

Pancytopénie suite à l'administration de phénobarbital : quel est votre avis ?

Corinne Piquemal¹

Sylviane Laurentie¹

1 : Anses-ANMV- Département Pharmacovigilance- CS 70611 - 35306 FOUGERES Cedex

Exposé :

Le 1^{er} juin, suite à l'apparition de crises d'épilepsie, une chienne Border Collie, en bon état général et âgée de 3 ans, débute un traitement à base de phénobarbital (2,5 mg/kg, 2 fois par jour). Une analyse sanguine complète (incluant numération-formule et biochimie) est réalisée préalablement à la prescription et ne met en évidence aucune anomalie. Le 29 août, la chienne est revue en consultation car elle présente de la léthargie, de l'anorexie, ainsi que de l'hyperthermie depuis 48 heures. Une piroplasmose est alors suspectée, mais aucun parasite n'est finalement observé sur le frottis sanguin. Il est alors décidé de prescrire une association amoxicilline/acide clavulanique à l'animal. Trois jours plus tard, la chienne est revue en consultation suite à la persistance des symptômes. Elle présente par ailleurs de la polydipsie. Une analyse sanguine est alors à nouveau réalisée. Aucune anomalie biochimique n'est détectée. En revanche, la NF révèle une anémie associée à une baisse de l'hémoglobine (9 g/dL) et de l'hématocrite (30 %), ainsi qu'une thrombopénie ($55 \times 10^9/L$), et une leucopénie ($0.98 \times 10^9/L$). Il est alors décidé d'administrer de la clindamycine à la chienne pendant 4 jours, mais aucune amélioration n'est observée. Une ponction de moelle osseuse est alors réalisée et met en évidence une hypoplasie médullaire. Le traitement à base de phénobarbital est alors interrompu, et une corticothérapie (prednisolone) est mise en place (10 mg/kg/jour pendant 4 jours, puis 2 mg/kg/jour, puis 1 mg/kg/jour). Dès le lendemain, une amélioration notable de l'état général de l'animal est observée. Le 15 septembre, une amélioration des paramètres sanguins (Hb = 12,5 g/dl, Ht = 35%, Plaquettes = $200 \times 10^9/L$, WBC = $7 \times 10^9/L$) est également constatée. Le 25 septembre, plus aucune anomalie sanguine n'est détectable suite à la réalisation d'une NF de contrôle. Du fait d'une récurrence des crises épileptiques, il est décidé de prescrire de l'imépitoiné à l'animal.

Quel est votre avis ?

Réponse : l'avis du pharmacovigilant

Le délai d'apparition des signes cliniques, ainsi que leur résolution progressive suite à l'interruption du traitement sont en faveur d'un effet du médicament.

La pancytopénie immunotoxique est un effet secondaire possible des traitements à base de phénobarbital, et est d'ailleurs citée dans le RCP du produit prescrit. La prévalence des modifications sanguines induites par de tels traitements serait comprise entre 4.2 % [1] et 22 % [2] en fonction des études. Ces modifications ne sont pas systématiquement associées à des signes cliniques systémiques visibles. Les mécanismes mis en jeu restent, quant à eux, encore peu connus. Les anomalies sanguines résulteraient d'une destruction à médiation immune des cellules dans le sang périphérique, et/ou d'une atteinte directe de leurs précurseurs avant même leur libération dans le flux sanguin.

Il s'agit d'une réaction idiosyncrasique au médicament, qui demeure indépendante de la dose administrée. Des prédispositions génétiques pourraient entrer en jeu dans le déclenchement de ce type de réactions chez le chien, comme cela a été démontré pour certaines substances chez l'Homme [3]. Dans l'étude de Bersan [1], le diagnostic confirmant l'apparition de modifications hématologiques a été établi en moyenne 100 jours après la première administration du médicament. Par ailleurs, les paramètres sanguins se normalisaient à nouveau en moyenne 28 jours suite à l'arrêt du traitement. Un contrôle des paramètres sanguins est donc conseillé dans les premiers mois de traitement afin de détecter au plus vite de tels effets indésirables.

Dans ce cas, aucune autre cause expliquant l'apparition des signes cliniques n'ayant été identifiée, le rôle du phénobarbital a finalement été jugé probable (imputation A).

Bibliographie :

- [1] Bersan E, Volk HA, Ros C, De Risio L. Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet Rec.* 2014 Sep 13;175(10):247.
- [2] Habock G, Pakozdy A Haematological abnormalities in dogs during phenobarbital treatment. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2012 Vol.99 No.9/10 pp.242-249.
- [3] Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2007 Jul;48(7):1223-44.



Photo: Corinne Piquemal