



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°10

**THESE**

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 janvier 2014

Par

Mlle Hélène DENIS

Née le 12 Février 1989

À Agen

\*\*\*\*\*

**ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES MEDICAMENTEUSES**

**Étude des notifications enregistrées dans la base**

**Nationale de pharmacovigilance entre 2005 et 2013**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

M. VIAL Thierry, Praticien Hospitalier

Mme BRICCA Pascaline, Médecin biologiste

Mme RANCHON Florence, Docteur en pharmacie

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- |   |                        |
|---|------------------------|
| • Président de l'Université                                       | M. François-Noël GILLY |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration                      | M. Hamda BEN HADID     |
| • Vice-Président du Conseil Scientifique                          | M. Germain GILLET      |
| • Vice-Président du Conseil des Études et de La Vie Universitaire | M. Philippe LALLE      |

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

- |   |  |
|---|--|
| • UFR de Médecine Lyon Est  | Directeur : M. Jérôme ETIENNE          |
| UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux                              | Directeur : Mme Carole BURILLON        |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques                | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie   | Directeur : M. Denis BOURGEOIS         |
| • Institut des Techniques de Réadaptation                             | Directeur : M. Yves MATILLON           |
| • Département de formation et centre de Recherche en Biologie Humaine | Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT     |

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies                                       | Directeur : M. Fabien DE MARCHI  |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| • École Polytechnique Universitaire De Lyon (ex ISTIL)                       | Directeur : M. Pascal FOURNIER   |
| • I.U.T. LYON 1  | Directeur : M. Christophe VITON  |
| • Institut des Sciences Financières et D'Assurance (ISFA)                    | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE  |
| • ESPE   | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE  |

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

## ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS,  
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

## LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr – HDR)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)  
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU  
MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

### **• TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)  
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

### **• PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

### **• PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)  
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

### **• IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

### **• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

### **• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)  
Madame Émilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr- HDR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Émilie BLOND  
Madame Christelle MOUCHOUX  
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Boyan GRIGOROV 87<sup>ème</sup> section  
Madame Mylène HONORAT 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Abdalah LAOUINI 85<sup>ème</sup> section  
Madame Marine CROZE 86<sup>ème</sup> section

**Pr : Professeur**

**PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier**

**MCU : Maître de Conférences des Universités**

**MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier**

**HDR : Habilitation à Diriger des Recherches**

**AHU : Assistant Hospitalier Universitaire**

**PAST : Personnel Associé Temps Partiel**

## **REMERCIEMENTS**

### **À Madame la professeure Christine Vinciguerra,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury ; soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect. Merci pour ce que vous réalisez chaque jour pour tous les étudiants de l'ISPB, à la fois en tant que professeure, mais aussi en tant que directrice de l'ISPB.

### **Au Docteur Thierry Vial,**

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Votre disponibilité, votre patience et vos conseils furent précieux. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **Au Docteur Pascaline Bricca,**

Très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury, je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et vos conseils dans la réalisation de ce travail.

### **Au Docteur Florence Ranchon,**

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail. Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu y porter.

### **À mes relecteurs,**

Merci à tous ceux qui ont pris le temps de relire mon travail.

Yohan, ton regard critique en tant qu'interne en hématologie a été très enrichissant pour ce travail.

Papa, tu as su m'aider à prendre de la distance par rapport au sujet afin de le rendre plus accessible.

### **À toute l'équipe du CRPV,**

Merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans vos locaux le temps de mon travail.

**À ma famille,**

Pour votre soutien permanent tout au long de ces années d'études. Avec toute mon affection.

**À Clément,**

Pour ta patience et ton soutien durant toutes ces années. Avec tout mon amour.

**À tous mes amis,**

Pour tous ces bons moments que l'on a partagés et que l'on continuera de partager, que ce soit en France, au Canada ou ailleurs.

# TABLE DES MATIERES

<i>REMERCIEMENTS</i> .....	7
<i>TABLE DES MATIERES</i> .....	9
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> .....	11
<i>LISTE DES TABLEAUX</i> .....	12
<i>LISTE DES FIGURES</i> .....	13
<i>LISTE DES ANNEXES</i> .....	14
<i>INTRODUCTION</i> .....	15
<b>1. RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	16
<b>1.1. Généralités</b> .....	16
<b>1.2. Mécanisme physiopathologique</b> .....	16
1.2.1. Processus immuno-allergique .....	16
1.2.2. Processus auto-immun .....	17
<b>1.3. Diagnostic</b> .....	18
1.3.1. Symptomatologie clinique .....	18
1.3.2. Symptomatologie biologique .....	19
1.3.3. Différencier AHIA et AHAI .....	21
1.3.4. Diagnostics différentiels .....	22
<b>1.4. Médicaments incriminés</b> .....	23
<b>1.5. Prise en charge thérapeutique et évolution</b> .....	24
<b>2. ÉTUDE DES NOTIFICATIONS d'AHIM ENREGISTRÉES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV) ENTRE 2005 ET 2013</b> .....	26
<b>2.1. Contexte et objectifs</b> .....	26
2.1.1. Système de pharmacovigilance français .....	26
2.1.2. Terminologie médicale MedDRA.....	26
2.1.3. Objectifs du travail.....	28
<b>2.2. Matériels et méthodes</b> .....	29
2.2.1. Identification des cas.....	29

2.2.2.	Critères d'inclusion .....	29
2.2.3.	Critères d'exclusion .....	30
2.2.4.	Classification des cas sélectionnés.....	31
<b>2.3.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>33</b>
2.3.1.	Répartition des cas .....	33
2.3.2.	Cas compatibles avec une AHIA .....	34
2.3.3.	Cas suivant l'administration d'une Immunoglobuline intraveineuse humaine .....	48
<b>2.4.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>53</b>
2.4.1.	Difficultés du diagnostic des AHIM .....	53
2.4.2.	Délai de survenue.....	54
2.4.3.	Prise en charge thérapeutique et évolution des AHIM.....	55
2.4.4.	Médicaments incriminés .....	56
2.4.5.	AHIM post Ig IV et comparaison avec les autres AHIA .....	60
2.4.6.	Impact des AHIM en pharmacovigilance .....	62
	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>64</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>66</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AH	Anémie(s) Hémolytique(s)
AHAI	Anémie(s) Hémolytique(s) Auto-Immune(s)
AHIA	Anémie(s) Hémolytique(s) Immuno-Allergique(s)
AHIM	Anémie(s) Hémolytique(s) Immunologique(s) Médicamenteuse(s)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
C3d	Complément 3d
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EFS	Établissement Français du Sang
EMA	European Medicine Agency
G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
Hb	Hémoglobine
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
ICH	International Conference on Harmonization
Ig	Immunoglobulines
Ig IV	Immunoglobulines intraveineuses
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IR	Insuffisance rénale
IV	Intraveineuse
LDH	Lactates Déshydrogénases
LLT	Lowest Level Term
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSSO	Maintenance and Support Services Organization
PT	Preferred term
SMQ	Standardized MedDRA Queries
TAD	Test à l'antiglobuline direct

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux paramètres biologiques modifiés lors d'une AHIM .....	20
Tableau 2: Principales caractéristiques permettant de différencier une AHIA d'une AHAI ...	22
Tableau 3: Raisons d'exclusion des cas .....	33
Tableau 4: Comparaison des AHIA selon leur classement .....	35
Tableau 5: Symptômes cliniques les plus souvent retrouvés .....	36
Tableau 6: Présentation des médicaments n'ayant jamais été incriminés au préalable et considérés comme seuls suspects dans l'observation .....	38
Tableau 7: Cas d'AHIA avéré pour lequel un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lequel un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect .....	38
Tableau 8: Cas d'AHIA probables pour lesquels un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lesquels un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect .....	38
Tableau 9: Cas d'AHIA possibles pour lesquels un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lesquels un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect .....	39
Tableau 10: Comparaison du nadir d'hémoglobine moyen des AHIA .....	39
Tableau 11: Comparaison des valeurs d'haptoglobine selon les groupes.....	40
Tableau 12: Comparaison du taux de LDH sériques selon les groupes .....	40
Tableau 13: Comparaison du caractère régénératif de l'anémie selon les groupes .....	41
Tableau 14: Comparaison de la bilirubinémie entre les groupes .....	41
Tableau 15: Comparaison du test direct à l'antiglobuline entre les groupes .....	42
Tableau 16: Comparaison de la fonction rénale entre les groupes.....	43
Tableau 17: Nombre de patients ayant reçu une transfusion .....	44
Tableau 18: Nombre de patients ayant reçu une corticothérapie .....	45
Tableau 19: Valeurs d'haptoglobine pour les AHIM post IgIV .....	49
Tableau 20: Valeurs des LDH sériques pour les AHIM post IgIV .....	49
Tableau 21: Caractère régénératif de l'anémie pour les AHIM post IgIV .....	50
Tableau 22: Valeurs de la bilirubine pour les AHIM post IgIV.....	50
Tableau 23: Résultat du test direct à l'antiglobuline pour les cas d'AHIM post IgIV .....	50
Tableau 24: Nombre de patients ayant reçu une transfusion .....	51
Tableau 25: Nombre de patients ayant reçu une corticothérapie .....	52

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Mécanismes physiopathologiques de l'hémolyse [18].....	17
Figure 2: Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA [65].....	28
Figure 3 : Logigramme décisionnel utilisé pour le classement des AHIA.....	32
Figure 4: Répartition des cas inclus dans l'analyse.....	34
Figure 5: Répartition des médicaments incriminés dans les cas d'AHIA selon leur classe pharmacologique.....	37
Figure 6: Répartition des anticorps retrouvés selon leur nature.....	42
Figure 7: Répartition des cas selon leur critère de gravité.....	44
Figure 8: Évolution des AHIA.....	46
Figure 9: Répartition des cas selon la spécialité d'IgIV concernée.....	48
Figure 10: Critère de gravité des AHIM post IgIV.....	51
Figure 11: Évolution des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV.....	52

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Termes préférentiels (PT) inclus dans le HLGT et dans la SMQ utilisés pour la sélection des cas .....	I
Annexe 2: Présentation de la SMQ "Affections Hémolytiques" .....	III
Annexe 3 : Description clinique des AHIA avérées .....	V
Annexe 4 : Description clinique des AHIA probables .....	VI
Annexe 5: Description clinique des AHIA possibles.....	IX
Annexe 6 : Description biologique des AHIA avérées .....	XI
Annexe 7: Description biologique des AHIA probables.....	XII
Annexe 8: Description biologique des AHIA possibles.....	XIII
Annexe 9 : Évolution et prise en charge des AHIA avérées .....	XIV
Annexe 10: Évolution et prise en charge des AHIA probables.....	XV
Annexe 11: Évolution et prise en charge des AHIA possibles.....	XVIII
Annexe 12 : Description clinique des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV .....	XIX
Annexe 13: Description biologique des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV .....	XX
Annexe 14: Évolution et prise en charge des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV	XXI
Annexe 15: Répartition des médicaments incriminés selon leur classe pharmaco-thérapeutique .....	XXII

## INTRODUCTION

Les anémies hémolytiques immunologiques médicamenteuses (AHIM) sont rares avec une incidence annuelle estimée à 1 cas par million d'habitants [1, 2]. Seules les formes les plus graves et symptomatiques sont en général diagnostiquées [3]. Il est pourtant important de les identifier rapidement, car le pronostic vital est parfois mis en jeu.

Une anémie hémolytique immunologique est définie par l'association d'une anémie, de signes d'hémolyse, et de la présence d'anticorps fixés sur la membrane des hématies. On distingue deux types d'AHIM : celles à anticorps dépendant du médicament ou immuno-allergiques (AHIA), et celles à auto anticorps ou auto-immunes (AHAI) [4, 5]. Les caractéristiques cliniques et biologiques sont légèrement différentes pour ces deux types. Cependant, dans les deux cas, l'identification de l'origine médicamenteuse d'une anémie immunologique est fondamentale en raison des risques d'évolution fatale et de réintroduction accidentelle du médicament.

À ce jour, environ 130 médicaments ont été mis en cause dans la survenue d'anémies hémolytiques (AH) induites par les médicaments [6]. Parmi les médicaments les plus souvent incriminés, on retrouve les antibiotiques (céphalosporines, pénicilline et ses dérivés), la quinine, la méthyl dopa, et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens [3, 6, 7]. Cependant, de nombreux autres médicaments ont été suspectés être à l'origine d'AHIM. Comme de nouveaux médicaments sont régulièrement commercialisés, il nous a semblé important d'établir un état des lieux en France sur les médicaments pouvant conduire à une anémie hémolytique immunologique.

Cette thèse a pour but de présenter les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des cas d'affections hémolytiques enregistrés dans la base de données française de pharmacovigilance afin d'identifier d'éventuels nouveaux médicaments mis en cause dans des AHIM. L'épidémiologie, les manifestations cliniques, biologiques et l'évolution de patients présentant une AHIM seront aussi décrits.

# 1. RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES

## 1.1. GÉNÉRALITÉS

L'incidence annuelle des anémies hémolytiques immunologiques médicamenteuses est estimée à un cas par million d'habitants [1, 2]. Il s'agit d'un évènement rare, mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital, voire être fatal dans certains cas [7, 8, 9]. Les adultes comme les enfants peuvent être touchés. Il semble cependant que les conséquences soient légèrement plus graves chez les enfants [10]. Alors que les AH auto-immunes idiopathiques semblent se voir préférentiellement chez les femmes, cette tendance n'est pas aussi marquée pour les AHIM [9].

Une AH immunologique est définie par l'association d'une anémie, de signes d'hémolyse, et de la mise en évidence d'anticorps anti-érythrocytaires [4, 5]. Le plus difficile reste de distinguer les AH pour lesquelles un médicament est à l'origine par rapport à celles qui sont secondaires à une maladie sous-jacente. Ceci est particulièrement le cas des AHAI qui sont associées dans plus de 50% des cas à une autre maladie ou s'avèrent idiopathiques. Il semble que les médicaments soient en cause dans 10% à 15% des cas d'AHAI [11]. Dans une étude rassemblant une cohorte de 83 patients présentant une AHAI, seulement 3 cas avérés étaient secondaires à la prise d'un médicament [9].

## 1.2. MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les AHIM se caractérisent par une diminution du taux de globules rouges dans le sang, due à une destruction prématurée des hématies par des anticorps [5]. La durée de vie des globules rouges dans le sang, normalement située autour de 120 jours, se trouve donc raccourcie suite à une hémolyse aiguë. D'une manière générale, deux mécanismes physiopathologiques immunologiques pouvant expliquer l'hémolyse aiguë ont été décrits [7, 12].

### 1.2.1. Processus immuno-allergique

Dans le processus immuno-allergique, les anticorps produits sont dépendants du médicament. Il s'agit d'anticorps anti-médicament. Les anticorps ne réagiront avec les hématies *in vitro* que si le médicament est présent.

Deux mécanismes d'hémolyse impliquant des anticorps anti-médicament ont été décrits [1, 3, 13].

- Le mécanisme haptène, ou type pénicilline (situation A de la figure 1): Dans ce cas, les anticorps se fixent directement sur le médicament, lui-même lié à la membrane du globule rouge. Il n'y a pas de lien direct entre la membrane du globule rouge et l'anticorps anti-médicament. Pour mettre en évidence ces anticorps in vitro, le médicament doit être présent. Ainsi, l'identification des anticorps dans le plasma des patients nécessite une mise en contact de ce dernier avec une solution de globules rouges préalablement sensibilisés par une incubation avec la molécule incriminée.
- Le mécanisme immun-complexe (situation C de la figure 1): les anticorps se fixent, en partie, sur le médicament, et en partie, sur la membrane des globules rouges. La mise en évidence de ces anticorps nécessite une mise en contact du plasma avec une solution du médicament à l'état libre et des globules rouges.

### 1.2.2. Processus auto-immun

Dans le processus auto-immun (situation B de la figure 1), le médicament induit la production d'auto-anticorps anti-érythrocytaires. Ces anticorps ont pour cible principale les protéines de membrane des globules rouges et non pas le médicament. D'un point de vue sérologique, il est donc impossible de distinguer les AHAI d'origine médicamenteuse ou idiopathique, car le médicament n'a pas besoin d'être présent pour que les auto-anticorps réagissent avec les hématies.

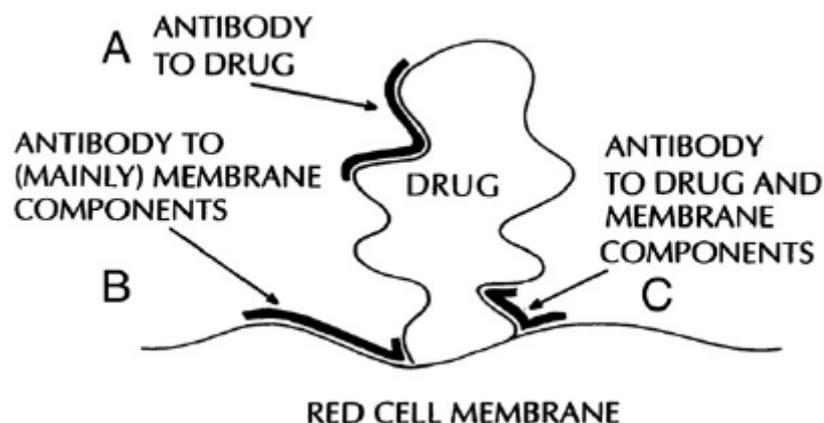


Figure 1: Mécanismes physiopathologiques de l'hémolyse [18]

Dans certains cas, les patients peuvent avoir une combinaison des deux types d'anticorps dirigés contre les érythrocytes : des anticorps dépendant du médicament et des auto-anticorps [7]. Les anticorps impliqués dans ces mécanismes peuvent être des immunoglobulines (Ig) G

ou M principalement [13]. Il a été décrit dans la littérature quelques cas avec des Ig A [14, 15].

### **1.3. DIAGNOSTIC**

Le diagnostic d'une AHIM repose sur l'association de signes cliniques associés à des caractéristiques biologiques précisées ci-dessous.

#### **1.3.1. Symptomatologie clinique**

La clinique est différente selon le mécanisme immunologique en jeu. En effet, pour les AHIM impliquant un mécanisme auto-immun, les symptômes cliniques ressemblent à une AHAI d'une autre étiologie. Les symptômes apparaissent relativement progressivement avec une évolution volontiers chronique. Certains patients tolèrent très bien l'anémie et ne présenteront que très peu de signes cliniques. On retrouvera des manifestations liées à la diminution du nombre de globules rouges dans le sang. La quantité d'oxygène transportée étant diminuée, ceci va entraîner une hypoxie tissulaire qui peut être à l'origine de signes tels que pâleur, asthénie, dyspnée d'effort ou de repos, céphalées, palpitations ou tachycardie [4, 5, 14, 16, 17].

D'autre part, des manifestations liées à la destruction des globules rouges peuvent aussi être trouvées comme une couleur jaunâtre de la peau et/ou des conjonctives (ictère), une urine foncée. Ceci s'explique par la transformation de l'hémoglobine libérée lors de la destruction des hématies en bilirubine (pigment jaune/brun) [4, 5, 14, 16, 17]. Dans de rares cas, l'AHAI peut cependant se présenter sous une forme aiguë à début rapide.

Pour les AHIM de mécanisme immuno-allergique, l'apparition des symptômes est en général beaucoup plus brutale. Selon une conférence de consensus de 1988 portant sur l'imputabilité d'une AHIM, les auteurs indiquent que l'installation de l'anémie doit se faire en moins de 24h [12]. En plus des symptômes précédemment décrits et d'expression plus sévère, le caractère brutal de l'anémie peut entraîner des douleurs lombaires, des céphalées, des vomissements, des frissons et de la fièvre [12, 18].

Dans certains cas sévères d'AHIM, une insuffisance rénale aiguë peut être associée, que le mécanisme soit auto-immun ou immuno-allergique [10, 19].

### 1.3.2. Symptomatologie biologique

En plus des signes cliniques décrits par les patients et/ou retrouvés lors de la consultation, le diagnostic repose principalement sur l'association des 3 critères suivants:

- Identification d'une anémie

Les AHIM sont caractérisées par une diminution du taux d'hémoglobine sérique, plus ou moins importante selon le mécanisme impliqué. En effet, une AHIA est définie par un taux d'hémoglobine sérique inférieur à 10 g/dl, avec en pratique des taux généralement beaucoup plus faibles [4, 5, 12, 18]. En revanche, la diminution de l'hémoglobine est le plus souvent modérée lors d'un processus auto-immun [12]. L'anémie est identifiée et caractérisée par l'évaluation de la numération de la formule sanguine.

- Signes d'hémolyse

Celle-ci est confirmée par le dosage de plusieurs marqueurs sériques de l'hémolyse tels que l'haptoglobine, les lactates déshydrogénases (LDH), et la bilirubine libre. Les AHIM sont des anémies d'origine périphérique. Elles sont donc régénératives la plupart du temps ; le taux de réticulocytes sera souvent augmenté [4, 5, 12].

Les paramètres biologiques affectés lors d'une AHIM sont répertoriés dans le tableau suivant (tableau 1).

