

# Thrombopénie Immunoallergique Severe A La Rifampicine.

S. Diani, H. Laatoub, S. Elmorabit, M. Aharmime, Je. Bourkadi

Service De Pneumophysiologie, Hôpital Universitaire Moulay Youssef, Chu Ibn Sina, Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

## Resume

La rifampicine est un antibacillaire majeur, pouvant induire des réactions toxiques dose dépendantes ou des réactions immunoallergiques. La thrombopénie induite par la rifampicine est un effet immunoallergique bien connu mais qui reste rare. Nous présentons ici deux observations de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine. Le premier cas est celui d'une femme de 32 ans, présentant une miliaire tuberculeuse, et rapportant 3 semaines après le début d'un traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol, des lésions cutanées purpuriques généralisées sans syndrome hémorragique extériorisé. La numération formule sanguine a objectivé une thrombopénie sévère à 2000 éléments/mm<sup>3</sup>, contrôlée 2 fois de suite. Pour le deuxième cas il s'agit d'un homme de 56 ans, présentant une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement, présentant 2 semaines après le début du traitement antibacillaire par la quadrithérapie antibacillaire, une épistaxis, une numération formule sanguine a objectivé une thrombopénie sévère à 45000 éléments/mm<sup>3</sup>. L'évolution était favorable après l'arrêt du traitement antibacillaire par la normalisation du taux de plaquettes dans les deux cas. Il n'a pas été retrouvé d'antécédents d'allergie médicamenteuse ni de prise antérieure de rifampicine par voie locale ou générale chez les deux patients. La thrombopénie est un effet indésirable rare de la rifampicine qui ne doit pas être méconnu. Le diagnostic de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine a été porté sur la base des critères d'imputabilité extrinsèques et intrinsèques. Le dosage des anticorps sériques spécifiques n'est pas disponible. Une interruption précoce de la rifampicine permet d'éviter une complication hémorragique parfois sévère.

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

Date of Submission: 03-06-2024

Date of Acceptance: 13-06-2024

## I. Introduction

La rifampicine est un antituberculeux majeur dont l'utilisation est recommandée en association avec les autres antibacillaire et en prise continue dans le traitement de la tuberculose [1]. Depuis son utilisation, les premiers effets secondaires ont été rapidement et abondamment rapportés dès les années 1970.

Les effets indésirables de la rifampicine sont divisés en deux grands types :

- Les réactions toxiques (hépatotoxicité), généralement dose dépendantes et peu sévères [2] ;
- Les manifestations immunoallergiques, plus rares, plus variées et abondamment décrites dans la littérature du fait de leur gravité potentielle.

La thrombopénie induite par la rifampicine est un effet secondaire rare de mécanisme immunoallergique. Elle survient essentiellement lors d'un traitement discontinu ou à fortes doses. Sa survenue chez un patient non antérieurement traité par la rifampicine est exceptionnelle. Le premier cas de thrombopénie immunoallergique à la rifampicine fut décrit par Blajchman en 1970 [3].

## II. Observation

### Cas n°1

Nous présentons le cas d'une femme de 32 ans, présentant une miliaire tuberculeuse, et rapportant 3 semaines après le début d'un traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol, des lésions cutanées purpuriques généralisées sans syndrome hémorragique extériorisé. La numération formule sanguine a objectivé une thrombopénie sévère à 2000 éléments/mm<sup>3</sup> contrôlée 2 fois de suite.

Un arrêt du traitement antibacillaire a été préconisé, l'évolution a été marquée par la normalisation du taux des plaquettes et la disparition des lésions cutanées.

Le traitement antibacillaire a été réintroduit à base de l'isoniazide, pyrazinamide et éthambutol, avec bonne tolérance du traitement.

## Cas n°2

Il s'agit d'un homme de 56 ans, présentant une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement, présentant 2 semaines après le début du traitement antibacillaire par la quadrithérapie antibacillaire, une épistaxis. Une numération formule sanguine a objectivé une thrombopénie sévère à 45000 éléments/mm<sup>3</sup>.

Un arrêt du traitement antibacillaire a été préconisé, l'évolution a été marquée par la normalisation du taux des plaquettes et la disparition des lésions cutanées.

