



CYTOPENIES MEDICAMENTEUSES

Le point de vue du pharmacovigilant

Troubles hématologiques d'origine médicamenteuse



FEMMES: +



**THROMBO-
CYTOPÉNIE :**

+++



**30 % DE TOUS
LES CAS DE
DYSCRASIE
SANGUINE**



**MORBIDITÉ ET
UNE
MORTALITÉ
IMPORTANTES**



**ADULTES ÂGÉS:
PLUS COURANT
ET PLUS GRAVE**



Causalité - Pharmacovigilance



IMPUTABILITÉ: Estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné.

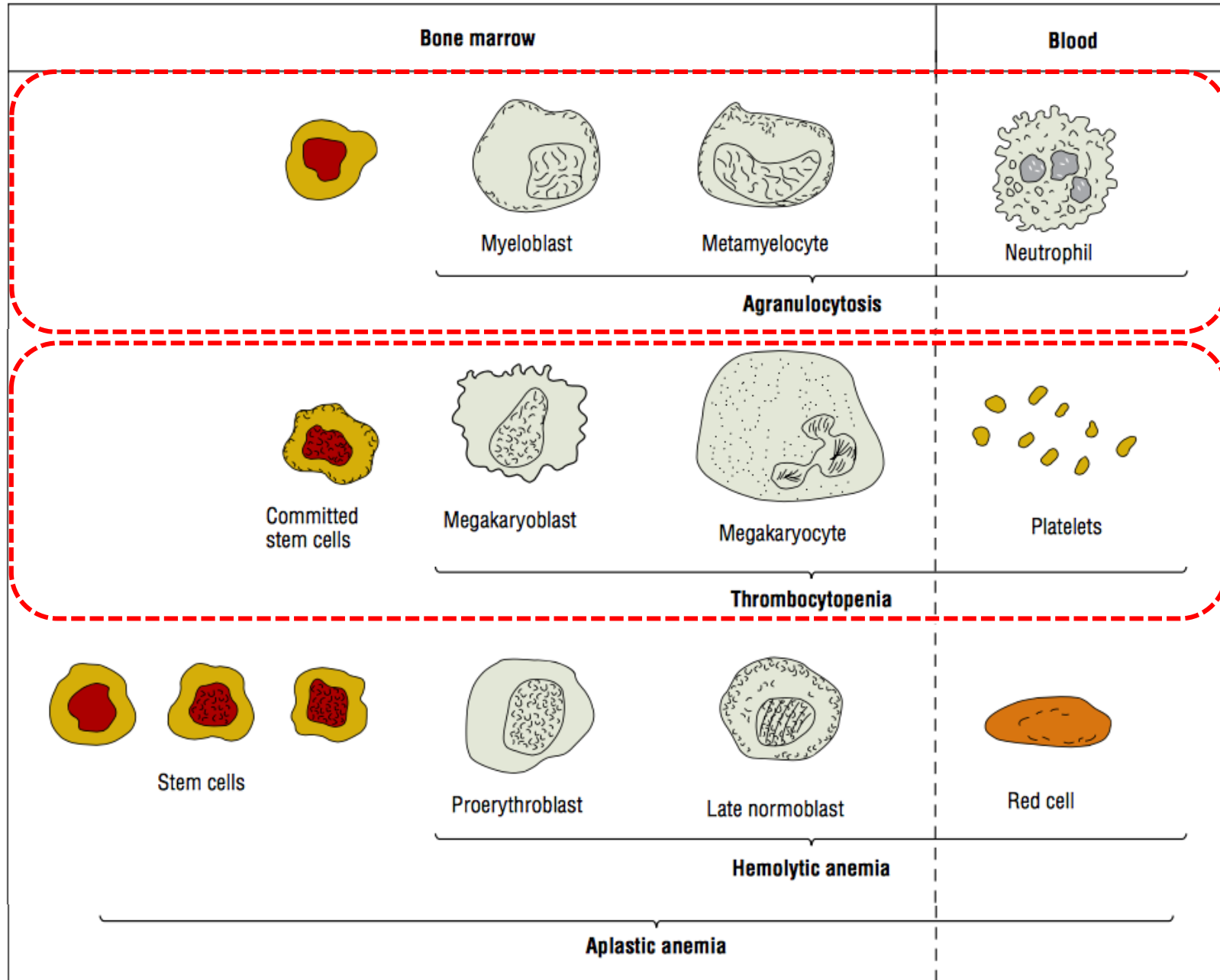


La méthode française repose sur une approche de type algorithmique.



Cette méthode distingue:

- l'imputabilité intrinsèque, qui ne concerne que le cas clinique,
- l'imputabilité extrinsèque, qui est fondée sur les données bibliographiques.



1. Neutropénies agranulocytoses médicamenteuses





Définitions

Neutropénie

chiffre de PN $< 1700/\text{mm}^3$.

01

02

Neutropénie pathologique

Habituellement $< 1500/\text{mm}^3$

03

Neutropénie relative

Seul le chiffre absolu permet d'affirmer une neutropénie.

04

Neutropénie sévère

Neutropénie = PNN $< 1500 /\text{mm}^3$
Discrète si PNN = $1000 - 1500/\text{mm}^3$
Modérée si PNN = $500 - 1000/\text{mm}^3$
Sévère si PNN $< 500/\text{mm}^3$

05

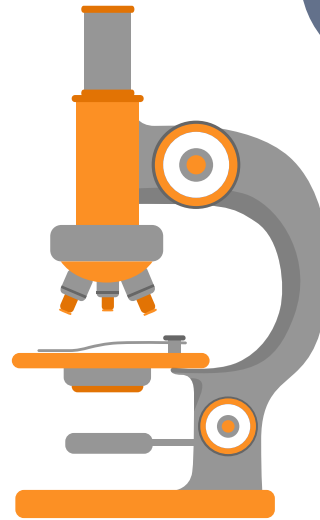
Agranulocytose

L'agranulocytose est la disparition des PN du sang.

06

En pratique

Les neutropénies extrêmes ($< 200 \text{ PN}/\text{mm}^3$) \approx agranulocytose





Rare

Incidence: 1-5
cas/million
hab/an



Adulte agé

Incidence ↗ avec
l'âge ;



Femme

70% des cas



Urgence

Taux de mortalité:
5 %

Association avec médicaments ≈ 70 % des cas.



Diagnostic clinique

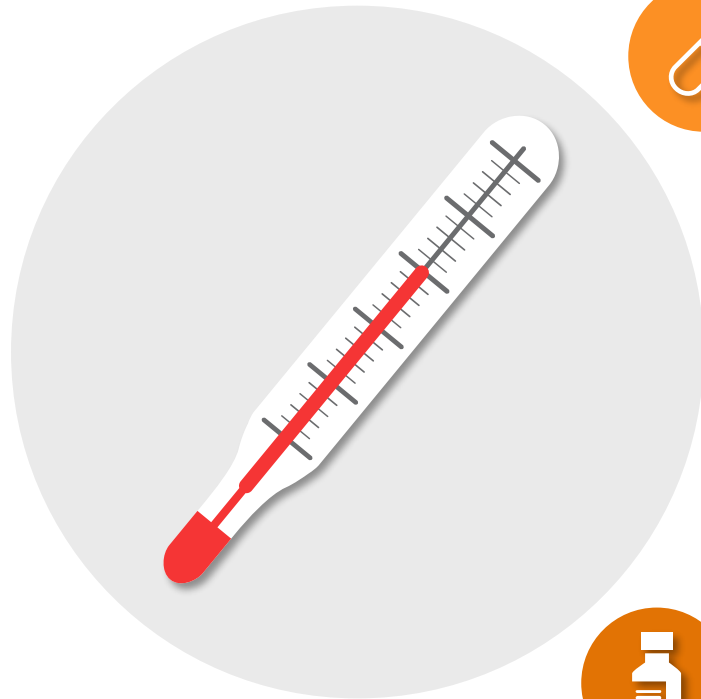


Tableau infectieux

Une fièvre supérieure à 38°5. Souvent associée à un syndrome septicémique avec frissons, tachycardie, baisse tensionnelle voire état de choc inaugural.