Tableau 1: Principaux paramètres biologiques modifiés lors d'une AHIM

Paramètres biologiques	Valeurs normales		Unités	Modification due à l'AHIM
	Hommes	Femmes		
<b>Nombre de globules rouges dans le sang</b>	4.2 – 5.7	4.0 – 5.3	Millions/mm <sup>3</sup>	Diminution
<b>Hémoglobine sérique</b>	14.0 – 17.0	12.5 – 15.5	g/dl	Diminution
<b>Hématocrite</b>	40 -52	37 - 46	%	Diminution
<b>Réticulocytes</b>	Valeur absolue: 25 000 – 75 000		/mm <sup>3</sup>	Augmentation
	Valeur absolue : 0.5 – 1.5		%	
<b>Lactate</b>	160 - 400		UI/l	Augmentation
<b>Déshydrogénase</b>				
<b>Bilirubine totale</b>	5 – 17		μmol/l	Augmentation
	3 – 10		mg/l	
<b>Bilirubine libre</b>	3 – 12		μmol/l	Augmentation
	2 – 7		mg/l	
<b>Haptoglobine</b>	0.50 – 2.5		g/l	Effondrement

D'après le Guide pratique des analyses médicales, P. Dieusaert. 2005 [20]

- Mise en évidence d'auto-anticorps ou d'anticorps anti-médicament.

L'examen le plus courant pour mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires est le test de Coombs direct, ou test à l'antiglobuline direct (TAD). Il s'agit d'un test semi-quantitatif dont la positivité indique la présence d'anticorps anti-érythrocytaires fixés sur les globules rouges. En routine, 2 types d'antiglobulines sont utilisés: les anti-IgG et les anti-C3d. Ceci permettra donc de mettre en évidence la présence d'anticorps de type IgG, et/ou une éventuelle activation du complément (induit par un complexe immun antigène-anticorps) [4, 5].

Le test de Coombs indirect, ou test indirect à l'antiglobuline, correspond à la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires libres sériques. Il est en général réalisé sans la présence de médicaments et sa positivité indique la présence d'auto-anticorps dans le sérum du patient. Pour identifier des anticorps anti-médicaments, ce test doit être réalisé en présence du médicament suspect, en mettant le sérum du patient en contact avec les hématies

préalablement exposées au médicament. Si le test est positif en présence du médicament, cela confirme la responsabilité du médicament dans l'AHIA. Ce test n'est pas toujours réalisé en routine.

En général, le test à l'antiglobuline direct est censé être positif dans les deux types d'AHIM, alors que le test à l'antiglobuline indirect est positif pour les AHAI, mais négatif pour les AHIA [21]. Il faut noter qu'un résultat négatif du TAD ne permet pas d'infirmer le diagnostic d'AHIM [31]. Premièrement, la sensibilité de ce test n'est pas parfaite. Deuxièmement, comme on l'a vu dans la partie expliquant les mécanismes physiopathologiques, certaines AHIM sont provoquées par des anticorps de type IgA. Les tests de routine ne recherchant que les anticorps de type IgG ou C3d, dans certains cas, une recherche d'anticorps de type IgA pourra être indiquée [14, 15]. Troisièmement, les anticorps ne réagissent parfois qu'en présence d'un métabolite du médicament, et non en présence du médicament lui-même. In vitro, même en sensibilisant la solution avec le médicament, il n'y aura pas d'agglutination [13]. L'agglutination n'aura lieu que si on réalise le test en présence de métabolites obtenus ex vivo.

### **1.3.3. Différencier AHIA et AHAI**

Les principales caractéristiques permettant de différencier une AHIA d'une AHAI sont regroupées dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

Il est plus facile d'identifier l'étiologie médicamenteuse pour les AHIA que pour les AHAI. En effet, la mise en évidence d'anticorps anti-médicament permet d'affirmer le diagnostic d'AHIA. Au contraire, l'identification d'un auto-anticorps ne permet pas de distinguer une étiologie idiopathique d'une étiologie médicamenteuse. Seule la normalisation des paramètres cliniques, biologiques et immuno-hématologiques (négativation des tests directs et indirects à l'antiglobuline) après arrêt du médicament pourra orienter le diagnostic.

Tableau 2: Principales caractéristiques permettant de différencier une AHIA d'une AHAI

	AHIA	AHAI
Apparition	Brutale	Progressive
Délai de survenue	Très variable (de quelques minutes à plusieurs semaines)	Supérieur à 1 mois
Signes cliniques caractéristiques associés à ceux de l'AH	Fièvre, douleurs lombaires, choc, frissons, céphalée vomissements,	Pas de signes caractéristiques
Taux d'hémoglobine sanguin	En général < 10 g/dl	< valeurs normales (chute moins prononcée)
Résultat TAD	Positif	Positif
Résultat TA indirect	Négatif si le test est réalisé en l'absence du médicament Positif s'il est fait en présence du médicament	Positif
Anticorps	Anticorps anti-médicaments	Auto-anticorps

#### 1.3.4. Diagnostics différentiels

Le diagnostic des AHIM est souvent difficile à cause de la similarité des signes cliniques et biologiques avec des anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques, ou secondaires à une maladie sous-jacente. Ces étiologies non médicamenteuses sont plus fréquentes et mieux connues. En effet, plus de 50% des AH immunologiques sont secondaires à une maladie sous-jacente [9, 17], dont une majorité est due à une hémopathie lymphoïde, puis à une maladie auto-immune [9]. Elles peuvent aussi être secondaires à une infection virale ou à un déficit immunitaire. Il est donc important d'écarter toutes les autres causes éventuelles d'AHIM, car la prise en charge ne sera pas la même selon l'étiologie. Le patient pourra donc être amené à subir d'autres tests afin d'écarter ces autres diagnostics tels que :

- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une électrophorèse des protéines sériques, une biopsie ostéo-médullaire pour écarter une tumeur solide, une hémopathie maligne ;
- Une recherche d'auto-anticorps spécifiques (anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-cardiolipides, ...) pour écarter une maladie auto-immune ;

- Un dosage pondéral des immunoglobulines pour écarter un déficit immunitaire ;
- Des sérologies virales pour écarter une éventuelle infection (VHC, VHB, VIH, CMV, EBV).

Il ne faut pas non plus confondre l'AHIM avec une anémie hémolytique en rapport avec la prise de médicament, mais de processus non immunologique. En effet, un processus toxique peut intervenir, notamment en cas de présence d'une anomalie érythrocytaire constitutionnelle (par exemple, en cas de déficit en G6PD, ou d'une hémoglobinopathie), ou en cas de surdosage [4, 5, 22].

#### 1.4. MÉDICAMENTS INCRIMINÉS

Actuellement, environ 130 médicaments pouvant être à l'origine d'une AHIM ont été identifiés [3, 13]. Ce nombre n'a pas cessé d'augmenter ces dernières années [2, 6]. Dans les années 1980, les principaux médicaments incriminés étaient la méthylidopa, prototype d'AHAI et la pénicilline, modèle d'AHIA [3]. Depuis les années 1990, très peu de cas ont été reportés avec ces deux molécules. Ceci est probablement lié à la diminution de leur utilisation.

Sur les 127 médicaments identifiés par Garratty *et al.* en 2010 pour lesquels des anticorps anti-médicaments avaient été identifiés lors d'une AHIM, 42% étaient des anti-infectieux, 16% des anti-inflammatoires non stéroïdiens, 13% des antinéoplasiques et 6% des antihypertenseurs [13].

La pipéracilline est devenue en 2009, en fréquence absolue, le premier médicament responsable d'AHIM [3]. Dans les dernières années, les céphalosporines de deuxième et troisième générations, telles que la ceftriaxone et le céfotétan, semblent aussi être de plus en plus incriminées de même que les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase (clavulanate, sulbactam, tazobactam) [7, 23].

Le type d'anticorps et le mécanisme hémolytique mis en jeu diffèrent selon les médicaments. Par exemple, il semble que, pour la ceftriaxone, seuls des anticorps de type immun-complexe ont été identifiés. Au contraire, pour le céfotétan, plusieurs mécanismes ont été décrits selon les patients : des AHIA de types haptène et immun-complexe, mais aussi des auto-anticorps [7].

Il est plus compliqué d'analyser les cas d'AHIM induites par les antinéoplasiques ou les immunosuppresseurs en raison du contexte pathologique sous-jacent. De plus, ces patients sont en général poly-médicamentés et ont une grande probabilité d'avoir une anémie hémolytique sous-jacente à un autre trouble. La prise du médicament peut, dans ces cas-là, accentuer une éventuelle anémie préexistante. Le mécanisme hémolytique mis en jeu semble aussi varier selon les médicaments. Par exemple, il a été montré pour la fludarabine que celle-ci entraînait la production d'auto-anticorps alors que l'oxaliplatine est impliquée dans des AHIA par un mécanisme de type haptène [13].

Enfin, les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont aussi responsables d'AH avec un mécanisme original. Ces anémies sont provoquées par la transfusion passive d'allohémagglutinines anti-A et anti-B ou de dimères de haut poids moléculaire contenus dans les immunoglobulines intraveineuses, qui vont réagir avec les antigènes A et B de la membrane des hématies [24, 25].

## **1.5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET ÉVOLUTION**

Si une étiologie médicamenteuse est suspectée, la première étape est d'arrêter tous les traitements non indispensables [26]. En général, l'AHIM régresse spontanément à l'arrêt du traitement en cause. Il est difficile d'estimer exactement en combien de temps l'anémie régresse. Pour certains patients, l'arrêt du médicament en cause entraîne la remontée immédiate de l'hémoglobine et la disparition rapide des signes d'hémolyse. Pour d'autres, la régression de l'anémie peut prendre plusieurs semaines. En pratique, l'absence d'évolution favorable après 15 jours d'évolution en cas d'AHIA ou 2 mois d'évolution en cas d'AHAI amène à remettre en cause l'origine médicamenteuse [12], sauf dans les cas où le médicament a une demi-vie longue.

Quand l'étiologie de l'AHIM est difficile à établir, il est courant que le patient reçoive une corticothérapie. En effet, il s'agit du traitement utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne pour les AHAI d'origine idiopathique [4, 5]. L'administration de corticoïdes permet la régression de l'anémie dans 80% des cas. Il semble que le taux de synthèse des immunoglobulines et d'anticorps spécifiques soit diminué grâce à l'action des corticoïdes. L'avidité des auto-anticorps serait aussi affaiblie pour leur antigène érythrocytaire, et la phagocytose des hématies serait diminuée grâce à une modification de l'affinité des récepteurs de la membrane des macrophages [17]. En général, 3 à 4 semaines sont nécessaires pour observer l'efficacité de la corticothérapie. Les doses préconisées sont au minimum 1 à 2 mg/kg pour la prednisone. Des

immunosuppresseurs plus puissants peuvent être utiles dans certains cas (ex azathioprine, chlorambucil) [12, 17].

Si une anémie est mal tolérée ou si elle engendre un risque cardio-vasculaire, une transfusion de concentré de globule rouge peut être requise. L'effet bénéfique n'est cependant que transitoire, car les globules rouges contenus dans le sang transfusé seront eux aussi rapidement hémolysés [4, 5].

## **2. ÉTUDE DES NOTIFICATIONS d’AHIM ENREGISTRÉES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV) ENTRE 2005 ET 2013**

### **2.1. Contexte et objectifs**

#### **2.1.1. Système de pharmacovigilance français**

La pharmacovigilance consiste à évaluer le risque d’évènements indésirables résultant de l’utilisation des médicaments et autres produits de santé, dans le but de surveiller le profil de tolérance de ces produits [27]. Ceci s’applique pendant tout le cycle de vie d’un médicament, dès le début des phases de développement, et durant toute la période où il est commercialisé [28]. La réglementation a beaucoup évolué ces dernières années, notamment après la mise en application de la nouvelle directive européenne (2010/84/EU) en Juin 2012, relative à la pharmacovigilance [29]. Celle-ci renforce les exigences, en matière de qualité, des systèmes de pharmacovigilance et permet d’uniformiser les pratiques européennes.

En France, le système de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée des cas d’évènements indésirables par les professionnels de santé, les patients et les associations de patients. Un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) collabore pour collecter et analyser les cas. L’Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) et l’Agence européenne des médicaments (EMA) coordonnent et orientent les activités de pharmacovigilance selon les priorités [30].

Afin de faciliter l’analyse des données au niveau national, les cas sont enregistrés dans une même base de données: la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Chaque CRPV a la responsabilité de documenter et de valider les cas qui leur sont déclarés puis, de les enregistrer dans cette BNPV.

#### **2.1.2. Terminologie médicale MedDRA**

Afin de faciliter le partage des informations réglementaires, un dictionnaire médical international a été développé dans les années 1990 par l’International Conference on Harmonization (ICH) sous le nom de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Il s’agit d’une terminologie médicale, spécifique et standardisée. La mise en

place de ce dictionnaire médical a eu un impact fort en pharmacovigilance et a permis d'uniformiser l'enregistrement et l'analyse des données.

Cinq niveaux ont été créés afin de hiérarchiser les informations (figure 2). Chaque niveau a une spécificité variable dans l'information et un niveau de détail plus ou moins précis. Ainsi, le terme de plus bas niveau (LLT) donne une spécificité maximum. Au contraire, les termes de haut niveau ne décrivent pas en détail l'évènement indésirable. Par contre, ils permettent de grouper des termes similaires. Ils sont très utiles pour l'analyse des données, car ils facilitent l'extraction et la présentation de celles-ci. Ces différents niveaux permettent d'avoir une certaine souplesse lors de l'extraction des données [31].

En plus de ces 5 niveaux hiérarchiques, des requêtes MedDRA normalisées (en anglais : Standardized MedDRA Queries (SMQ)) ont été développées [32]. Il s'agit d'un outil standardisé qui permet d'identifier et d'extraire des données touchant à la sécurité. Les SMQ sont des groupements de termes, se situant en général au niveau des termes préférentiels (PT). Ils se rapportent à un domaine d'intérêt défini ou à une affection médicale. Les SMQ permettent donc d'extraire des rapports de cas individuels appartenant à un même domaine d'intérêt ou à une même affection médicale.

La première version de MedDRA a été développée en anglais. Elle a ensuite été traduite dans plusieurs langues, dont le français. Ceci permet aux utilisateurs de MedDRA de coder dans leur langue maternelle tout en permettant une analyse internationale grâce à un code numérique universel relié à chaque terme. Ainsi, les cas de pharmacovigilance collectés au niveau des CRPVs sont enregistrés en français dans la BNPV. De plus, les versions de MedDRA sont mises à jour tous les 6 mois afin de suivre l'évolution des termes médicaux [33]. La version actuellement utilisée est la 16.1.

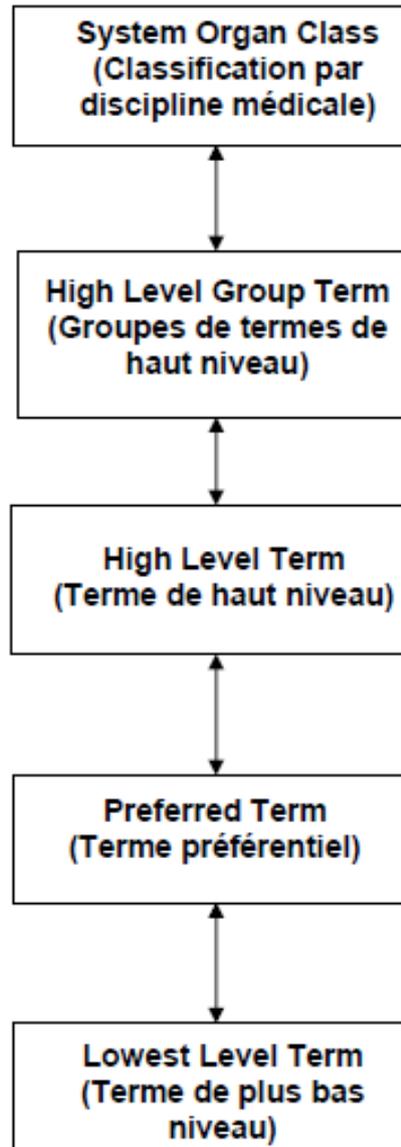


Figure 2: Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA [65]

### **2.1.3. Objectifs du travail**

Une thèse sur les AHIM avait été menée par une étudiante en médecine en 2013 au niveau régional. L'identification des AHIM avait été réalisée à partir des données du CRPV de Lyon, et du Laboratoire d'Analyses Médicales de l'Établissement Français du Sang de Lyon (EFS) de Lyon. Un total de 10 cas d'AHIM avait été identifié sur une période de 12 ans, entre 2000 et 2012. Ce travail nous a incité à élargir les recherches au niveau national en utilisant les données de pharmacovigilance des CRPV.

Nous avons donc mis en place une étude rétrospective conduite à partir des cas d'affections hémolytiques enregistrés dans la BNPV. L'objectif principal de notre projet était d'établir un état des lieux en France sur les médicaments actuellement en cause dans la survenue d'une anémie hémolytique immunologique et d'identifier d'éventuels nouveaux médicaments mis en cause dans les AHIM. Il nous a aussi semblé important de décrire l'épidémiologie, les manifestations cliniques, biologiques et l'évolution de patients présentant une AHIM.

Étant donné la difficulté clinique pour différencier une AHAI idiopathique d'une AHAI médicamenteuse et le manque d'informativité des dossiers de la BNPV pour cette pathologie constaté lors de la première exploitation des dossiers, notre travail s'est limité à l'étude des AHIA en se basant sur les caractéristiques cliniques, biologiques et chronologiques décrites dans la littérature [12, 34].

## **2.2. Matériels et méthodes**

### **2.2.1. Identification des cas**

Les cas pouvant correspondre à une AHIM ont été identifiés rétrospectivement sur une période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 octobre 2013 à partir de la BNPV. Pour cela, une interrogation de tous les cas appartenant au SMQ « Affections hémolytiques » de MedDRA (SMQ large, version 16.1) et/ou avec le HLG : « Hémolyses et troubles associés » a été faite par l'ANSM. Les termes préférentiels appartenant à ces 2 groupes sont détaillés dans l'annexe 1. Les critères d'inclusion et d'exclusion de la SMQ sont détaillés dans l'annexe 2. Les cas transmis électroniquement par les quelques laboratoires ont été exclus de la requête. Les cas obtenus grâce à cette requête ont ensuite été sélectionnés selon les critères ci-dessous.

### **2.2.2. Critères d'inclusion**

Afin de ne retenir que les anémies hémolytiques correspondant aux critères de définition communément admis [12], la validation des cas a reposé sur l'analyse des valeurs biologiques détaillées dans le narratif de chaque observation avec les conditions suivantes :

- Une anémie définie par une diminution du taux d'hémoglobine sérique par rapport aux valeurs normales,
- Hémolytique, définie par l'effondrement de l'haptoglobine ( $< 0.50$  g/l), et/ou la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : hyperbilirubinémie

(>30 $\mu$ mol/l), augmentation des réticulocytes (> 100 000 par mm<sup>3</sup>), élévation des LDH (>400 UI/l).

Les cas pour lesquels le caractère hémolytique de l'anémie n'était décrit que dans le codage, sans détail biologique mentionné dans le narratif permettant de la confirmer, mais pour lesquels des anticorps anti-érythrocytaire spécifiques du médicament imputés étaient retrouvés ont quand même été inclus.

### 2.2.3. Critères d'exclusion

- Cas insuffisamment documentés
- Chronologie non évocatrice du rôle des médicaments (anémie préexistante avant l'introduction des médicaments, évolution favorable sans arrêt du traitement, non régression de l'anémie après arrêt des médicaments, réintroduction négative)
- Identification d'une étiologie orientant vers une cause non médicamenteuse:
  - Anémie hémolytique survenant dans un contexte de micro-angiopathie thrombotique: syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombotique thrombocytopénique,
  - Déficit en G6PD
  - Aplasie médullaire
  - Anémie provoquée par une infection sous-jacente
  - Anémie secondaire à une leucémie
  - Hémolyse apparaissant lors d'une dialyse
  - Hémopathie ou maladie auto-immune sous-jacente
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  - Anomalies touchant plusieurs lignées cellulaires, ou agranulocytose
  - Atteinte hépatique trop importante (fibrose hépatique à un stade avancé (> stade F2), défaillance hépatique)
  - Anémie hémolytique du nouveau-né
  - Hémorragies, hématomes ou saignements trop importants associés
  - Défaillance poly-viscérale

#### **2.2.4. Classification des cas sélectionnés**

Les anémies hémolytiques secondaires à l'administration d'une immunoglobuline intraveineuse (Ig IV) humaine constitue un premier groupe et seront analysées à part afin de mettre en évidence leurs caractéristiques assez particulières.

Les cas retenus, secondaires à la prise d'un médicament autre qu'une Ig IV, ont ensuite été classés selon le degré de vraisemblance de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'AH (avérée – probable – possible) selon le logigramme suivant prenant en compte des données chronologiques et sémiologiques (figure 2).

Le groupe des AHIM inclassables rassemble les cas pour lesquels une étiologie médicamenteuse ne peut pas être exclue, mais pour lesquels il n'y avait pas assez d'éléments pour affirmer un diagnostic d'AHIA. Étant donné le faible niveau d'information de ces cas, il était impossible de les classer selon le type d'AHIM. Ce groupe ne sera pas inclus dans l'analyse des données.

