « cluster » en cas de neutropénie

périphérique ou médicamenteuse la pousse de ces pro géniteurs in vitro est normal ou augmentée. [105]

- **recherche d'anticorps anti-granulocytaires**
- **dosage du lysozyme sérique**
- **tests de mobilisation**
- **mobilisation du secteur marginal => test de démargination**

### **5.5. Diagnostic différentiel**

**D'autres causes sont nombreuses et sont résumées dans figure 11 :**



**Figure 11. Enquête étiologique devant la découverte d'une neutropénie [102]**

## **6. Traitement**

### **6.1. Antibioprophylaxie**

#### **6.6.1. Prophylaxie des infections**

La prévention des récurrences des infections est une nécessité. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie.

#### **6.6.2. Antibiothérapie prophylactique**

La première des possibilités est une antibiothérapie prophylactique. L'antibiothérapie idéale doit être efficace sur la plupart des germes habituels chez ces patients, peu toxique et ne pas sélectionner de souches microbiennes résistantes. L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime à la dose quotidienne de 50 mg/kg/j par voie orale. L'indication de ce médicament dans les neutropénies chroniques apparaît parfois paradoxal car en lui-même, quoique très exceptionnellement, ce médicament peut être responsable d'une neutropénie. [116]

Cependant, le rapport bénéfice/inconvénient apparaît en sa faveur dans ce contexte. Il ne prévient que partiellement la gingivostomatite dont souffrent ces patients, et justifie une antibiothérapie active sur la flore saprophyte buccale, en particulier les anaérobies

### **6.7. Rôle de l'antibiothérapie dans la prise en charge des épisodes infectieux**

Dans une neutropénie modérée compliquée d'une infection superficielle ou oto-rhino-laryngologiques, il est possible de se contenter d'une antibiothérapie par voie orale et d'une surveillance ambulatoire attentive. En revanche, en cas

de neutropénie sévère avec état septique et fièvre (neutopenie fébrile), la prise en charge nécessite une hospitalisation en urgence [117] après différents examens bactériologiques (hémocultures, examen cytobactériologique des urines, prélèvement locaux) et une radiographie du thorax, une antibiothérapie empirique par voie parentérale, s'impose dans un bref délai. Les quatre classes pharmacologiques d'antibiotiques peuvent être utilisées : les bêta-lactamines à large spectre, les aminosides, les glycolipides et les fluoroquinolones.

Deux schémas sont à considérer, une monothérapie ou une thérapie combinée.

#### **a. Monothérapie:**

Quelques praticiens ont recommandé une perfusion continue alors que d'autres conseillent l'utilisation de dose quotidienne simple, 2 à 3 injections par jour, dans la perspective d'augmenter l'efficacité et de diminuer l'émergence des résistances et la toxicité rénale, tant sur le plan financier, en évitant l'emploi des aminosides. Aucun n'a montré de supériorité de la biantibiothérapie sur la monothérapie. Le choix se porte habituellement sur une uréidopénicilline, une carboxypénicilline ou une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération à large spectre (cefpirome, céfépime).

#### **b. Thérapie combinée**

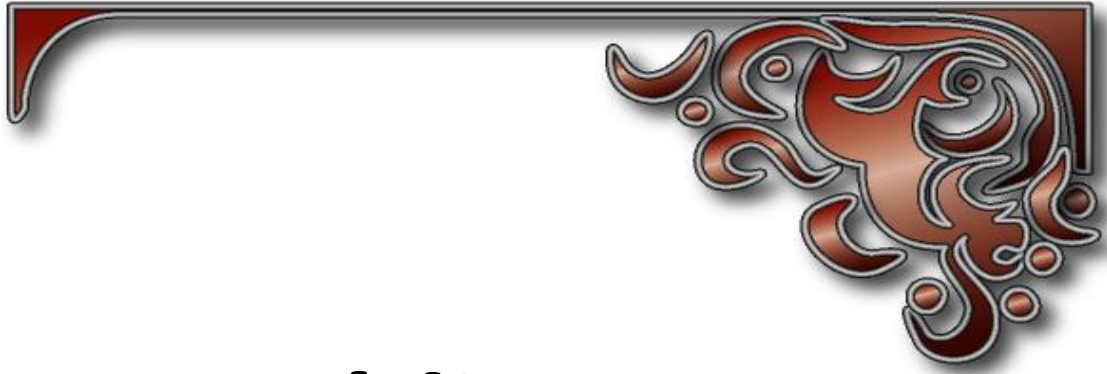
Dans le but d'instaurer un effet post-antibiothérapie, on associe les aminosides aux  $\beta$ -lactamines ou à une céphalosporine de troisième génération (à utiliser avec prudence chez les personnes âgées et/ou en présence d'insuffisance rénale). Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation d'une association piperacilline-tazobactam ou imipénème peut être proposée. La prescription des glycopeptides (vancomycine ou teicoplanine) ne se justifie pas

que dans certaines situations cliniques tel qu'un choc septique, une suspicion clinique d'infection sur catheter, la présence d'une infection cutanée, une mucite sévère une colinsation antérieure connue aux pneumocoques résistant à la pénicilline et aux céphalosporines. Leurs utilisations en première intention sont très discutées mais ils peuvent être associés avec les aminosides ou les céphalosporines, il est également logique d'ajouter un traitement antifongique [117].

### **6.8. Les facteurs de croissance hématopoïétiques**

Les facteurs de croissance hématopoïétiques, G-CSF et granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) utilisés à partir des années 1988, [118] sont tout de suite apparue capable de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections. Ces médicaments ont grandement relancé l'intérêt porté à ces affections, aboutissant à la mise en place de registres dans plusieurs pays, dont la France. Lors de la prise en charge d'un épisode infectieux aigu, il importe rapidement de reconnaître la gravité éventuelle de l'épisode infectieux par un examen clinique attentif.

Le traitement principal de la neutropénie acquise est l'utilisation de G-CSF. Presque toutes les études démontrent que dans la neutropénie immune primaire et secondaire et la neutropénie idiopathique, la réponse au G-CSF est rapide chez presque tous les patients. Le traitement est habituellement réservé aux infections récurrentes ou sérieuses. [119]



# **Médicaments responsables d'Agranulocytose**



## **VIII. Médicaments responsable d'Agranulocytose**

### **1. Définition**

L'agranulocytose est définie par la disparition des polynucléaires neutrophiles circulants.

L'agranulocytose est un accident hématologique rare défini par une neutropénie profonde inférieure  $500/\text{mm}^3$  [120.121], répondant à des critères d'imputabilité stricts rapportés par Bénichou et al. Neutropénie inférieure  $500/\text{mm}^3$ , présence d'une fièvre ou autre signe d'infection qui s'accompagne d'un risque infectieux comparable.

L'agranulocytose toxique : est liée à un effet directement cytotoxique du médicament sur les précurseurs médullaires et dose dépendante avec des médicaments cytotoxiques (anticancéreux ou immunosuppresseurs) chez tous les individus ou par des médicaments (phénothiazine) à susceptibilité individuelle (idiosyncrasique), est de loin la plus fréquente représentant 70 à 97 % des cas [122].