Absence de foyer infectieux local

L'absence de foyer infectieux local à la phase initiale est habituelle, le profond déficit en polynucléaires ne permettant pas la formation de pus.



Lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses

En relation directe avec le déficit en polynucléaires. Creusantes, hyperalgiques, susceptibles de se surinfecter, elles prédominent au niveau de la cavité buccale mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses.



Agranulocytose médicamenteuses

La plupart des cas de neutropénie ou d'agranulocytose grave surviennent au cours des six premiers mois et habituellement au cours des **trois premiers mois** suivant le début du traitement

MÉDICAMENT

0 à 3 mois

AGRANULOCYTOSE



Durée médiane d'exposition avant l'apparition de l'agranulocytose

19 à 60 jours



Le délai d'apparition

supérieur à un mois pour la plupart des médicaments



Le temps de récupération des neutrophiles

4 à 24 jours



Deux mécanismes



**Toxicité directe pour les
cellules myéloïdes**



**Toxicité à médiation
immunitaire**

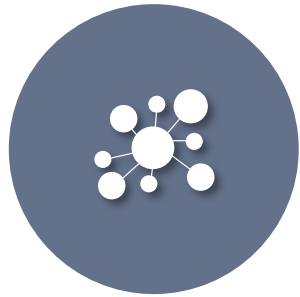
mécanisme de l'haptène
mécanisme du complexe immun
mécanisme auto-immun



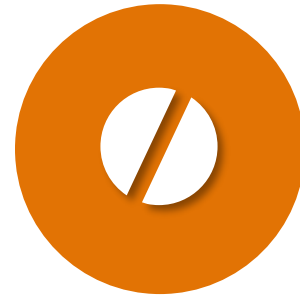
Toxicité directe (drogue ou métabolite)



L'atteinte porte sur les **cellules souches myéloïdes**, et une toxicité modérée sur les autres lignées, érythroblastique et mégacaryocytaire, peut se voir.



Pas de sensibilisation antérieure.



La gravité de la neutropénie **dépend de la dose.**



Déclin plus lent des neutrophiles, avec une présentation plus insidieuse des symptômes.



*chlorpromazine
procainamide,
clozapine,
dapsonne,
sulfamides,
carbamazépine,
phénytoïne,
indométhacine,
diclofénac*

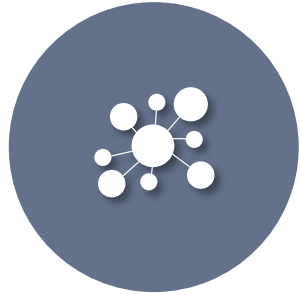
Le délai de survenue est généralement retardé et varie entre 1 et 3 mois parfois plus



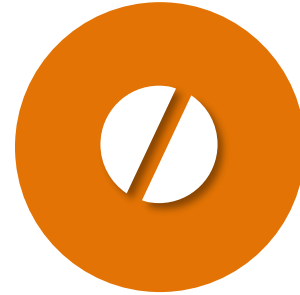
Toxicité à médiation immunitaire



Fixation d'un **Ag**
(médicaments) par
un **Ac** sur les
polynucléaires
entraînant leur
destruction



**Sensibilisation
antérieure**
ou durée de
traitement > 8
jours



**Non dose-
dépendant**



Agranulocytose
BRUTALE après
quelques jours ou
semaines de
traitement ou lors
de la
réintroduction
du médicament



*aminopyrine
pénicilline
composés de l'or
quinidine
quinine
lévamisole*

Le délai de survenue est généralement court, de l'ordre de quelques jours à quelques semaines (plus court en cas de réintroduction)



Agents impliqués

Revue systématique de la littérature:

- CARBIMAZOLE**
- CLOZAPINE**
- DAPSONE**
- DIPYRONE**
- MÉTHIMAZOLE**
- PÉNICILLINE G**
- PROCAÏNAMIDE**
- PROPYLTHIOURACIL**
- RITUXIMAB**
- SULFASALAZINE**
- TICLOPIDINE**



Etude de cohorte visant à déterminer le risque d'agranulocytose associée au médicament comme motif d'admission dans les hôpitaux néerlandais:

- LES ANTITHYROÏDIENS**
- LA SULFASALAZINE**
- LE TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE (BACTRIM®)**
- LA DIPYRONE ASSOCIÉE À DES ANALGÉSIIQUES,**
- LA CLOMIPRAMINE**
- LE CARBIMAZOLE**



”
TOUS LES
MÉDICAMENTS
sont
potentiellement
responsables

”
Clozapine
Antithyroïdiens
Sulfasalazine
Ticlopidine



Notifications spontanées de PV

Export of VigiLyze overview

Dataset date 13/05/2019

MedDRA 22.0

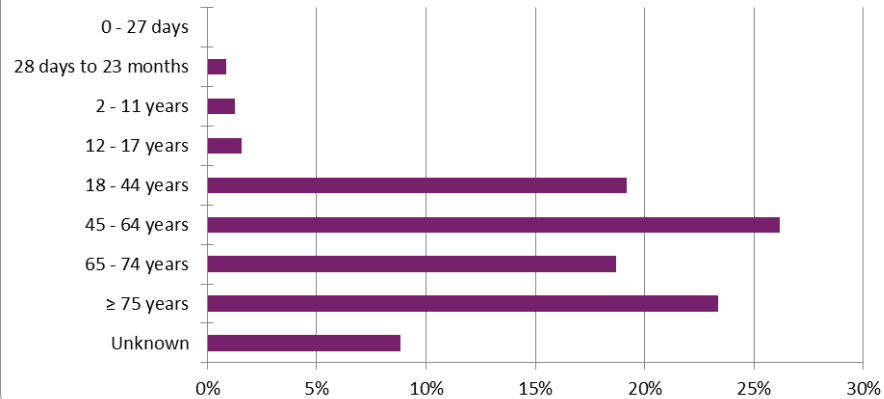
Regional view (France)

Search criteria

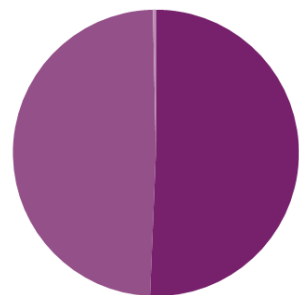
Reaction: Agranulocytosis (PT)

