

THROMBOCYTOSE SOUS RIVAROXABAN

Un effet indésirable méconnu

C. JOYAU¹, G. VEYRAC¹, S. PLESSARD², F. DELAMARRE-DAMIER³, P. JOLLIET^{1,4}

(1) Service de Pharmacologie Clinique, Institut de Biologie, Nantes, France ; (2) Hôpital Sèvre et Loire, Vertou, France et Faculté de Pharmacie, Université de Nantes, France ; (3) Médecin Coordinateur, EHPAD de Saint Laurent sur Sèvre, France et service de Gériatrie, Hôpital de Cholet, Cholet, France ; (4) EA 4275 « Biostatistiques, Pharmacopépidémiologie et Mesures Objectives en Santé », UFR Santé, Nantes, France

INTRODUCTION

La thrombocytose est une anomalie fréquente en pratique clinique et il n'existe pas de consensus quant à sa définition exacte. Elle regroupe un spectre très large d'étiologies primitives et secondaires, on distingue les thrombocytoses familiales, les thrombocytoses clonales (incluant la thrombocytose essentielle due à des pathologies myéloprolifératives) et la thrombocytose réactionnelle ou secondaire [1].

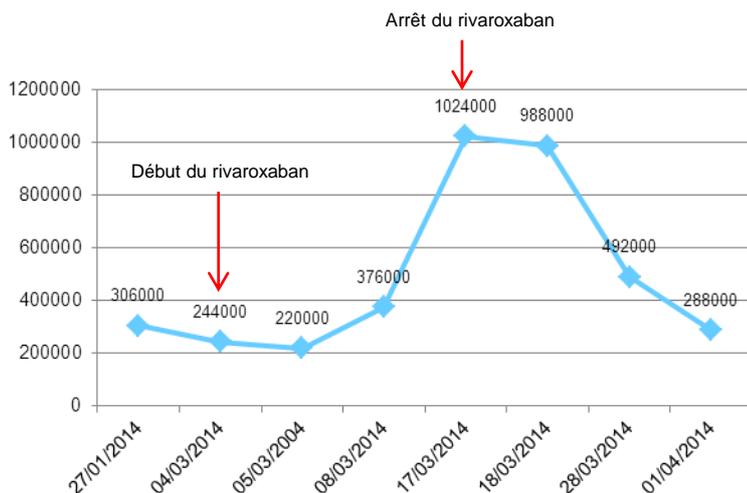
Les thrombocytoses réactionnelles sont nettement plus fréquentes que les autres causes de thrombocytose et sont principalement associées aux syndromes et maladies inflammatoires, la carence martiale, la chirurgie (en particulier la splénectomie), la réponse à l'exercice intense, le stress, les hémorragies aiguës et l'exposition à certains médicaments [1,2]. Plusieurs articles font état d'un lien entre les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les thrombocytoses [2-6]. En juin 2000, une étude menée sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a permis de retrouver 51 notifications de thrombocytose supérieure à 500 000 plaquettes/mm³ associées à une HBPM. Dans tous les cas, les patients étaient asymptomatiques et la thrombocytose avait été découverte sur une numération plaquettaire systématique. En moyenne, les patients avaient suivi 12 jours de traitement au moment de la découverte de la thrombocytose. L'effet a disparu sans complication dans 41 cas, l'évolution n'est pas connue pour les 10 autres [7]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas totalement connu à ce jour mais des études ont montré que les héparines favorisent la mégacaryocytopoïèse. Le mécanisme d'action fait intervenir une neutralisation de l'action inhibitrice du facteur 4 plaquettaire (PF4) et du facteur de croissance transformant (TGF β) sur la prolifération mégacaryocytaire. Il existe aussi une action synergique avec de nombreux facteurs de croissance tels que l'interleukine 6, le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor), l'érythropoïétine, le facteur cellulaire souche mais non avec l'interleukine 3. Enfin, une action potentialisatrice de la thrombopoïétine, facteur favorisant de façon prédominante la mégacaryocytopoïèse a également été mise en évidence [2]. Ce risque renforce l'importance du suivi régulier des plaquettes au cours de l'héparinothérapie.

Dans les thrombocytoses secondaires, les plaquettes sont qualitativement et fonctionnellement normales. Les complications telles que les événements thrombotiques ou hémorragiques ne surviennent pas habituellement et le risque thrombo-hémorragique, s'il existe, serait alors lié à la maladie sous-jacente et non pas à l'hyperplaquettose. La survenue d'une thrombose ou d'une hémorragie chez un patient avec thrombocytose secondaire doit obligatoirement conduire à rechercher une composante clonale associée. Le traitement d'une thrombocytose réactionnelle est celui de la maladie causale [1]. Quelle que soit la cause de la thrombocytose, il convient de ne jamais négliger sa surveillance car l'association de plusieurs étiologies est possible et majeure l'hyperplaquettose [2].