### **2. Épidémiologie**

L'agranulocytose médicamenteuse est une affection très rare puisque son incidence est habituellement estimée entre 2 et 9 cas/million d'habitants/ an [123]. L'incidence annuelle des l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique nécessitant une prise en charge hospitalière est de 6 cas/ million d'habitants. Dans l'étude prospective International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS), l'incidence annuelle de l'agranulocytose

médicamenteuse était de 1,5 cas/million d'habitants à Milan tandis qu'elle était de 5,5 cas/million d'habitants à Budapest. Aux États-Unis, cette incidence varie entre 2,4 et 15 cas/million d'habitant/an en fonction des États. Enfin, l'incidence la plus faible rapportée à ce jour concerne la Thaïlande avec moins de 1 cas/million d'habitants/an à Bangkok [122].

L'incidence de l'agranulocytose médicamenteuse semble stable au cours du temps probablement car les effets d'une vigilance accrue (mesures préventives et retrait de certains médicaments) sont annulés par ceux liés à l'introduction de nouveaux médicaments et/ou classes thérapeutiques [120,124]. L'agranulocytose est une complication touchant préférentiellement les sujets âgés et les femmes.

### **3. Mécanisme physiopathologique**

Les agranulocytoses médicamenteuses seraient la conséquence de deux mécanismes principaux : immunoallergiques et/ou toxiques [126] (Tableau 23). L'origine immunoallergique serait secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les Polynucléaires neutrophiles ou leurs précurseurs myéloïdes. Un aspect de blocage de la maturation médullaire au stade promyélocytaire est habituellement observé dans les autres cas et pourrait correspondre à un stade précoce de régénération myéloïde ou une destruction spécifique des cellules matures médiée par les anticorps. Le délai de correction de la neutropénie semble plus court : 7 jours contre plus de 14 lorsque les précurseurs myéloïdes sont absents.

La capacité de ces anticorps à se fixer au niveau de ces cellules dépendrait de la présence du médicament en cause ou de l'un de ses métabolites intermédiaires. L'activation du complément et la cytotoxicité dépendante des

anticorps seraient les deux mécanismes effecteurs essentiels responsables de la destruction des cellules myéloïdes [124]. Les bêtalactamines et les antithyroïdiens de synthèse sont deux exemples de médicaments inducteurs l'agranulocytose médicamenteuse immunoallergique.

L'agranulocytose médicamenteuse d'origine toxique serait due à des produits intermédiaires issus du métabolisme du médicament en cause (Tableau 23) [126]. Ces métabolites intermédiaires exerceraient leur toxicité directement sur les précurseurs myéloïdes ou indirectement sur le microenvironnement médullaire entraînant alors une dérégulation de la granulopoïèse normale [122].

Ces métabolites réactifs pourraient aussi entraîner des modifications immunogènes au niveau de la membrane des cellules myéloïdes à l'origine de la synthèse d'anticorps dirigés contre ces cellules. Le polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans les voies complexes de formation ou de dégradation de ces métabolites réactifs serait impliqué dans la susceptibilité aux l'agranulocytose médicamenteuse [123]. L'agranulocytose médicamenteuse liée à la clozapine est l'un des principaux modèles d'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique toxique [124]. L'oxydation de la clozapine par le système enzymatique NADPH-myéloperoxidase serait à l'origine de la production d'ions nitrenium hautement réactifs. Ces ions entraîneraient une déplétion cellulaire en ATP (adénosine triphosphate) et en glutathion augmentant la susceptibilité des neutrophiles à l'apoptose [127]. Le variant allélique MPO-436A du gène de la myéloperoxidase serait associé à un risque accru d'AMI à la clozapine. Le polymorphisme génétique de la NADPH-oxydase n'augmenterait pas ce risque.

les neutropénies liées à l'utilisation du Rituximab sont tardives (1 à 6 mois

après la dernière perfusion) et seraient dues à une synthèse accrue « réactionnelle » de la cytokine BAFF entraînant une stimulation préférentielle de la lymphopoïèse B aux dépens de la granulopoïèse. [128]

**Tableau 23. Mécanisme d'agranulocytose médicamenteuse**

Contexte de survenue	Type I	Type II
Mécanisme	Immunologique (indépendant de la dose)	Toxique (dépendant de la dose)
Clinique	Début brutal	Début insidieux
Chute des polynucléaires neutrophiles	Inférieure à 0.2 Giga/l  Neutropénie strictement isolée	Inférieure à 0.2 Giga/l  ± Anémie
Chef de file	Noramidopyrine	Chlorpromazine
Evolution*	Guérison en 7à12jours	Guérison en 15 jours

\*Délai de guérison raccourci sous G-CSF

#### **4. Critères d'imputabilité médicamenteuse**

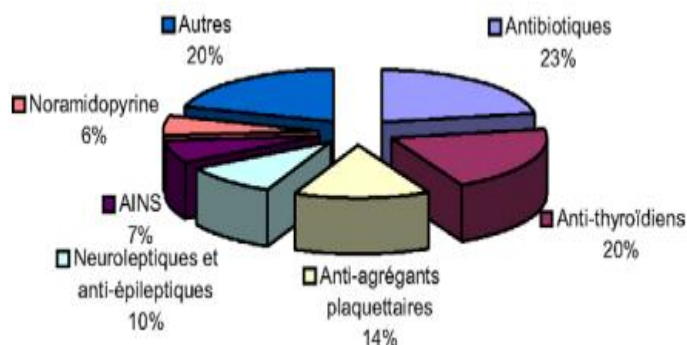
1- Apparition de l'agranulocytose en cours de traitement ou dans un délai inférieure à 7 jours après son début en cas de prise antérieure du médicament et normalisation de la numération des polynucléaires neutrophiles supérieure à 1500/mm<sup>3</sup> dans le mois suivant l'arrêt du médicament.

2- Récidive de l'agranulocytose en cas de réintroduction du médicament suspecté.

3- Critères d'exclusion : neutropénie congénitale ou immunitaire, maladie infectieuse récente en particulier virale, existence d'une hémopathie sous-jacente.

### **5. Médicaments incriminés dans l'agranulocytose**

La plupart des médicaments incriminés dans la survenue d'agranulocytoses idiosyncrasiques sont répertoriés dans le (tableau 24) et (Figure12) [120.129.130].



**Fig. 12. Principales classes médicamenteuses incriminées dans la genèse des agranulocytoses médicamenteuses (n = 91) [125]**

La durée d'exposition au médicament responsable est le plus souvent supérieure à 1 mois. Un risque d'agranulocytoses idiosyncrasiques particulièrement important pour les médicaments suivants: les antithyroïdiens de synthèse, la ticlopidine, la dipyronne, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la carbamazépine et la sulfazaline .

La clozapine est également reconnue comme à haut risque puisqu'elle est responsable d'agranulocytose aiguë chez 1 % des patients traités et ce essentiellement dans les 3 premiers mois de traitement.