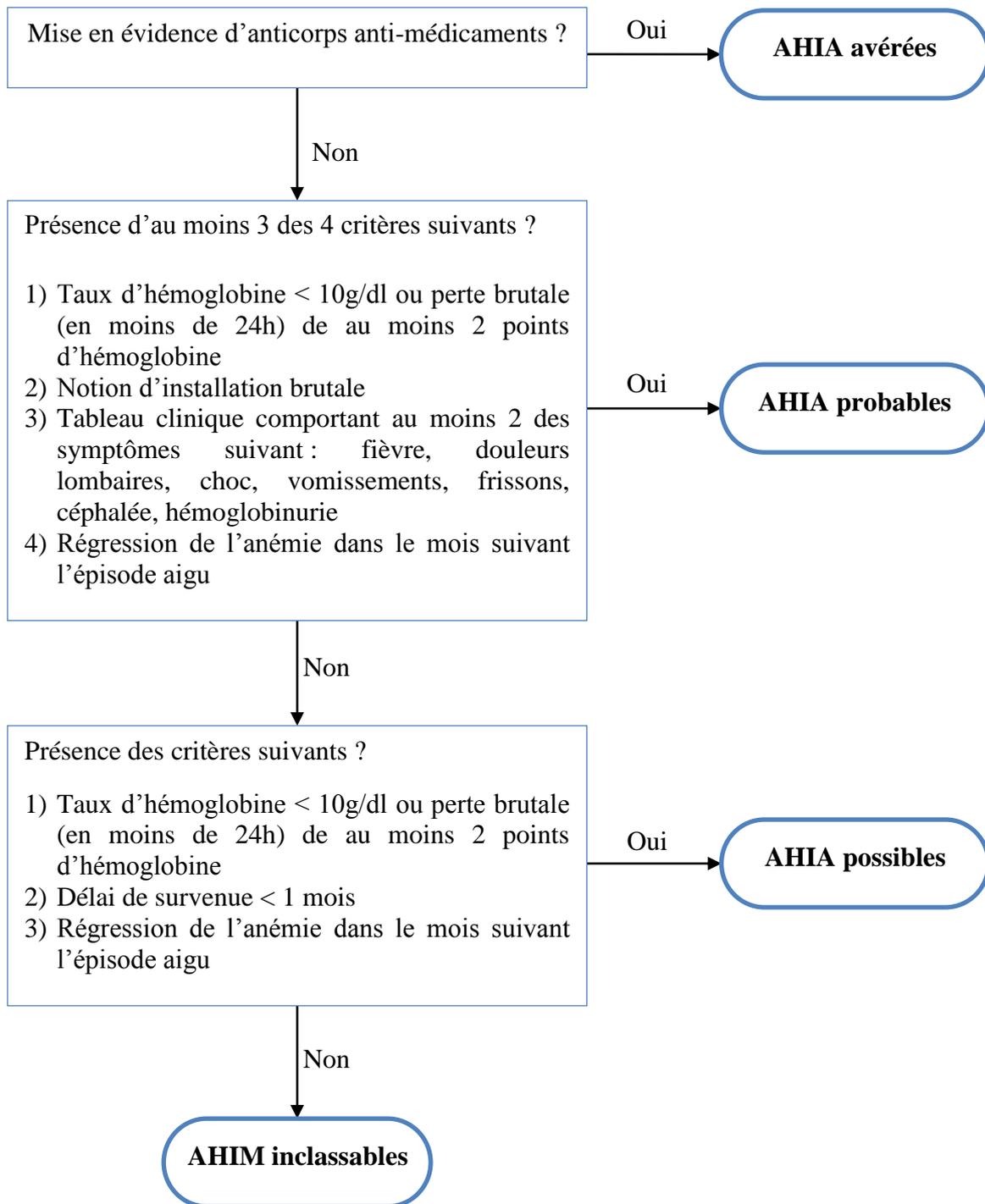


Figure 3 : Logigramme décisionnel utilisé pour le classement des AHIA

## 2.3. Résultats

### 2.3.1. Répartition des cas

À partir de la requête réalisée sur la BNPV, 657 cas d'affections hémolytiques ont été identifiés. La plupart des cas ont été récupérés par le seul HLGТ « Hémolyses et troubles associés ». L'utilisation du SMQ « Affections hémolytiques » n'a permis d'identifier que 15 cas supplémentaires. Sur ces 657 cas, 558 ont été exclus pour les raisons résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 3)

Tableau 3: Raisons d'exclusion des cas

Causes de l'exclusion	Nombre de cas concernés
<b>Critères d'inclusion non respectés</b>	74
<b>Causes propres au contenu du dossier</b>	
Dossier pas assez informatif	121
Évolution de l'anémie inconnue	15
<b>Chronologie non évocatrice</b>	47
<b>Autres causes non médicamenteuses</b>	
Syndrome hémolytique et urémique	98
Hémopathie ou maladie auto-immune sous-jacente	47
Micro-angiopathie thrombotique	40
Purpura thrombotique	22
Autre(s) lignée(s) cellulaire(s) sévèrement touchée(s)	20
Pancytopenie	10
Anémie provoquée par une infection sous-jacente	15
Déficit en G6PD	14
Atteinte hépatique sévère	8
Hémolyse secondaire à une dialyse	6
Anémie hémolytique du nouveau-né	5
Aplasie médullaire	4
Défaillance multi-viscérale	4
Anémie secondaire à une leucémie	3
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	3
Contexte hémorragique important	2

Après avoir éliminé les cas pour lesquels un critère d'exclusion était identifié, 99 cas restaient. Pour 29 d'entre eux, les informations étaient insuffisantes pour pouvoir classer les cas parmi un de nos 3 groupes analysés.

Au total, 70 cas ont été inclus dans l'analyse dont 54 cas compatibles avec une AHIA et 16 cas consécutifs à l'administration d'une IgIV humaine.

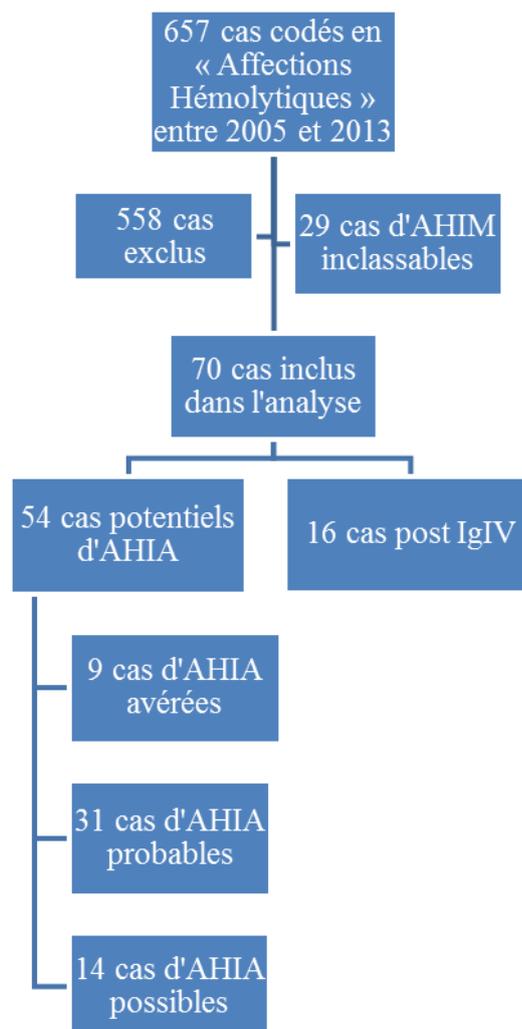


Figure 4: Répartition des cas inclus dans l'analyse

### 2.3.2. Cas compatibles avec une AHIA

Les 54 cas compatibles avec une AHIA étaient divisés en 9 cas avérés, 31 cas probables, et 14 cas possibles selon les critères décrits dans la figure 2. Les données complètes par cas sont jointes en annexe.

### 2.3.2.1. Données démographiques et manifestations cliniques

Parmi les 54 cas, la répartition hommes femmes était équivalente avec 48% de femmes et 52% d'hommes. L'âge moyen était de 57 ans. Le plus jeune des patients inclus dans l'étude avait 1 an, et le plus âgé avait 91 ans (tableau 4).

Le délai de survenue moyen était de 13 jours. Ce délai était comparable dans les 3 groupes d'AHIA (tableau 4). Il s'étendait de quelques minutes seulement à plusieurs semaines. L'écart type moyen était de 12 jours. Pour 20 patients, le délai de survenue était compris entre 2 et 15 jours.

Tableau 4: Comparaison des AHIA selon leur classement

	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au total
% femmes/hommes	78 / 22	45 / 55	36 / 64	48 / 52
Age moyen (années) ± écart type	59 ± 17	53 ± 22	59 ± 22	57 ± 20
Age Médian (années)	64	56	67	64
Délai de survenue moyen (jours) ± écart type	15 ± 18	12 ± 13	12 ± 7	13 ± 12
Délai de survenue médian (jours)	7	9	11	9

Pour 37 cas (68,5%), un début brutal était clairement mentionné. Parmi ceux-ci: dans 14 cas, le patient a dû consulter les urgences et/ou a été admis à l'hôpital suite à des symptômes cliniques d'apparition brutale ; pour 5 cas, l'AH est apparue quelques minutes après l'injection du médicament ; pour 4 cas, il y a eu une chute brutale de l'hémoglobine ; pour 13 cas, une date précise du début des symptômes a été rapportée et pour un cas, le narratif mentionnait que le patient avait « présenté une anémie hémolytique brutale ». On voit qu'une AHIA peut faire suite à l'administration d'un médicament par voie intraveineuse, mais aussi par voie orale ou sous-cutanée (annexe 3, 4 et 5). Les symptômes cliniques les plus souvent décrits pour ces patients sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 5). Pour 13 patients, aucun élément concernant d'éventuels signes cliniques n'était mentionné.

Tableau 5: Symptômes cliniques les plus souvent retrouvés

	Nombre de patients pour lequel le symptôme a été décrit	Pourcentage de patients pour lequel le symptôme a été décrit
Asthénie et/ou altération de l'état général	18	33%
Tableau ictérique	18	33%
Fièvre	9	17%
Urines foncées	8	15%
Douleurs ostéo-musculaires/lombalgies	7	13%
Vomissements	6	11%
Hyperthermie	4	7%
Dyspnée	4	7%
Frissons	3	5%
Nausées	3	5%
Céphalées	2	4%

Parmi les cas d'AHIA avérées, deux patients avaient été exposés aux médicaments incriminés au moins une fois avant l'épisode d'AHIA. Le patient n°9 avait déjà reçu plusieurs cures d'oxaliplatine sans avoir fait de réaction. L'AH est apparue quelques minutes après le début d'une ènième injection d'oxaliplatine (nombre exacte non rapporté). Pour la patiente n°5, il était rapporté qu'elle avait déjà présenté des signes d'asthénie importante au cours d'un traitement précédent pour sa tuberculose avec de la rifampicine (annexe 3).

### 2.3.2.2. Médicaments incriminés

Au total, 66 médicaments différents ont été incriminés dans la survenue d'une AHIA parmi nos 54 cas. Ceci montre que pour certains patients, plusieurs médicaments étaient incriminés. La liste complète des médicaments est disponible dans l'annexe 15. Dans 35 cas, un seul médicament était incriminé, ce qui correspond à 65% des 54 cas compatibles avec une AHIA. Neuf des 66 médicaments étaient composés d'au moins deux composés actifs.

Onze médicaments ont été suspectés chez au moins deux patients. La spécialité la plus souvent mise en cause dans notre échantillon était la Tazocilline® (Pipéracilline/Tazobactam : N=5), suivie de l'amoxicilline (N=4), l'oxaliplatine (N=3), la rifampicine (N=3), la ceftriaxone (N=3), et la quinine (N=3).

Comme on peut le voir sur la figure 5, la classe pharmaco-thérapeutique la plus souvent incriminée dans les cas était celle des antibiotiques. En effet, 37% des cas (N=20) impliquaient au moins un antibiotique. En rassemblant tous les anti-infectieux, ils correspondaient à plus de la moitié des médicaments incriminés (53%).

Après les anti-infectieux, les classes pharmaco-thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées étaient les antinéoplasiques (12%), les médicaments agissant sur les voies digestives et le métabolisme, puis les antihypertenseurs (6%).

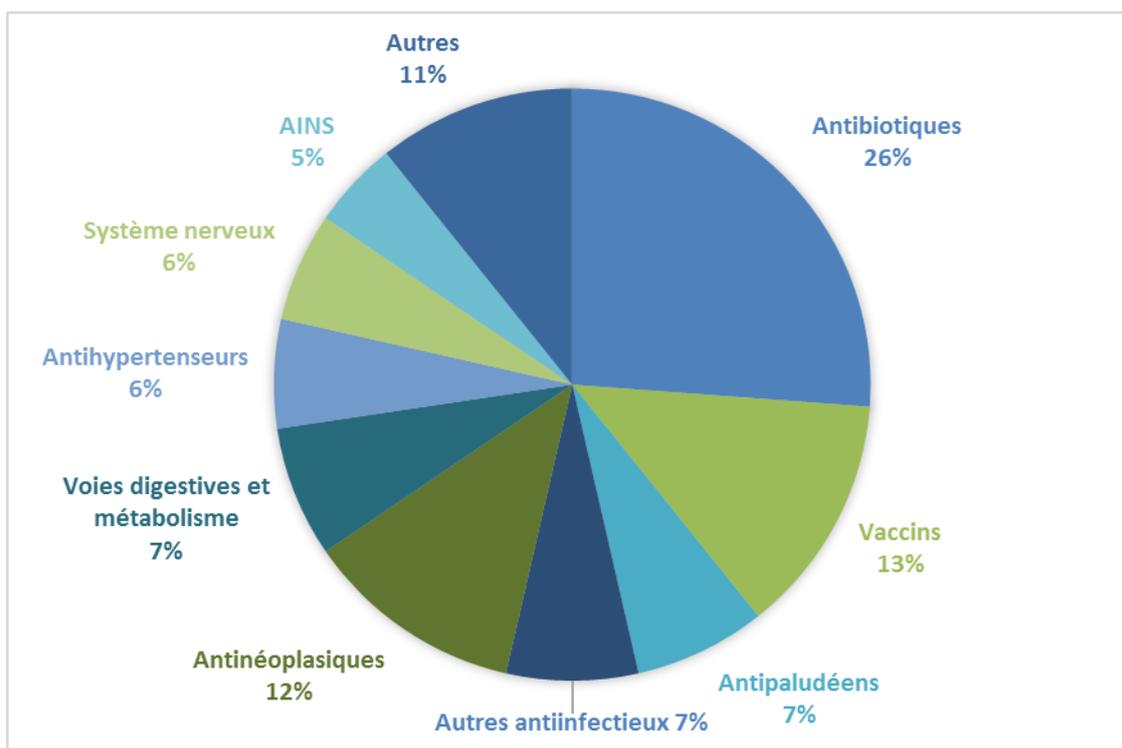


Figure 5: Répartition des médicaments incriminés dans les cas d'AHIA selon leur classe pharmaco-thérapeutique

À notre connaissance, parmi les 66 médicaments incriminés, 22 n'avaient jamais été incriminés avant l'étude de ces cas (annexe 15). Dans le tableau n°6 sont présentés les médicaments qui n'avaient jamais été incriminés avant, et pour lesquels il s'agissait du seul médicament suspect dans le cas concerné.

Tableau 6: Présentation des médicaments n'ayant jamais été incriminés au préalable et considérés comme seuls suspects dans l'observation

AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles
Pristinamycine	Cétuximab	Paroxétine
Propofol	Aliskiren	
Dabigatran	Alimémazine	
	Facteur Willebrand humain	

Dans les 3 tableaux ci-dessous (tableau 7, 8 et 9) sont présentés les médicaments n'ayant jamais été incriminés avant, mais pour lesquels un médicament connu pour pouvoir entraîner des AHIM était suspecté en même temps.

Tableau 7: Cas d'AHIA avéré pour lequel un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lequel un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect

Patient concerné	Médicament suspecté pour la 1 <sup>ère</sup> fois	Médicament connu pour provoquer des AHIA
N°8	Moxifloxacine	Rifampicine

Tableau 8: Cas d'AHIA probables pour lesquels un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lesquels un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect

Patients concernés	Médicaments suspectés pour la 1 <sup>ère</sup> fois	Médicaments connus pour provoquer des AHIA
N°12	Ofloxacine	Ceftriaxone
N°19	Benzododecinium/polysorbate 80	Cefuroxime Vaccin contre la grippe
N°21	Lévofolinate calcique	Oxaliplatine
N°24	Paclitaxel Ondansétron Dexchlorpheniramine	Carboplatine
N°31	Paracétamol/pseudoéphédrine Valsartan	Anatoxine tétanique Dompéridone

Tableau 9: Cas d'AHIA possibles pour lesquels un médicament était incriminé pour la 1ère fois, et pour lesquels un autre médicament déjà connu pour provoquer des AHIM était suspect

Patients concernés	Médicaments suspectés pour la 1 <sup>ère</sup> fois	Médicaments connus pour provoquer des AHIA
N°42	Olanzapine	Furosémide
N°46	Tobramycine	Pipéracilline/Tazobactam
N°51	Micafungine	Pipéracilline/Tazobactam

Pour un cas (n°18), deux médicaments étaient suspects: l'imipénème/Cilastatine et la spiramycine. Aucun des deux n'avait été incriminé avant, et aucun autre médicament suspect n'a été identifié.

### 2.3.2.3. Caractéristiques biologiques et bilan d'hémolyse

Le détail des caractéristiques biologiques et du bilan d'hémolyse sont disponibles dans les annexes 6, 7 et 8.

#### Diminution de l'hémoglobine

Le nadir moyen d'hémoglobine était de 6.7 g/dl. Il s'étendait de 2.8 à 11.7 g/dl (Tableau 10). Un seul patient a présenté une hémoglobine au-dessus de 10 g/dl. Il a été inclus dans les AHIA probables, car il présentait les 3 autres critères d'inclusion pour ce groupe. De plus, chez ce patient, une chute brutale de l'hémoglobine était quand même notée avec une diminution de 1.8 points d'hémoglobine en moins de 24 heures. On remarque aussi que pour les 9 AHIA avérées, toutes les valeurs minimales d'hémoglobine rapportées sont inférieures à 8 g/dl (annexe 3).

Tableau 10: Comparaison du nadir d'hémoglobine moyen des AHIA

	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au total
<b>Hémoglobine : nadir moyen (en g/dl)</b>	6.89 [4.5 - 7.9]	6.51 [2.8 - 11.7]	6.70 [3.6 – 10.0]	6.7 [2.8 – 11.7]

## Bilan d'hémolyse

L'haptoglobine a été le critère biologique informant du caractère hémolytique le plus souvent renseigné et informatif dans 82% de nos cas (Tableau 11). La plupart du temps, l'haptoglobine était effondrée, voir indétectable. Pour un cas, l'haptoglobine était supérieure à la normale. Ce patient (n°2) présentait un syndrome inflammatoire associé.

Tableau 11: Comparaison des valeurs d'haptoglobine selon les groupes

<i>Nombre de patients pour lesquels l'haptoglobine était :</i>	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au total (% de patients)
<b>Indétectable</b>	2	10	7	19 (35%)
<b>Effondrée (&lt; 0.10 G/l)</b>	1	12	4	17 (31%)
<b>Diminuée (entre 0.10 et 0.5 G/l)</b>	1	4	2	7 (13%)
<b>Non renseignée</b>	4	5	1	10 (19%)
<b>Augmentée</b>	1	0	0	1 (2%)

Le deuxième critère le plus souvent renseigné était le taux de LDH sériques. Ce paramètre était renseigné dans 65% des cas, et augmenté dans 94% des cas renseignés (Tableau 12).

Tableau 12: Comparaison du taux de LDH sériques selon les groupes

<i>Nombre de patients pour lesquels les LDH étaient :</i>	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au Total (% de patients)
<b>Augmentées (&gt;400 UI/l)</b>	3	20	10	33 (61%)
<b>Normales</b>	0	1	1	2 (4%)
<b>Non renseignées</b>	6	10	3	19 (35%)

Le caractère régénératif ou non de l'anémie était renseigné dans 63% des cas (Tableau 13). Pour la plupart des cas, l'anémie était régénérative (N=33). Pour un des cas avérés, l'anémie

était non régénérative, ceci pouvant sans doute être attribué à la chimiothérapie que ce patient recevait pour le traitement de métastases hépatiques. Pour les autres patients sous chimiothérapie, il n'a pas été rapporté si l'anémie était régénérative ou non.

Tableau 13: Comparaison du caractère régénératif de l'anémie selon les groupes

<i>Nombre de patients pour lesquels l'anémie était :</i>	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au Total (% de patients)
Régénérative	2	20	11	33 (61%)
Non régénérative	1	0	0	1 (2%)
Non renseigné	6	11	3	20 (37%)

La bilirubinémie n'était renseignée que pour un peu moins de la moitié des cas (Tableau 14). Pour 11 cas, il était précisé que l'augmentation de la bilirubine était majoritairement due à une augmentation de la bilirubine libre.

Tableau 14: Comparaison de la bilirubinémie entre les groupes

<i>Nombre de patients pour lesquels la bilirubinémie était :</i>	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au Total (% de patients)
Augmentée	3	15	8	26 (48%)
Non renseignée	6	16	6	28 (52%)

La présence d'une hémoglobinurie n'a été rapportée que pour 4 cas, appartenant tous les 4 au groupe des AHIA probables (annexe 3, 4 et 5).

Le test direct à l'antiglobuline était renseigné pour 80% des cas. Parmi les 43 cas renseignés, le test était positif dans 77%.

