



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

Fait clinique

Thrombopénie induite par la rifampicine de découverte fortuite et sans sensibilisation préalable

Fortuitous rifampicin-induced thrombocytopenia without previous sensitization

N. Chaouch^{a,*}, M. Mjid^a, M. Zarrouk^a, S. Cheikh Rouhou^a, F. Ben Hassen^a,
S. Yaalaoui^b, H. Racil^a, A. Chabbou^a

^a Service de pneumologie, pavillon II, hôpital A.-Mami, 2080 Ariana, Tunisie

^b Laboratoire de biologie médicale, hôpital A.-Mami, Ariana, Tunisie

Reçu le 28 janvier 2010 ; accepté le 29 janvier 2010

Résumé

La thrombopénie induite par la rifampicine est un effet immunoallergique bien connu mais qui reste rare. Sa découverte fortuite et en dehors d'une sensibilisation antérieure est exceptionnelle. Nous rapportons deux observations de patients âgés respectivement de 43 et 55 ans admis pour prise en charge d'une tuberculose pulmonaire, mis sous isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. Le bilan de contrôle fait à trois et neuf jours de traitement a mis en évidence une thrombopénie à 53 000 et 2000 éléments par millimètre cube respectivement sans hémorragie. L'évolution, après arrêt de l'isoniazide et la rifampicine, était marquée par la normalisation du taux de plaquettes. À la réintroduction de l'isoniazide, on n'a pas noté de récurrence de la thrombopénie. Le diagnostic d'une thrombopénie induite par la rifampicine était alors retenu. Il n'a pas été retrouvé d'antécédents d'allergie médicamenteuse ni de prise antérieure de rifampicine par voie locale ou générale. La découverte fortuite de cet effet secondaire a permis d'éviter une complication hémorragique grave par un arrêt précoce et définitif de la rifampicine.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Rifampicine ; Thrombopénie ; Effet indésirable ; Tuberculose ; Allergie médicamenteuse

Abstract

Thrombopenia induced by rifampicin is a well-known immune-allergic effect but it remains rare. Its discovery fortuitously, and without earlier sensitization is exceptional. We report the history of two patients, aged of 43 and 55 years old, respectively, who were admitted for management of pulmonary tuberculosis and started on isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol. Laboratory tests three and nine days later revealed thrombocytopenia (53,000 and 2000 platelets per millimeter cube, respectively) without bleeding. After stopping isoniazid and rifampicin, the evolution was marked by normalization of the platelet count. After re-introducing isoniazid, recurrence of thrombocytopenia was not observed. A diagnosis of rifampicin-induced thrombocytopenia was then retained. The patients had no previous history of drug allergy or oral or systemic rifampicin administration. The fortuitous discovery of this side effect with early and definitive stopping of rifampicin avoided a serious bleeding complication.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Rifampicin; Thrombocytopenia; Side effect; Tuberculosis; Drug allergy

1. Introduction

Les effets secondaires de la rifampicine, décrits depuis les années 1970, se voient dans 4 à 5 % des cas et sont dominés par la toxicité hépatique et digestive [1]. La thrombopénie induite par la rifampicine (TIR) est un effet secondaire plus rare de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : besnawel@yahoo.fr (N. Chaouch).

mécanisme immunoallergique. Elle survient essentiellement lors d'un traitement discontinu ou à fortes doses [2]. Sa survenue chez un patient non antérieurement traité par la rifampicine est exceptionnelle.

2. Observation 1

Patient M.L., âgé de 55 ans, tabagique à 40 PA, aux antécédents de tuberculose pleuropulmonaire traitée en 1980 par l'acide para-amino salicylé et qui présentait deux mois avant son admission une fièvre, des sueurs nocturnes et une altération de l'état général.