6 145 cases match your search

Patient age

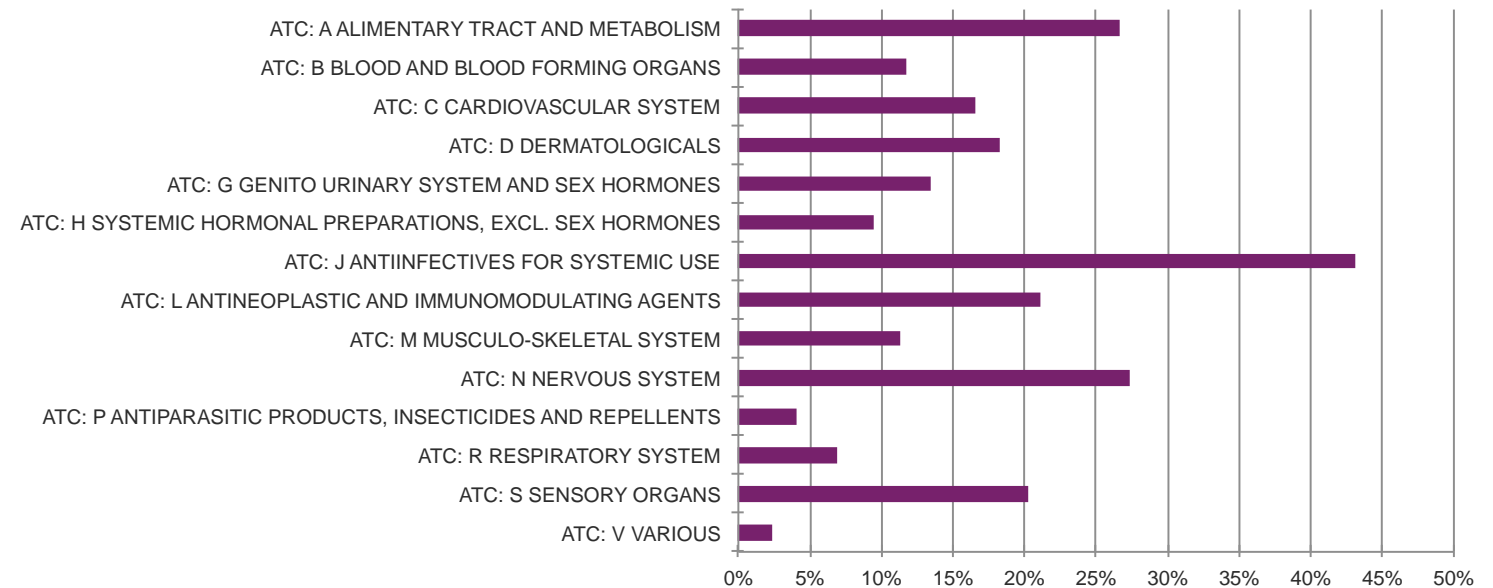


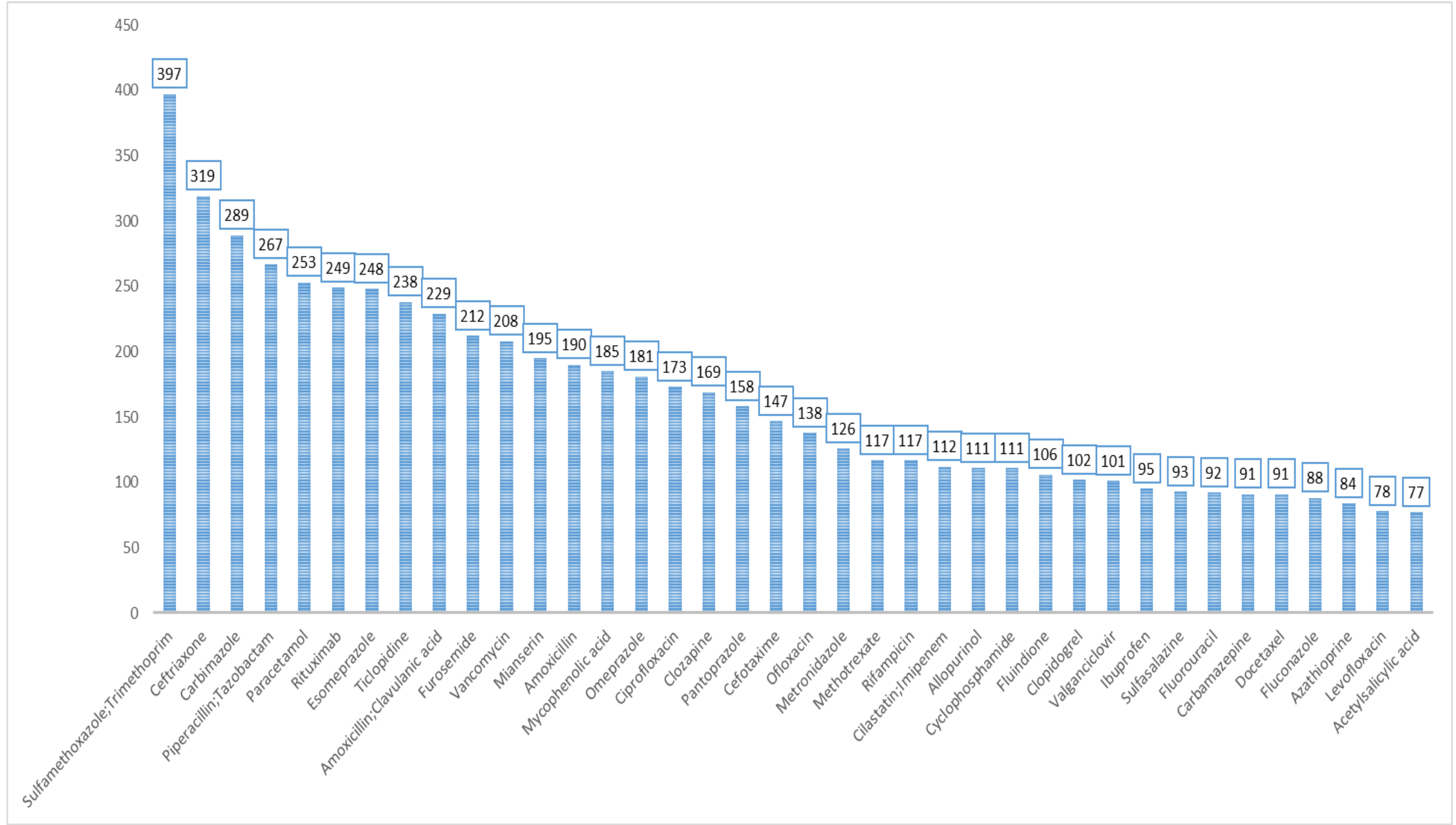
Patient sex



Female Male Unknown

Drug (WHODrug)







Traitement



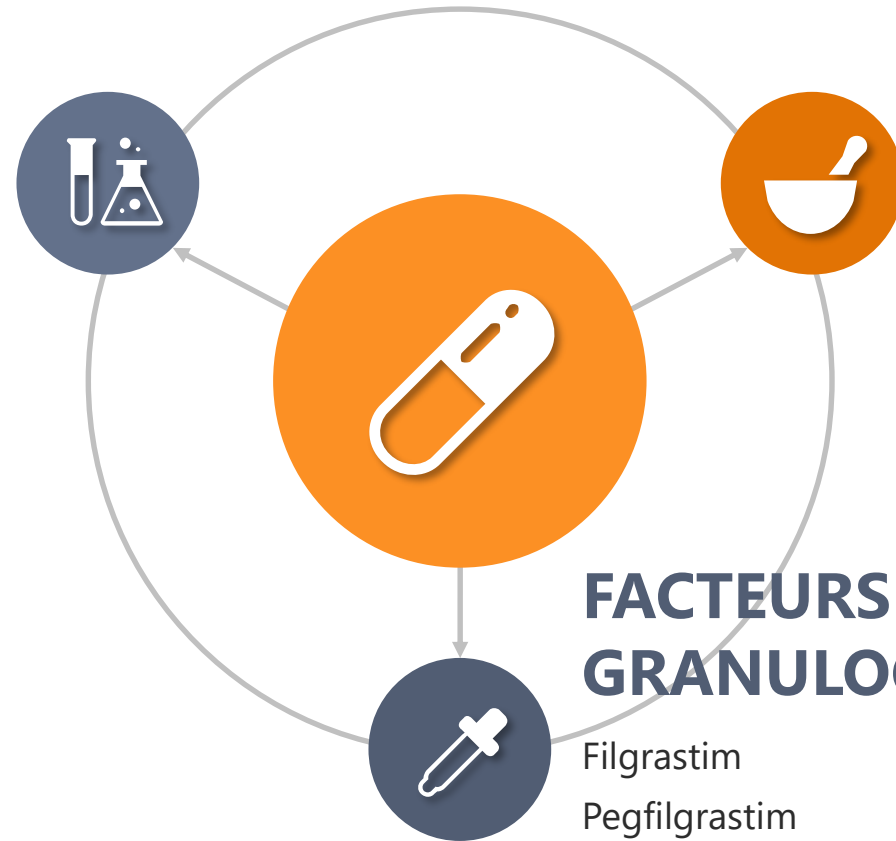
Puis... une déclaration de pharmacovigilance!