Tableau 15: Comparaison du test direct à l'antiglobuline entre les groupes

Nombre de patients pour lesquels le TAD était :	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au Total (% de patients)
Positif	8	20	5	33 (61%)
Négatif	0	7	3	10 (19%)
Non renseigné	1	4	6	11 (20%)

Pour 15 cas, la nature des anticorps identifiés avec le test à l'antiglobuline a été précisée. Ils étaient répartis de façon assez homogène selon le diagramme suivant (figure 6).

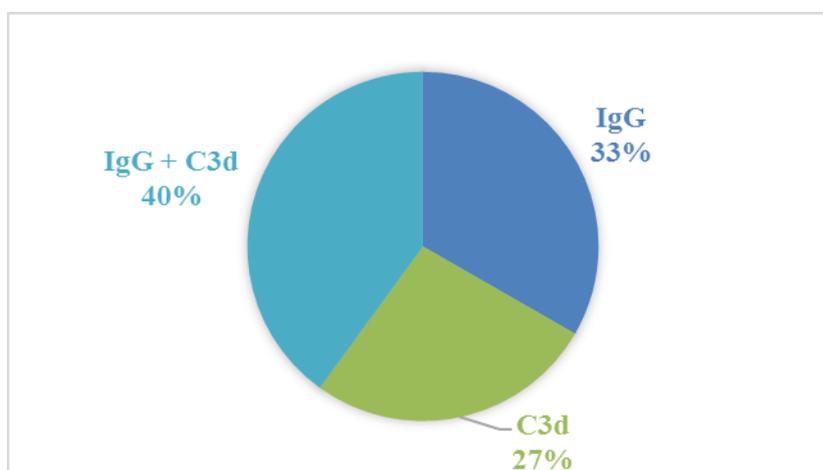


Figure 6: Répartition des anticorps retrouvés selon leur nature

Le test à l'antiglobuline indirect, réalisé en l'absence de médicament n'était renseigné que pour 5 cas. Pour 3 cas (2 AHIA possibles : n°41 et n°45, et 1 AHIA probable n°12), ce test est revenu négatif, indiquant l'absence d'auto-anticorps. Pour deux cas (n°16 et n°23), ce test a été fait, mais le résultat n'était pas interprétable.

La recherche d'anticorps anti-médicaments a été réalisée chez 12 patients au total. Ceci a permis de confirmer le diagnostic d'AHIA pour 9 patients. Pour le patient n°8, le test à l'antiglobuline indirect a été positif avec deux médicaments : la rifampicine et la moxifloxacine. Il faut aussi noter que pour le patient n°4, d'autres médicaments avaient été testés : l'Augmentin®, le midazolam et l'amiodarone. Le test à l'antiglobuline indirect n'était positif qu'avec le propofol.

Les 3 autres cas pour lesquels la présence d'anticorps anti-médicament n'a pas pu être confirmée malgré la réalisation de ce test étaient classés dans les AHIA probables. Pour le patient n°13, un test à l'antiglobuline indirect, négatif en présence d'alimémazine (seul médicament suspect) a été retrouvé. Pour le patient n°20, les tests, réalisés en présence de kétoprofène puis d'Ixprim® (association de paracétamol et de tramadol) étaient négatifs avec ces deux médicaments. L'ésoméprazole, troisième médicament suspect pour ce patient n'a pas été testé. Enfin, pour le patient n°31, le test à l'antiglobuline indirect a été réalisé en présence de paracétamol, de valsartan, et de dompéridone. Les résultats étaient négatifs avec ces 3 médicaments. Un quatrième médicament, un vaccin antitétanique, était aussi imputé pour ce patient, mais n'a pas pu être testé.

### Fonction rénale

22% des patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë associée à l'AHIA. Ce paramètre n'était que rarement rapporté dans les cas (tableau 16). Parmi les cas d'AHIA avérées, 4 patients sur 9 ont présenté une insuffisance rénale aiguë associée à l'AHIM.

Tableau 16: Comparaison de la fonction rénale entre les groupes

	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Au total (% de patients)
Fonction rénale normale	0	2	2	4 (7%)
Insuffisance rénale aiguë	4	6	2	12 (22%)
Non renseigné	5	23	10	38 (71%)

### **2.3.2.4. Prise en charge et évolution**

Les détails concernant la prise en charge et de l'évolution des patients sont disponibles dans les annexes 9, 10 et 11.

Dans les cas analysés, les médicaments suspectés ont systématiquement été arrêtés dès le diagnostic supposé d'AHIA.

### Critères de gravité des cas

La figure 7 présente le critère de sévérité retenu par le CRPV lors du codage du cas.

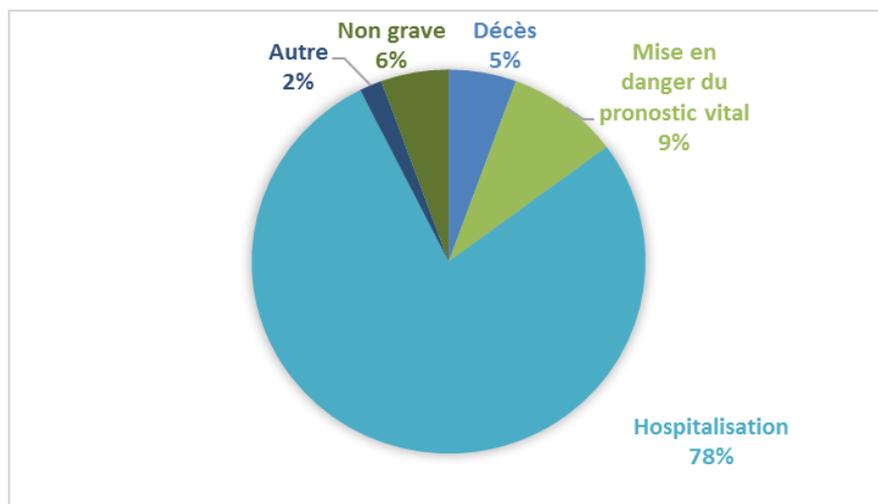


Figure 7: Répartition des cas selon leur critère de gravité

Selon ces critères, 94% des cas (N=51) ont été considérés comme graves. La plupart du temps, cela était dû à la nécessité d'hospitalisation des patients. En effet, dans plus de 80% des cas, les patients étaient hospitalisés. Trois patientes sont décédées des suites de l'AHIM (Voir détails dans la partie *Évolution* ci-dessous).

### Transfusion

Tableau 17: Nombre de patients ayant reçu une transfusion

	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Nombre total (% de patients)
<b>Transfusion reçue</b>	5	19	9	33 (61%)
<b>Transfusion non reçue</b>	0	6	2	8 (15%)
<b>Paramètre non renseigné</b>	4	6	3	13 (24%)

L'information selon laquelle le patient avait ou non reçu une transfusion était renseigné dans 76% des cas (tableau 17). Plus de la moitié des patients (61%) ont reçu au moins un culot globulaire. Il faut aussi noter qu'aucun des patients n'avait été transfusé avant l'AH.

## Corticothérapie

Tableau 18: Nombre de patients ayant reçu une corticothérapie

	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Nombre total (% de patients)
<b>Corticothérapie reçue</b>	2	14	4	20 (38%)
<b>Corticothérapie non reçue</b>	2	4	3	9 (17%)
<b>Paramètre non renseigné</b>	4	12	7	23 (43%)
<b>Non applicable car patients décédés</b>	1	1	0	1 (2%)

Pour 38% des patients, une corticothérapie a été initiée après l'épisode d'AH (tableau 18). Cependant, on voit que pour 43% des cas, cette information n'était pas rapportée. Pour les deux patients décédés rapidement après l'évènement, il n'y a pas eu d'initiation de corticothérapie.

## Évolution

Concernant l'évolution des AHIA (figure 8), on voit que dans la majeure partie des cas (N=32), les patients se sont rétablis sans séquelle. Deux patients, appartenant au groupe des AHIA avérées, se sont rétablis, mais ont gardé des séquelles de cet évènement : l'un a conservé une insuffisance rénale (patient n°9), pour l'autre, les troubles n'étaient pas précisés (patient n°6).

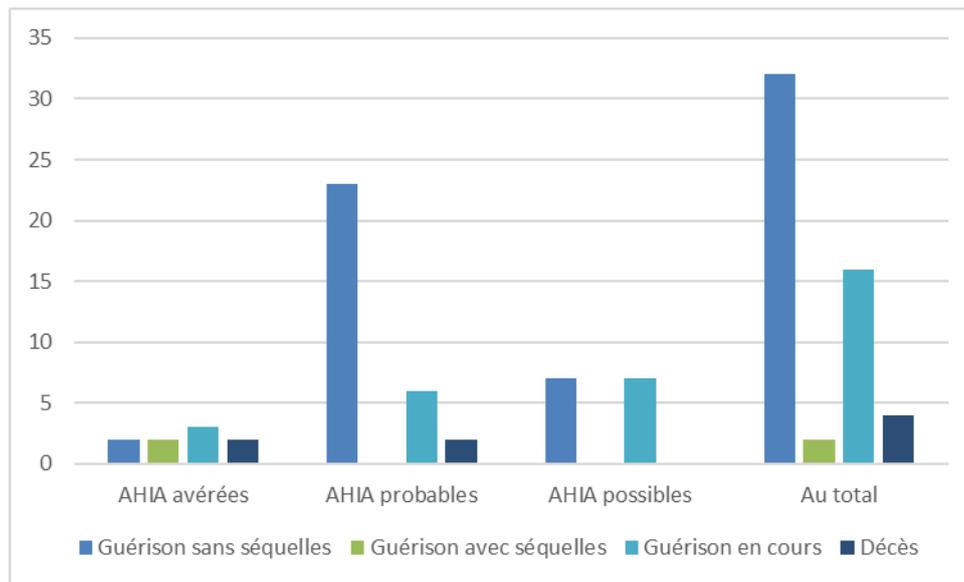


Figure 8: Évolution des AHIA

Il y a eu 4 décès dans notre échantillon, dont 3 étaient potentiellement reliés à l'anémie hémolytique. La première patiente (n°3) avait des antécédents d'infection à répétition sans points d'appel infectieux retrouvés. Elle était aussi traitée par cyclophosphamide pour un lymphome diagnostiqué 6 ans auparavant. Elle a reçu un traitement par ceftriaxone dans un contexte de tableau fébrile (39,5°C), une fois de plus sans point d'appel infectieux retrouvé. Elle a été prise en charge par le Samu, la veille du décès, 6 jours après le début du traitement par ceftriaxone, à cause de l'apparition d'un coma brutal (coma hyperlactique). Elle présentait alors une hypotension majeure (40/20), une hypothermie (35°C) et une tachycardie. Il est mentionné dans le narratif que le décès est « lié à une anémie hémolytique immune extrême ». Des anticorps anti-érythrocytes induits par la ceftriaxone ont été retrouvés, plaçant ce cas dans les AHIA avérées. La deuxième patiente (n°12) a été hospitalisée dans un contexte infectieux fébrile. Après une semaine d'hospitalisation, elle a présenté brutalement une altération de l'état général, avec hyperthermie et décompensation respiratoire, suivis d'un choc septique, d'une hémolyse et de l'installation d'une insuffisance rénale oligo-anurique. Malgré l'arrêt des traitements suspectés (ceftriaxone et ofloxacine), la prise en charge symptomatique, et la transfusion de 3 concentrés de globules rouges, l'état de la patiente s'est dégradé rapidement avec l'installation d'une défaillance multi viscérale entraînant le décès. La troisième patiente (n°21) avait été hospitalisée pour recevoir sa 11<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie (Folfox®), dans le cadre d'un adénocarcinome du colon gauche métastasé. Peu de temps après le début de la chimiothérapie sont apparus des douleurs lombaires, suivies de vomissements et d'une

hémoglobinurie. L'évolution, en réanimation, est rapidement défavorable avec la survenue d'une anurie et la présence d'une acidose métabolique décompensée, suivies de l'apparition d'une défaillance respiratoire et neurologique. La patiente décéda d'un arrêt cardiaque non récupéré dans un contexte de défaillance multiviscérale, avec acidose métabolique (pH : 7,10). Enfin, pour le dernier patient, la cause du décès n'était pas mentionnée dans le cas, il n'a pas été possible d'obtenir d'information complémentaire auprès du CRPV concerné. Cependant, l'évolution avait été codée « Décès sans rapport avec l'effet ».

Le TAD s'est négativé pour 4 cas dans les jours suivant la résolution de l'anémie. La date exacte du test n'était mentionnée que pour 2 cas, respectivement 4 et 6 jours pour le patient n°13 et n°15. Pour le patient n°2, la recherche d'anticorps immuno-allergique anti-érythrocytes était encore positive vis-à-vis de la pyostacine 1 mois après l'AH.

### 2.3.3. Cas suivant l'administration d'une Immunoglobuline intraveineuse humaine

#### 2.3.3.1. Données démographiques et manifestations cliniques

Parmi les 16 cas identifiés, il y avait 10 femmes et 6 hommes. L'âge moyen était de 35 ans (2 – 67 ans). Six enfants faisaient partie de ces patients. Le délai de survenue moyen était de 4,2 jours (moins de 24h – 8 jours), et l'écart type de 2 jours. Le groupe sanguin ABO était rapporté pour 6 patients : 4 étaient A, et 2 étaient AB (détails dans l'annexe 12).

Pour la plupart de ces cas (N=13), les symptômes cliniques n'ont pas été décrits, car l'anémie est survenue alors que le patient était déjà hospitalisé pour une autre raison et a donc été découverte grâce aux bilans sanguins de suivi durant l'hospitalisation. Cependant, pour les 3 autres cas, on a retrouvé globalement les mêmes symptômes que pour les autres AHIA décrites ci-dessus: ictère cutané-conjonctival, urines foncées, fièvre. D'autres symptômes ont été rapportés tels que des myalgies et une hypotension orthostatique (annexe 12).

#### 2.3.3.2. Médicaments incriminés

Quatre principes ont été mis en cause : Privigen® (N=10), Tégéline® (N=4), Clairyg® (N=1) et Octagam® (N=1).

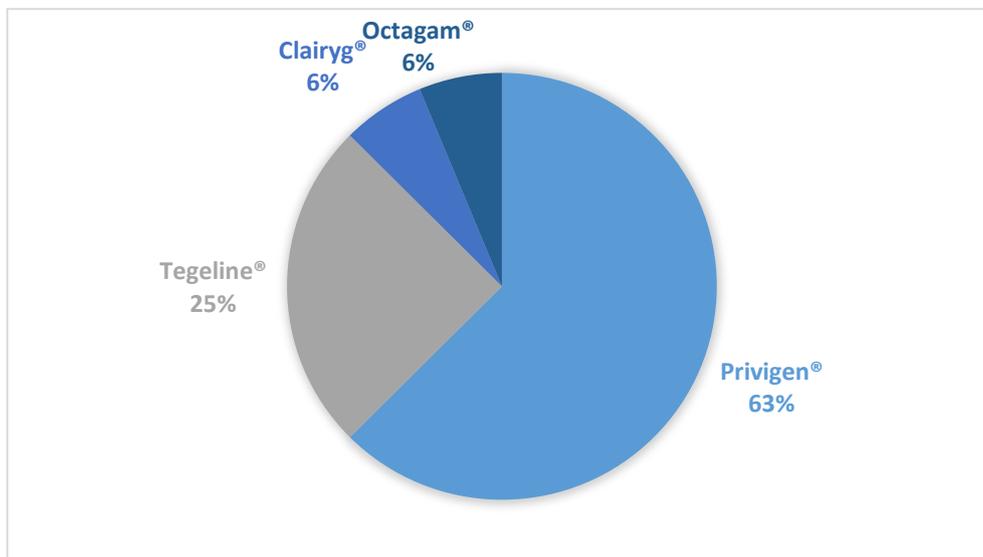


Figure 9: Répartition des cas selon la spécialité d'IgIV concernée

Dans 11 cas sur les 16, l'immunoglobuline était le seul médicament suspect. Pour les autres, au moins un autre médicament était suspecté : amoxicilline (patient n°3), rituximab (patient n°5), mycophénolate mofétil (patient n°6), oméprazole (patient n°7). Enfin, un cas (patient n°4) présentait 3 autres médicaments suspects : amoxicilline, acide acétylsalicylique, roxithromycine. Pour ces 5 derniers cas, la chronologie est aussi compatible avec les autres médicaments. Le rôle de ces médicaments dans l'apparition de l'AH ne peut donc pas être exclu.

### 2.3.3.3. Caractéristiques biologiques et bilan d'hémolyse

Le détail des caractéristiques biologiques et du bilan d'hémolyse est disponible dans l'annexe 13.

#### Diminution de l'hémoglobine

Le nadir moyen d'hémoglobine était de 8.5 g/dl (6,0 – 10,4 g/dl).

#### Bilan d'hémolyse

Tableau 19: Valeurs d'haptoglobine pour les AHIM post IgIV

HAPTOGLOBINE	Nombre de patients	Pourcentage
Indétectable	10	62.5
Effondrée (< 0.10 G/l)	3	19
Diminuée (entre 0.10 et 0.5 G/l)	1	6
Non renseignée	2	12.5

Tableau 20: Valeurs des LDH sériques pour les AHIM post IgIV

LDH	Nombre de patients	Pourcentage
Augmentées (> 400 UI/l)	8	50
Normales	2	12.5
Non renseignées	6	37.5

Tableau 21: Caractère régénératif de l'anémie pour les AHIM post IgIV

ANEMIE	Nombre de patients	Pourcentage
Régénérative	9	56
Non régénérative	0	0
Non renseigné	7	44

Tableau 22: Valeurs de la bilirubine pour les AHIM post IgIV

BILIRUBINE	Nombre De patients	Pourcentage
Augmentée	7	44
Normale	1	6
Non renseignée	8	50

Tableau 23: Résultat du test direct à l'antiglobuline pour les cas d'AHIM post IgIV

TAD	Nombre de patients	Pourcentage
Positif	7	44
Négatif	0	0
Non renseigné	7	44
Test non fait	2	12

Pour un cas (n°11), il a été précisé que des anticorps anti-A avaient été retrouvés dans le sérum du patient. Pour deux autres cas (patient n°10 et n°12), le test de Coombs a été refait 10 jours après la mise en évidence biologique de l'anémie hémolytique, et il s'est négativé pour ces deux patients.

La fonction rénale n'a été renseignée pour aucun de ces 16 cas.

### 2.3.3.4. Prise en charge et évolution

#### Critères de gravité des cas

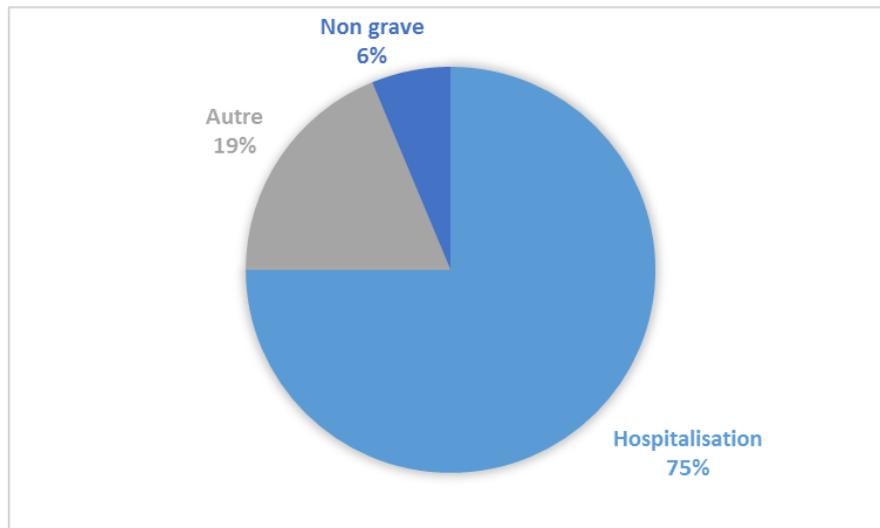


Figure 10: Critère de gravité des AHIM post IgIV

#### Transfusion

Pour 75% des cas, il n'était pas mentionné si ceux-ci ont eu besoin d'une transfusion.

Tableau 24: Nombre de patients ayant reçu une transfusion

	Nombre total (% de patients)
Transfusion reçue	2 (12,5%)
Transfusion non reçue	2 (12,5%)
Paramètre non renseigné	12 (75%)

#### Corticothérapie

Pour 50% des patients, il n'était pas renseigné si une corticothérapie avait été reçue ou non. 31% des patients recevaient déjà une corticothérapie pour le traitement de leurs maladies sous-jacentes (maladie de Kawasaki (N=3), maladie de Still (N=1) ou en prévention du rejet de greffe (N=1). Pour seulement une patiente (n°10), il a été mentionné qu'elle avait reçu une corticothérapie pour corriger l'AH (Annexe 14).

Tableau 25: Nombre de patients ayant reçu une corticothérapie

	Nombre total (% de patients)
Corticothérapie reçue pour corriger l'AHIM	1 (6%)
Corticothérapie reçue pour une autre raison	5 (31%)
Corticothérapie non reçue	2 (12,5%)
Paramètre non renseigné	8 (50%)

### Évolution

À l'exception d'un cas pour lequel l'évolution n'était pas renseignée, l'arrêt des administrations d'immunoglobuline a entraîné une amélioration ou une guérison complète de l'anémie (figure 11).

