



Centre Régional de
Pharmacovigilance
Bourgogne



Médicaments en psychiatrie et effets indésirables hématologiques

Dr Anne Dautriche

Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne



Sommaire

- Contexte
- Classes médicamenteuses et profil d'effets indésirables hématologiques
- Cas particuliers
- Vos observations cliniques
- Conclusions



Contexte

- **Effets indésirables des médicaments (EIM) fréquents**
- **Hospitalisations** dans 3,2 à 3,6% des cas^{1,2}
- **AVK** les plus souvent impliqués
- Environ **30% de ces EIM** sont **évitables**³
- **Anomalies hématologiques rares** mais EIM **potentiellement grave**⁴
- **Granulopénies** semblent le plus souvent responsables des **décès**
- **Utilisation des psychotropes** en France : **l'une des plus élevée en Europe**⁵

¹Pouyanne et al. 2000; ²Etude EMIR. 2007; ³Regional Centers of Pharmacovigilance.1999

⁴Galbaud du Fort et al. 1998; ⁵Synthèse de l'expertise collective de l'INSERM. 2012



Bilan CRPV

- En 2015: 1556 cas d'EIM
- 12 cas/1556 d'EIM hématologiques + saignements concernent médicaments utilisés en psychiatrie
 - 6 cas d'atteintes hématologiques : thrombopénie (3); agranulocytose (2); pancytopénie (1)
 - 6 cas de saignements : épistaxis (3); rectorragie (1); hémorragie cérébrale (2)
 - dont 3 avec anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires
- Médicaments imputés : antidépresseurs (9); antipsychotiques (3); normothymiques (2)



Profil de toxicité hématologique

- **Matériel**

- Résumé des Caractéristiques du Produit (Vidal électronique)
- DrugDex®- Micromedex – Thomson Reuters
- Hématox <http://www.biourtox.com/Mediquick7/index.cfm>

- **Méthode**

- Consultation en 09/2016 des bases de données : lignée rouge, lignée blanche, lignée plaquettaire, saignements/hémorragies
- Classification dans tableaux selon code couleur

Bien décrit

Plus ou moins décrit

Non décrit



Antidépresseurs imipraminiques	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignements Hémorragies
Amitriptyline				
Amoxapine				
Clomipramine				
Dosulépine				
Doxépine				
Maprotiline				
Trimipramine				
IMAO sélectif A Moclobémide				



Antidépresseurs ISRS	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement hémorragie
Citalopram				Risque de saignements Interférence avec sérotonine plaquettaire Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015 J Clin Psychopharmacol 2013
Escitalopram				
Fluoxétine				
Fluvoxamine				
Paroxétine				
Sertraline		Pancytopénie Aplasia médullaire		



Antidépresseurs IRSNA	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Duloxétine	■	■	■	Risque de saignements
Milnacipran	■	■	■	
Venlafaxine	■	■	■	



Antidépresseurs Autres	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Agomélatine				
Miansérine		Agranulocytose Délai d'apparition 12 à 60 jours		
Mirtazapine				
Tianeptine				
Millepertuis				



Anxiolytiques BZD	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Clorzébate				
Diazépam				
Bromazépam				
Prazépam				
Nordazépam				
Oxazépam				
Lorazépam				
Clobazam				
Clotiazépam				
Loflazépate				
Alprazolam				



Anxiolytiques Autres	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Buspirone	Green	Green	Green	Green
Hydroxyzine	Green	Green	Green	Green
Prégabaline	Green	Orange	Orange	Green
Etifoxine	Green	Green	Green	Green



Hypnotiques	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Mélatonine				
Doxylamine				
Prométhazine Phénothiazine				
Alimémazine Phénothiazine				
Loprazolam				
Lormétazépam				
Estazolam				
Zolpidem				
Zopiclone				



Neuroleptiques Benzamides	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Amisulpride	■	■	■	■
Sulpiride	■	■	■	■
Tiapride	■	■	■	■



Neuroleptiques Butyrophénones	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Pipampérone	Green	Orange	Orange	Green
Halopéridol	Orange	Orange	Orange	Green



Neuroleptiques Diazépines Oxazépines	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Clozapine		Agranulocytose Eosinophilie		
Loxapine				
Quétiapine	↘Hb	Neutropénie sévère Délai: 2 mois Non dose-dpt		



