

Fait clinique

Thrombopénie immunoallergique à la rifampicine : à propos d'un cas

Rifampin induced thrombocytopenia: one new case

S. Couraud Jr. ^{*}, B. Girodet, S. Vuillermoz, M. Vincent*Service de pneumologie, centre hospitalier Saint-Joseph–Saint-Luc, 20, quai Claude-Bernard, 69007 Lyon, France*

Reçu le 3 décembre 2005 ; accepté le 26 janvier 2006

Disponible sur internet le 19 avril 2006

Résumé

La rifampicine peut induire des réactions toxiques ou liées à une hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité immédiate, liées à des immunoglobulines E, sont rares. En revanche, les autres réactions, parmi lesquelles les thrombopénies immunoallergiques, ne sont pas exceptionnelles. Nous présentons ici le cas d'un homme de 73 ans, atteint de tuberculose pleurale, et rapportant, cinq heures après le début d'un traitement par isoniazide, rifampicine et pyrazinamide, une réaction hémorragique et purpurique. Le diagnostic de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine a été porté sur la base des critères d'imputabilité extrinsèques et intrinsèques, malgré la négativité du dosage des anticorps sériques spécifiques, et malgré une légère positivité des tests cutanés à lecture immédiate. L'interrogatoire n'a retrouvé aucune notion de sensibilisation antérieure, à l'exception d'une prise ancienne et prolongée d'un collyre susceptible de contenir de la rifampicine. La réaction présentée par le patient ne peut en aucun cas résulter d'une hypersensibilité immédiate. Beaucoup plus probablement, elle est liée à une hypersensibilité du type II ou III, comme cela est suggéré dans la littérature. La rapidité de survenue des symptômes pourrait résulter d'une sensibilisation par l'utilisation de collyres à base de rifampicine. En conclusion, nous rapportons ici un nouveau cas de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine. Ce cas illustre les limites des tests diagnostiques de l'allergie médicamenteuse, en particulier lorsque les réactions résultent d'une hypersensibilité du type II ou III. Il pose aussi la question du rôle sensibilisant possible des médicaments administrés par voie locale, et celle de l'information des prescripteurs et des patients.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Rifampicin can induce toxic and hypersensitivity reactions. However, immediate hypersensitivity (IgE-mediated) reactions are rare. In contrast, other types of reactions, among which are the immunoallergic thrombocytopenias, are not exceptional. We report the case of a 73 year-old man with pleural tuberculosis who reported having hemorrhagic and purpuric symptoms five hours after beginning treatment with rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. A diagnosis of rifampicin-induced immunoallergic thrombocytopenia was made, based on extrinsic and intrinsic etiological criteria, despite a negative specific serum antibody assay and a borderline positive rifampicin skin prick test. No previous treatment with rifampicin was reported by the patient, except for prior prolonged self-administration of eye drops that may have contained rifampicin. This adverse effect cannot be explained by an immediate type hypersensitivity reaction, but probably resulted from a type II or III hypersensitivity reaction, as suggested in the literature. The short interval between the beginning of treatment and the onset of symptoms may have been a consequence of earlier sensitization to rifampicin-containing ophthalmic drops. In conclusion, we report a case of rifampicin-induced immunoallergic thrombocytopenia. This case illustrates the limits of diagnostic tests for drug allergy, especially for type II and III hypersensitivity reactions. It also raises the question of the sensitizing potential of drugs administered locally, as well as the question of the necessity of informing physicians and patients of this possibility.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Accidents immunoallergiques ; Collyre ; Hypersensibilité ; Rifampicine ; Thrombopénie**Keywords :** Drug allergy; Adverse effects; Rifampin; Thrombocytopenia; Eye drops^{*} Auteur correspondant. 30, cours Gambetta, 69007 Lyon, France.Adresse e-mail : scouraud@yahoo.fr (S. Couraud).