Les antibiotiques (en particulier les bêtalactamines et le triméthoprim sulfaméthoxazole) sont les premiers responsables d'agranulocytose, dans 25 % des cas. Les autres médicaments impliqués sont les antithyroïdiens de synthèse [120 122] dans 23 % des cas, les antiagrégants plaquettaires dont la ticlopidine dans 16 % des cas, les neuroleptiques et les agents antiépileptiques dans 11 % des cas, puis les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 8 % des cas.

**Tableau 24. Principaux médicaments incriminés dans l'agranulocytose. [122]**

Antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acétaminophène (paracétamol), acide acétylsalicylique (aspirine), aminopyrine, benoxaprofène, diclofénac, diflunisal, dipyronne, fénoprofène, indométhacine, ibuprofène, naproxène, phénylbutazone, piroxicam, sulindac, ténoxiam, tolmetin
Antipsychotiques, hypnotiques, sédatifs et antidépresseurs	Amoxapine, chlomidramine, chlorpromazine, chlordiazépoxide, clozapine, diazépam, fluoxétine, halopéridol, lévopromazine, imipramine, indalpin, méprobamate, miansérine, olanzapine, phénothiazines, rispéridone, tiapridal, ziprasidone
Antiépileptiques	Carbamazépine, éthosuximide, phénytoïne, triméthadione,

	acide valproïque
Antithyroïdiens	Carbimazole, méthimazole, perchlorate de potassium, thiocyanate, propylthio-uracile
Médicaments à visée cardiovasculaire	Acide acétylsalicylique, amiodarone, aprindine, bépridil, captopril, cinépezide, coumarines, dipyridamole, digoxine, flurbiprofène, furosémide, hydralazine, lisinopril, méthyldopa, nifédipine, phénindione, procaïnamide, propafénone, propranolol, quinidine, ramipril, spironolactone, diurétiques thiazidiques, ticlopidine, vesnarinone
Médicaments anti-infectieux	Abacavir, acyclovir, amodiaquine, atovaquone, céphalosporines, chloramphénicol, chloroguanine, chloroquine, ciprofloxacine, clindamycine, dapsone, éthambutol, flucytosine, acide fusidique, gentamicine, hydroxychloroquine, isoniazide, levamisole, lincomycine, linézolide, macrolides, mébendazole, mépacrine, métronidazole, minocycline, nitrofurantoïne, norfloxacine, novobiocine, pénicillines, pyriméthamine, quinine, rifampicine, streptomycine, terbinafine, tétracycline, thioacétazone, tinidazole, triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), vancomycine, zidovudine
Divers	Acétazolamide, acétylcystéine, allopurinol,

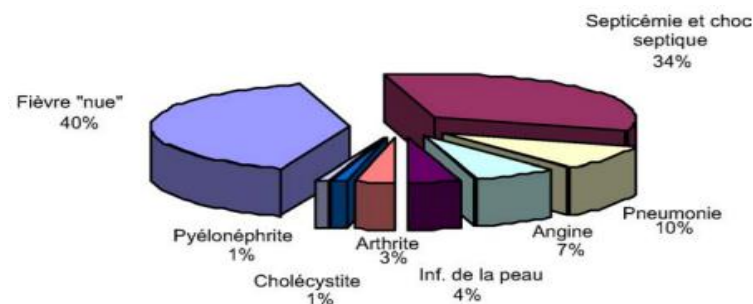
	aminoglutéthimide, arsenic, bézafibrate, bromphéniramine, calcium dobésilate, chlorophéniramine, cimétidine, colchicine, dapsone, déféripone, famotidine, flutamide, composés contenant de l'or, glucocorticoïdes, hydroxychloroquine, mézalamine, métapyrilène, méthazolamide, métoclopramide, lévodopa, oméprazole, glibenclamide, composés contenant du mercure, pénicillamine, ranitidine, riluzole, sulfasalazine, sulfamides, tamoxifène, thénalidine, acide rétinoïque, tripeleennamine
--	--

## **6. Diagnostics d'agranulocytose médicamenteuse**

### **6.1. Aspects cliniques**

Les premiers cas d'agranulocytose médicamenteuse étaient décrits comme des tableaux d'atteinte ORL grave avec oedème et nécrose pharyngée d'issue rapidement fatale. À l'heure actuelle, les modes de présentation clinique des patients atteints d'agranulocytose médicamenteuse sont très variables et les classiques angines ulcéro-nécrotiques ou infections sévères des tissus mous sont devenues inhabituelles [122.124]. Une fièvre isolée, une septicémie ou un état de choc, illustrant la gravité potentielle de cette complication. Les autres présentations cliniques incluait une pneumopathie, une angine, une infection cutanée ou une infection d'un autre site (arthrite, pyélonéphrite ou cholécystite). Un agent infectieux, bacille Gram négatif ou cocci Gram positif (principalement *Staphylococcus* sp.) était identifié [130].

L'agranulocytose peut être découverte chez un patient asymptomatique lorsque l'hémogramme est surveillé régulièrement en cas de traitement à risque comme avec les antithyroïdiens de synthèse ou la ticlopidine [120.124]. Chez les sujets âgés (supérieure à 65 ans), les manifestations cliniques de l'agranulocytose médicamenteuse sont souvent plus sévères avec une septicémie ou un état de choc septique. Figure 13.



**Fig. 13. Principales manifestations cliniques rapportées dans la série d'agranulocytoses médicamenteuses (n = 91) [125].**

## 6.2. Aspects biologiques

La réalisation systématique du myélogramme devant un tableau typique de l'agranulocytose médicamenteuse du sujet jeune est discutable. Par contre, elle doit l'être chez le sujet âgé pour exclure une myélodysplasie ou une autre hémopathie d'autant plus que des anomalies associées de l'hémogramme sont fréquemment présentes : une anémie (inférieure à 12 g/dL) dans 30 % des cas et une thrombopénie (inférieure à 150 000/mm<sup>3</sup>) dans 10 % des cas [120]. Lorsque le myélogramme est effectué, il montre typiquement une cellularité totale normale ou légèrement diminuée contrastant avec l'absence de précurseurs cellulaires myéloïdes [131.130].

## **7. Mortalité et facteurs pronostiques d'agranulocytose**

La mortalité liée à l'agranulocytose médicamenteuse est de l'ordre de 10 à 16 % dans les études européennes datant d'une vingtaine d'année [131]. Actuellement, elle est abaissée à environ 5 % illustrant les progrès effectués dans sa reconnaissance et sa prise en charge thérapeutique [131.129.130]. Les principaux facteurs influençant de manière négative le pronostic sont l'âge inférieure à 65 ans, la numération des polynucléaires neutrophiles au diagnostic inférieure à  $100/\text{mm}^3$ , un état infectieux sévère (septicémie et état de choc septique) et la présence de comorbidités (en particulier une insuffisance rénale définie par une créatininémie supérieure à  $120 \text{ mmol/L}$ ) [124.129.132]. La numération de polynucléaires neutrophiles inférieure  $100/\text{mm}^3$  semble être un facteur pronostique particulièrement important [120.124.129].