Nous n'avons pas retrouvé de cas de thrombocytose décrit sous anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) dans la littérature. Nous rapportons ici le cas d'une patiente traitée par rivaroxaban et qui a développé une thrombocytose.

OBSERVATION

- Il s'agit d'une femme de 77 ans avec comme antécédents une allergie aux pénicillines, un cancer du sein traité par radiothérapie, une hernie hiatale, un reflux gastro-oesopagien, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une tuberculose pulmonaire.
- Son traitement habituel comporte de l'acide acétylsalicylique, du pantoprazole, du fénofibrate, de la cicléstanine et du bromazepam.
- Le 3 mars 2014, la patiente débute un traitement par rivaroxaban (10 mg/j) dans le cadre d'une prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie du genou. Le 17 mars, une thrombocytose est découverte fortuitement sur une numération formule sanguine (NFS), avec un taux maximum de plaquettes de 1024000/mm³ (graphique 1).
- La NFS ne présente pas d'autre anomalie de la formule sanguine et la protéine C réactive est normale. L'écho-doppler réalisé ne montre pas de thrombose veineuse profonde ou superficielle.
- Le rivaroxaban est arrêté et remplacé par une HBPM.
- L'évolution est favorable avec un taux de plaquettes à 288000/mm³, 15 jours après l'arrêt du traitement.



Graphique 1: Taux de plaquettes (valeurs normales : 150000 - 400000/mm³)

DISCUSSION - CONCLUSION

La thrombocytémie est un effet peu fréquent observé dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale (prothèse totale de hanche ou du genou). Cet effet est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du rivaroxaban en Europe [8] mais n'est pas mentionné dans les ouvrages de référence tels que le Martindale, ni dans la base de données Drugdex®. A notre connaissance, il n'existe pas de cas rapporté dans la littérature avec le rivaroxaban, cependant des cas sont notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (dont un cas avec une réintroduction positive et plusieurs décrivant une thrombocytose avec plus d'un million de plaquettes/mm³). Parmi ces cas, la découverte est généralement fortuite car cet effet est asymptomatique. Le plus souvent, l'effet est régressif après l'arrêt du traitement. Des cas sont également rapportés dans la base de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®). Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur Xa et ces cas pourraient être à rapprocher de ceux observés avec les héparines, qui possèdent elles-mêmes une activité anti-Xa. Cependant, il est difficile de savoir si les thrombocytoses observées sous rivaroxaban peuvent être expliquées de la même manière qu'avec les HBPM car les deux médicaments ont des sites d'action différents : le rivaroxaban inhibe directement le facteur Xa alors que les HBPM exercent leur activité anti-Xa en activant l'antithrombine III.

Les thrombocytoses ne sont pas décrites non plus dans le RCP du dabigatran, un anticoagulant oral direct inhibant le facteur IIa, ni dans les ouvrages de référence, mais des cas sont rapportés dans la BNPV et dans Vigilyze®.

Les cliniciens doivent garder en mémoire la possible survenue d'une élévation de la numération plaquettaire chez des patients traités par rivaroxaban et le risque thrombotique, même si non retrouvé actuellement avec les quelques cas rapportés, ne doit pas être négligé.

References:

- [1] Serra et al. Les thrombocytoses : physiopathologie, diagnostic et traitement. Médecine thérapeutique. 2012;18(1):11-20
- [2] Lepont-Gilardi et al. Thrombocytose sous héparinothérapie. J Pharm Clin. 2006;25(4):244-7
- [3] Hummel et al. Reactive thrombocytosis associated with enoxaparin. Pharmacotherapy. 2006;26(11):1167-70
- [4] Camou et al. La thrombocytose : un effet secondaire méconnu de l'héparinothérapie. 2005;35(1):58-60
- [5] Lambert et al. La thrombocytose au cours des traitements par héparine de bas poids moléculaire : une situation plus fréquente qu'on ne le croit ? Journal des Maladies Vasculaires. 2010;35:348-51
- [6] Tonbul et al. Thrombocytosis associated with enoxaparin: a very rare cause in newborns. Platelets, 2010;21(4):300-2
- [7] Héparines de bas poids moléculaire et thrombocytose. La revue Prescrire. 2003;23(237):193
- [8] Résumé des Caractéristiques du Produit - rivaroxaban - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- [9] Drugdex® in Micromedex® - <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>