1. Introduction

La rifampicine est un antituberculeux majeur dont l'utilisation est recommandée en association et en prise continue dans le traitement de la tuberculose standard et latente [1]. Utilisée depuis 1967, les premiers effets secondaires ont été rapidement et abondamment rapportés dès les années 1970. La majorité des auteurs ont divisé ces effets en deux grands types :

- les réactions toxiques (pigmentation des sécrétions, hépatotoxicité, éruptions cutanées et troubles gastro-intestinaux), généralement dose dépendantes et peu sévères [2] ;
- et les manifestations immunoallergiques, plus rares, plus variées et abondamment décrites dans la littérature du fait de leur gravité potentielle.

L'effet le plus fréquemment observé est le syndrome pseudogrippal, qui survient quelques heures après chaque prise de rifampicine et régresse spontanément dans les heures suivantes. Les autres réactions immunoallergiques sont des anémies hémolytiques, des insuffisances rénales aiguës, des manifestations anaphylactiques, incluant les états de choc, et, enfin, des thrombopénies [2]. D'autres effets sont parfois cités comme potentiellement liés à un mécanisme immunoallergique sans qu'il n'y ait de preuve formelle actuellement. Le premier cas de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine fut décrit par Blajchman en 1970 [3].

2. Observation

M.F., 73 ans, consulte en ville, en janvier 2005, pour l'apparition progressive d'une dyspnée. Il présente pour seuls antécédents une hypertension artérielle, traitée par amlodipine associée à l'aldactone et au furosémide, un adénome prostatique traité par extraits de *Serenoa repens* (Permixon®), et un naevus rétinien non traité. Il s'agit d'un employé de fonderie en retraite, non tabagique. Il n'a pas effectué de voyages outre-mer récemment, et ne signale aucun contagé infectieux.

Après bilan, le diagnostic de tuberculose pleurale est retenu et une trithérapie antituberculeuse par cinq comprimés de Rifater® est instituée après un bilan préthérapeutique normal (pour mémoire, un comprimé associe 120 mg de rifampicine, 50 mg d'isoniazide et 300 mg de pyrazinamide). M. F. débute son traitement le dimanche 6 février au matin (sept heures). À 12 heures, ce même jour, apparaissent des bulles hémorragiques endobuccales, suivies, à 15 heures, d'une épistaxis unilatérale spontanée. Le lundi 7 février, le patient poursuit son traitement et constate une extension des bulles muqueuses ainsi que l'apparition, dans l'après-midi, d'un purpura bilatéral des membres inférieurs. Il avise alors son pneumologue qui lui conseille d'arrêter le traitement par Rifater® et de faire effectuer une numération plaquettaire. Le mardi 8 février cet examen conclut à une thrombopénie à $17\,000/\text{mm}^3$, vérifiée par un deuxième prélèvement.

M.F. est hospitalisé le lendemain matin dans le service pour prise en charge. À son arrivée, l'examen objective des lésions purpuriques des membres inférieurs, de type pétéchiol, ainsi que

des cicatrices de bulles endobuccales. Il n'y a pas de syndrome pseudogrippal et le reste de l'examen est normal. Le bilan biologique réalisé à l'admission montre une régression partielle de la thrombopénie ($76\,000/\text{mm}^3$), sans anémie hémolytique ni insuffisance rénale. Un interrogatoire plus poussé met en évidence des antécédents pouvant évoquer une allergie médicamenteuse (une urticaire aiguë du visage, pendant l'enfance, après un traitement par pénicilline, et une éruption érythémateuse des membres inférieurs, après une prise de diclofénac). Il apparaît également que le patient n'a jamais reçu de rifampicine par voie systémique au cours de sa vie et n'a aucun antécédent pouvant expliquer une éventuelle prise. Il n'existe pas non plus d'habitude d'automédication, de prise de quinine ou de notion d'urines orangées lors d'une prise médicamenteuse. Néanmoins, on retrouve la notion d'utilisation fréquente de collyres antiseptiques, sous contrôle du médecin du travail, pendant son activité professionnelle, au moins 15 ans auparavant. Cependant, à sa connaissance, M.F. n'a jamais usé de collyre orangé. Son médecin traitant (qui le suit depuis 30 ans) et son ophtalmologue confirment ces données.