Le délai de normalisation de la numération des polynucléaires neutrophiles est le plus souvent compris entre 2 et 24 jours [129.131]. Deux facteurs apparaissent significativement associés à un délai de récupération hématologique plus long : la numération de polynucléaires neutrophiles initialement inférieure  $100/\text{mm}^3$  et un syndrome infectieux sévère (bactériémie et état de choc septique). Les facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSf (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) et GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) semble raccourcir ce délai [129].

## **8. Prise en charge thérapeutique**

La première étape dans la prise en charge thérapeutique d'une agranulocytose médicamenteuse consiste à arrêter tout médicament susceptible d'être responsable de cette complication [131]. Une enquête rigoureuse doit être menée pour préciser l'ensemble des prises médicamenteuses et leur chronologie

en particulier dans le mois précédant l'accident [122]. Cette enquête peut être menée en collaboration avec le centre de pharmacovigilance auquel il faut systématiquement rapporter tous les cas supposés L'agranulocytose médicamenteuse. La prise en charge de l'agranulocytose médicamenteuse est le plus souvent hospitalière [120.129]. Une prise en charge ambulatoire peut être discutée chez les patients n'ayant aucun des facteurs de mauvais pronostics décrits précédemment et dont la compliance au traitement et au suivi est certaine [124]. Les mesures d'isolement protecteur préventif et d'antibioprophylaxie n'ont jamais prouvé qu'elles diminuent le risque infectieux et ne peuvent être recommandées à titre systématique. Les patients fébriles ou apyrétiques présentant d'autres signes d'infection potentielle doivent être traités en urgence par une antibiothérapie empirique débutée après la réalisation des prélèvements microbiologiques classiques (hémocultures, urocultures, prélèvements de site spécifique orientés par l'examen clinique). Les facteurs déterminant le choix de l'antibiothérapie sont : le ou les organes potentiellement infectés, le type de microorganisme suspecté, les profils locaux de résistance bactérienne, les comorbidités sous-jacentes, les antécédents allergiques et les traitements antibiotiques récemment reçus. En l'absence d'orientation évidente, l'antibiothérapie utilisée doit avoir un spectre suffisamment large pour couvrir les principaux bacilles Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* et les cocci Gram positif, en attendant les résultats des examens microbiologiques.

L'association de 2 antibiotiques parmi les suivants est le plus souvent recommandée : bêtalactamine « antipyocyanique », fluoroquinolone type ciprofloxacine et aminoglycoside.

- ✚ La vancomycine n'est pas recommandée en première intention si une infection à staphylocoque n'est pas fortement suspectée d'emblée. Elle sera associée en cas d'inefficacité du schéma initial. Il en est de même pour les antifongiques [122]. Dans tous les cas où le micro-organisme en cause est clairement identifié, l'antibiothérapie devra bien entendu être adaptée. La durée du traitement est fonction du type d'organe infecté et de la durée de la neutropénie. Il est déconseillé d'interrompre l'antibiothérapie tant que les polynucléaires neutrophiles ne sont pas supérieure à 500/mm<sup>3</sup> [124].
- ✚ Les transfusions de granulocytes doivent être réservées à des circonstances exceptionnelles telles qu'une gangrène de Fournier résistante à une prise en charge médicochirurgicale optimale [120]. L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF et GM-CSF au cours des AMI a été évalué par plusieurs travaux dont les principaux sont présentés dans le tableau 25 [129 . 133]. La plupart des études objectivent une réduction significative de la durée de l'agranulocytose grâce à leur utilisation mais ces études ne répondent pas aux critères de l'évidence based medicine (analyses rétrospectives, collections de cas cliniques, comparaison avec des séries historiques, etc.).
- ✚ Dans une expérience, l'administration de G-CSF à la dose moyenne de 300 mg/j permet une réduction significative de la durée de l'agranulocytose, de la durée de l'antibiothérapie et de la durée d'hospitalisation, en particulier chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic [132]. Une seule étude a mis en évidence un bénéfice en termes de survie lié à l'utilisation des facteurs de croissance.

Les données les plus récentes ne retrouvent pas de différence significative entre le taux de mortalité chez les patients traités et non traités par G-CSF ou GM-CSF. [129.133]. En pratique, l'utilisation des facteurs de croissance est recommandée dans la prise en charge des L'agranulocytose médicamenteuse associées à au moins un des facteurs de mauvais pronostic précédemment énoncés. Si leur utilisation ne paraît pas entraîner de toxicité à court et long terme, il faut rester prudent en cas de pneumopathie puisque des cas de détresse respiratoire ont été notifiés sous facteur de croissance [134].

**Tableau 25 : Principaux travaux sur l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des agranulocytoses médicamenteuses (AMI) [122]**

<b>Caractéristiques de l'étude</b>	<b>Résultats principaux</b>	<b>Référence</b>
Étude de cohorte, analyse rétrospective (n = 145)	L'utilisation de G-CSF réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN >1000/mm <sup>3</sup> de 7 à 5 jours en moyenne.	Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. 2006

Méta analyse (n = 118)	L'utilisation de G-CSF ou de GM-CSF (100-600 mg/j) réduit significativement la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une numération de PNN > 500/mm <sup>3</sup> de 10 à 7,7 jours en moyenne en particulier chez les patients avec des PNN < 100/mm <sup>3</sup> au diagnostic et elle permet de réduire la mortalité de 16 à 4,2 %	Beauchesne MF, Shalansky SJ. 1999.
Revue systématique de cas cliniques (n = 492)	L'utilisation de G-CSF ou de GM-CSF réduit significativement le taux de complications infectieuses ou fatales chez les patients avec des PNN < 100/mm <sup>3</sup> au diagnostic.	Andersohn F, Konzen C, Garbe E. 2007



# CONCLUSION



## **IX. conclusion**

Les accidents sanguins d'origine médicamenteuse comportent un lourd pourcentage de mortalité. On ne saurait les négliger sous prétexte qu'ils sont peu fréquents, compte tenu de la consommation effroyable de médicaments qui se fait de par le monde. Malgré leurs rareté, ces atteintes médicamenteuse restent des accidents hématologiques les plus graves, qui sont caractérisé par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique et un syndrome infectieux mais qui sont généralement réversible à l'arrêt du traitement par le médicament. Dans le cadre des atteintes hématologiques d'origine médicamenteuse, plusieurs médicaments peuvent induire l'aplasie médullaire, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie et anémie hémolytique. Affirmer l'origine médicamenteuse d'une hémopathie médicamenteuse n'est possible qu'après une analyse soignée de l'observation et le recours à certains tests paracliniques spécialisée. Une enquête étiologique approfondie devrait permettre de chercher le médicament responsable. Pour limiter la survenue hématologiques d'un médicament, connu comme myélotoxique et qu'on est contraint d'utiliser, une surveillance hématologique s'impose en pré, pré et post thérapie. Pour les sujets connus susceptibles vis-à-vis d'un médicament donné, toute nouvelle administration doit être définitivement proscrite. Les études de pharmacovigilance sont très importantes pour mieux évaluer le rapport : bénéfice risque d'une prescription médicale. Elles permettent de juger, soit de retirer du marché les médicaments dont les effets indésirables sont très graves. Inévitables et irréversibles, soit d'inciter à la prévention si elle existe. Les outils de recherche, comme les marqueurs de différenciation ou, CD, et les techniques de culture cellulaire et de biologie moléculaire, permettront dans un proche avenir de comprendre la plupart des mécanismes qui régulent la différenciation, l'auto renouvellement et la prolifération des cellules hématopoïétiques primitives. Enfin, la caractérisation précise de ces cellules et des facteurs de leur régulation représente des maintenant un enjeu important dans le cadre de la thérapeutique, aussi bien au niveau des pathologies hématologiques malignes, des greffes, que des dysfonctionnements immunitaires. Le médecin doit se méfier de la tendance naturelle qu'il a de prescrire un médicament pour chaque symptôme. De même doit-il se garder d'une confiance naïve envers les médicaments, même s'ils émanent de maisons aux

noms prestigieux. Aussi réaliserons nous l'idéal de la médecine:savoir non seulement traiter mais aussi et surtout savoir PREVENIR.