RETRAIT DE L'AGENT RESPONSABLE

Certains patients prennent plusieurs médicaments et il peut être difficile d'identifier l'agent causal



La neutropénie disparaît habituellement dans un délai d'une à trois semaines après l'arrêt du médicament en cause, mais il existe une variabilité inter-patient importante.



TRAITEMENT INFECTIEUX

Asepsie
Antibiothérapie

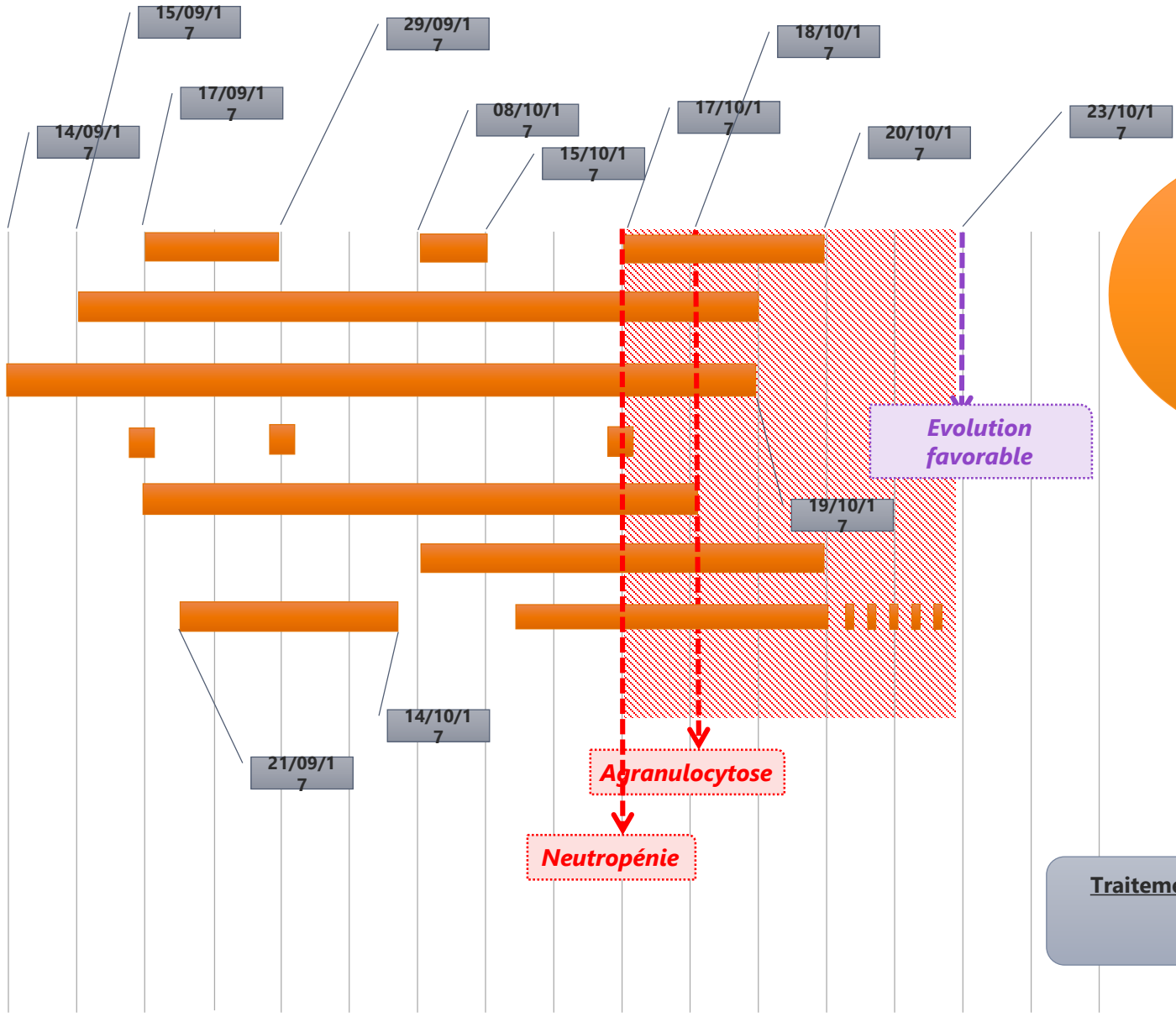
FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE

Filgrastim
Pegfilgrastim
Lenograstim



Hépatite fulminante
Greffe hépatique

- Vancomycine
- Aciclovir
- Mycafungine
- Simulect®
- Cellcept®
- Méropénem
- Amphotéricine B



Agranulocytose
Neutropénie

Allo?
Je souhaiterai vous vous déclarer une neutropénie associée au CELLCEPT® (mycophénolate mofétil)...

Traitement correcteur :
G-CSF

2. Thrombocytopénies médicamenteuses



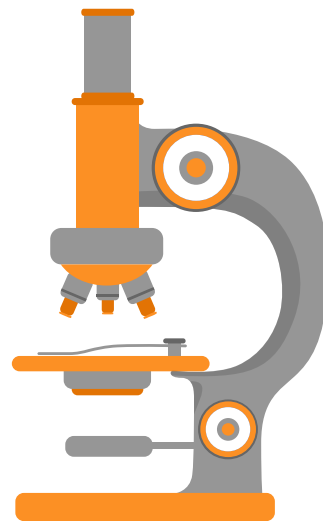


Thrombocytopénies

Thrombocytopénie

Nb de plaquettes < 150 G/l

01



02

Réalité de la thrombopénie?

03

Risque hémorragique?