Neuroleptiques Phénothiazines	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Chlorpromazine		Agranulocytose Délai: 4 à 10 semaines Non dose-dpt		
Propériciazine				
Lévomépromazine				
Pipotiazine				
Cyamémazine				
Fluphénazine				



Neuroleptique Thioxanthènes	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Zuclopenthixol				
Flupentixol				



Autres neuroleptiques	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Aripiprazole	Green	Orange	Orange	Green
Palipéridone	Orange	Orange	Orange	Green
Pimozide	Green	Green	Orange	Green
Risperidone	Orange	Orange	Orange	Green



Normothymiques	Lignée rouge	Lignée blanche	Lignée plaquettaire	Saignement Hémorragie
Carbamazépine		Agranulocytose Pseudolymphome Aplasie médullaire CI si hypoplasie médullaire Eosinophilie		
Divalproate de sodium			Thombopénie Dose-dp̄te	Anomalies de la coagulation
Lamotrigine				
Lithium		Leucocytose		
Olanzapine		Leucopénie Neutropénie		



Cas particuliers

- **Clozapine** et agranulocytose
- **Lithium** et hyperleucocytose
- Antipsychotiques et pseudoneutropénie
- **Acide valproïque** et troubles de la coagulation
- DRESS syndrome
- Interactions médicamenteuses



Clozapine et agranulocytose

- **Agranulocytose** généralement réversible mais parfois fatale (septicémie)¹
- Incidence cumulée dans le registre du Royaume-Uni : 0,78%
- Environ 70% des cas au cours des 18 premières semaines de traitement
- Mécanismes : effet toxique direct et/ou à médiation immune et facteurs génétiques
- **Surveillance de la numération leucocytaire obligatoire** (dans les 10 jours précédant le début de traitement puis une fois par semaine pendant les 18 premières, puis au moins toutes les 4 semaines au-delà et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet ou jusqu'à une normalisation hématologique)
- **Arrêt immédiat** si $GB < 3000/mm^3$ ou nombre absolu de PNN $< 1500/mm^3$
- **Contre-indications**
- **Réintroduction** après neutropénie ou leucopénie ?^{2,3,4,5}

¹Résumé des Caractéristiques du Produit; ²Huguet et al. 2013, ³Prokopez et al. 2016, ⁴Simon et al. 2016, ⁵Memduha Aydin et al. 2016



Lithium et hyperleucocytose

- **Fréquente** en cours de traitement par **lithium**
- **Délai d'apparition** : de **quelques jours** à **quelques mois** après le début de traitement
- A dose thérapeutique
- Ne semble pas corrélée aux concentrations plasmatiques en **lithium** mais concentration sérique minimum de 0,4mmol/l requise^{1,2}
- élévation des PNN, PNE et parfois des monocytes
- **Mécanismes** : stimulation directe des cellules souches, augmentation de la production des granulocytes³, stimulation des cytokines, redistribution des leucocytes démarginés, augmentation de la production de cortisol
- **Evolution favorable** à l'arrêt
- Utilisée pour traiter des leucopénies dues à différentes pathologies et de cause iatrogène⁴ : pratique rare et controversée

¹Blier et al. 1998; ²Memduha Aydin et al. 2016; ³Erich Dieter Hager. 2002; ⁴Papetti et al. 2004



Antipsychotiques et pseudoneutropénie

- **Variations ethniques et diurnes** importantes du nombre des neutrophiles circulants: « pseudoneutropenia »¹
- **Amplification** de ces variations diurnes par la **clozapine**² et aussi rapportée avec **rispéridone**
- Pseudoneutropénie matinale ne prédispose pas systématiquement à la survenue d'agranulocytose²
- Mécanisme : effet sur production endogène des cytokines hématopoïétiques
- Contrôle de numération après un minimum de 2 heures après le réveil voire à 14 heures⁴ avant arrêt de **clozapine** ou **rispéridone**

McKee. 2011¹; Esposito. 2003²,2005³; Singh. 2009⁴

Acide valproïque et troubles de la coagulation



- **Hémorragies** fréquentes¹
- **Thrombopénies** fréquentes
- Rare **diminution** d'au moins un **facteur de la coagulation**, tests de coagulation anormaux (allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR)
- Littérature: baisse du facteur VII, déficit en facteur VIII, déficit en facteur Von Willebrand...
- **Recommandations**¹ : « examen hématologique (NFS incluant plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) à réaliser préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés »

¹Résumé des Caractéristiques du Produit



Syndrome de DRESS

- « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » = Sd d'hypersensibilité médicamenteuse
- Plusieurs critères diagnostic :
 - **Hyperéosinophilie**/ lymphocytes hyperbasophiles
 - Au moins 2 atteintes viscérales (incluant la peau)
→ adénopathies, hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie, péri ou myocardite
 - Fièvre
 - Evolution lente (> 2 semaines après arrêt du médicament)
 - Réactivation virale (HHV6++, EBV, HHV7, CMV)



Syndrome de DRESS

- Principaux médicaments en cause :
 - **Anticonvulsivants** (phénobarbital, **carbamazépine**, **acide valproïque**)
 - Allopurinol
 - Minocycline...
- Délai de survenue : 3 semaines – 3 mois (parfois plus court si déjà donné, parfois plus long)
- Evolution longue après l'arrêt, phénomène de rebond (arrêt des corticoïdes ?)
- Sensibilisation par la suite à d'autres médicaments ?
- Attention au biais protopathique = médicaments donnés pour les premiers signes de DRESS (amoxicilline pour pharyngite fébrile : rechercher autre médicament pris dans les semaines précédentes)



Interactions médicamenteuses

- Interactions pharmacodynamiques

Clozapine + carbamazépine → risque de majoration des effets hématologiques graves (association déconseillée)

- Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 + quétiapine
↗ quétiapine (contre-indication)

Rispéridone + paroxétine ou fluoxétine : ↗ fraction active de la rispéridone (précaution d'emploi)

Ciprofloxacine + clozapine : ↗ clozapine avec risque de surdosage (précaution d'emploi)



Vos observations

- Madame G., 87 ans
- **Antécédents** : ulcère gastro-intestinal, hypertension artérielle, embolie pulmonaire et AIT
- **Traitement habituel** depuis 2010 : fluindione, risédronate monosodique, oméprazole, alprazolam, prednisone
- Le 04 mai 2016 : **début** de **paroxétine** pour un syndrome dépressif, biologie normale
- Le 30 mai 2016 : **méléna, INR >10**
- **Arrêt** de **paroxétine**, évolution favorable et sans séquelle



Mécanismes

→ **Interaction** entre un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (**paroxétine**) et un antivitamine K (**fluindione**)

3 mécanismes :

- Inhibition de la fonction plaquettaire par diminution du taux de sérotonine sanguin
- Compétition au niveau du site de liaison à l'albumine
- Inhibition du cytochrome P 450 2C9, cytochrome responsable du métabolisme des AVK

➔ PE : contrôle plus fréquent INR



Vos observations

- Monsieur R., 74 ans
- **Antécédents** : greffe cardiaque, insuffisance rénale, cholécystectomie
- Traitement habituel: ciclosporine, mycophénolate mofétil, fluindione, furosémide, buflomédil, prednisolone, pravastatine
- **Début de miansérine** pour syndrome de glissement
- 6 jours plus tard : NFS + P normale
- **25 jours plus tard : 130 PNN/mm³** (1800-7500), RAS par ailleurs
- **Arrêt de miansérine**, isolement protecteur (patient apyrétique), facteur de croissance G-CSF
- Remontée rapide des neutrophiles à 2700/mm³ en 3 jours

Historique médicamenteux



PATIENT		Numéro de dossier :														Nom : C Prénom : H																										
																Date de naissance : 07/07/1955																										
11	Jour	26	27	28	29	30	31	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	01	02		
11	Mois							01																																	02	
09	Année							10																																		
	INR																																									
	Lecoc																																									
	PAINE																																									
	Pq																																									
	Hla																																									
242	Code	424	443	155				202	212	152																																
	Nom																																									
	Prén																																									
	NEORAL 50x2																																									
	CELCEPT 50x2																																									
	PREVISCAN								X																																	
	LASILIX 20x2																																									
	FUNZYLANE 30x2																																									
	BOLUPRO 100mg																																									
	ELISOR 20 x1																																									
	MORAN/TREXIDOL																																									
	URAFER 40x2																																									
	TAG 2 15																																									
	PROAC 20 x																																									
	REVESTA 100																																									
	EPYORIC ASSON																																									
	SATRAL 15																																									
	EXOTIL 1x15								X																																	
	ALCIPRINE 30x2								X	X	X	X																														
	EPARINE 150								X	X																																
	OVENOX 0,4x2																																									
	INCREMENTIN 100																																									
	ETHYMLIL 30mg																																									
	XENETIX 350																																									