# Résumé



## X. Résumé

TITRE : Médicaments myélotoxiques.

AUTEUR : A. RACHIDI

MOTS CLES : Hématopoïèse – Myélotoxicité- Cytopénie

L'atteinte de la moelle osseuse peut être globale et alors on observera une pancytopénie ou segmentaire avec cytopénie comme conséquence (anémie, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie), susceptible de mettre rapidement en jeu le pronostic vital. Bien que ces accidents hématologiques soient relativement rares ils surviennent le plus souvent par utilisation des médicaments myélotoxiques, parmi les quels on retrouve actuellement surtout des antibiotiques, des antithyroïdiens de synthèse, des psychotropes neuroleptiques, anti-épileptiques ..... leurs incidence varie avec l'anomalie (entre 1 et 15 cas par million d'habitants) avec deux mécanismes principaux : immunologiquement et/ou toxiques. Sur le plan clinique, les accidents médicamenteux peuvent être asymptomatique, découverts par un hémogramme systématique ou peuvent se manifester par un tableau clinique : fièvre isolée « nue », septicémie, choc septique et infections localisées type angine, infections cutanées variées, pneumonie, anémie et saignements. Le diagnostic nécessite des critères d'imputabilité stricts rapportés par Bénichou et al, un interrogatoire minutieux est primordial, hémogramme, myélogramme une biopsie médullaire. Les progrès attendus concernent le traitement par la mise en place, en routine clinique, de protocoles standardisés incluant l'arrêt de l'administration du produit inducteur, une antibiothérapie probabiliste à la moindre infection et des facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) en cas de marqueur de mauvais pronostic. Traitement préventif de l'accident : fourniture au malade de la liste des médicaments responsables, information et éducation du patient; attention aux automédications, surveillance de l'hémogramme sous traitement par antithyroïdiens de synthèse et il faut avertir le patient du risque d'accident mortel en cas de reprise du médicament responsable.

# Abstract

**TITLE** : Myelotoxic drugs

**AUTHOR** : A. RACHIDI

**KEYWORDS** : Hematopoiesis – Myelotoxicity- Cytopenia.

Involvement of the bone marrow can be global and then there will be asegmental or pancytopenia with cytopenias result (anemia, leukopenia, neutropenia or thrombocytopenia), which could ensure rapid life-threatening. While these accidents are relatively rare hematologic they occur most often by use of myelotoxic drugs, among which are currently found mainly antibiotics, antithyroid drugs, psychotropic neuroleptics, anti-epileptic ... their incidence varies with the anomaly (between 1 and 15 cases per million inhabitants) with two main mechanisms: immunological and / or toxic. Clinically, the drug accidents can be asymptomatic, discovered by a routine blood count, or may present with a clinical picture: fever isolated "naked", sepsis, septic shock and localized infection type angina, various skin infections, pneumonia, anemia and bleeding. The diagnostic criteria require strict accountability reported by Benichou et al, a careful history is essential, blood counts, bone marrow biopsy bone marrow,Expected progress regarding the treatment by the establishment, in clinical routine, standardized protocols, including the cessation of drug administration inductor, a probabilistic antibiotic therapy at the slightest infection and hematopoietic growth factors (G-CSF) in If a marker of poor prognosis. Preventive treatment of the accident the patient to supply the list of drugs responsible, information and education of the patient attention to self-medication, monitoring del'hémogramme treated with antithyroid drugs and the patient should be warned of the risk of a fatal accident in case recovery of the drug responsible

## ملخص

أطروحة : الأدوية السامة لنخاع العظمي

كاتب : عبد الهادي رشدي

الكلمات الأساسية: تكون الدم\_ سمية النخاع العظمي\_ قلة الكريات

يؤدي تناول بعض الأدوية (المضادات الحيوية، المضادات الدرقية، مضادات مكافحة الصرع) إلى إصابة وتسمم النخاع العظمي، وقد يكون هذا التسمم شاملاً أو جزئياً يؤدي الأول إلى انعدام الكريات والثاني إلى نقصان الكريات (فقر الدم، قلة الكريات البيضاء، قلة الصفيحات)، الشيء الذي يهدد بسرعة حياة المريض. تعد الإصابة بهذا المرض بين 1 و15 حالة بكل مليون نسمة وهذه الإصابة ناتجة عن آليتين رئيسيتين مناعية وأخرى سمية سريريا قد تكون الأعراض غير واردة التي تكشف بواسطة بيان نسب الكريات الدموية ويمكن كذلك أن تظهر الأعراض وفق جدول سريري معين: الحمى المعزولة، التهاب الجلد، الالتهابات الرئوي، فقر الدم والنزيف يستلزم التشخيص معايير المحاسبة الصارمة التي أبلغ عنها بن يشو وآخرون. ومن بين البرامج المتوقعة بشأن المعالجة الفورية هي توحيد البروتوكولات السريرية، وقف الأدوية المسؤولة، والعلاج بالمضادات الحيوية في حدث احتمال أدنى عدوى، وعوامل النمو المكونة للدم.

كما أن العلاج الوقائي للمريض يتمثل في منح قائمة الأدوية المسؤولة وإخبار وتعليم المريض، تحذير من العلاج الذاتي ثم السهر على مراقبة العلاج بواسطة المضادات الدرقية وذلك بالقيام ببيان تعداد الدم الروتيني، وتحذير المريض بخطر وقوع حادث مميت في حالة إعادة تناول الأدوية.