Pq < 50 G/L.
Sévère : Pq < 30G/l
facteurs de risques



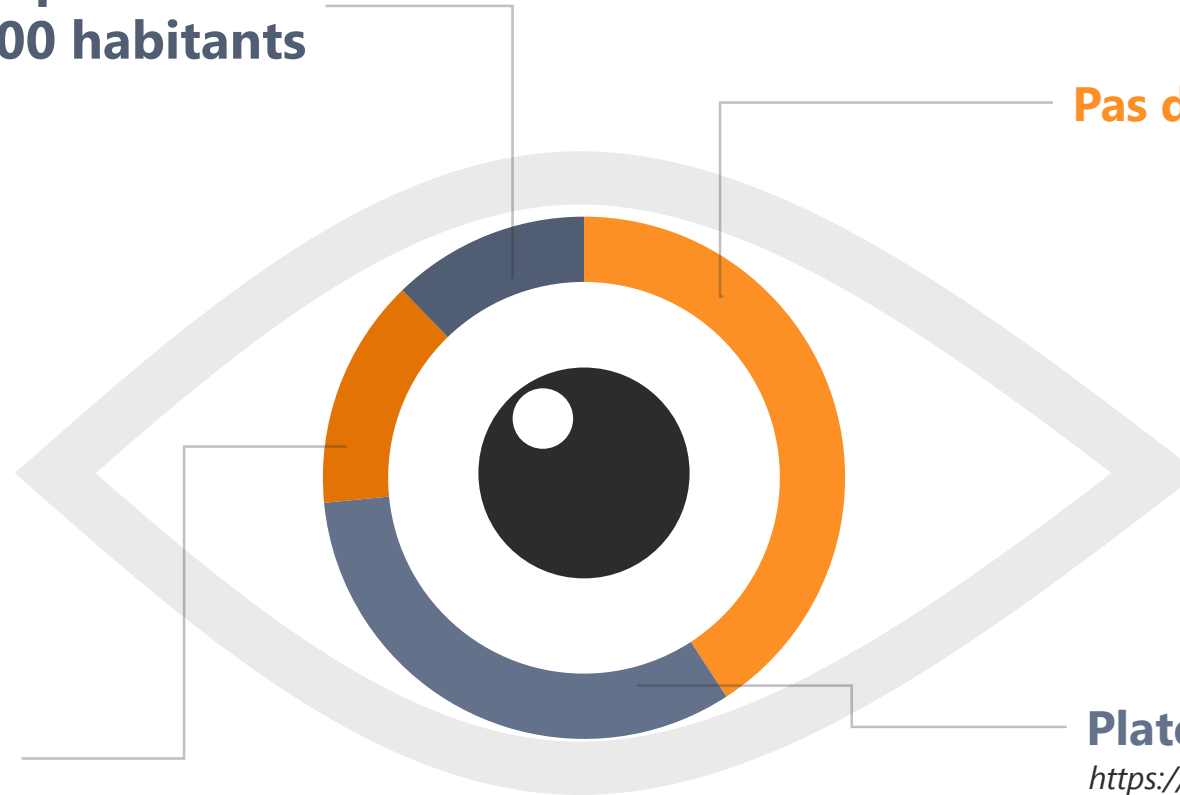
Thrombocytopénies médicamenteuses

10 cas pour 1 000
000 habitants

Pas de FR identifiés



QUININE, QUINIDINE,
SELS D'OR,
ATB SULFONAMIDES,
RIFAMPICINE,
ANTI GPIIB/IIIA
HÉPARINE

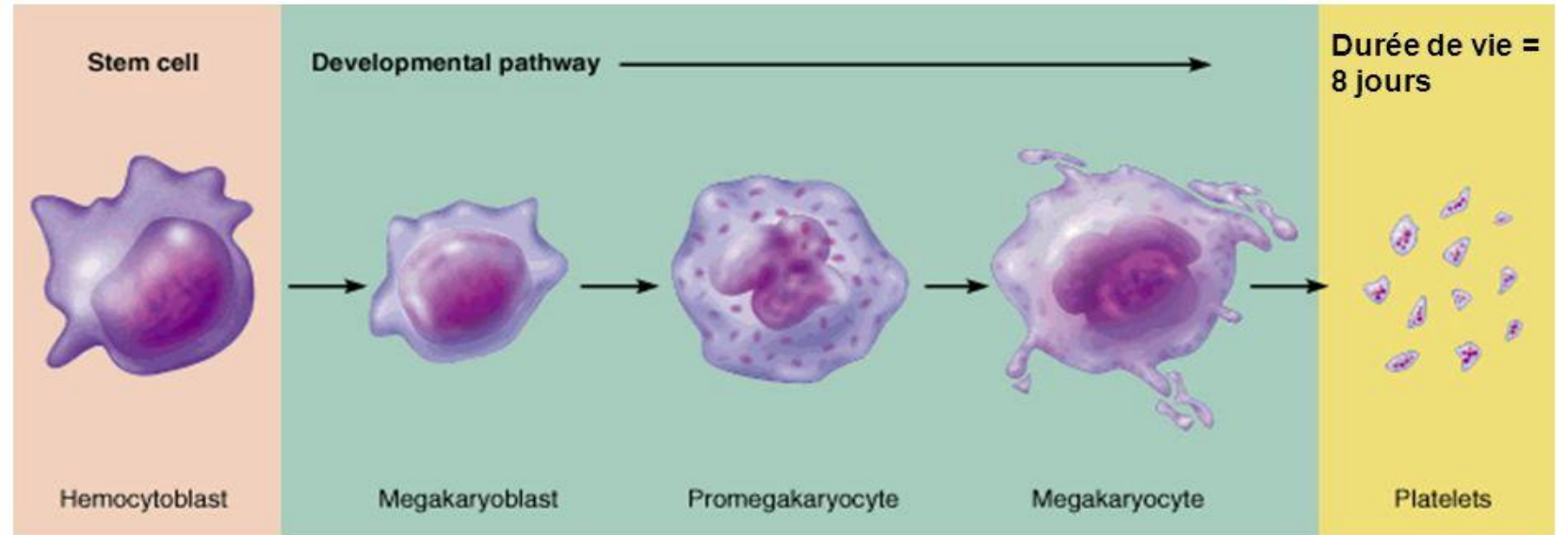


Platelets on the Web

<https://www.ouhsc.edu/platelets/>



Thrombocytopénies médicamenteuses



- Plusieurs mécanismes peuvent intervenir chez un même patient (poly thérapie+++)
- Un médicament peut être toxique selon plusieurs mécanismes (chimio +++)



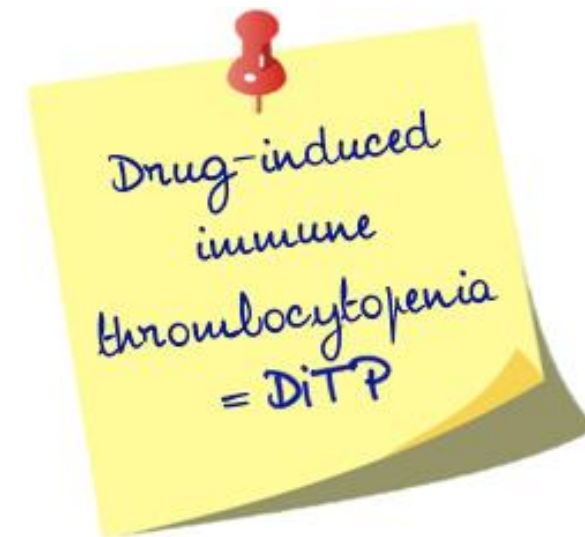


Par accélération de la destruction des plaquettes: les DITP



FORMES IMMUNES LIÉES À DES ANTICORPS: DITP

- ☑ forme très largement la plus fréquente
- ☑ réaction médicamenteuse idiosyncrasique
- ☑ 10 patients par million par an
- ☑ patients âgés, hospitalisés, patients de réanimation
- ☑ 10 x plus fréquentes que les anémies hémolytiques médicamenteuses
- ☑ causées par des anticorps anti pq drug-dépendants qui augmentent la clairance plaquettaire
- ☑ grave
- ☑ souvent associées à des saignements cutanéomuqueux





DITP



**DELAI:
5 À 10 JOURS**

après le début
de l'exposition
au médicament



**VOIRE MOINS!
REINTRODUCTION**

dans les heures
qui suivent une
re-exposition à un
médicament



PROFOND

$Pq < \text{à } 20 \times 10^9/L,$



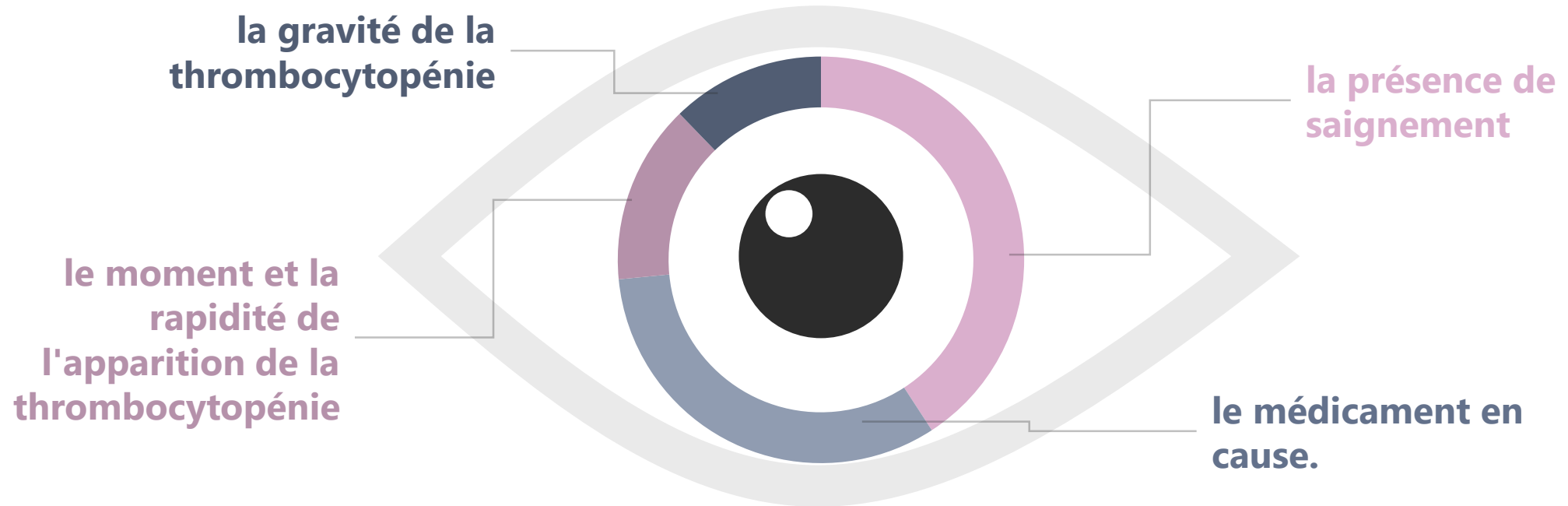
RAPIDE ET GRAVE

les symptômes de
saignement sont
fréquents.