Vos observations

- **Miansérine** = antidépresseur tétracyclique avec propriétés anxiolytiques et sédatives
- EI hématologique à type de **leucopénie** et d'**agranulocytose** (<500/mm³)
- Même à **dose thérapeutique**
- Le plus souvent **dans les 12 à 60 jours** après le début d'un traitement
- **Sujets âgés** plus à risque
- **Plusieurs mécanismes** : toxicité médullaire directe ou mécanisme périphérique immunologique
- **Recherche de signes infectieux** type fièvre... et contrôle hémogramme



Vos observations

- Monsieur P, 33 ans
- **Antécédents** : psychose résistante à olanzapine, rispéridone, quétiapine et aripiprazole, syndrome dépressif avec TS
- **Traitement habituel** : cyamémazine, lorazépam, tropatépine à la demande
- Le 20 mars 2015 : début de clozapine 100 mg x 3 matin et soir et venlafaxine 75 mg x 3
- Le 29 juin 2015 : angine, fièvre, biologie : agranulocytose
- **Arrêt de clozapine**, poursuite venlafaxine, cyamémazine et lorazépam
- Facteur de croissance (lénograstim), antibiotique, isolement
- Evolution lentement favorable



Historique médicamenteux

PATIENT

Nom : P Prénom : C
Date de naissance : 22/09/1981

Numéro de dossier :

Nom :
Date de naissance :

Jour	25	09		08	15	22	29	30	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Mois	03	04		06	06	06	06	06	07								
Année	15	15		15	15	15	15	15									
Lévo				6,3	5,2	3,58	0,96	0,80	0,80	0,8	1,0	1,3	1,2	0,9	1,1	1,1	1,5
PNN				3,2	2,94	1,53	0	0	0					0		0	0,04
Hb				17,3	16,9	16,0	14,1				13,2	13,6	12,4	13	13,5	13,3	
Pg				253	271	250	156							367	425	592	654
CRP							252							6,8			

10	11	12	13
1,9	5,6	16,9	28,8
0	0,3	6,6	10,9

Nom	poso.																
CLOZAPINE 100	3x2	X	X														
VENLAFAXINE 75	x3								X	X	X	X	X	α	α	α	
LEPTICUR 10	x1																
TERCIAN 25	1x4								X	X	X	X	X	X	α	α	α
TEDESTA 2,5	1/2x6								X	X	X	X	X	X	α	α	α
DOUPRANE	ALD								X	X	X						
GRANOCYTE 36	x1								X					X	X	X	X
COVENOX 40	x1								X	X	X	X	X	X	α	α	α
TAZOCILLINE 6g	x3								X	X	X	X	X	X	X	α	α
SPERUFOLDINE 5mg	x1																X

α	α	α	α
α	α	α	α
X	X		
α	α	α	α
α	α	α	α
α	α	α	α



Question : peut-on débuter **halopéridol** ou **amisulpride** ?

- Halopéridol et amisulpride : pas les plus hématotoxiques
- Pas de réaction croisée
- Pas de contre-indication à débuter halopéridol ou amisulpride sous surveillance clinique (fièvre, infection) et biologique



Conclusions

- Et si c'était le médicament ?
- Médicaments les plus hématotoxiques :
 - Normothymiques : **carbamazépine, acide valproïque**
 - Neuroleptiques : **clozapine, olanzapine, quétiapine, chlorpromazine** → agranulocytose, numération
 - Antidépresseurs : **miansérine** et agranulocytose, **ISRS** et **IRSNA** et risque de saignement
- Rechercher symptômes évocateurs d'une infection (fièvre, angine, stomatite...) → numération
- Eosinophilie : penser au syndrome de DRESS
- Interactions médicamenteuses : Y penser aussi !



Le Centre de Pharmacovigilance de votre
région peut vous aider !

CRPV de Bourgogne

Du lundi au vendredi 8h-18h

Tel : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Courriel : pharmacovigilance@chu-dijon.fr



Merci de votre attention