# BIBLIOGRAPHIE



1. Drs. M. Agozal, R. Benkirane, A. Soulaymani, R. Soulaymani, A. Quyou. Prévalence des effets indésirables à l'hôpital d'enfants de Rabat. L'officinale. Octobre novembre 2010 N°82.
2. Jean-Marie Delage, F.R.C.P. (C), F.A.C.P. les maladies sanguines d'origines toxique ou médicamenteuse canadian family physician january 1968.
3. Charles. M. Huguley, JR. Drug Induced Blood Dyscrasias 1963.
4. Young. NS, Calado. RT, Scheinberg. P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108(8):2509-2519.
5. Bidri.M, Arock.M. Différenciation des cellules hématopoïétiques. intervention des cytokines et expression des marqueurs membranaires. Rev. ft. Allergol. 1996, 36 (8), 859-878.
6. Renate.Lullman Rauch. Histologie .2008.P :275-298.
7. Guyotat. Cellules souches hématopoïétiques Transfusion Clinique et Biologique. 10 (2003) 206–20 Journées Educationnelles.
8. Nicole Lédouarin. Les cellules souches porteuses d'immortalité. 2007.
9. J. Amice. L'hématopoïèse. Faculté de Médecine de Brest PCEM - Histologie générale p8.
10. Helene Jouault. Françoise Beaujean. Cellules souches peripheriques : une nouvelle approche des greffes de moelle osseuse. Revue française des laboratoires, décembre 1998, N ° 308.

11. N. Ifrah, M. Boassonr. Les facteurs de croissance. ev Med Interne 1991; 12 : 471-474.
12. P. Charbord. Communication entre cellules souches et microenvironnement. hématopoibtique. Rev. Fr. Transfus. H6mobiol. 1992, 35, 335-362.
13. Lichtman MA. The ultrastructure of the hematopoietic environment of the marrow: a review. Exp. Hematol. 1981, 9, 391-410.
14. Rajesh R. Nair, Joel Tolentino, Lori A. Hazlehurst .The bone marrow microenvironment as a sanctuary for minimal residual disease in CML .Biochemical Pharmacology 80 (2010) 602 612.
15. Simmons PJ., Masinovsky B., Longenecker BM. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 expressed by bone marrow stromal cells mediates the binding of hematopoietic progenitor cells. Blood, 1992, 80, 388-395.
16. Gérard Sébahoun .Hématologie clinique et biologie 2005 P: 10-16.2eim édition
17. Metcalf D. Hematopoietic regulators: Redundancy or subtlety? Blood, 1993, 82, 3515-3523.
18. Gearing DP. King L A. Gouch NM., Nicola N. Expression cloning of a receptor for human granulocyte macrophage colony stimulating factor. EMBOJ. 1989, 8, 3667-3676.
19. M. Meiouet. Repertoite de la legislation pharmaceutique au MAROC. 1999/487.
20. Togola Aminata Ousmane Traore. Les prescriptions d'urgence en pédiatrie au C.H.U GABRIEL TOURÉ. Thèse. 2005 devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie du Mali.

21. J.P. Gisbert<sup>1</sup>, F. Gomollon<sup>2</sup>. Hôpital Princesa LA, Madrid, Espagne; Clinico. Azathioprine (AZA) et la mercaptopurine (MP)-Induite Myélotoxicité chez les patients atteints maladie intestinale inflammatoire (IBD), Espagne Abstracts of the 3rd ECCO Congress, Lyon, France, February 28–March 1, 2008.
22. Nicolaus Kroger, Tatjana Zabelina, Francis Ayuk, Djordje Atanackovic, Heike Schieder, Helmut Renges, and Axel Zander. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status (Received 28 December 2005; revised 24 February 2006; accepted 24 February 2006).
23. Haute autorité de santé France. Aplasies médullaires : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, Février 2009.
24. G.Socié, C.Ferry, M.Robin, et al. Aplasies médullaires acquises. EMC hématologie ; 2005 ; 2(2) :113-131.
25. S.B.Killick, J.C.W.Marsh .Aplastic anaemia: Management. Blood Reviews 2000; 14(3) 157-171.
26. Bernard. J et Dausset. J. les cytopénie médicamenteuses. Edition Paris, 1978.
27. Maigre. Linassier. C et Colombat.Ph. Aplasie Médullaire au cours d'une leucémie lymphoïde chronique traitée par Polychiothérapie (MINICOP). Sem. Hopit. Paris, 1992.
28. Caroline Haglunda, Anna Åleskoga, Lena Douhan Håkanssonb, Martin HöglundcStefan Jacobssond, Rolf Larssona, Elin Lindhagena. The FMCA-GM assays, high throughput non-

- clonogenic alternatives to CFU-GM in preclinical hematotoxicity testing *Toxicology Letters* 194 (2010) 102–107.
29. Marie Caroline Husson. Evaluation thérapeutique cytotoxique : utilisation pratique 3<sup>em</sup>e édition. 1998 Tome XIX 2-3.
30. G. Socié. C. Ferry, M. Robin, J.Y. Mary. Aplasies médullaires acquises *EMC-Hématologie 2* (2005) 113–131.
31. N.Khoubila, I.Tazi, A.Madani, S.Zafad, M.Rachid A.Quessar, M.Harif, S.Benchekroun Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Casablanca Maroc Aplasie médullaire acquise: Expérience du service d'Hématologie de Casablanca 4<sup>e</sup> Congrès Maghrébin d'Hématologie Tunis 2007.
32. Castor.M et Laspin.H. Aplastic anaemia: Current Concepts on pathologies and therapy. *Nouv. Rev. Fra. Hématol.* 1993, 35, p 183-186.
33. Scopes. J, Bagnard. M, Gordon. E.C et Sarah. E.Haemopoietic Progenitor Cells are Reduced in Alastic Anaemia. *Brit. Jour. Hematol.*1994, 86, p 427- 430.
34. Boumelou. E et Zittoun. R. Traitment des aplasie médullaires. *EMC-1-25386-A* (1989).
35. Najean.Y. Anémie Aplastique. *EMC, Paris France. Sang. 2 /1988, 1310,11p.*
36. Marcelli-Barge.A. Thrombopénies et Leucopénies Immunoallergiques d'origines médicamenteuses. *Rev.Franc.Trans. Hémobiol.* 1989, 32, p 115-134.

37. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48:63–70.
38. Muir KR, Chilvers CE, Harriss C, Coulson L, Grainge M, Darbyshire P, et al. The role of occupational and environmental exposures in the aetiology of acquired severe aplastic anaemia: a case control investigation. *Br J Haematol* 2003; 123:906–14.
39. J.-D. Cavallo. R. Fabre. F. Jehl. C. Rapp. E. Garrabé. Bêtalactamines. *EMC-Maladies Infectieuses* 1 (2004) 129–202
40. Madeleine Becker David J. Axelrod, MD, JD Olu Oyesanmi, MD, Dimitri D. Markov, MD Elisabeth J. Shakin Kunkel, MD Hematologic Problems in Psychosomatic Medicine, *Psychiatr Clin N Am* 30 (2007) 739–759.
41. Andrea Bacigalupo. Jakob Passweg. Diagnosis and Treatment of Acquired Aplastic Anemia *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 159–170.
42. Socie G. Could aplastic anaemia be considered a prepreleukaemic disorder? *Eur J Haematol* 1996; 60:60–3 [suppl].
43. Imbert M, Scoazec JY, Mary JY, Jouzult H, Rochant H, Sultan C. Adult patients presenting with pancytopenia: a reappraisal of underlying pathology and diagnostic procedures in 213 cases. *Hematol Pathol* 1989; 3:159–67.
44. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136:534–46.