Critères de diagnostics cliniques DITP

Certaines caractéristiques cliniques particulières peuvent aider à distinguer la DITP des autres causes de thrombocytopénie.





Critères de diagnostic biologiques DITP

Le test de base est celui qui consiste à mettre en évidence dans le sérum du patient les anticorps se fixant sur des plaquettes témoins en présence du médicament.



CYTOMETRIE DE FLUX

Incubation des plaquettes témoins avec le sérum du patient et la molécule et révélation de l'anticorps fixé par cytométrie de flux.



PEU DISPONIBLES

Peu de laboratoires les pratiquent et ils ne sont habituellement pas disponibles dans le domaine de l'urgence.



CONTRAINTES TECHNIQUES

un certain nombre de médicaments sont insolubles en milieu aqueux et sont donc difficiles à utiliser dans les tests *in vitro*.



METABOLITE RESPONSABLE

D'autre part, ce n'est pas toujours la drogue elle-même, mais un de ses métabolites qui est l'agent sensibilisant



Hackett et al	George et al	Reese et al	Arnold et al
Acetaminophen	Acetaminophen	Abciximab	Abciximab
Acetylsalicylic acid	Alprenolol	Acetaminophen	Carbamazepine
Allylisopropylcarbamide	Aminogluthethimide	Amiodarone	Ceftriaxone
Alprenolol	Aminosaliclyic acid	Ampicillin	Eptifibatide
Chlorothiazide	Amiodarone	Carbamazepine	Heparin
Co-trimoxazole	Amphotericin B	Eptifibatide	Ibuprofen
Desipramine	Amrinone	Ethambutol	Mirtazapine
Diazepam	cephalothin	Haloperidol	Oxaliplatin
Digitoxin	Chlorothiazide	Ibuprofen	Penicillin
Digoxin	Chlorpromazine	Irinotecan	Quinidine
Diphenylhydantoin	Cimetidine	Naproxen	Quinine
Levamisole	Danazol	Oxaliplatin	Rifampin
Methicillin	Deferoxamine	Phenytoin	Suramin
Methyldopa	Diatrizoate Meglumine	Piperacillin	Tirofiban
Novobiocin	Diatrizoate meglumine-diatrizoate sodium	Quinidine	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
Organic arsenicals	Diazepam	Quinine	Vancomycin
Oxprenolol	Diazoxide	Rifampin	
Para-aminosalicylic acid	Diclofenac	Sulfasalazine	
Quinidine	Diethylstilbestrol	Sulfisoxazole	
Quinine	Difuormethylornithine	Tamoxifen	
Rifampicin	Digoxin	Thiothixene	
Stibophen	Ethambutol	Tolmetin	
Sulfathiazole	Haloperidol	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Sulfisoxazole	Interferon- α	Vancomycin	



Notifications spontanées de PV

Export of Vigilize overview

Dataset date 13/05/2019

MedDRA 22.0

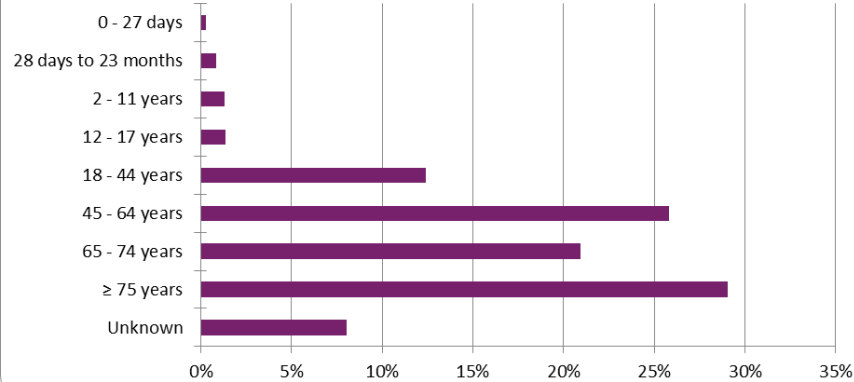
Regional view (France)