Un effet secondaire médicamenteux, de type thrombopénie immunoallergique, est rapidement suspecté, et un bilan paraclinique tentera de confirmer cette hypothèse. Au plan biologique, les seules anomalies retrouvées sont une hypergammaglobulinémie de type A (1,6 fois la normale, N), une élévation des gammaglobulines de type E (2N), ainsi qu'une hyperalphaglobulinémie. La sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est négative. Les recherches d'anticorps antiplaquettaires fixés (autoanticorps) et libres (allo- et autoanticorps) sont négatives.

Six semaines plus tard, les recherches d'anticorps antiplaquettaires en présence de rifampicine et par immunocapture, à la recherche d'un « effet rebond », sont également négatives. Enfin, un prick-test (solution au 1/1000 de rifampicine) s'avère légèrement positif (égal au témoin positif).

Le diagnostic de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine est donc retenu. Le patient quitte le service avec une simple surveillance plaquettaire et un traitement antituberculeux associant isoniazide, éthambutol et pyrazinamide. Le cas a été notifié à la pharmacovigilance et enregistré dans la base nationale sous le numéro LY0500137. La relation de causalité a été notée C3 (critère chronologique vraisemblable) et S2 (critère sémiologique plausible), soit I3 (imputabilité intrinsèque vraisemblable au total).

3. Discussion

Des traitements reçus par le patient, seuls la rifampicine, l'isoniazide et l'amlodipine peuvent être incriminés. La responsabilité de l'amlodipine a été jugée peu probable, le patient tolérant un traitement prolongé par ce médicament depuis plusieurs mois. La responsabilité de l'isoniazide a également été écartée : en effet, les thrombopénies sous isoniazide sont exceptionnelles [4], et le taux de plaquettes est resté stable après la réintroduction de ce médicament.

Le diagnostic de thrombopénie à la rifampicine a donc été jugé comme étant le plus probable sur la base des critères d'im-

putabilité extrinsèques montrant qu'un tel effet secondaire est bien connu, même s'il reste rare [2,5–7], des critères intrinsèques chronologiques, et malgré la faible contribution des critères d'imputabilité intrinsèques sémiologiques et biologiques. En effet, l'absence d'anticorps antirifampicine ne permet pas d'exclure avec certitude la responsabilité de la rifampicine, compte tenu des faibles sensibilité et spécificité du test [2,5]. De plus, les anticorps antirifampicine sont rarement retrouvés dans les thrombopénies immunoallergiques liées à ce médicament [2]. Les critères d'imputabilité chronologiques sont, en revanche, plus contributifs : en effet, l'apparition des symptômes a coïncidé avec l'introduction, cinq heures auparavant, de la rifampicine à une dose correcte compte tenu du poids du patient (600 mg pour un poids de 65 kg, soit 9,2 mg/kg), et le taux de plaquettes est remonté de 17 000/mm³ à 76 000/mm³ en 24 heures, après l'interruption de la rifampicine, pour se normaliser durablement à partir du cinquième jour (Tableau 1).

Les thrombopénies à la rifampicine de survenue rapide après une première prise sont rares [6,8]. Les cas rapportés montrent qu'elles peuvent survenir dans les premiers jours de traitement lorsqu'il existe une sensibilisation antérieure, même très ancienne [2,6,8,9]. En revanche, chez les patients non sensibilisés, les symptômes ne débutent généralement pas avant la quarante-huitième heure [6,10]. Par ailleurs, s'il est bien connu que les topiques ophtalmiques ont une diffusion systémique, il n'a pas été rapporté de cas de thrombopénie liée à l'utilisation de collyres contenant de la rifampicine. Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés pour les thrombopénies induites par la rifampicine : l'administration de doses élevées [2,5,6], une utilisation discontinue ou intermittente [2,6,9], ainsi qu'une séropositivité pour le VIH [5] et que l'existence d'antécédents d'allergie médicamenteuse [2,9].