45. Rebellato LM, Gross U, Verbanac KM, Thomas JM. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 1994; 57:685–94.
46. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236–42.
47. Champlin RE, Ho WG, Nimer SD, Gajewski JG, Selch M, Burnison M, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Effect of a preparative regimen of Cyclophosphamide-low-dose total-lymphoid irradiation and posttransplant cyclosporine methotrexate therapy. *Transplantation* 1990; 49:720–4.
48. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*.1997; 90:858–64.
49. Goerner M, Gooley T, Flowers ME, Sullivan KM, Kiem HP, Sanders JE, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:47–56.
50. Deeg HJ, Seidel K, Casper J, Anasetti C, Davies S, Gajewski JL, et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5:243–52.
51. Decounick, J.Y. Cahn, P. Herve. Aplasie postchimiotherapie et autogreffe de moelle osseuse .apport des facteurs de croissance hématopoïétiques 1991 - Tome XII Bulletin de fa SNFMf 26 .

52. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA). *Blood* 1995; 85:1348–53 a pilot study of the EBMT SAA Working Party.
53. K. Serraj. M. Mecili . M. Aouni. A. Maaouni. Andrès. Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques .*La Revue de médecine interne* 30 (2009) 866–871.
54. Aster RH, Bougie DW. Drug induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580–7.
55. Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004; 27:1243–52.
56. MC Husson. Publication bimestrielle Médicaments utilisés en cancérologie 2001, XXII, 1-2. 4ème édition XXII.
57. Jean Calop, Samuel Limat, Christine Fernandez. Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition 2008.
58. Denis.stora. Pharmacie et surveillance infirmière. 2008.
59. Ric Hachulla, Pierre Yves Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes. Edition 2006, P 209.
60. Yves Cohen. Christian Jacquot. Pharmacologie. Elsevier Masson. 2008. 6ieme Edition.

61. Saif MW, McGee PJ. Hemolytic uremic syndrome associated with gemcitabine: a case report and review of literature. JOP 2005; 6:369–74.
62. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management. Drug Saf 2003; 26:691–706.
63. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. Toxicology 2005; 209:149–53.
64. Abuaf, J. Rozen, B. Rajoely. Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. Rev Fr Allergol Immunol Clin. Éditions scientifiques et médicales Elsevi 2002 ; 42 : 35-44.
65. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, Aster RH. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. J Thromb Haemost 2004; 2:985–92.
66. Brassard JA, Curtis BR, Cooper RA, Ferguson J, Komocsar W, Ehardt M, et al. Acute thrombocytopenia in patients treated with the oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors xemifiban and orbofiban: evidence for an immune etiology. Thromb Haemost 2002; 88:892–7.
67. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006; 355:809–17.
68. Brace LD. Thrombocytopenia. Clin Lab Sci 2007; 20:38–47.
69. Dr. Raja Benkirane, Dr. Souad Skalli ; Pr. Rachida Soulaymani Bencheikh . Apport de la pharmacovigilance dans le diagnostic d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine Bultin d information de pharmacovigilence. septembre octobre 2007. Volume 4, Numéro 9 et 10

70. Géraldine Lavign. Lissalde, Elodie Dorangeon<sup>1</sup>, Sophie Brun<sup>1</sup>. Les thrombopénies : Un état des lieux 2005. Mai 2006 *Sectra Biologie* n° 152 •.
71. Marcelli-Barge A. Thrombopénies et leucopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse. *Rev Fr Transf Hemobiol* 1989; 32:115–34.
72. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549–54.
73. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000; 20:292–307.
74. Scognamiglio F, Corso C, Madeo D, Castaman G, Visco C, Borghero C, et al. Flow cytometry in the diagnosis of drug-induced thrombocytopenia: two illustrative cases. *Am J Hematol* 2008; 83:326–9.
75. Rochant H. Anémie hémolytiques autoimmunes. *Encycl Méd Chir* 1999; 13-006-D-20:19p.
76. Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:66–74.
77. Unkle dw. Heparin-induced thrombocytopenia. *Orthop Nurs* 2007; 26:383–7.
78. I. Elalamy Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie *EMC-Médecine* 2 (2005) 617–630.

79. MC Husson. Publication bimestrielle Médicaments utilisés en cancérologie 2001, XXII, 1-2. 4ème édition XXII
80. S. Davi .Anémie et médicaments. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 49 (2009) S1. Elsevier Masson.
81. J. Marie Antoine, B. Gay, B. Housset, B. Varet. 2006. P17
82. Dr Valéry Salle, Service de Médecine Interne CHU Amiens Nord Epu-H, Octobre 2006.
83. Jean Calop, Samuel Limat, Christine Fernandez. Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition 2008.
84. George Garratty. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy Blood Reviews.24 (2010) 143–15.
85. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia. 2003
86. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
87. George Garratty. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy Blood Reviews 24 (2010) 143–15.

88. P.-Y. Le pennec, Ph. Rouger. Anémies hémolytiques immunologiques .De l'auto-immunité à l'immunisation anti-médicaments. Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS) TCB 1995 2:123-133.
89. Des Floris .Les anémies hémolytiques. Maladies du sang et des organes hématopoiétiques 1985 d.c.e.m.l, 48-76.
90. Habibi B .,Celigny PH.,Benichou C.,Castot A. ,Danan, et al : anémies hémolytiques d origine médicamenteuse Thérapie 1988, 43, 117-120.
91. Petz L.D: Drug induced immune hémolysis new England journal of Medecine 1985, 313, 8 , 510-511.
92. wintrobe M. hématologie clinique. Edition piccin, 1991,1067-1076.
93. El hajjaji Hafida. Les anémies Hémolytiques D'origine Médicamenteuse. Thèse de Pharmacie, Rabat 1993, N 3.
94. Garratty G.,Petz L.D : drug induced immune hémolytic anémia . A merican journal of medicine 1975, 58,398-405
95. Marcelli A. Médicaments et toxicité sanguine.Sem.Hop .paris 1977, 53, 8,497-502.
96. Boivin P. : anémies hémolytiques congénitales. Encycl. Méd. Chir. Sang, 1989, 13006, D10 1-20.
97. El Omrani H. : Les anémies hémolytiques par déficit en G.6.P.D. Chez l'enfant. Thèse de médecine, rabat, 1986, N°308.

98. Genetet B., Fauchet R., Gueguen M. les anémies immunohémolytiques induites par les médicaments. *Ouest Medical* 1976, 29, 23,169-1707.
99. Begaud B. Evreux J.C, Jouglard J., Lagier G. : Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985, 40, 111-118.
- Sultan C. Gouault M. Imbert M. : Aide mémoire d'hématologie. Edition Flammarion 1987, 85-86.
- Dangoumau J., Evreux J. C., Jouglard J. : Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978, 33, 373-381.
100. Donadiou J., Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquise. EMC (Elsevier sas, Paris), 2005 hématologie, 13-010-A-07,.
101. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, Hickman JR, et al. Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995; 127:298–300.
102. Angela E. Thomas. Investigating neutropenia. *Paediatrics and child health*, Volume 17, issue 8, pages 328-332, August 2007.
103. E Baumelou. Neutropénie, agranulocytose. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Akos E ncylopédie Pratique de Médecine, 4-0060, 1998,5p.
104. Bhatt V, Saleem A. Drug-induced neutropénia pathophysiology,clinical facteurs, and management. *Ann C lin Lab Sci*. 2004; 34; 131-137.
105. Murphy MF, Chapman JE, Metcalf P, et al. Antibiotic induced neutropenia. *Lancet*. 1985; 2:1306-1307.