L'examen physique était normal. La radiographie du thorax montrait des opacités excavées au niveau des deux sommets et des opacités nodulaires bilatérales (Fig. 1). Les bacilloscopies à l'examen direct étaient positives. Le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire de seconde atteinte était retenu et le patient était mis sous quadrithérapie à base d'isoniazide (5 mg/kg par jour), rifampicine (10 mg/kg par jour), pyrazinamide (25 mg/kg par jour) et éthambutol (20 mg/kg par jour) en prise quotidienne. Le bilan préthérapeutique était normal, en particulier le taux des plaquettes (450 000 éléments par millimètre cube). La sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) était négative. Le bilan de contrôle fait à neuf jours de traitement a montré une thrombopénie profonde à 2000 éléments par millimètre cube sans purpura ni saignement. Le diagnostic d'une thrombopénie médicamenteuse a été alors suspecté motivant l'arrêt de l'isoniazide et de la rifampicine. Le taux de plaquettes s'est normalisé au bout de quatre jours d'arrêt du traitement. À la réintroduction de l'isoniazide, on n'a pas noté de récurrence de la thrombopénie. Les immunoglobulines E étaient franchement élevées (> 3000 UI/ml) et les anticorps anti-Rifadine étaient positifs.



Fig. 1. Radiographie du thorax de face (patient 1) : opacités excavées des deux sommets associées à des opacités nodulaires bilatérales.

Le diagnostic d'une TIR était donc retenu avec un score d'imputabilité intrinsèque très vraisemblable. Un interrogatoire poussé n'a pas mis en évidence d'antécédents d'allergie médicamenteuse ni de prise de rifampicine (par voie systémique ou locale).

La rifampicine a été proscrite à vie. Un traitement à base d'isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine était préconisé. Des contrôles réguliers de la numération sanguine n'avaient pas montré d'anomalies.

3. Observation 2

Patient A.A., âgé de 43 ans, sans antécédents particuliers, tabagique à 20 PA, n'ayant pas d'antécédents d'allergie médicamenteuse, a été admis pour exploration d'une symptomatologie faite de toux, dyspnée, hémoptysie de faible abondance et de sueurs nocturnes évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen physique notait une fièvre à 39 °C et un syndrome d'épanchement pleural gazeux à gauche. La radiographie du thorax montrait des opacités excavées bilatérales, des nodules de la base droite un hydropneumothorax gauche (Fig. 2). Les bacilloscopies étaient positives. La sérologie VIH était négative. Le bilan préthérapeutique était normal en particulier le taux des plaquettes (250 000 éléments par millimètre cube). Le traitement consistait en un drainage thoracique et une quadrithérapie quotidienne à base d'isoniazide (5 mg/kg par jour), rifampicine (10 mg/kg par jour), pyrazinamide (25 mg/kg par jour) et éthambutol (20 mg/kg par jour). Le bilan de contrôle fait trois jours après, révélait une thrombopénie à 53 000 éléments par millimètre cube sans hémorragie ni purpura. En l'absence d'autre cause de thrombopénie, une origine médicamenteuse était suspectée. Le taux des plaquettes s'est normalisé six jours après l'arrêt de la rifampicine et de l'isoniazide. Les anticorps antirifampicine

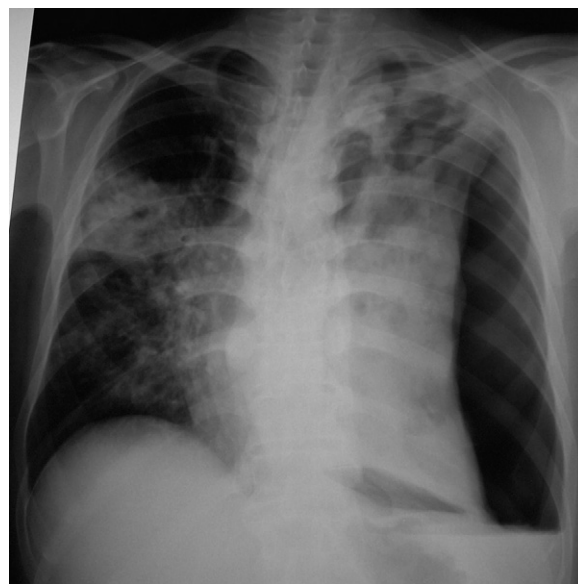


Fig. 2. Radiographie du thorax de face (patient 2) : hydropneumothorax gauche, opacités excavées bilatérales, opacités nodulaires de la base droite et ascension de la coupole diaphragmatique droite.