Les réactions immunoallergiques à la rifampicine peuvent résulter de trois mécanismes physiopathologiques. Le premier correspond à une hypersensibilité de type II dans la classification de Gell et Coombs, liée à la présence d'anticorps antirifampicine, dont le taux est dépendant de la dose administrée, chez des patients sensibilisés par des traitements antérieurs. La rifampicine se couplerait à une protéine porteuse du sérum, jouant ainsi le rôle d'haptène susceptible d'induire la production d'anticorps antirifampicine. Ces derniers se fixeraient alors sur la rifampicine, après qu'elle se soit fixée sur la membrane des cellules cibles (plaquettes, dans le cas des thrombopénies), et détruiraient alors ces cellules par activation du système du complément [2,7]. Concernant notre patient, il s'agit là du méca-

nisme le plus probable, suite à une sensibilisation par la rifampicine en collyre.

Le deuxième mécanisme, qui ne peut être exclu, correspond à une hypersensibilité de type III (semi-retardé), par complexes immuns circulants, se fixant sur les cellules cibles et entraînant leur destruction par activation du système du complément. Il s'agit là d'un mécanisme classique de thrombopénie immunoallergique [2,5,7].

Le troisième mécanisme, dépendant des IgE, correspond à une hypersensibilité immédiate (type I de la classification Gell et Coombs) [5], qui, en aucun cas, ne peut être à l'origine d'une thrombopénie. La faible positivité du prick-test à la rifampicine effectué chez notre patient est difficile à interpréter, mais on sait que la spécificité des tests cutanés (TC) à lecture immédiate à la rifampicine est médiocre, avec des faux positifs possibles. Quoi qu'il en soit, certains auteurs ont montré une fréquence élevée de réponses positives aux TC à lecture immédiate à la rifampicine chez les patients rapportant des réactions évoquant une allergie immédiate à ce médicament [2,5,9].

4. Conclusion

Nous rapportons ici le premier cas de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine, faisant suite à une (probable) sensibilisation par un usage de collyre contenant de la rifampicine. Ce cas permet de suggérer que des thrombopénies immunoallergiques sévères à la rifampicine peuvent survenir chez des patients simplement sensibilisés par collyre. Comme le proposent certains auteurs, il permet de se demander si l'on doit informer systématiquement les patients du risque (faible) de survenue d'une thrombopénie immunoallergique et/ou surveiller leur numération plaquettaire lors d'une première prescription de rifampicine. Enfin, il incite à la prudence quant à l'utilisation des collyres contenant de la rifampicine.

Références

- [1] Conférence d'expert de la SPLF. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la tuberculose en France. Rev. Mal. Respir. 2004 ; 3S3–104.
- [2] Flageul B, Wagner L, Cottenot F. Accidents immunoallergiques à la rifampicine. Acta Leprol 2001/2002;12(2):71–8.
- [3] Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, Stradling P. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. BMJ 1970;3:24–6.
- [4] Guy C, Broyet C, Albengres E, Berthouix F, Ollagnier M. Thrombopénie due à l'isoniazide. Lett Ther 1993;48:490–1.
- [5] Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. Medicine (Baltimore) 1999; 78(6):361–9.
- [6] Cheng-Huei L, Ching-Jyh L. Thrombocytopenia — a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. Chest 1989;9(1):202–3.
- [7] Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. Press Med 2003;32: 1167–9.
- [8] Mehta Y, Jijina F, Badakere S, Pathare A, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. Tuber Lung Dis 1996;77:558–62.
- [9] Bessot JC, Vandevenne A, Petitjean R, Burghard G. Les accidents immunoallergiques de la rifampicine. Poumon Cœur 1977;23(2):107–15.
- [10] Esposito R, Vitali D. Rifampicin and thrombocytopenia, letter. Lancet 1971;28:1971–2.

Tableau 1
Évolution du taux de plaquettes de janvier à fin février 2005

Date	Numération plaquettaire/mm ³
4 janvier	252 000
6 janvier	315 000
14 janvier	310 000
8 février	17 000
9 février	75 000
10 février	130 000
11 février	152 000
23 février	298 000

Rappel : introduction du rifater le 6 février 2005.