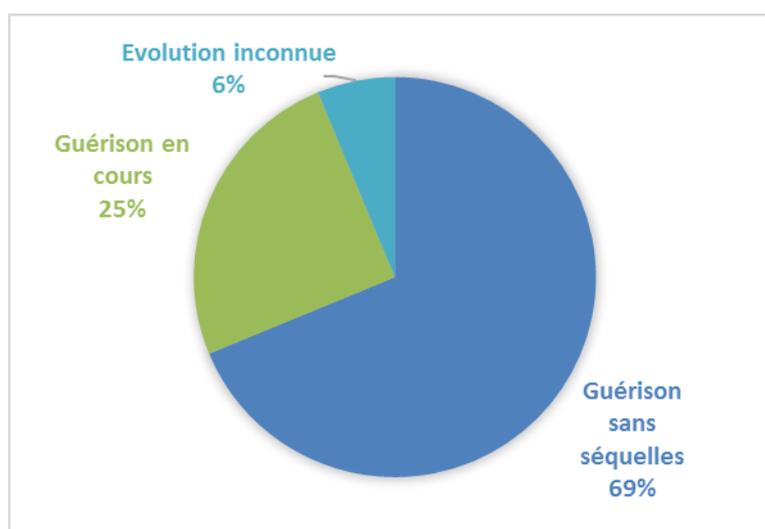


Figure 11: Évolution des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV

Pour 3 cas, les administrations d'Ig IV ont été poursuivies malgré un épisode d'AHIM. Pour deux d'entre eux, l'Ig administrée a été modifiée : pour le patient n°5, le Privigen® a été remplacé par le Gammagard® et pour le patient n°6, le Privigen® a été remplacé par l'Octagam®. Le patient n°16 a continué à recevoir des administrations de Privigen®. Un des lots administrés lors de la cure provoquant l'épisode d'AH fut réintroduit lors d'une administration. Les administrations d'après ont été réalisées avec d'autres lots. Aucun de ces 3 patients n'a fait de récurrence d'AHIM (annexe 14).

## 2.4. Discussion

### 2.4.1. Difficultés du diagnostic des AHIM

La principale difficulté du diagnostic des AHIM est liée à la similitude des symptômes cliniques avec ceux développés lors d'AH auto-immunes vraies qui sont plus fréquentes [9]. C'est pourquoi notre analyse a porté sur les AHIA pour lesquelles l'attribution à une cause médicamenteuse est plus aisée sur la base d'une relation chronologique plus étroite entre l'administration du médicament et le caractère aiguë de la survenue de l'hémolyse. Même dans ces cas, les symptômes peuvent aussi être confondus avec une maladie sous-jacente. Par exemple pour les cas d'AH suivant la prise d'un antipaludéen telle que la quinine, il est parfois difficile de différencier un accès palustre d'une AH, car les mêmes symptômes sont décrits [35]. Seule la recherche du *Plasmodium*, ou la mise en évidence d'anticorps anti-médicament permettent d'orienter le diagnostic.

Le test à l'antiglobuline n'a pas été utilisé comme un élément d'inclusion des patients. En effet, les informations présentes dans les dossiers sur la réalisation et les résultats de ce test étaient très hétérogènes. Quand aucune information sur un éventuel test à l'antiglobuline n'était mentionnée dans le cas, cela pouvait indiquer deux possibilités : soit le test n'avait pas été réalisé pour ce patient, soit, le CRPV à qui le cas avait été rapporté n'avait pas reçu cette information. De plus, ce test a une sensibilité variable selon les réactifs et les techniques utilisés [36]. Il convient parfois de le répéter pour confirmer le résultat. De même, il peut exister des faux positifs : certaines personnes ne présentant pas de symptômes cliniques apparents d'une AH peuvent avoir un TAD positif [37].

Un test à l'antiglobuline négatif ne peut pas exclure une étiologie médicamenteuse [38]. L'utilisation d'antiglobulines anti IgA n'est pas de pratique courante dans la réalisation de ces tests, alors même que certaines observations d'AHIA ont validé la cause médicamenteuse par la positivité des tests utilisant cette antiglobuline [14,15]. Ainsi, si le test est négatif mais que l'imputabilité intrinsèque est très évocatrice, il est justifié de réaliser un test en utilisant une antiglobuline anti Ig-A. Dans nos cas, il n'était pas précisé si une recherche d'anticorps de type IgA avait été réalisée.

Dans l'échantillon de nos cas sélectionnés, la recherche d'anticorps anti-médicaments n'a été renseignée que pour 12 cas. Pour 9 cas, ce test a permis la mise en évidence d'anticorps anti-médicaments. Comme l'explique Garratty *et al* dans leur récente publication, cette cytopénie

étant méconnue par les cliniciens, peu d'entre eux pensent à s'orienter vers ce diagnostic et donc vers ce test [3]. Il se peut donc simplement que ces tests n'aient pas été rapportés aux CRPV car, ils n'avaient pas été réalisés. Ainsi, dans la littérature, on retrouve beaucoup de cas où un médicament est incriminé, car les symptômes correspondent, et l'anémie régresse à l'arrêt du médicament, mais où la confirmation sérologique n'a pas été démontrée [3].

La recherche d'anticorps anti-médicaments est une pratique de moins en moins répandue. En effet, les techniques pour mettre en évidence ces anticorps sont très spécifiques et varient selon le mécanisme mis en jeu. Il y a encore quelques années, la recherche d'anticorps anti-médicaments se faisait à l'Établissement Français du Sang (EFS) à Lyon. Cependant, à cause du nombre de cas trop peu important, cette pratique a été suspendue à Lyon, ainsi qu'à Marseille. L'EFS à Saint Antoine (Paris) semble être un des seuls centres en France à continuer cette pratique. Il est donc difficile pour les CRPV périphériques d'orienter vers ce test qui reste mal connu.

#### **2.4.2. Délai de survenue**

Le délai de survenue habituel d'une AHIA a été défini lors d'une réunion de consensus en 1988 portant sur l'analyse de l'imputabilité des médicaments à l'origine de ce type d'effet indésirable. Selon les auteurs, il n'était pas possible de retenir une cause médicamenteuse si l'AHIA survenait moins de 15 jours après le début d'un traitement, pour une première exposition [12]. Dans notre étude, on a observé un délai de survenue de 13 jours en moyenne, mais très variable selon les cas. Pour 20 cas, le délai de survenue était compris entre 2 et 15 jours. Si nous avions respecté les éléments de chronologie indiqués par cette réunion de consensus, ces 20 cas n'auraient pas été inclus dans l'analyse, alors que pour 4 d'entre eux, des anticorps anti-médicaments ont été identifiés. Nous avons donc considéré que les propositions de la réunion de consensus étaient trop restrictives, et n'avons pas pris en compte ce critère pour sélectionner, ni pour classer les cas.

De même, il avait été mentionné dans cette même conférence que le délai de survenue après une réexposition au médicament devait être de moins de 24 heures, un délai plus important éliminant de principe la responsabilité du médicament. Or notre patiente n°5 avait déjà reçu de la rifampicine lors d'une précédente cure, et avait déjà présenté des signes cliniques d'une anémie. Lors d'une nouvelle exposition, l'AHIA n'est apparue qu'après 21 jours de cure. Dans la littérature, plusieurs cas mentionnant des circonstances similaires ont été retrouvés [41]. Par exemple, une patiente traitée pour une infection pulmonaire chronique par la rifampicine a

développé une AH plus d'un mois après le début de sa cure alors qu'elle avait déjà reçu plusieurs cures de rifampicine auparavant [41].

Comme il a déjà été suggéré dans plusieurs études [13, 14], notre travail propose que les critères diagnostics utilisant ces délais d'apparition qui avaient été décrits en 1988, soient réévalués au cours d'études prospectives utilisant des tests immuno-allergiques.

### **2.4.3. Prise en charge thérapeutique et évolution des AHIM**

La prise en charge thérapeutique des AHIM repose en premier lieu sur l'arrêt des médicaments suspectés, ce qui fut le cas dans toutes nos observations. Lorsque le diagnostic est incertain et que l'étiologie médicamenteuse n'est pas confirmée, la mise en place d'une corticothérapie est discutée. L'intérêt des corticoïdes pour la prise en charge des AHIA est cependant très discuté, car les données concernant l'efficacité sont limitées et confondues avec l'effet de l'arrêt du médicament [13]. Dans notre étude, 20 patients ont reçu une prescription de corticoïdes à la phase initiale de l'AHIA. Cependant, comme les données de suivi à long terme n'étaient pas décrites dans les dossiers de pharmacovigilance, il n'a pas été possible de savoir combien de temps la corticothérapie était maintenue. Quand l'anémie met en jeu le pronostic vital, une transfusion de culots globulaires se justifie, ce qui a concerné 33 patients dans notre étude. Étant donné que l'effet bénéfique de la transfusion pour des AH n'est que transitoire, ce nombre peut paraître élevé. Mais ceci peut s'expliquer par le caractère urgent de la prise en charge et par le fait que la transfusion est souvent réalisée avant le retour de tous les tests biologiques d'orientation étiologique.

Quand les évènements sont rapportés aux CRPV, le patient était la plupart du temps encore hospitalisé. C'est pour cela que pour presque 30% des cas (tableau 21), l'évolution rapportée est « guérison en cours » et non « rétabli ». Il aurait été intéressant d'obtenir des informations complémentaires concernant l'évolution à long terme de nos cas. Il faut aussi noter que la régression de l'anémie dans le mois suivant l'épisode aigu faisait partie des critères de classification de nos cas. Le nombre de cas pour lesquels l'évolution n'est pas connue est donc limité dans notre échantillon. Il peut s'agir ici d'un biais de sélection : un nombre important de cas n'ont pas été inclus dans l'analyse, car l'évolution n'était pas connue. Ces cas étaient regroupés dans le groupe des AHIM inclassables.

Concernant l'évolution des anticorps anti-médicaments, il est difficile d'estimer exactement combien de temps ils restent présents dans le sérum. Une étude de suivi à long terme de

patients ayant déclaré une AH suite à un traitement par la nomifensine a montré que des anticorps anti-médicaments étaient encore identifiables dans le sérum des patients jusqu'à 6 ans après l'épisode aigu d'AH pour 19 patients sur 21. Malgré la présence des anticorps, ces patients n'ont gardé aucune séquelle de leur épisode aigu d'AH [42]. En cas d'AHIA, la ré-administration du médicament incriminé doit donc être formellement proscrite en raison de la possible persistance prolongée des anticorps dans le sérum du patient. L'évolution du test à l'antiglobuline après la résolution de l'anémie n'a été mentionnée que pour 6 cas dans notre étude. Cette information permet pourtant de confirmer l'origine médicamenteuse de l'AHIA. C'est aussi l'absence courante de cette information dans les cas étudiés qui nous a amené à nous concentrer sur l'étude des AHIA.

#### **2.4.4. Médicaments incriminés**

##### **2.4.4.1. AHIM dues aux anti-infectieux**

Nos résultats sont en accord avec les différentes séries de la littérature, la majeure partie des médicaments incriminés dans notre étude étant des anti-infectieux, dont plus de la moitié sont des antibiotiques [1, 3, 6, 21, 23, 34]. Parmi-eux, les plus fréquemment mis en cause sont les pénicillines ainsi que céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, comme fréquemment rapporté dans la littérature [1, 3, 6, 10, 34]. Dans notre série la spécialité Tazocilline®, associant la pipéracilline et le tazobactam, a été suspectée dans 5 cas. Il s'agissait du médicament le plus souvent incriminé parmi nos cas. Il a été montré plusieurs fois que le nombre d'AHIA dues à la pipéracilline était en augmentation ces dernières années [1, 6]. Il n'est donc pas étonnant de retrouver autant de cas avec cette molécule.

Un des médicaments les plus incriminés dans les séries de Garratty *et al*, est le cefotétan [6]. Ce médicament n'étant plus utilisé en France depuis 2005, ceci explique pourquoi nous n'en retrouvons pas dans nos cas. L'étude réalisée par Garbe *et al* en Allemagne en 2011 n'avait pas non plus identifié de cas impliquant le cefotétan [34]. Cet antibiotique est largement utilisé en Amérique du Nord, mais plus en Europe. Par contre, en Europe, une des céphalosporines les plus couramment utilisées est la ceftriaxone. Trois cas incriminant ce médicament ont été rapportés dont 2 pour lesquels des anticorps anti-médicaments ont été identifiés. Ceci démontre une fois de plus le réel risque d'AHIA induite par la ceftriaxone [7, 8, 10]. Il serait intéressant d'étudier s'il existe des facteurs de prédisposition au développement d'AHIA avec ce médicament bien connu.

Parmi les 4 médicaments non incriminés au préalable pour lesquels des anticorps anti-médicaments ont été identifiés, deux étaient des antibiotiques. À notre connaissance, aucun cas d’AHIA suivant la prise de pristinamycine ou la prise de moxifloxacine n’avait été rapporté avant. La découverte d’anticorps anti-moxifloxacine n’est pas très étonnante, car plusieurs cas d’AHIA suivant la prise d’autres fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine et la levofloxacine ont été publiés [6, 43, 44].

Trois cas impliquant la rifampicine sont inclus dans cet échantillon, et pour chacun d’eux, des anticorps anti-médicaments ont été identifiés. Les premiers cas d’AHIA suivant la prise de rifampicine ont été décrits dans les années 1970, et de nombreux cas similaires ont été retrouvés depuis dans la littérature [41, 45]. L’augmentation du nombre de cas retrouvés dans la littérature est peut être reliée à l’augmentation d’utilisation de cet antibiotique. En effet, il est principalement utilisé en tant qu’antituberculeux, mais de plus en plus d’infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont maintenant traitées par la rifampicine [46]. Même si les doses utilisées dans ces infections sont plus faibles que celles utilisées dans la tuberculose, plusieurs patients ont déclaré des AHIA même en recevant de faibles doses de rifampicine [41]. Ainsi, la dose ne semble pas avoir un impact sur la survenue ou non d’une AHIA. L’insuffisance rénale aiguë et la thrombocytopénie sont aussi des effets indésirables connus et relativement fréquents de la rifampicine [47]. Il n’est donc pas rare de retrouver l’association de ces effets indésirables chez des patients traités avec de la rifampicine. En général, l’évolution est favorable, ce qui est conforme à nos résultats.

Concernant les antifongiques, à notre connaissance, aucun cas impliquant la micafungine n’a été décrit au préalable. Chez le patient n°51 des AHIA possibles, deux médicaments avaient été suspectés : la micafungine et la Tazocilline®. D’un point de vue chronologique, il n’est pas possible d’incriminer un des deux médicaments plus que l’autre. Cependant, comme la Tazocilline® est, elle, bien connue pour provoquer des AHIA, le rôle de la micafungine est questionnable. Il s’agit de plus du seul cas impliquant un antifongique dans notre échantillon. Plusieurs autres antifongiques ont cependant été incriminés dans la littérature tels que le kétoconazole et le fluconazole [6, 48, 49].

#### **2.4.4.2. AHIM post vaccination**

Dans notre échantillon, nous avons observé 7 cas d’AHIA probables suivant l’administration d’un ou plusieurs vaccins. Le délai de survenue de l’AH était de 10 jours à deux mois avec une majorité de cas se situant autour de 15 jours. Dans la littérature, le délai de survenue

décrit est généralement de une à deux semaines après la vaccination, délai cohérent avec nos cas [50, 51]. Dans notre série, seul le délai de survenue de l'AH après une 3<sup>ème</sup> injection de Gardasil® était plus long (2 mois). Dans une cohorte de 55 enfants ayant présenté une AH après un vaccin, 90% d'entre eux développaient cette AH dans les deux semaines suivants l'administration du vaccin [50]. Les deux vaccins les plus souvent incriminés dans cette étude étaient le vaccin contre le DTP et celui contre le virus de l'hépatite B. L'explication la plus probable du mécanisme de ces AH est que les anticorps produits par la stimulation antigénique du vaccin pourraient induire une réaction croisée avec les antigènes à la surface des hématies. Les antigènes des vaccins pourraient aussi se lier à la cellule des hématies et déclencher l'activation du complément [52].

Il est difficile d'évaluer le rôle d'un vaccin dans l'apparition d'une AH, et plus généralement dans l'apparition de tout événement indésirable. En effet, lors d'une vaccination, tout le système immunitaire est sollicité et les réactions immunes engendrées sont souvent très complexes. De plus, il est très courant que plusieurs vaccins soient administrés en même temps.

#### **2.4.4.3. AHIM dues aux antinéoplasiques**

La mise en évidence d'AHIA dues aux antinéoplasiques est difficile car les patients concernés ont souvent des maladies sous-jacentes importantes, nécessitant une prise en charge complexe. Cependant, le caractère brutal, le développement de certains signes cliniques spécifiques et la réalisation de bilans cliniques et biologiques poussés ont permis d'identifier des AHIA malgré d'autres troubles adjacents.

Parmi nos cas, sept antinéoplasiques différents ont été incriminés dans l'apparition d'une AHIA. Parmi ceux-ci, il semblerait que deux médicaments, le cétuximab et le paclitaxel, ne soient pas encore connus pour entraîner d'éventuelles AHIA. Bien que l'on n'ait pas pu mettre en évidence d'anticorps anti-médicaments pour ces 2 molécules, leur rôle ne peut pas être exclu. D'autant plus que, pour un de nos cas, le cétuximab était le seul médicament suspecté.

Le seul de nos cas pour lequel une recherche d'anticorps anti-médicaments a été positive concernait l'oxaliplatine. Le premier cas d'AH suivant l'administration d'oxaliplatine a été publié en 1999 [53]. Plusieurs autres cas ont été publiés dont la caractéristique principale est la survenue de l'AH après plusieurs cures d'oxaliplatine. Chen et al ont rapporté des AH

apparues après 9 à 45 cures [54]. L'apparition brutale de ces AH, associées à des symptômes cliniques tels que fièvres, céphalées et douleurs lombaires orientent clairement vers un mécanisme immuno-allergique. Toutefois, il semble difficile d'identifier la nature du mécanisme mis en jeu, haptène ou immun-complexe, avec des résultats variables selon les publications. Il a même été rapporté un cas pour lequel le patient présentait les deux types d'anticorps [55]. De plus, il a été montré que l'oxaliplatine pouvait induire une adsorption non immunologique des protéines ce qui complique le diagnostic. D'autres AH ont été décrites secondairement à l'administration de cisplatine et de carboplatine, appartenant tout comme l'oxaliplatine à la classe des cytotoxiques dérivés du platine [55].

Il faut aussi noter que, pour les cas impliquant des antinéoplasiques, l'anémie n'est pas forcément régénérative. On a, par exemple, vu pour le cas où des anticorps anti-oxaliplatine ont été identifiés (patient n°9), que le taux de réticulocytes était même diminué. Ceci s'explique par l'action des antinéoplasiques contre la production de cellules sanguines. L'aplasie médullaire est une conséquence directe du traitement.

#### **2.4.4.4. AHIM dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Parmi les médicaments incriminés dans nos cas, quatre AINS ont été identifiés dont 3 AINS arylcarboxyliques: le kétoprofène, le naproxène, l'ibuprofène et un dérivé oxicam: le piroxicam. Aucun anticorps anti-médicaments n'a pu être identifié chez les patients concernés, mais pour les 3 premiers, la présentation clinique était évocatrice avec un début brutal de l'AH. De plus, le naproxène et l'ibuprofène étaient pour chacun des cas le seul médicament suspect. Ceci est moins clair pour le kétoprofène où 2 autres médicaments ont été débutés et arrêtés en même temps.

Les AINS sont bien connus pour engendrer des AHIM [6]. Des anticorps anti-médicaments ont été plusieurs fois retrouvés pour les 3 AINS arylcarboxyliques que nous avons retenus dans notre série [6, 56, 57]. Aucun cas impliquant le piroxicam n'a été retrouvé dans la littérature. Par contre, des cas ont été rapportés avec des inhibiteurs de la cyclo oxygénase 2 (COX-2) dont un cas récent d'AHIM après un traitement par etoricoxib [58].

#### **2.4.4.5. AHIM dues aux anti-paludéens**

Les AH suivant la prise d'un antipaludéen sont bien connues et ont aussi été décrites sous le nom de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ces épisodes sont souvent liés à la prise irrégulière d'une prophylaxie par la quinine, ou à des traitements itératifs et incomplets. Les mêmes

symptômes cliniques que toute autre AHIA ont été décrits tels qu'une fièvre avec ictère, frissons et choc pouvant rapidement évoluer vers une insuffisance rénale grave. Cette hémolyse est aussi liée à un mécanisme immuno-allergique. Il est parfois difficile de différencier les cas d'accès perniciox à *P. Falciparum*, et les AHIA, car les symptômes cliniques sont très proches [35, 59].

#### **2.4.4.6. Autres Médicaments**

Deux autres médicaments ont été incriminés dans la survenue d'AHIA avérées parmi nos cas: le propofol et le dabigatran. Pour ces deux médicaments, aucun anticorps anti-médicament n'avait été identifié précédemment à notre connaissance.

Commercialisé sous le nom de Pradaxa® seulement depuis 2008, le dabigatran est un médicament utilisé dans le traitement et dans la prévention d'accidents thromboemboliques. Cette récente mise sur le marché peut être une des raisons expliquant qu'aucun autre cas d'AHIA n'ait été déclaré avec ce médicament. Le Pradaxa® fait partie des médicaments actuellement surveillés de près par les agences françaises et européennes de sécurité du médicament, pour leur risque hémorragique inhérent à leur mécanisme d'action [60].