étaient négatifs. La réintroduction de l'isoniazide n'était pas suivie d'une récurrence de la thrombopénie permettant de retenir le diagnostic TIR. La rifampicine était alors substituée par la streptomycine sans récurrence de la thrombopénie. Le patient est décédé à 15 jours du traitement dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

4. Discussion

La thrombopénie induite par le traitement antituberculeux est essentiellement observée avec la rifampicine et secondairement avec l'isoniazide, ce qui a justifié l'arrêt uniquement de ces deux antituberculeux chez nos patients [3]. Comme tout effet indésirable médicamenteux, le diagnostic de TIR est basé essentiellement sur les scores d'imputabilité clinique extrinsèque et intrinsèque. Celui-ci était très vraisemblable chez nos patients et a permis de retenir le diagnostic.

D'ailleurs, la chronologie d'apparition des symptômes était compatible avec ce diagnostic puisque la thrombopénie est apparue trois jours après le début du traitement dans les deux cas. En effet, contrairement à la TIR chez des patients sensibilisés où les symptômes apparaissent rapidement, la TIR apparaît plus tardivement en l'absence de sensibilisation antérieure, ne débutant qu'après 48 heures [4]. Les anticorps antirifampicine notés chez notre premier patient ne sont pas d'un grand apport diagnostique puisqu'ils ne sont pas spécifiques ni sensibles [5]. Leur positivité est en faveur d'une hypersensibilité de type 2 plutôt qu'une hypersensibilité retardée [6].

Cependant, nos deux observations présentent quelques particularités. D'abord, sa découverte fortuite. Puisque dans la plupart des cas publiés, la TIR se manifeste par un purpura ou un saignement actif (gingivorragies, hématémèse...) [4]. Cela serait expliqué par l'absence de sensibilisation antérieure, la faible dose de rifampicine et la découverte précoce de la thrombopénie. Ensuite, son apparition en l'absence de surdosage ou de discontinuité du traitement. Habituellement, la TIR survient chez des sujets à risque (âge, alcoolotabagique, d'allergie médicamenteuse, VIH positif), lors d'administration de doses élevées et ou de prise discontinue ou intermittente de la rifampicine [2,4]. En dehors du tabagisme, aucun de ces facteurs de risque n'a été retrouvé chez nos patients. L'administration du traitement était continue et directement observée par l'infirmier éliminant tout accident de surdosage ou de non-observance. Enfin et surtout, sa survenue sur un terrain non antérieurement immunisé. Nos patients n'avaient pas de notion de prise antérieure de rifampicine par voie générale ou locale. À notre connaissance, cette situation n'a été rapportée

qu'à quatre reprises seulement : au décours de l'administration de la rifampicine pour une endocardite infectieuse à *Staphylococcus epidermidis* [7], une prophylaxie antimeningococcique [8], un traitement antituberculeux [9] et une spondylodiscite lombaire infectieuse à *Staphylococcus agalactiae* [10].

5. Conclusion

La thrombopénie est un effet indésirable rare de la rifampicine qui ne doit pas être méconnu. Sa découverte fortuite en dehors d'une sensibilisation antérieure, d'un surdosage ou d'une prise discontinue de la rifampicine est encore plus exceptionnelle. Une interruption précoce de la rifampicine permet d'éviter dans ce cas une complication hémorragique parfois sévère.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
- [2] Lee CH, Lee CJ. Thrombocytopenia a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicine. *Chest* 1989;96:202-3.
- [3] Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattasa N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 2007;37:253-61.
- [4] Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine* 1999;78(6):361-9.
- [5] Beji M, Louzir B, Ben Romdhane N, Zouari M, Mtimet B, Daghfous J. Thrombocytopenie secondaire à la réintroduction de Rifampicine en traitement quotidien. À propos d'un cas. *Tunis Med* 1995;73:201-3.
- [6] Couraud S, Girodet B, Vuillermoz S, Vincent M. Thrombopénie immunoallergique à la rifampicine : à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol* 2006;46:656-658.
- [7] Pau AK, Fisher MA. Severe thrombocytopenia associated with once daily rifampicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:882L 884.
- [8] Hall AP, Thorpe JW, Seaton D. New hazard of meningococcal chemoprophylaxis. *J Antimicrob Agents Chemother* 1993;31:451.
- [9] Musolini C. Severe thrombocytopenia after single dose of rifampicin. *G Mal Infect Parasitol* 1994;46:1137L 1138.
- [10] Bernard P, Jacquin O, Brunot J, Colle B, Fléchaire A. Thrombopénie précoce sous rifampicine. *Med Mal Infect* 1999;29:525-6.