106. Salama A, Scutz B, Kiefel V, et al. Immune mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol.* 1989; 72: 127-132.
107. Andrés E, Kurtz JE, Maliosel F. Nonchemotherapy drug induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin lab Haematol* 2002; 24:99-106.
108. Andrés E, Noel E, Kurtz JE, Henoum Loukili N, Kaltenbach G, moloisel F. Life-threatening idiosyncratic drug-induced agranulocytosis in elderly patients. *Drugs A GING* 2004; 21:427-35.
109. Sch mipff et Coll. Infections pour 1000 journées de neutropénies *Am J med* 1986; 80 (suppl 5c) :13-20.
110. Kalkwarf KL, Gutz DP. Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent* 1981; 3:189-95.
111. Solal Celigny P. neutropénie et agranulocytose. In: Benichou Ceds. Guide pratique de pharmacovigilance. Paris: éditions Pradel, 1992:17-20.
112. William Berrebi. Diagnostics et thérapeutique: Guide pratique du symptôme à la prescription. Publié par Estem, 2005.
113. Nidal Hansali. Neutropénie Constitutionnelles et Aquisées. Thèse Pharmacie RABAT. 2008. N107G.

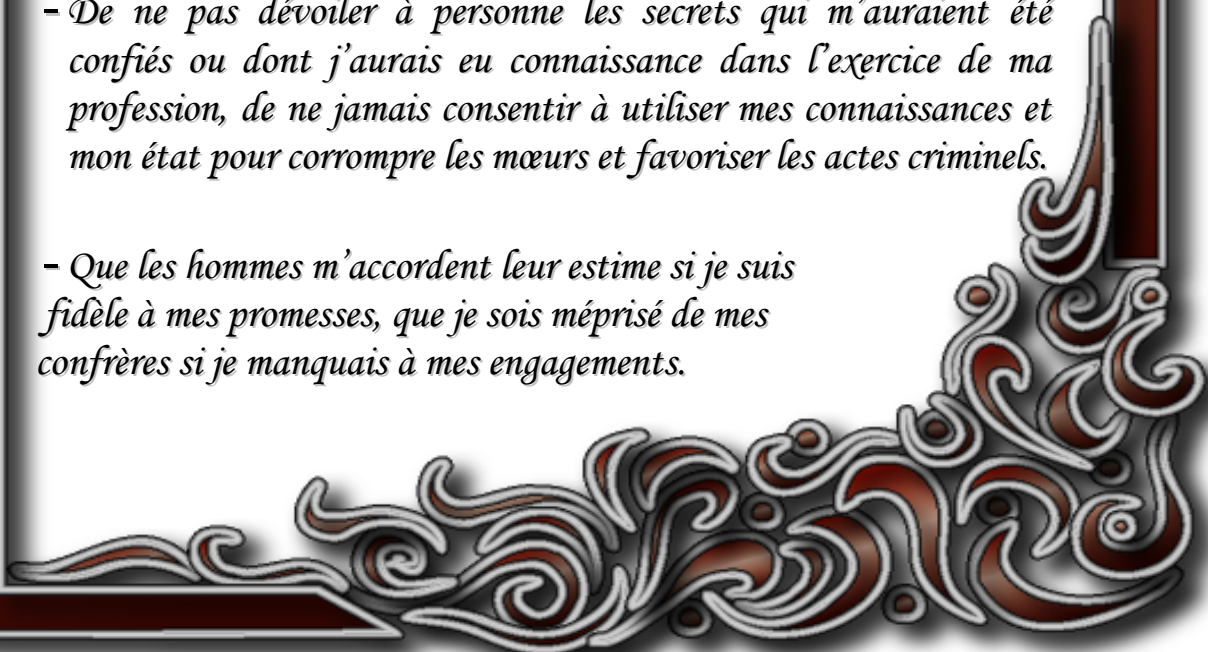
116. Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim- sulfamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med* 1990; 228:353–60.
117. Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B, Andremont A, Boasson M, Herbrecht R, et al. Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes (inférieures à 500 PNN) et prolongées (supérieures ou égales à 7 jours). Recommandations du Collège français des hématologistes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36:289–91.
118. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991; 78:2791–808.
119. Royer B, Arock M. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance hématopoïétiques II. GM-CSF et G-CSF. *Annales de biologie clinique*. Mai-juin 1988 Volume 56, numéro 3, 255-66. revues générales.
120. Andrès E, Maloïsel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:15-21.
121. Stephana F, Podlipski A, Kerleub J.-M., Petita M, Guillina O. Toxicité médullaire des phénothiazines : à propos d'un cas d'agranulocytose sous chlorpromazine *L'Encéphale*, Paris, 2008. Laure Federici. Thierry Weitten. Martine Alt. Gilles Blaison<sup>1</sup>. Alina Zamfir. Bruno Audhuy<sup>4</sup>, Frédéric Maloïsel. Emmanuel Andrès. Agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques *Presse Med*. 2008; 37: 1327–1333 Elsevier Masson SAS.
122. Mosyagin I, Dettling M, Roots I, Mueller Oerlinghausen B, Cascorbi I. Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:613-7.

123. Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:323-35.
124. E. Andrès. F. Maloisel. Agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques. *La revue de médecine interne* 27 (2006) 209–214
126. Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: Experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:99-106.
127. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58:207-16.
128. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, Louache F, Soumelis V, Lavie F et al. Late-onset neutropenia following Rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to An excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica* 2007; 92:e20-3.
129. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65
130. Andrès E, Maloisel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002; 13:324-8.

131. Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006; 17:529-35.
132. Maloisel F, Andrès E, Kaltenbach G, Noel E, Martin-Hunyadi C, Dufour P. Prognostic factors of hematological recovery in life threatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med* 2004; 33:1164-8.
133. Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. and the Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group of Barcelona. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with nonchemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 Jan 8 (Epub ahead of print) .
134. Andrès E, Maloisel F, Groupe d'Etude des Agranulocytoses Médicamenteuses des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Rev Med Interne* 2006; 27:209-14.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
  - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
  - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



الأدوية السامة لنخاع العظمى.

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

**من طرفه**

السيد: عبد الهادي رشيدي  
المزاد في: 27 دجنبر 1975 ورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تكون الدم\_ سمية النخاع العظمي\_ قلة الكريات.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي  
أستاذ مبرز في علم الدم  
السيد: عبد القادر بلمكي  
أستاذ مبرز في علم الدم  
السيد: نزهة مسعودي  
أستاذة مبرز في علم الدم البيولوجي  
السيد: منصف رابحي  
أستاذ مبرز في طب الباطني  
السيد : سعد مراني  
أستاذ مبرز في علم الفروسات  
السيد : محمد شكور  
أستاذة مبرز في علم الدم