Le cas identifié mettant en cause le propofol est intéressant, car, un test à l'antiglobuline indirect en présence de tous les médicaments suspects a été réalisé : Augmentin®, midazolam, amiodarone et propofol. Le résultat ne s'est positif qu'avec le propofol. Bien qu'à première vue, on aurait eu tendance à incriminer davantage l'amoxicilline car elle est mieux connue pour provoquer des AHIA, le propofol apparaît ici comme le médicament le plus suspect.

Concernant les antihypertenseurs, il ne semble pas y avoir une classe pharmaco-thérapeutique plus à risque qu'une autre quant à la probabilité de développer une AHIM. En effet, dans notre échantillon, comme dans la littérature, on a retrouvé des diurétiques, un inhibiteur de la rénine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [6, 34].

#### **2.4.5. AHIM post Ig IV et comparaison avec les autres AHIA**

Les traitements par Ig intraveineuses nécessitent des doses élevées qui sont le plus souvent bien tolérées. Cependant, plusieurs observations ont montré des atteintes hématologiques, avec notamment des anémies hémolytiques. Le mécanisme physiopathologique mis en jeu dans ces anémies secondaires à l'administration d'Ig humaine est différent des autres médicaments. Ces anémies sont induites par la transfusion passive d'allohémagglutinines anti-

A et anti-B ou de dimères de haut poids moléculaire contenus dans les immunoglobulines intraveineuses. Il a été montré que ces anémies étaient plus susceptibles d'apparaître chez des patients appartenant aux groupes sanguins A, B ou AB [24, 25, 61]. Dans nos 16 cas d'AHIM suivant l'administration d'Ig IV, le groupe sanguin du patient n'était renseigné que dans 6 cas et tous correspondaient à ces caractéristiques. Il aurait été intéressant que cette information soit incluse dans les autres cas d'AHIM post Ig IV. On pourrait donc conseiller aux CRPV de demander cette information systématiquement lorsqu'un cas d'anémie hémolytique est rapporté suite à l'administration d'une Ig humaine.

L'âge moyen de survenue était plus jeune pour les cas d'AHIM post IgIV (respectivement 35 ans pour les AHIM post Ig IV et 67 ans pour les AHIA). Ceci peut être expliqué par l'une des indications majeures de la Tégéline® dans nos cas : la maladie de Kawasaki, maladie se développant chez des enfants jeunes. En effet, parmi nos 16 cas d'AHIM post Ig IV, 6 enfants étaient concernés.

Concernant le délai de survenue, celui-ci était plus court pour les AHIM post Ig IV que pour les AHIM induites par d'autres médicaments (respectivement 4 jours versus 13 jours en moyenne). Le délai de survenue d'AHIM post Ig IV dans notre échantillon est comparable aux données de la littérature, voisin de 4 jours [24, 25, 61].

Dans notre échantillon de 16 patients, les cures d'Ig IV ont continué chez 3 patients. Pour deux d'entre eux, le princeps a été changé, mais le 3<sup>ème</sup> a continué les cures de Privigen®. Aucune récurrence de l'anémie n'a été identifiée parmi ces cas. Il est en effet décrit dans la littérature que si un bon suivi du patient est réalisé, on peut considérer la ré-administration du même princeps [61]. Une patiente de 23 ans, traitée par des Ig IV (Tégéline®) à une dose de 2g/kg pour une polymyosite a suivi 6 cures. À chaque cure, elle a présenté une chute de l'hémoglobine de 2.5 points en moyenne avec début à J3, et un maximum à J5. L'AH n'a été sévère qu'après la première cure, les AH étaient ensuite relativement modérées. Cette patiente recevait en parallèle une corticothérapie [61]. Il ne semble donc pas formellement exclu de ré-administrer une Ig IV même après un accident hémolytique s'il y a une claire amélioration des symptômes cliniques préexistants, et si cette ré-administration est surveillée de près. Ceci peut s'expliquer par la quantité variable d'allohémagglutinines que contient chaque lot [25]. Il peut être cependant prudent de maintenir une corticothérapie.

Concernant l'évolution des cas, aucun patient n'a présenté de séquelle à la suite d'une AHIM post IgIV, il n'y a pas non plus eu de décès dans ce groupe contrairement au groupe des cas

compatibles à une AHIA. On peut ainsi penser que les AHIM sont des évènements indésirables moins graves lorsqu'elles apparaissent après l'administration d'Ig IV par rapport à celles apparaissant après un autre traitement. Ceci peut aussi être expliqué par le fait que les patients recevant une Ig IV sont déjà hospitalisés. Le diagnostic de l'AHIM ainsi que leurs prises en charge sont plus rapides.

#### **2.4.6. Impact des AHIM en pharmacovigilance**

Les AHIM sont des évènements indésirables rares. Il est donc difficile de les identifier lors des phases de développement clinique, car trop peu de patients sont exposés. La pharmacovigilance a donc toute sa place pour évaluer ce risque en post-marketing, en analysant un plus grand nombre de patients exposés au médicament.

Il s'agit d'évènements indésirables graves, la plupart du temps à cause de la nécessité d'hospitaliser les patients affectés, ou par la mise en jeu du pronostic vital. Plusieurs cas de décès relié à une AHIM ont été retrouvés dans nos cas, et dans la littérature [7, 8, 9]. Il est donc important de continuer à déclarer et à investiguer les cas d'AHIM.

Il est rare qu'un médicament soit retiré du marché suite à cet effet secondaire, mais quelques cas ont été retrouvés. La nomifensine a été utilisée pendant plusieurs années en tant qu'antidépresseur. En 1984, un cluster de 6 cas d'hémolyses intravasculaires après un traitement par nomifensine fut déclaré au centre régional de transfusion du nord-est de l'Angleterre sur une période de 18 mois [62]. Suite à l'accumulation de cas similaires et à l'augmentation de l'incidence à 0,006%, le laboratoire prit la décision de retirer la nomifensine du marché en 1986 [62-65]. De même, le cianidanol, utilisé en tant que protecteur du foie, a été retiré du marché en 1985, en raison d'une augmentation du risque d'AHIM [66].

Sans aller jusqu'au retrait, d'autres mesures peuvent être prises afin de mettre en garde sur certains risques. On a vu que pour les immunoglobulines, et plus particulièrement la Tégéline®, la détection d'un risque accru de développer une AHIM chez certains patients avait fait l'objet d'un communiqué adressé aux hôpitaux. Celui-ci avait été rédigé par le laboratoire CSL Behring, fabricant de cette immunoglobuline, en collaboration avec les autorités de santé canadiennes pour avertir sur le risque d'AH suivant l'administration d'Ig IV, en précisant que la vigilance devait être accrue pour les patients de groupes sanguins autres que O [67].

Afin d'identifier au mieux l'étiologie et le mécanisme d'action des AHIM, on pourrait conseiller aux CRPV d'orienter le clinicien déclarant vers une demande de recherche d'anticorps anti-médicament. Comme ce test doit être fait assez rapidement afin d'identifier des anticorps, il faut cependant que le cas soit déclaré rapidement. Actuellement, la difficulté repose sur le fait que seulement un nombre limité de centres sont habilités à faire cette recherche en routine.

Dans le but d'élargir les données sur cet événement indésirable rare, il serait intéressant d'analyser les données recueillies par l'EFS, et plus largement par les laboratoires d'analyse médicale travaillant dans ce domaine au niveau national. En effet, la moitié des 10 cas d'AHIM analysés dans la thèse de médecine ayant motivé notre projet avaient été obtenus par le Laboratoire d'Analyses Médicales de l'EFS, mais n'étaient pas enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance [14]. Les méthodes utilisées pour mettre en évidence des anticorps anti-médicaments ne sont que très peu décrites dans les rapports individuels de pharmacovigilance. Obtenir ces données permettrait d'approfondir les connaissances sur les différents mécanismes d'action d'hémolyses immunologiques induites par les médicaments.

Il serait aussi intéressant d'analyser si d'éventuelles interactions médicamenteuses amplifieraient le phénomène hémolytique. Il n'y a, à ce jour, que très peu d'informations dans la littérature concernant d'éventuelles interactions médicamenteuses qui pourraient favoriser l'apparition d'AH. Quand plusieurs médicaments sont suspectés, il est toujours difficile de savoir lequel est réellement en cause. De plus, comme on l'a vu chez le patient n°8, plusieurs médicaments peuvent être en cause dans l'AHIA. Cependant, comme on a pu le voir dans nos cas, beaucoup de patients sont poly-médicamentés et il est donc difficile d'analyser toutes les interactions en détails.

Enfin, les limites principales de notre étude sont basées sur le caractère rétrospectif entraînant le manque d'informations sur certains critères, notamment sur le suivi à long terme. Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer plusieurs paramètres tels que l'évolution clinique et biologique à long terme, et l'intérêt d'une corticothérapie dans les cas sévères. Cependant, leur réalisation est délicate du fait de la rareté des AHIM.

## CONCLUSIONS

Les anémies hémolytiques immunologiques d'origine médicamenteuse (AHIM) sont des évènements indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il est important de les diagnostiquer au plus vite, afin d'identifier et d'arrêter le médicament en cause. À ce jour, environ 130 médicaments ont été mis en cause dans la survenue d'AHIM. La classe pharmaco-thérapeutique la plus souvent mise en cause est celle des antibiotiques. Certains antinéoplasiques, les dérivés de la quinine et les AINS sont aussi souvent incriminés.

Dans la mesure où de nouveaux médicaments sont régulièrement commercialisés, il nous a semblé important d'établir un état des lieux actualisé des médicaments pouvant conduire une anémie hémolytique immunologique en France. Cette thèse présente les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des notifications spontanées d'affections hémolytiques enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'objectif principal de ce travail consistait à identifier les médicaments actuellement en cause et de détecter ceux nouvellement suspectés. De plus, les caractéristiques cliniques et biologiques ainsi que la prise en charge des AHIM ont été décrites.

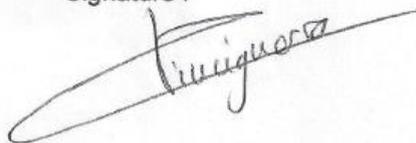
Parmi les 657 cas d'affections hémolytiques enregistrés dans la base de données française de pharmacovigilance entre 2005 et 2013, 70 cas compatibles avec une AHIM ont été inclus dans l'analyse. Soixante-six spécialités différentes ont été suspectées à l'origine d'anémies hémolytiques immuno-allergiques (AHIA) durant cette période. Plus de la moitié des cas identifiés impliquaient un anti-infectieux, et dans 37% des cas, au moins un antibiotique était suspecté. Les autres classes pharmaco-thérapeutiques majoritairement incriminées étaient les antinéoplasiques dont plusieurs cas avec l'oxaliplatine et le cétuximab, les antihypertenseurs, et les AINS. Parmi les 7 médicaments pour lesquels un anticorps anti-médicament a été identifié, 4 n'avaient jamais été incriminés antérieurement: la pristinamycine, la moxifloxacine, le propofol et le dabigatran. De plus, 16 cas d'AHIM consécutifs à l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine ont été identifiés. Pour ceux-ci, l'hémolyse semble être liée à la transfusion passive d'allohémagglutinines anti-A et anti-B et non à la fixation d'anticorps anti-médicaments. Bien que le délai de survenue semble plus court que pour les autres AHIA, les caractéristiques cliniques et biologiques semblent être similaires aux AHIA provoquées par les autres médicaments.

Ces résultats ont permis de montrer que de nombreux médicaments, de classe pharmacothérapeutiques très différentes, peuvent être à l'origine d'AHIM, avec un délai d'apparition qui peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon le mécanisme en jeu et les médicaments concernés. Les mécanismes d'hémolyse sont complexes et variés. Pour un même patient, plusieurs types d'anticorps peuvent être impliqués dans la destruction des hématies. Quand plusieurs médicaments sont incriminés, il est parfois difficile d'identifier lequel est réellement en cause, d'autant que pour un même patient, des anticorps anti-médicaments peuvent être identifiés pour deux médicaments à la fois. De plus, les signes cliniques et biologiques des anémies hémolytiques auto-immunes spontanées ou d'origine médicamenteuse sont très similaires. L'analyse des cas de la BNPV montre aussi que le diagnostic d'AHIM est difficile à porter sur la base des notifications spontanées, l'ensemble du bilan immunohématologique n'étant pas toujours réalisé ou disponible dans les observations. Ainsi, le test à l'antiglobuline et son évolution n'étaient pas toujours renseignés dans les cas alors que cet examen est essentiel pour orienter le diagnostic vers une étiologie médicamenteuse ou non.

Bien que cet effet indésirable soit connu surtout pour les antibiotiques, il ne faut pas sous-estimer la responsabilité d'autres médicaments. Étant donné le caractère rétrospectif de cette étude, il n'a pas été possible de récupérer toutes les informations souhaitées afin d'analyser ces cas. S'agissant d'un effet indésirable rare, une étude prospective serait peu envisageable, mais une étude cas-témoin au niveau national pourrait permettre d'obtenir des résultats plus complets sur les AHIM et sur le rôle des médicaments dans ces anémies hémolytiques.

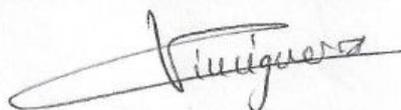
**La Présidente de la thèse,**  
Mme VINCIGUERRA C.

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **17 DEC. 2013**  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;73-79.
2. Petz LD, Garratty G. *Immune haemolytic anemias*. 2<sup>nd</sup>ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2004:261-317.
3. Garratty G. Immune haemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:635-642.
4. Bachy R, Houot Roch. *Partie III : Anémies hémolytiques extra corpusculaires immunologiques*. Hématologie. Paris : Ellipses Edition Marketing ; 2007. L'ECN en fiches. p.133-135.
5. Lefrère F. Chapitre 20 et 21. *Hématologie et transfusion*. 6<sup>ème</sup> édition. Paris : Editions ESTEM ; 2008. P.88-94.
6. Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune haemolytic anemia. *Immunohematology* 2007;23:105-119.
7. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune haemolytic anemia. *Seminars in hematology*. 2005: 137-144.
8. Garratty G, Postoway N, Schwellenbach J, McMahill PC. A fatal case of ceftriaxone (Rocephin)-induced hemolytic anemia associated with intravascular immune hemolysis. *Transfusion*. 1991; 31:176-179.
9. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune haemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne* 2002;23:901-909.
10. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune haemolytic anemia (CME). *Transfusion* 2012;52:602-612.
11. Sokol RJ, Hewitt S. Autoimmune hemolysis: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1987; 21: 252-78.
12. Habibi B, Solal-Celigny P, Benichou C, Castot A, Danan G, Lagier G, et al. Drug-induced haemolytic anemia. Results of consensus conferences. *Thérapie* 1988;43:117-120.
13. Garratty G. Immune haemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24:143-150.
14. Bollote Alix. *Les anémies hémolytiques immunologiques médicamenteuses: étude retrospective de 10 observations*. Thèse d'exercice: Médecine: Lyon 1; 2013.
15. Bardill B, Mengis C, Tschopp M, Willemin WA. Severe IgA-mediated autoimmune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *European Journal of Haematology*. 2003: 70: 60-63.
16. Habibi B. Anémies hémolytiques auto-immunes. Première partie. *Sem Hôp Paris*. 1989 ; 65(23) : 1465-1477.
17. Habibi B. Anémies hémolytiques auto-immunes. Deuxième partie. *Sem Hôp Paris*. 1989 ; 65(24) : 1533-1541.
18. Habibi B. Anémies hémolytiques immunologiques induites par les médicaments. *Sem Hôp Paris*. 1989 ; 65(42) : 2599-2607.
19. Viraraghavan R, Chakrarry AG, Soreth J. Cefotetan-induced haemolytic anaemia: A review of 85 cases. *Adverse drug React Toxicol Rev*. 2002;21: 101-107.
20. *Guide pratique des analyses médicales*, P. Dieusaert. 2005
21. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia : A new paradigm.

- Transfusion. 2007 ; 47(4) : 697-702.
22. Shander A, Javidroozi M, Ashton ME. Drug-induced anemia and other red cell disorders : A guide in the age of polypharmacy. *Current Clinical Pharmacology*. 2011 ; 6 :295-303.
  23. Johnson S. Drug induced immune haemolytic anemia. *Transfusion and Apheresis Science* 2009;40:205-207.
  24. Morgan S, Sorensen P, Vercellotti G, Zantek ND. Haemolysis after treatment with intravenous immunoglobulin due to anti-A. 2011;21:267-270.
  25. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatric rheumatology*. 2012;10:1-4.
  26. Pierce A, Nester T ; for the Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol*. 2011 ; 136 :7-12.
  27. Article R.5121-150 du Code de la Santé publique.
  28. The European commission. Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*. 2012. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF> (consulté le 15 janvier 2014).
  29. European Medicine Agency. 2010 Pharmacovigilance legislation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000492.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jenabled=true) (consulté le 16 janvier 2014).
  30. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0) (consulté le 15 janvier 2014).
  31. International Conference on Harmonization. Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english> (consulté le 16 janvier 2014).
  32. International Conference on Harmonization. Guide d'introduction MedDRA version 16.1. Septembre 2013. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_16\\_1\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_1_english.pdf) (consulté le 16 janvier 2014).
  33. International Conference on Harmonization. Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées ou SMQs (Standardized MedDRA queries) Version 16.1. Septembre 2013. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_16\\_1\\_french.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_16_1_french.pdf) (consulté le 16 janvier 2014).
  34. Garbe E. et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-control surveillance study. *British Journal of Haematology*. 2011. 154: 644-653.
  35. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. *Maladies infectieuses et tropicales*. 20ème édition. Paris: Vivactis Plus Ed; 2006. E PILLY.
  36. Garratty G, Postoway N, Nance SJ, Brunt DJ. Spontaneous agglutination of red cells with a positive direct antiglobulin test in various media. *Transfusion*. 1984 ; 24(3) : 214-7.
  37. Garratty G, Nance SJ. Correlation between in vivo hemolysis and the amount of red cell-bound IgG measured by flow cytometry. *Transfusion*. 1990 ; 30(7) : 617-21.

38. Leger RM, Arndt PA, Garratty G. A negative or very weakly positive DAT should not exclude investigation of drug-induced immune haemolytic anemia. *Transfusion* 2003;43:1640-1641.
39. Arndt P, Garratty G, Isaak E, Bolger M, Lu Q. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Transfusion* 2009;49:711-718.
40. Arndt P, Garratty G, Isaak E, Bolger M, Lu Q. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Transfusion* 2009;49:711-718.
41. Neunert C.E. et al. Intravascular Hemolysis following low dose daily rifampicin. *Pediatric Blood Cancer*. 2008 ; 51 :821-823.
42. Giers G, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Follow-up study of 24 patients with nomifensine-induced haemolytic anaemia. *Transfus Med*. 1991 ; 1(2) :115-119.
43. Tuccori M. et al. Severe thrombocytopenia and haemolytic anaemia associated with ciprofloxacin : a case report with fatal outcome. *Platelets*. 2008 ; 19(5) :384-387.
44. Oh YR., Carr-Lopez SM., Probasco JM., and Crawley PG. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother*. 2003 ; 37 (7-8) : 1010-3.
45. Girling D. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *J Antimicrob Chemother*. 1977 : 3 : 115-132.
46. Zetola N.F., Nuermberger EL et al. Community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* : AN emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005 ; 5 : 275-286.
47. Covic A. et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. *J Indian Med Assoc*. 2004 ; 102(1) :20 : 22-25.
48. Gonzalez CA, Guzman L, Nocetti G. Drug-dependant antibodies with immune hemolytic anemia in AIDS patients. *Immunohematol*. 2003 ; 19 :10-15.
49. Umstead GS, Babiak LM, Tejwani S. Immune hemolytic anemia associated with ketoconazole therapy. *Clin Pharm*. 1987 ; 6 :499-500
50. Naleway AL. et al. Risk of immune haemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine*. 2009. 27:7394-7397.
51. Johnson ST. et al. Transfusion support with RBCs from an Mk homozygote in a case of autoimmune haemolytic anemia following diphtheria-pertussis-tetanus vaccination. *Transfusion complications*. 2002. 42:567-571.
52. Howson CP, editors, and the Committee to review the adverse consequences of pertussis and rubella vaccines, Division of Health promotion and disease Prevention, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC: Institute of Medicine. 1991.
53. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet* 1999;354:1179-1180.
54. Chen VMY, Thrift KM, Morel-Kopp M-C, Jackson D, Ward CM, Flower RL. An immediate haemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion* 2004;44:838-843.
55. Hofheinz RD et al. Two potential mechanisms of oxaliplatin-induced haemolytic anaemia in a single patient. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004. 53: 276-277.
56. Korsager S. Haemolysis complicating ibuprofen treatment. *Br Med J*. 1978 ; 1 :79.
57. Lo TZH, Martin MA. Autoimmune haemolytic anaemia associated with naproxen suppositories. *BMJ*. 1986 ; 292 :1430.
58. Mayer B, Genth R, Dehner R, Salama A. The first example of a patient with etoricoxib-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2013 ; 53(5) :1033-6.
59. Arndt PA, Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with mefloquine.