Search criteria

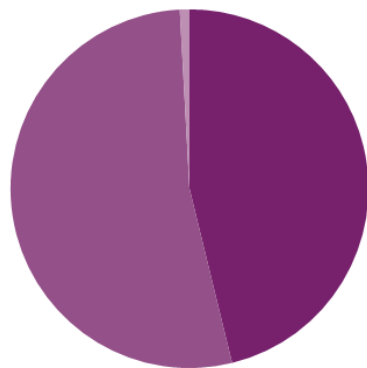
Reaction: **Thrombocytopenias (HLT)**

23 878 cases match your search

Patient age

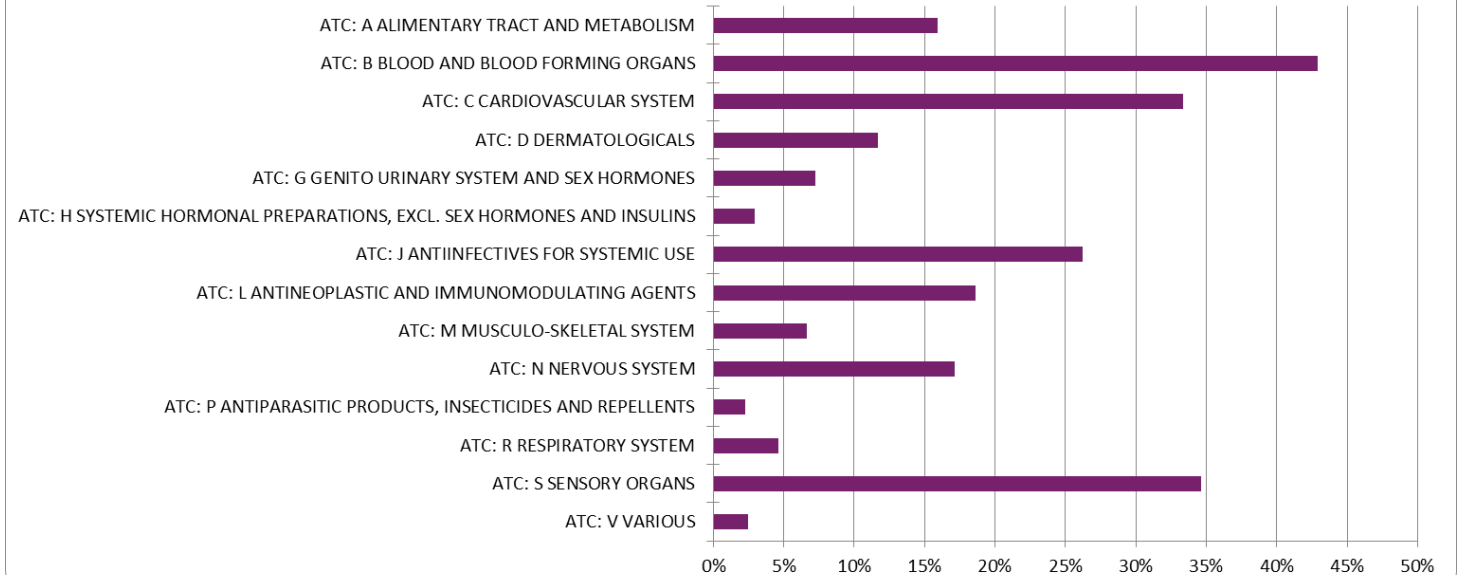


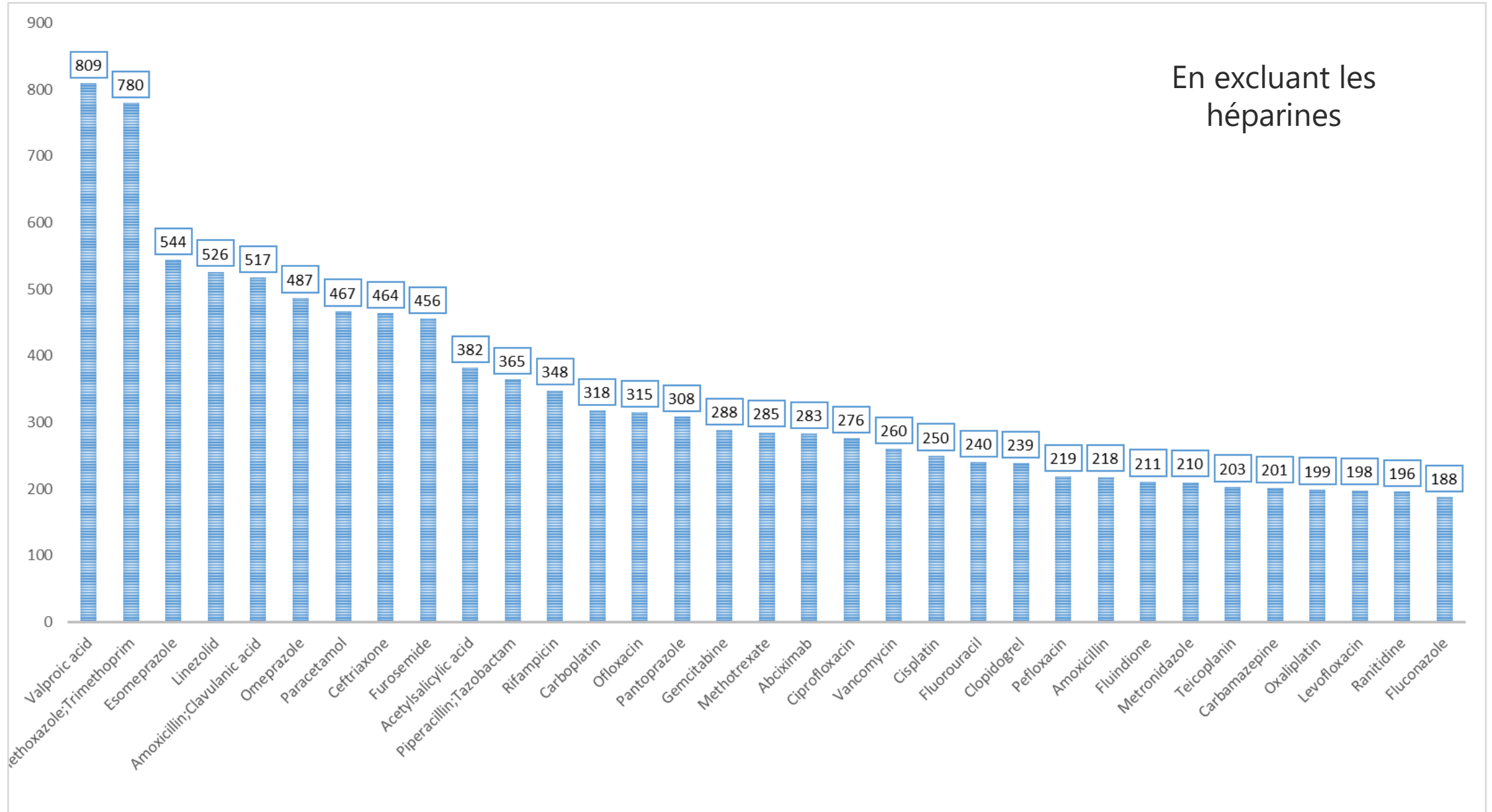
Patient sex



■ Female ■ Male ■ Unknown

Drug (WHODrug)







Approche du diagnostic et de la prise en charge DITP



Le diagnostic doit être envisagé chez tout patient qui développe

- une thrombocytopénie grave ($Pq < 20 \times 10^9/L$)
- avec complications hémorragiques
- qui débute 5 à 10 jours après le début de l'administration d'un nouveau médicament (plus court fibans et abciximab ou réexposition).



D'autres causes de thrombocytopénie doivent être recherchées chez les patients ne présentant pas ces caractéristiques cliniques.



S'il a déjà été démontré que le médicament en cause a été associé à une DITP, le diagnostic est plus probable ; toutefois, **une DITP devrait être envisagée avec tout médicament.**



Approche du diagnostic et de la prise en charge DITP



Des tests de laboratoire positifs démontrant la présence d'anticorps réactifs plaquettaires pharmacodépendants peuvent confirmer le diagnostic, mais un test négatif ne l'écarte pas.



La récurrence d'une thrombocytopénie suivant une réexposition au médicament peut également confirmer le diagnostic.



Une réintroduction est toujours une décision délicate à prendre et de mise en œuvre difficile.

Lorsque des médicaments courants comme le paracétamol, (ou essentiels) sont en cause et que les résultats des analyses de laboratoire sont négatifs ou non disponibles.

On peut envisager de reprendre un médicament, en commençant par de faibles doses, Cette approche peut exposer les patients à un risque de saignement et ne devrait donc être effectuée que sous surveillance attentive.



Approche du diagnostic et de la prise en charge DITP



L'aspect le plus important de la prise en charge est un **arrêt immédiat du médicament.**



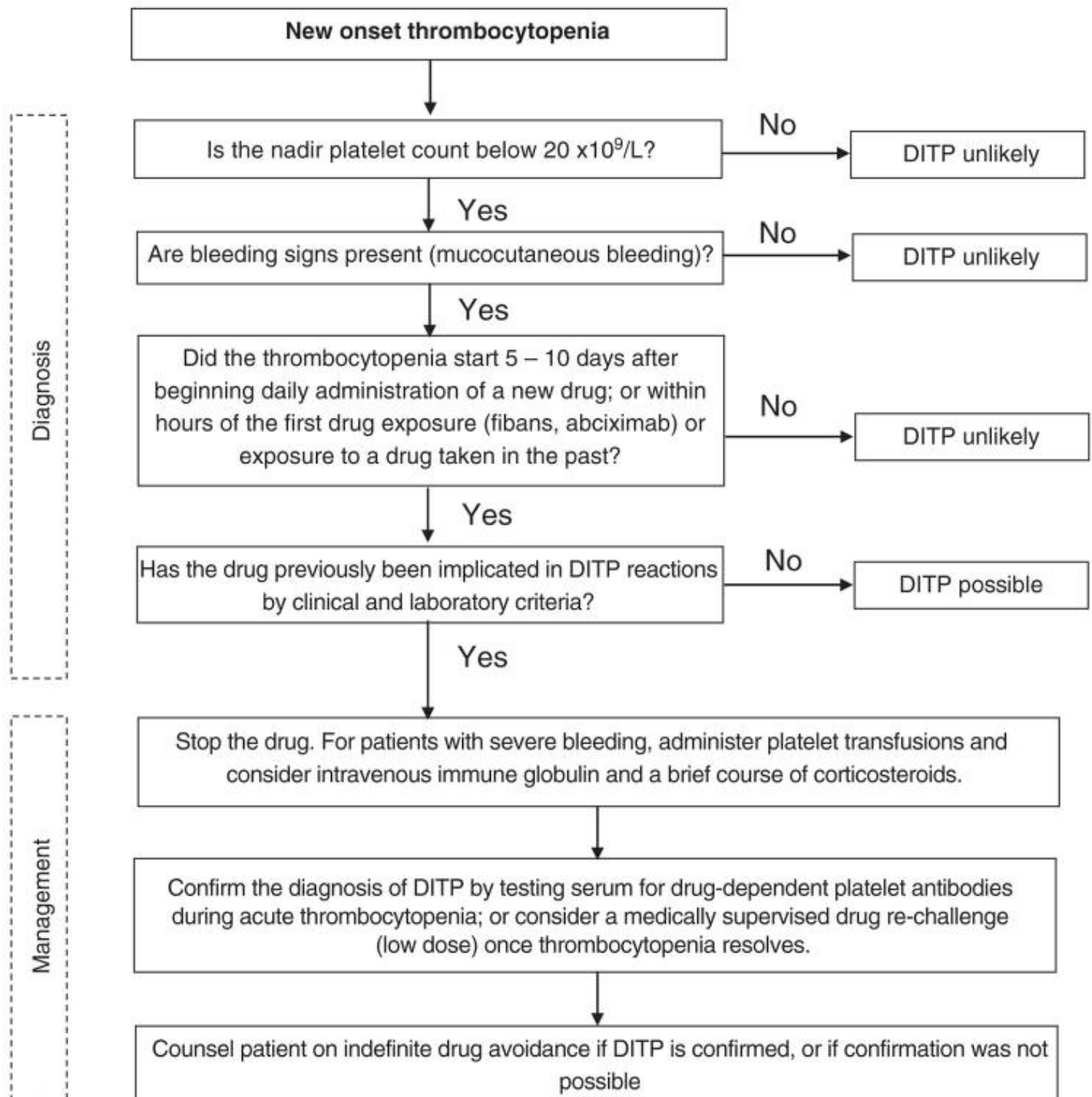
La numération plaquettaire commence généralement à se normaliser en 1 à 2 jours.