Le traitement antibacillaire a été réintroduit à base de l'isoniazide, pyrazinamide et ethambutol, avec bonne tolérance du traitement. Une induction de tolérance à la rifampicine a été tenté en milieu hospitalier, le patient a malheureusement fait une thrombopénie sévère à 5000 éléments/mm<sup>3</sup> compliquées d'une hémorragie cérébrale, et ce à des doses minimales de la rifampicine. Le patient est décédé.

## III. Discussion

Les thrombopénies à la rifampicine de survenue rapide après une première prise sont rares [4,5]. Les cas rapportés montrent qu'elles peuvent survenir dans les premiers jours de traitement lorsqu'il existe une sensibilisation antérieure, même très ancienne [2,9]. En revanche, chez les patients non sensibilisés, les symptômes ne débutent généralement pas avant la quarante-huitième heure [4,10].

Aucune notion de sensibilisation antérieure n'a été retrouvée chez nos patients et les symptômes ont débuté tardivement après l'introduction des antibacillaires chez les 2 cas.

Des traitements reçus par nos patients, seuls la rifampicine et l'isoniazide peuvent être incriminés. La responsabilité de l'isoniazide a été écartée : en effet, les thrombopénies sous isoniazide sont exceptionnelles [6], 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'imputabilité extrinsèques montrant qu'un tel effet secondaire est bien connu, même s'il reste rare [2,4,7].

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].

Les anticorps antirifampicine sont rarement retrouvés dans les thrombopénies immunoallergiques liées à ce médicament [2].

Le deuxième mécanisme, 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 [2,7].

Concernant nos patients, il s'agit là du mécanisme le plus probable.

Le troisième mécanisme, dépendant des IgE, correspond à une hypersensibilité immédiate (type I de la classification Gell et Coombs) [5], qui, n'est pas à l'origine d'une thrombopénie.

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 de la rifampicine, une prise discontinue de ce médicament, une sérologie VIH positive et l'existence d'antécédents d'allergie médicamenteuse [2,9].

Aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez nos 2 patients.

## IV. Conclusion :

La thrombopénie est un effet indésirable rare de la rifampicine qui ne doit pas être méconnu. Sa découverte 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 une complication hémorragique parfois sévère.

## References

- [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] B. Flageul, L. Wagner And F. Cottenot, Accidents Immunoallergiques A La Rifampicine, Acta Leprol. 12 (2001/2002) (2), Pp. 71-78.
- [3] Thrombopénie Immunoallergique A La Rifampicine : A Propos D'un Cas. Revue Française d'Allergologie Et d'Immunologie Clinique Volume 46, Issue 7, Novembre 2006, Pages 656-658

- [4] L. Cheng-Huei And L. Ching-Jyh, Thrombocytopenia — A Rare But Potentially Serious Side Effect Of Initial Daily And Interrupted Use Of Rifampicin, *Chest* 9 (1989) (1), Pp. 202–203.
- [5] Y. Mehta, F. Jijina, S. Badakere, A. Pathare And D. Mohanty, Rifampicin-Induced Immune Thrombocytopenia, *Tuber. Lung Dis.* 77 (1996), Pp. 558–562.
- [6] C. Guy, C. Broyet, E. Albengres, F. Berthoux And M. Ollagnier, Thrombopénie Due A L'isoniazide, *Lett. Ther.* 48 (1993), Pp. 490–491.
- [7] S. Fenniche, S. Maalej, L. Fekih, H. Hassene, D. Belhabib And M.L. Megdiche, Manifestations D'hypersensibilité A La Rifampicine, *Press. Med.* 32 (2003), Pp. 1167–1169.
- [8] E. Martinez, J. Collazos And J. Mayo, Hypersensitivity Reactions To Rifampin: Pathogenetic Mechanisms, Clinical Manifestations, Management Strategies, And Review Of The Anaphylactic-Like Reactions, *Medicine (Baltimore)* 78 (1999) (6), Pp. 361–369.
- [9] J.C. Bessot, A. Vandevenne, R. Petitjean And G. Burghard, Les Accidents Immunoallergiques De La Rifampicine, *Poumon Cœur* 23 (1977) (2), Pp. 107–115.
- [10] R. Esposito And D. Vitali, Rifampicin And Thrombocytopenia, *Letter, Lancet* 28 (1971), Pp. 1971–1972.