- Transfusion. 1997 ; 37 : 1220-1.
60. ANSM. Point d'information : les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : des médicaments sous surveillance renforcée. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013> (Consulté le 4 janvier 2014).
  61. Ballot-Brossier C. et al. Poursuite du traitement d'une polymyosite par les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes malgré la survenue d'une anémie hémolytique sévère. *Transf Clin Biol.* 2001;8:94-99.
  62. Martlew VJ. Immune haemolytic anaemia and nomifensine treatment in north west England 1984-85 : report of 6 cases. *J Clin Pathol.* 1986 ; 39(10) : 1147-50.
  63. Morton AR, Yu R, Waldek S, Holmes AM, Mundy K. Withdrawal of nomifensine. *Br Med J.* 1986 ; 293(6544) :452-453.
  64. DrugBank website. Open Data Drug & Drug target Database. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04821> (Consulté le 2 janvier 2014).
  65. Fulton JD, Briggs JD, Dominiczak AF, Junor BJ, Lucie NP. Intravascular haemolysis and acute renal failure induced by nomifensine. *Scottish Medical Journal.* 1986 ; 31(4) :242-243.
  66. United Nations. Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. Eight issue. Part 1 : Regulatory information. Pharmaceuticals (monocomponent product). 2003 :57.
  67. CSL Behring Canada. Health Canada endorsed important safety information on Privigen, immune globulin intravenous (Human). [http://www.cslbehring.ca/docs/602/724/Privigen%20NtoH-Clean\\_2012-05-24.pdf](http://www.cslbehring.ca/docs/602/724/Privigen%20NtoH-Clean_2012-05-24.pdf) (consulté le 12 décembre 2013).

# ANNEXES

## Annexe 1: Termes préférentiels (PT) inclus dans le HLGT et dans la SMQ utilisés pour la sélection des cas

HLGT	SMQ	PT_CODE	Preferred term_NAME
X		10052483	Acanthocytose
X		10073785	Anémie hémolytique auto-immune
X		10060893	Anémie hémolytique héréditaire
X		10018919	Anémie hémolytique par déficit enzymatique
X		10020022	Anémie par déficit en hexokinase
X		10037682	Anémie par déficit en pyruvate kinase
X		10041509	Anémie sphérocytaire
X		10049009	Anémie splénique
X		10049191	Anomalies enzymatiques des globules rouges
X		10018444	Déficit en G6PD
X		10014490	Elliptocytose héréditaire
X		10026827	Hémoglobinurie de Marchiafava Micheli
X		10020578	Hyperbilirubinémie
X		10023138	Ictère néonatal
X		10058117	Ictère oculaire
X		10054920	Ictéro-anémie hémolytique
X		10023126	Jaunisse
X		10062622	Néphropathie pigmentaire
X		10072263	Réaction sérologique à la transfusion retardée
X		10019904	Sphérocytose héréditaire
X		10053589	Stomatocytose
X		10073596	Syndrome du lymphocyte passager
X	X	10060935	Allo-immunisation foeto-maternelle
X	X	10018916	Anémie hémolytique
X	X	10047822	Anémie hémolytique à anticorps chauds
X	X	10010940	Anémie hémolytique à test de Coombs négatif
X	X	10002046	Anémie hémolytique auto-immune
X	X	10009868	Anémie hémolytique avec agglutinines froides
X	X	10010941	Anémie hémolytique avec test de Coombs positif
X	X	10072202	Anémie hémolytique cardiaque
X	X	10056369	Anémie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité sanguine
X	X	10027527	Anémie hémolytique microangiopathique
X	X	10015251	Erythroblastose foetale
X	X	10018901	Hémoglobinémie
X	X	10018906	Hémoglobinurie
X	X	10034042	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
X	X	10018910	Hémolyse
X	X	10015871	Hémolyse extravasculaire
X	X	10022822	Hémolyse intravasculaire
X	X	10050190	Hémolyse néonatale
X	X	10069395	Hémosidérinurie
X	X	10023128	Ictère acholurique
X	X	10000206	Incompatibilité ABO
X	X	10063676	Incompatibilité rhésus
X	X	10023052	Maladie hémolytique auto-immune
X	X	10000205	Maladie hémolytique néonatale liée à une incompatibilité ABO
X	X	10039037	Maladie hémolytique néonatale par incompatibilité rhésus
X	X	10027527	Micro-angiopathie thrombotique
X	X	10067122	Réaction hémolytique à la transfusion
X	X	10066182	Réaction hémolytique à la transfusion retardée
X	X	10066181	Réaction hémolytique aiguë à la transfusion
X	X	10072203	Syndrome de fragmentation des globules rouges
X	X	10053873	Syndrome d'Evans
X	X	10018932	Syndrome hémolytique et urémique
	X	10009854	Agglutinines froides positives

	X	10057108	Anticorps anti-érythrocyte positif
	X	10039036	Anticorps anti-rhésus positif
	X	10049466	Erythroblastose
	X	10019150	Haptoglobine diminuée
	X	10018909	Hémoglobine dans l'urine présente
	X	10059919	Pourcentage de réticulocytes anormal
	X	10059920	Pourcentage de réticulocytes augmenté
	X	10066183	Réaction non hémolytique fébrile à la transfusion
	X	10044359	Réaction post-transfusionnelle
	X	10038788	Réticulocytes anormaux
	X	10038792	Réticulocytes augmentés
	X	10038796	Réticulocytose
	X	10010933	Test de Coombs direct positif
	X	10010938	Test de Coombs indirect positif
	X	10061090	Test de Coombs positif

---

SMQ individuelles

---

**2.38 Affections hémolytiques (SMQ)**

(Version de production avril 2005)

**2.38.1 Définition**

- Une affection hémolytique est définie comme une anémie accompagnée de signes de destruction prématurée des érythrocytes et d'une hyperplasie érythroblastique compensatoire.
- Une anémie hémolytique est caractérisée par :
  - Une augmentation de la numération des réticulocytes
  - Une augmentation de la bilirubine sérique non conjuguée
  - Une diminution (ou absence) des haptoglobines sériques
- Les causes peuvent être groupées de la façon suivante :
  - Anomalies internes des érythrocytes (telles que carences enzymatiques, hémoglobinopathies)
  - Anomalies de la membrane des érythrocytes (telles que sphérocytose héréditaire, hémoglobinurie nocturne paroxystique, acanthocytose)
  - Facteurs extrinsèques (tels que splénomégalie, anticorps dus à l'action des médicaments, hémolyse microangiopathique, infections, toxines)

**2.38.2 Critères d'inclusion/exclusion**

- Champ étroit : les termes indiquant une hémolyse, c'est-à-dire contenant les mots « hémolyse » ou « hémolytique » sont généralement inclus. Les incompatibilités de groupe sanguin ainsi que les signes immunologiques ou les résultats de test indiquant une hémolyse sont également inclus. Les états précédents associés à « nouveau-né » sont inclus.
- Champ large : quelques autres termes de résultats biologiques qui sont potentiellement mais non nécessairement associés à une hémolyse, sont inclus.
- Le PT *Réticulocytose* est défini comme un champ large en raison de sa valeur minimum basée sur les tests de phase I.
- Les symptômes non spécifiques d'anémie, tels que la fatigue, ont généralement été exclus.
- Les autres signes, symptômes et résultats d'exploration qui ne sont pas spécifiques à une anémie hémolytique tels qu'ictère, souffle cardiaque, augmentation du LDHc, anémie SAI et bilirubinémie SAI sont exclus.
- Les divers types d'hémoglobinopathies ont généralement été exclus. Dans de tels cas, une hémolyse est l'une des expressions cliniques due à

l'hémoglobinopathie sous-jacente plutôt que l'influence d'un traitement médicamenteux.

- Les facteurs prédisposants, tels que des anomalies enzymatiques héréditaires des globules rouges ou de la membrane cellulaire sont exclus.
- Les termes d'infection ou d'intoxication ne contenant pas explicitement les mots « hémolyse » ou « hémolytique » sont exclus.

### **2.38.3 Remarques sur la mise en œuvre et/ou l'attente des résultats de recherche**

*Affections hémolytiques (SMQ)* comprend des termes de recherche étroite et large. Les remarques détaillées sont documentées à la section 1.5.2.1.

### **2.38.4 Liste d'ouvrages de référence (en anglais) se rapportant à *Affections hémolytiques (SMQ)***

- Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions and criteria for their use. CIOMS publication, Geneva, 1999

### Annexe 3 : Description clinique des AHIA avérées

N° Patients	Médicaments suspects	Prise antérieure du médicament	Voie	Sexe	Age (années)	Clinique	Début brutal	Délai de survenue (jours)
1	Rifampicine (RIFADINE®)	NR	ORL	F	73	NR	NR	7
2	Pristinamycine (PYOSTACINE®)	NR	ORL	F	66	Asthénie, AEG	+	7
3	Ceftriaxone	NR	IV	F	64	AEG	+	6
4	Propofol (DIPRIVAN®)	NR	IV	M	78	Ictère	+	1
5	Rifampicine (RIFINAH®)	Oui	ORL	F	43	Asthénie, fièvre, douleurs ostéo-musculaire et hypogastrique	+	21
6	Dabigatran (PRADAXA®)	NR	ORL	F	77	NR	NR	60
7	Ceftriaxone (ROCEPHINE®)	NR	IV	F	61	NR	NR	6
8	Rifampicine (RIFADINE®) Moxifloxacine (IZILOX®)	NR	ORL ORL	F	34	Ictère cutanéomuqueux, lombalgie, fièvre	+	16
9	Oxaliplatine (ELOXATINE®)	Oui	IV	M	35	Choc, insuffisance rénale	+	< 1

ORL : voie d'administration orale ; IV : voie d'administration intraveineuse ; AEG : Altération de l'état général ; F : femme ; H : homme ; NR : Non renseigné

### Annexe 4 : Description clinique des AHIA probables

N° Patient	Médicaments suspects	Voie	Sexe	Age	Symptômes cliniques	Début brutal	Délai de survenue (jours)	Tests réalisés pour écarter un autre diagnostic
10	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®)	IV	M	54	NR	+	6	Scanner abdomino-pelvien
11	Sulfamethoxazole/Trimethoprime (BACTRIM®)	ORL	M	74	NR	+	22	Recherche de schizocytes Myélogramme
12	ceftriaxone (ROCEPHINE®) ofloxacin (OFLOCET®)	IV ORL	F	74	AEG, hyperthermie, décompensation respiratoire	+	6 6	Recherche de schizocytes négative
13	Alimémazine (THERALENE®)	ORL	M	80	"Hémolyse intravasculaire"	+	20	Scanner thoraco-abdo-pelvien Bilan immunologique normal
14	Cétuximab (ERBITUX®)	IV	M	77	Frisson, hyperthermie, urines foncées	+	< 1	Hémocultures négatives Scanner
15	Amoxicilline	ORL IV	F	58	NR	+	7	NR
16	Amoxicilline/Acide clavulanique (AUGMENTIN®)	ORL Nasal ORL	F	57	fièvre, nausées, pâleur, cervicalgie, troubles de l'équilibre	+	2	Sérologies virales et bactériennes
17	Aliskiren (RASILEZ®)	ORL	M	54	urines foncées	+	60	Sérologies virales et bactériennes Scanner thoraco-abdomino-pelvien PETscan Bilan rénal et hépatique
18	Spiramycine (ROVAMYCINE®) Cilastatine/Imipénème (TIENAM®)	ORL SC	M	81	Asthénie	+	19 19	NR
19	Benzododecinium/polysorbate 80 (PRORHINEL®) Prednisolone (SOLUPRED®) Vaccin contre la grippe (VAXIGRIP®) Cefuroxime (ZINNAT®)	Nasal ORL SC ORL	F	80	ictère cutanéomuqueux, asthénie, dyspnée stade 3	+	11 11 15 11	Bilan auto-immun Sérologies virales Scanner thoraco-abdomino-pelvien
20	Ketoprofène (BIPROFENID®) Esomeprazole (INEXIUM®) Paracétamol/Tramadol (IXPRIM®)	ORL ORL ORL	M	36	ictère cutanéomuqueux, Asthénie, AEG, vomissements, selles diarrhéiques foncées	+	2 2 2	Bilan auto-immun et immunologique Sérologies virales Pas de déficit en G6PD Scanner thoraco-abdomino-pelvien
21	Oxaliplatine Lévofolinate calcique (ELVORINE®)	IV IV	F	58	douleurs lombaires, vomissements, hémoglobinurie	+	< 1	NR

22	Vaccin contre la grippe (VAXIGRIP®)	SC	F	87	AEG, asthénie, malaise, nausées, vomissements, étourdissement	+	5	Bilan auto-immun Sérologies virales Pas de schizocytes
23	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) Tramadol (CONTRAMAL®)	IV ORL	M	55	Ictère, asthénie, urines foncées, dyspnée	+	1 22	Echographie abdominale
24	Dexchlorpheniramine (POLARAMINE®) Ondansétron (ZOPHREN®) Paclitaxel (TAXOL®) Cimétidine Carboplatine	IV IV IV IV IV	F	71	douleurs lombaires brutales, urines foncées, décoloration cutanée	+	1	Hémoglobinurie paroxystique nocturne éliminée
25	Vaccin contre le papillomavirus (GARDASIL®)	IM	F	17	Asthénie, urines foncées, ictère, fièvre	+	60	Sérologies virales Scanner abdomino-thoracique Echographie abdominale Bilan auto-immun
26	Vaccin contre le virus de l'hépatite A (HAVRIX®) Vaccin antiméningococcique (MENINGITEC®) Vaccin ROR (PRIORIX®) Vaccin contre le virus de la fièvre jaune (STAMARIL®)	SC SC SC SC	F	1	Fièvre, Ictère, frissons, pâleur, vomissements, asthénie	NE	10 10 10 10	Recherche de sphérocytoses héréditaires Electrophorèse de l'hémoglobine Recherche de parvovirus
27	Vaccin contre le virus de la fièvre jaune (STAMARIL®) Vaccin Thyphoïde polysodique	SC IM	M	20	ictère cutanéomuqueux, céphalées, dyspnée	+	18 18	Myélogramme Electrophorèse des protéines sériques Bilan auto-immun Sérologies virales et bactériennes
28	Naproxène (APRANAX®)	ORL	M	52	vertiges, perte d'équilibre, pâleur, malaise, ictère, dyspnée	+	14	NR
29	Cétuximab (ERBITUX®) Oxaliplatine Fluorouracil	IV IV IV	M	47	Hyperthermie, frissons, vomissements, urines foncées, hémoglobinurie	+	< 1	NR
30	Vaccin ROR (PRIORIX®)	NR	F	1	ictère	+	3	Sérologie virales et bactériennes ECBU stérile
31	Anatoxine tétanique Paracétamol/pseudoéphedrine (DOLI RHUME®) Valsartan (NISIS®) Dompéridone	SC ORL ORL ORL	M	60	urines foncées	+	9 14 35 49	Biopsie de la moelle Echographie Recherche de schizocytes négative
32	Ramipril (TRIA TEC®) Urapidil (EUPRESSYL®)	ORL ORL	M	56	NR	+	14 12	Recherche de schizocytes négative Bilan thyroïdien,

								lipidique, calcique normal Myélome écarté
33	Ibuprofène	ORL	M	69	ictère, fièvre, hémoglobinurie, douleurs abdominales	+	1	Sérologies virales et bactériennes Scanner thoraco-abdomino-pelvien Bilan auto-immun
34	Amoxicilline (CLAMOXYL®)	ORL	F	17	Céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, asthénie	NE	24	Scanner Bilan immunologique
35	Ciprofloxacine	ORL	F	64	AEG	+	3	Myélogramme Recherche de schizocytes négative Pas de déficit en G6PD
36	Quinine	IV puis ORL	F	60	Hémoglobinurie	+	9	Parasitémie négative Sérologies virales et bactériennes Bilan auto-immun, immunophénotypage Pas de déficit en G6PD
37	Arthémether/Luméfántrine (RIAMET®)	ORL	M	50	Asthénie, ictère cutaéo-muqueux intense	+	9	Parasitémie négative Sérologie virales Recherche de schizocytes négative
38	Artésunate (MALACEF®)	IV	M	43	NR	+	1	Parasitémie négative Recherche de schizocytes négative Pas de déficit en G6PD
39	Quinine/Quinidine/Cinchodine/Cinchonidine (QUINIMAX®)	ORL	M	42	NR	+	19	Parasitémie négative Pas de déficit en G6PD
40	Quinine	IV	F	51	Fièvre, frissons, asthénie, urines foncées, hémoglobinurie	+	1	Sérologies virales Recherche de schizocytes négative

ORL : voie d'administration orale ; IV : voie d'administration intraveineuse ; AEG : Altération de l'état général ; F : femme ; H : homme ; NR : Non renseigné

### Annexe 5: Description clinique des AHIA possibles

N° Patient	Médicaments suspects	Voie	Sexe	Age	Symptômes cliniques	Début brutal	Délai de survenue (jours)	Tests réalisés pour écarter un autre diagnostic
41	Levofloxacin (TAVANIC®)	ORL	M	32	ictère cutanéomuqueux	NE	5	Bilan neuro-cardio normal Echographie abdominale Sérologies virales et bactériennes
42	Furosémide (LASILIX FAIBLE®) Olanzapine (ZYPREXA®)	ORL ORL	F	17	NR	NE	3 11	Pas de saignements extériorisés
43	Metformine	ORL	M	74	Asthénie, anorexie, dyspnée, ictère	NE	15	Myélogramme
44	Piroxicam (BREXIN®) lansoprazole (OGAST®)	ORL ORL	F	79	Hémiplégie droite, douleur brutale épaule gauche	+	7 7	NR
45	Amoxicilline (CLAMOXYL®) Héparine (CALCIPARINE®)	ORL SC	M	79	ictère	NE	8 21	Pas de déficit en G6PD Bilan auto-immun Myélogramme
46	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) Tobramycine (NEBCINE®)	IV inc	M	73	insuffisance respiratoire aiguë	NE	14 14	NR
47	Paroxétine (DEROXAT®)	ORL	M	91	Dyspnée de repos, pâleur cutanéomuqueuse, sub-ictère conjonctival	NE	15	Sérologies virales et bactériennes Electrophorèse des protéines sériques Bilan auto-immun Echographie abdominale
48	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®)	IV	F	66	fièvre 38,5-39°C	+	15	NR
49	Ritonavir (NORVIR®) Atazanavir (REYATAZ®)	ORL ORL	M	43	ictère conjonctival, asthénie, toux, courbatures	NE	4 4	NR
50	Cladribine (LITAK®)	SC	M	53	hyperthermie, ictère	NE	11	NR
51	Piperacilline/Tazobactam Micafungine (MYCAMINE®)	IV IV	F	67	NR	NE	9 19	NR
52	Docetaxel (TAXOTERE®)	IV	F	69	NR	NE	11	NR

53	Facteur Willebrand humain (WILFACTIN®)	IV	M	59	Dyspnée, Asthénie au moindre effort	NE	24	Recherche de schizocytes négative
54	Arthémether/Luméfantrine (RIAMET®)	ORL	M	29	NR	NE	28	Recherche de schizocytes négative Electrophorèse des protéines Sérologies virales et bactériennes négatives Ionogramme et bilan hépatique normaux

ORL : voie d'administration orale ; IV : voie d'administration intraveineuse ; AEG : Altération de l'état général ;  
F : femme ; H : homme ; NR : Non renseigné

Annexe 6 : Description biologique des AHIA avérées

N° Patients	Médicaments suspects	Hb (nadir) g/dl	Anémie Régénérative	LDH UI/l	Bili tot $\mu\text{mol/l}$	Haptoglobine (G/l)	TAD	IRA
1	Rifampicine (RIFADINE®)	4,50	NR	NR	NR	NR	positif (IgG + C3d)	NR
2	Pristinamycine (PYOSTACINE®)	7,00	NR	NR	NR	Augmentée*	positif	NR
3	Ceftriaxone	7,50	NR	1200	NR	effondrée	positif (C3d)	+
4	Propofol (DIPRIVAN®)	6,70	NR	NR	NR	NR	positif (IgG + C3d)	+
5	Rifampicine (RIFINAH®)	7,50	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	Dabigatran (PRADAXA®)	7,90	+	Augmentée	NR	indéetectable	positif (IgG)	NR
7	Ceftriaxone (ROCEPHINE®)	7,20	+	NR	22	indéetectable	positif (C3d)	NR
8	Rifampicine (RIFADINE®) Moxifloxacine (IZILOX®)	6,80	NR	NR	127	NR	positif	+
9	Oxaliplatine (ELOXATINE®)	2,30	-	1846	121	0,19	positif	+

NR : Non renseigné ; Hb : Hémoglobine ; LDH : Lactates Deshydrogénases ; IgG : Immunoglobuline G ; C3d : Complément 3d ; Bili tot : Bilirubine totale ; TAD : Test à l'antiglobuline direct