Des transfusions de plaquettes peuvent être nécessaires et d'autres mesures de soutien, comme l'administration d'IgIV ou d'un bref traitement corticoïde peuvent être justifiées.



Les anticorps drug-dépendants peuvent persister pendant de nombreuses années ; il faut donc conseiller aux patients dont le diagnostic est confirmé d'éviter toute réexposition au médicament.





Déclarer un effet indésirable médicamenteux : mode d'emploi



Vous constatez un effet indésirable que vous suspectez être lié à la prise d'un médicament,

- *Professionnels de santé, industriels, vous avez des obligations de déclaration.*
- *Patients, associations de patients, contribuez à améliorer la sécurité des produits de santé que vous utilisez.*

J'appelle directement le CRPV:



04 67 33 67 56 (permanence téléphonique)
04 67 33 67 57 (secrétariat)

du lundi au vendredi
de 9h à 13h et de 14h à 18h

J'envoie une fiche de déclaration* par:



pharmacovigilance@chu-montpellier.fr

* à télécharger sur le site de l'ANSM ou disponible sur intranet (rubrique pharmacovigilance)



04 67 33 67 51



Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier
Dép. de Pharmacologie Médicale et Toxicologie - Hôp. Lapeyronie
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier



Je déclare directement dans le dossier DxCare de mon patient:



Je fais apparaître les questionnaires en cliquant sur



Je sélectionne le questionnaire « signalement pharmacovigilance »



Je complète et je valide le questionnaire

J'utilise le portail national de déclaration :



https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ahm_utilisateurs/index.html#/accueil



*Merci pour votre attention et votre ...
vigilance*

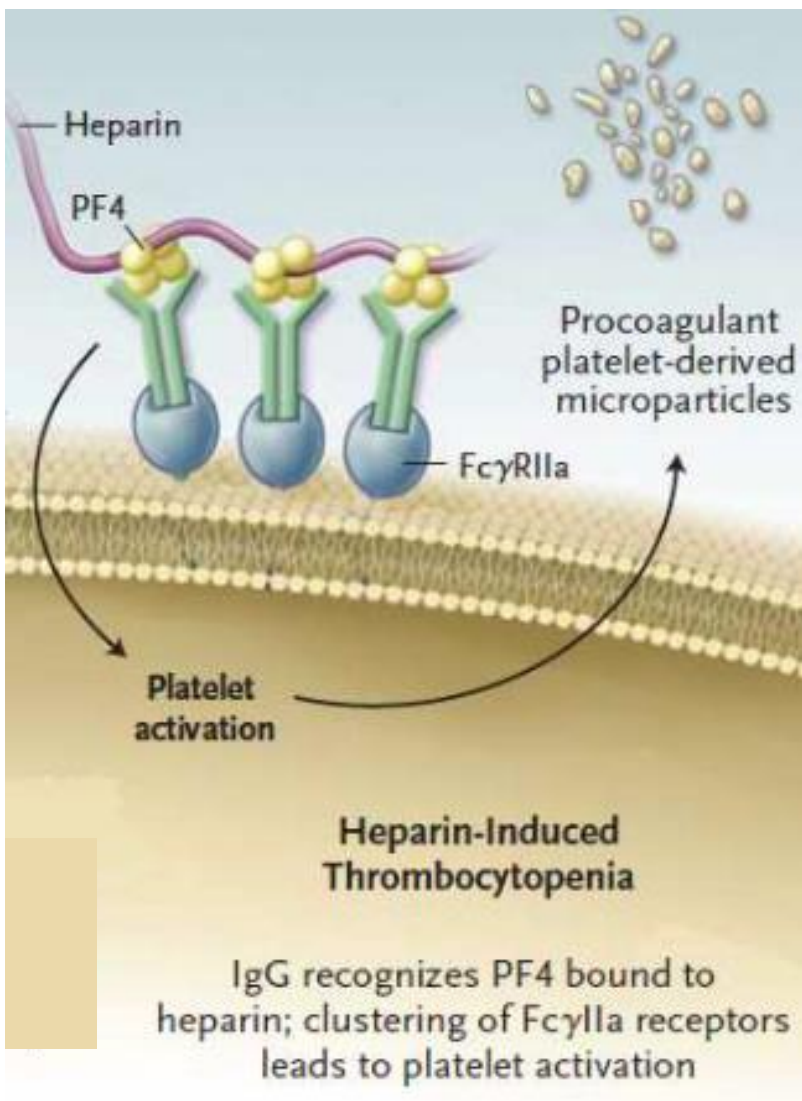








Le cas particulier des TIH



- ✓ La formation d'un complexe immunitaire est bien décrite chez les patients traités par HNF, plus rarement, par HBPM au cours des TIH.
- ✓ Alors qu'elle circule, l'héparine se lie au facteur plaquettaire 4 (PF4) et forme une structure antigénique.
- ✓ Les anticorps se lient au complexe PF4/héparine par leur partie Fab et à la surface des plaquettes et des monocytes par leur partie Fc
- ✓ Cette liaison provoque l'activation plaquettaire et la libération de molécules procoagulantes.



Le cas particulier des TIH

Thrombose plutôt que saignement

	DITP	HIT
Apparition de la thrombocytopénie	5-10 jours	5-10 jours (classique)
Nadir (nombre median plaquettes)	$10 \times 10^9/L$	$60 \times 10^9/L$
Manifestations cliniques	Hémorragie	Thrombose
Tests de diagnostic in vitro	Cytométrie en flux (ou autre méthode) démontrant la liaison des IgG du patient aux plaquettes uniquement en présence du médicament.	Test fonctionnel démontrant l'activation des plaquettes par le sérum du patient en présence de concentrations pharmacologiques d'héparine
Traitement	Arrêtez le médicament	Arrêtez l'héparine et commencez un autre anticoagulant.
Persistance des anticorps plaquettaires induits par le médicament	Indéfiniment	médiane détectabilité: 50 à 80 jours
Réexposition après confirmation du diagnostic	Jamais	Possible (mais nécessite une collaboration étroite entre le clinicien et le spécialiste d'hémostase)