\* Haptoglobine augmentée, associée à un syndrome inflammatoire chez ce patient

### Annexe 7: Description biologique des AHIA probables

N° Patient	Hb (nadir en g/dl)	Anémie Régénérative	Taux réticulocytes (G/l)	LDH sérique (max en UI/L)	Bilirubine totale (max en µmol/l)	Bilirubine libre (max en µmol/l)	Haptoglobine (mini en G/l)	TAD	IRA
10	6,00	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR
11	6,70	+	116	NR	NR	NR	indetectable	-	NR
12	5,80	NR	NR	NR	Augmentée	NR	effondrée	+	+
13	7,10	+	103	Augmentées	NR	NR	effondrée	+	NR
14	10,00	NR	NR	907	Augmentée	NR	effondrée	+	NR
15	6,70	+	NR	NR	NR	NR	effondrée	+	NR
16	4,50	+	NR	NR	NR	NR	0,10	+	NR
17	9,80	+	130	NR	NR	Très augmentée	NR	+	NR
18	8,00	+	161	Augmentées (2N)	38	NR	0,16	-	NR
19	5,30	+	1217	1172	NR	30µmol/l	NR	+	NR
20	7,50	+	162	Augmentées (8,6 N)	Augmentée (5N)	122	0,17	-	+
21	6,90	NR	NR	5000	82	53µmol/l	NR	+	+
22	7,00	NR	NR	1002	36		indetectable	+	NR
23	6,10	+	NR	NR	148	NR	indetectable	NR	NR
24	6,90	NR	NR	Augmentées (10N)	NR	NR	indetectable	+	NR
25	6,50	+	276		Augmentée		effondrée	+	NR
26	2,80	NR	NR	Augmentées	NR	NR	effondrée	+	NR
27	4,20	+	230	757	NR	NR	0,01	+	NR
28	5,00	+	665	885	87	NR	indetectable	+	NR
29	11,70	NR	NR	1032	NR	NR	NR	NR	+
30	3,90	NR	NR	Augmentées (8,2N)	121	NR	0,05	NR	NR
31	7,10	+	150	498	NR	69µmol/l	indetectable	-	-
32	7,30	+	226	NR	NR	NR	indetectable	+	IRC
33	5,20	+	173	1530	100	NR	effondrée	+	-
34	5,10	+	267	370	NR	NR	0,01	+	NR
35	6,40	+	NR	1674	NR	NR	indetectable	-	+
36	6,00	+	189	NR	41	NR	0,10	+	NR
37	6,30	NR	NR	4000	77	NR	indetectable	+	NR
38	7,10	+	normal	1464	42	NR	0,03	-	NR
39	6,80	+	360	430	NR	14,6µmol/l	effondrée	-	NR
40	6,00	NR	NR	3353	38	NR	indetectable	NR	+

NR : Non renseigné ; Hb : Hémoglobine ; LDH : Lactates Deshydrogénases ; IRA : Insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; TAD : Test à l'antiglobuline direct

### Annexe 8: Description biologique des AHIA possibles

N° Patient	Hb (nadir en g/dl)	Anémie Régénérative	Taux réticulocytes (G/l)	LDH sérique (max en UI/L)	Bilirubine totale (max en µmol/l)	Bilirubine libre (max en µmol/l)	Haptoglobine (mini en G/l)	TAD	IRA
41	6,5	+	487	1691	57,5	50,1	indéetectable	+	NR
42	8,6	+	112	normale	NR	normale	0,07	NR	NR
43	6,8	+	175	NR	92	NR	NR	NR	NR
44	3,6	NR	NR	Augmentées	NR	Augmentée	0,1	NR	+
45	6,8	+	103	1806	33	27	indéetectable	-	NR
46	< 9,6	+	211	2N	NR	NR	effondrée	+	NR
47	6	+	193	470	33	NR	0,49	+	NR
48	10	+	76	2145	NR	NR	effondrée	NR	NR
49	5,6	+	NR	1811	50	Augmentée (PL)	indéetectable	+	NR
50	6,9	NR	NR	700	63	63	indéetectable	+	NR
51	6,7	NR	NR	901	31	Augmentée (PL)	indéetectable	NR	-
52	7,9	+	NR	NR	41,3	NR	indéetectable	-	+
53	5,4	+	200	840	NR	NR	effondrée	-	NR
54	6,4	+	140	NR	NR	NR	indéetectable	NR	-

NR : Non renseigné ; Hb : Hémoglobine ; LDH : Lactates Deshydrogénases ; IRA : Insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; TAD : Test à l'antiglobuline direct ; PL : à prédominance libre

Annexe 9 : Évolution et prise en charge des AHIA avérées

N° Patients	Médicaments suspects	Transfusion	Corticothérapie	Évolution	Négativation du TAD
1	Rifampicine (RIFADINE®)	+	-	Guérison en cours	NR
2	Pristinamycine (PYOSTACINE®)	+	-	Guérison en cours	NR
3	Ceftriaxone	+	NA*	Décès dû à l'effet	NR
4	Propofol (DIPRIVAN®)	NR	NR	Décès sans rapport avec l'effet	NR
5	Rifampicine (RIFINAH®)	+	NR	Guérison sans séquelle	NR
6	Dabigatran (PRADAXA®)	NR	+	Guérison avec séquelle	NR
7	Ceftriaxone (ROCHEPHINE®)	NR	NR	Guérison en cours	en "quelques jours"
8	Rifampicine (RIFADINE®) Moxifloxacin (IZILOX®)	+	+	Rétabli	NR
9	Oxaliplatine (ELOXATINE®)	NR	NR	Guérison avec séquelle (IR)	NR

NR : Non Renseigné ; NA : Non Applicable (patiente décédée) ; IR : Insuffisance rénale

Annexe 10: Évolution et prise en charge des AHIA probables

N° Patient	Médicaments suspects	Transfusio n	Cortico- thérapie	Évolution	Négativatio n du TAD
10	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®)	+	NR	Guérison en cours	Oui (date non précisée)
11	Sulfamethoxazole/Trimethoprime (BACTRIM®)	NR	NR	Rétabli	NA (TAD déjà négatif)
12	ceftriaxone (ROCEPHINE®) ofloxacine (OFLOCET®)	+	NA (patiente décédée)	Effet ayant pu entraîner le décès	NA (patiente décédée)
13	Alimémazine (THERALENE®)	-	-	Rétabli	4 jours après
14	Cétuximab (ERBITUX®)	-	-	Rétabli	NR
15	Amoxicilline	+	NR	Guérison sans séquelle	6 jours après
16	Amoxicilline/Acide clavulanique (AUGMENTIN®)	-	+	Guérison en cours	NR
17	Aliskiren (RASILEZ®)	-	+	Guérison sans séquelle	NR
18	Spiramycine (ROVAMYCINE®) Cilastatine/Imipénème (TIENAM®)	+	NR	Guérison sans séquelle	NR
19	Benzododecinium/polysorbate 80 (PRORHINEL®) Prednisolone (SOLUPRED®) Vaccin contre la grippe (VAXIGRIP®) Cefuroxime (ZINNAT®)	+	+	Guérison sans séquelle	NR
20	Ketoprofène (BIPROFENID®) Esomeprazole (INEXIUM®) Paracétamol/Tramadol	NR	NR	Guérison sans	NA (TAD déjà négatif)

	(IXPRIM®)			séquelle	
21	Oxaliplatine Lévofolinate calcique (ELVORINE®)	+	+	Décès dû à l'effet	NA (patiente décédée)
22	Vaccin contre la grippe (VAXIGRIP®)	+	+	Rétabli	NR
23	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) Tramadol (CONTRAMAL®)	+	NR	Guérison sans séquelle	NR
24	Dexchlorpheniramine (POLARAMINE®) Ondansétron (ZOPHREN®) Paclitaxel (TAXOL®) Cimétidine Carboplatine	+	NR	Rétabli	NR
25	Vaccin contre le papillomavirus (GARDASIL®)	+	+	Rétabli	NR
26	Vaccin contre le virus de l'hépatite A (HAVRIX®) Vaccin antiméningococcique (MENINGITEC®) Vaccin ROR (PRIORIX®) Vaccin contre le virus de la fièvre jaune (STAMARIL®)	+	+	Guérison sans séquelle	NR
27	Vaccin contre le virus de la fièvre jaune (STAMARIL®) Vaccin Thyphoïde polysodique	+	+	Guérison sans séquelle	NR
28	Naproxène (APRANAX®)	+	+	Guérison en cours	NR
29	Cétuximab (ERBITUX®) Oxaliplatine Fluorouracil	NR	NR	Rétabli	NR
30	Vaccin ROR (PRIORIX®)	+	+	Rétabli	NR

31	Anatoxine tétanique Paracétamol/pseudoephedrine (DOLI RHUME®) Valsartan (NISIS®) Dompéridone	NR	+	Guérison en cours	NR
32	Ramipril (TRIA TEC®) Urapidil (EUPRESSYL®)	NR	NR	Rétabli	NR
33	Ibuprofène	+	+	Rétabli	NR
34	Amoxicilline (CLAMOXYL®)	+	+	Guérison sans séquelle	NR
35	Ciprofloxacine	+	NR	Guérison en cours	NA (TAD déjà négatif)
36	Quinine	NR	+	Rétabli	NR
37	Arthémether/Luméfantrine (RIAMET®)	+	NR	Rétabli	NR
38	Artésunate (MALACEF®)	-	-	En cours de rétablissem ent	NA (TAD déjà négatif)
39	Quinine/Quinidine/Cinchodine/Cin chonidine (QUINIMAX®)	-	-	Rétabli	NA (TAD déjà négatif)
40	Quinine	+	NR	Rétabli	NR

R : Non Renseigné ; NA : Non Applicable (patiente décédée) ; TAD : Test à l'antiglobuline direct

Annexe 11: Évolution et prise en charge des AHIA possibles

N° Patient	Médicaments suspects	Transfusion	Cortico-thérapie	Évolution	Négatation du TAD
41	Levofloxacine (TAVANIC®)	NR	NR	Guérison en cours	NR
42	Furosémide (LASILIX FAIBLE®) Olanzapine (ZYPREXA®)	NR	NR	Rétabli	NR
43	Metformine	-	+	En cours de rétablissement	NR
44	Piroxicam (BREXIN®) lansoprazole (OGAST®)	+	NR	Rétabli	NR
45	Amoxicilline (CLAMOXYL®) Héparine (CALCIPARINE®)	+	+	En cours de rétablissement	NR
46	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) Tobramycine (NEBCINE®)	+	NR	En cours de rétablissement	NR
47	Paroxétine (DEROXAT®)	+	+	En cours de rétablissement	NR
48	Piperacilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®)	-	-	Rétabli	NR
49	Ritonavir (NORVIR®) Atazanavir (REYATAZ®)	+	-	Rétabli	NR
50	Cladribine (LITAK®)	+	NR	Rétabli	NR
51	Piperacilline/Tazobactam Micafungine (MYCAMINE®)	+	+	Rétabli	NR
52	Docetaxel (TAXOTERE®)	NR	NR	Rétabli	NR
53	Facteur Willebrand humain (WILFACTIN®)	+	NR	En cours de rétablissement	NR
54	Arthémether/Luméfantine (RIAMET®)	+	-	En cours de rétablissement	NR

R : Non Renseigné

Annexe 12 : Description clinique des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV

N° Patients	Médicaments suspects	Cures antérieures	Sexe	Age (années)	Groupe sanguin	Clinique	Délai de survenue (jours)
1	PRIVIGEN®	non	F	67	NR	NR	5
2	PRIVIGEN®	oui	F	49	NR	NR	1
3	PRIVIGEN®	NR	F	2	A	pâleur	1
4	PRIVIGEN®	NR	M	10	NR	Pâleur, ictère conjonctival	4
5	PRIVIGEN®	NR	M	3	NR	NR	5
6	PRIVIGEN®	NR	M	28	NR	ictère	5
7	TEGELINE®	NR	F	28	NR	Fièvre, myalgies	5
8	TEGELINE®	NR	M	49	NR	NR	3
9	TEGELINE®	NR	F	63	AB	NR	8
10	TEGELINE®	NR	F	15	A	ictère cutané conjonctival, urines foncées	4
11	PRIVIGEN®	NR	F	2	NR	NR	4
12	OCTAGAM®	NR	M	65	NR	NR	6
13	CLAIRYG®	Clairyg®: non Tégéline®: oui	F	56	A	NR	7
14	PRIVIGEN®	Privigen®: non Sandoglobuline®: oui	F	66	A	NR	5
15	PRIVIGEN®	NR	F	12	NR	NR	2
16	PRIVIGEN®	oui	M	41	AB	NR	2

NR : Non renseigné ; F : femme ; H : homme

Annexe 13: Description biologique des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV

N° Patient	Hb (nadir en g/dl)	Anémie Régénérative	Taux réticulocytes	LDH sérique (max en UI/l)	Bilirubine totale (max en µmol/L)	Haptoglobine (mini en G/l)	TAD
1	8,80	+	NR	NR	NR	indéetectable	positif (IgG + C3d)
2	9,00	NR	NR	normale	NR	effondrée	Non fait
3	6,50	+	400	621	NR	indéetectable	positif
4	8,40	+	384	1502	9	indéetectable	positif (IgG)
5	7,60	+	162	400	NR	0,17	Non fait
6	10,40	+	NR	NR	32(PL)	NR	NR
7	6,60	NR	NR	855	43	indéetectable	NR
8	9,20	NR	NR	NR	Augmentée (PL)	effondrée	NR
9	9,10	+	265	NR	NR	indéetectable	NR
10	7,90	+	1186	NR	110	NR	positif
11	6,00	NR	NR	1000	NR	indéetectable	positif (IgG anti-A)
12	10,00	NR	NR	Augmentée	Augmentée	effondrée	NR
13	9,70	+	220	570	21	indéetectable	NR
14	NR*	NR	NR	NR	NR	indéetectable	positif (IgG)
15	9,00	+	515	422	Augmentée	indéetectable	NR
16	6,10	NR	NR	Augmentée	NR	indéetectable	positif

Hb: hémoglobine; TAD: test à l'antiglobuline direct; NR: non renseigné; IgG: Immunoglobuline G; C3d: Complément 3d; PL: à prédominance libre

Annexe 14: Évolution et prise en charge des AHIM secondaires à l'administration d'Ig IV

N° Patients	Médicaments suspects	Corticothérapie	Transfusion	Évolution	Reprise d'Ig IV
1	PRIVIGEN®	NR	NR	Guérison en cours	NR
2	PRIVIGEN®	NR	NR	Guérison en cours	NR
3	PRIVIGEN®	oui TT Kawasaki	NR	Guérison sans séquelle	NR
4	PRIVIGEN®	oui TT Kawasaki	NR	Guérison en cours	NR
5	PRIVIGEN®	NR	NR	Guérison sans séquelle	Arrêt Privigen® Passage au Gammagard® (bien toléré)
6	PRIVIGEN®	NR	NR	Guérison sans séquelle	Arrêt Privigen® Passage à l'Octagam® (pas de récurrence d'AH à J+5)
7	TEGELINE®	oui TT maladie de Still	+	Guérison sans séquelle	NR
8	TEGELINE®	NR	NR	Guérison sans séquelle	NR
9	TEGELINE®	NR	NR	Guérison en cours	NR
10	TEGELINE®	Oui Prise en charge AH	NR	Guérison sans séquelle	NR
11	PRIVIGEN®	oui TT Kawasaki	NR	Guérison sans séquelle	NR
12	OCTAGAM®	NR	NR	inconnu	NR
13	CLAIRYG®	non	-	Guérison sans séquelle	NR
14	PRIVIGEN®	NR	NR	Guérison sans séquelle	NR
15	PRIVIGEN®	non	-	Guérison sans séquelle	NR
16	PRIVIGEN®	oui TT prévention du rejet de greffe	+	Guérison sans séquelle	oui, Privigen® (1 adm d'un même lot, les autres d'un lot différent) Pas de récurrence de l'anémie

NR : Non renseigné ; adm : administration ; TT : Traitement ; AH : Anémie Hémolytique ; Ig IV : Immunoglobuline intraveineuse

Annexe 15: Répartition des médicaments incriminés selon leur classe pharmaco-thérapeutique

Classe pharmaco thérapeutique	Nombre de cas où ce médicament a été imputé			
	AHIA avérées	AHIA probables	AHIA possibles	Total parmi les cas
Autres antiinfectieux				6
Antituberculeux				
Rifampicine	3			
Antirétroviraux				
Ritonavir			1	
Atazanavir			1	
Antifongiques				
Micafungine*			1	
Antipaludéens				6
Quinine		2		
Quinine/Quinidine/Cinchodine/Cinchonidine		1		
Arthémether/Luméfantine		1	1	
Artésunate		1		
Vaccins				11
Vaccin contre la grippe		2		
Vaccin contre le papillomavirus		1		
Vaccin contre le virus de l'hépatite A		1		
Vaccin antiméningococcique		1		
Vaccin ROR		2		
Vaccin contre le virus de la fièvre jaune		2		
Vaccin Thyphoïde polysodique		1		
Anatoxine tétanique		1		
Antibiotiques				22
Aminopénicillines				
Amoxicilline		2	1	
Associations				
Piperacilline/Tazobactam		2	3	
Amoxicilline/acide clavulanique		1		
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime		1		
Imipénème/cilastatine*		1		
Céphalosporines de 3G				
Ceftriaxone	2	1		
Céphalosporines de 2G				
Cefuroxime		1		
Fluoroquinolones				
Moxifloxacine*	1			
Ofloxacine*		1		
Ciprofloxacine		1		

	Levofloxacin			1	
Aminosides					
	Tobramycine*			1	
Macrolides					
	Spiramycine*		1		
Streptogramines					
	Prystinamycine*	1			
Muscle et squelette					
AINS					4
	Piroxicam			1	
	Kétoprofène		1		
	Naproxène		1		
	Ibuprofène		1		
Antinéoplasiques					
	Oxaliplatine	1	2		
	Cétuximab*		2		
	Paclitaxel*		1		
	Carboplatine		1		
	Fluorouracile		1		
	Cladribine			1	
	Docétaxel			1	
Système nerveux					
Anesthésiques					5
	Propofol*	1			
Analgésiques					
Association paracétamol/tramadol			1		
	Tramadol		1		
Antidépresseurs					
	Paroxétine*			1	
Antipsychotique					
	Olanzapine*			1	
Système respiratoire					
Antihistaminique					4
	Alimémazine*		1		
	Dexchlorpheniramine*		1		
Préparation nasale					
	Benzododecinium/polysorbate 80*		1		
Médicaments du rhume					
	Paracétamol/pseudoephedrine*		1		
Sang et organes hématopoïétiques					
Anti-thrombotiques					3

Dabigatran*	1			
Héparine			1	
Facteur de la coagulation				
Facteur Willebrand humain*			1	
Système cardiovasculaire				
Antihypertenseurs				5
Aliskiren*		1		
Valsartan*		1		
Ramipril		1		
Urapidil		1		
Furosémide			1	
Voies digestives et métabolisme				6
Antidiabétiques				
Metformine			1	
Antiémétiques				
Ondansétron*		1		
Inhibiteur de la pompe à protons				
lansoprazole			1	
ésoméprazole		1		
Antiulcéreux				
Cimétidine		1		
Stimulants de la motricité intestinale				
Dompéridone		1		
Autres				2
Glucocorticoïdes				
Prednisolone		1		
Détoxifiant dans un traitement cytotatique				
Lévofolinate calcique*		1		

\* Molécules n'ayant jamais été incriminées dans une AHIM précédemment

**La Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.**

**DENIS Hélène**

**ANÉMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES MÉDICAMENTEUSES**  
**Étude des notifications enregistrées dans la base**  
**Nationale de pharmacovigilance entre 2005 et 2013**

Th. D. Pharm, Lyon 1, 2014

**RESUME**

Les anémies hémolytiques immunologiques d'origine médicamenteuse (AHIM) sont des évènements indésirables rares mais qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital d'un patient. A ce jour, environ 130 médicaments ont été mis en cause dans l'apparition d'une anémie hémolytique immunologique.

Cette thèse a pour but de présenter les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des cas d'affections hémolytiques enregistrés dans la base nationale française de pharmacovigilance afin d'établir un état des lieux des médicaments pouvant conduire à une AHIM et de détecter d'éventuels nouveaux médicaments incriminés entre 2005 et 2013.

Parmi les 657 cas d'affections hémolytiques identifiés sur cette période, 70 cas compatibles avec une AHIM ont été inclus dans l'analyse. Parmi les 66 spécialités différentes suspectées être à l'origine d'une AHIM durant cette période, plus de la moitié impliquaient un anti-infectieux, et dans 37% des cas, au moins un antibiotique était suspecté. Les autres classes pharmaco thérapeutiques majoritairement incriminées regroupaient les antinéoplasiques, les antihypertenseurs, et les AINS. Parmi les 7 médicaments pour lesquels un anticorps anti-médicament a été identifié, 4 n'avaient jamais été incriminées antérieurement: la pristnamycine, la moxifloxacine, le propofol et le dabigatran. De plus, 16 cas d'AHIM suivant l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine ont été identifiés.

Ces affections sont souvent méconnues des cliniciens, et peu investiguées. Selon le médicament impliqué, le mécanisme d'action et le délai d'apparition peuvent être très variables, ce qui complique le diagnostic de ces AHIM. Il est pourtant important de ne pas sous-estimer cette étiologie des AH et d'orienter vers des tests diagnostiques appropriés et d'adapter au mieux la prise en charge.

**MOTS CLES** Anémie Hémolytique  
Test de Coombs  
Pharmacovigilance

**JURY**

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
M. VIAL Thierry, Praticien Hospitalier  
Mme BRICCA Pascaline, Médecin biologiste  
Mme RANCHON Florence, Docteur en pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE**

Mardi 28 Janvier 2014

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

16 Allée Antonin Dumas, 69230 Saint Genis Laval