

# Un effet indésirable grave du traitement antituberculeux : la thrombopénie au pyrazinamide

J.-B. Roseau<sup>1</sup>, H. Berard<sup>1</sup>, G. N'Guyen Huy Thuy<sup>1</sup>, F. Rocher<sup>2</sup>, J. Legodec<sup>1</sup>, C. Chouaid<sup>3</sup>

## Résumé

Les effets secondaires hématologiques des antituberculeux sont mal connus. Nous rapportons l'observation d'un patient de 75 ans traité par Rifater<sup>®</sup> pour une tuberculose pulmonaire qui, après un mois de traitement, présente une pneumopathie franche lobaire aiguë avec neutropénie à 1 218/ $\mu$ l et thrombopénie à 109 000/ $\mu$ l justifiant l'arrêt des antituberculeux.

La reprise du Rifater<sup>®</sup> s'accompagne d'une récurrence de la thrombopénie à 6 000/ $\mu$ l, symptomatique, nécessitant le recours à des perfusions d'immunoglobulines par voie intraveineuse. La mise en place d'un traitement par moxifloxacine, isoniazide, pyrazinamide, et ethambutol entraîne à nouveau la récurrence de la thrombopénie et fait suspecter le pyrazinamide. L'arrêt, puis le test de réintroduction de cette molécule confirment le diagnostic.

Il s'agit du troisième cas publié de thrombopénie au pyrazinamide, dont l'incidence est certainement sous-estimée du fait de l'emploi fréquent de traitements combinés

**Mots-clés :** Thrombopénie • Pyrazinamide • Effet secondaire • Antituberculeux • Iatrogène.

<sup>1</sup> Service de Pneumologie, HIA Sainte-Anne, Toulon Armées, France.

<sup>2</sup> Centre de Pharmacovigilance, Hôpital de Cimiez, Nice, France.

<sup>3</sup> Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.

**Correspondance :** J.-B. Roseau  
Service de Pneumologie, HIA Sainte-Anne,  
boulevard Sainte Anne, 83800 Toulon Armées.

j\_b\_roseau@hotmail.com

Réception version princeps à la Revue : 03.02.2008.

Acceptation définitive : 13.04.2008.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1142-4

## A severe side effect of antitubercular therapy – : pyrazinamide induced thrombocytopenia

J.-B. Roseau, H. Berard, G. N'Guyen Huy Thuy, F. Rocher, J. Legodec, C. Chouaid

### Summary

The haematological side effects of antitubercular drugs are not well known. We report the observation of a patient who received Rifater for the treatment of pulmonary tuberculosis. After one month of treatment, he developed an acute pulmonary infection, with neutropenia (1218/ $\mu$ l) and thrombocytopenia (109 000/ $\mu$ l), requiring suspension of his antitubercular drugs. After the reintroduction of he again developed thrombocytopenia (6 000/ $\mu$ l) associated with bleeding and required treatment with intravenous immunoglobulin. The introduction of a combination of moxifloxacin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol was followed by a new relapse of the thrombocytopenia. Responsibility of pyrazinamide was then suspected and later confirmed by the evolution of platelet levels after stopping and reintroducing this antibiotic. This is the third reported case of pyrazinamide induced thrombocytopenia, whose frequency is probably underestimated because of the use of compound treatment.

**Key-words:** Thrombocytopenia • Pyrazinamide • Side effects • Antitubercular drugs • Iatrogenic.

## Introduction

Neutropénie et thrombopénie sont deux complications rares du traitement antituberculeux. La rifampicine (RMP) est l'antituberculeux le plus souvent responsable de thrombopénies, le pyrazinamide l'est bien plus rarement. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant présenté successivement plusieurs cytopénies dont une thrombopénie liée au pyrazinamide (PZA).

## Observation

Monsieur B., 75 ans, consulte en février 2004 pour une dyspnée d'effort progressivement croissante avec amaigrissement et sueurs nocturnes depuis six mois. Ses principaux antécédents comportent une primo-infection tuberculeuse non traitée, une broncho-pneumopathie chronique obstructive post-tabagique (tabagisme à 20 paquets-année, sevré depuis une vingtaine d'années), une hypertension artérielle traitée par l'association irbésartan et hydrochlorothiazide et une hyperuricémie traitée par allopurinol. L'examen clinique est sans particularité. Le scanner thoracique objective uniquement des plaques pleurales calcifiées en rapport avec une exposition professionnelle à l'amiante. L'endoscopie bronchique montre une muqueuse inflammatoire. L'examen direct du produit d'aspiration bronchique met en évidence des bacilles acido-alcoolrésistants et permet le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Le bilan pré thérapeutique retrouve une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée à 36 ml/min).

Une antibiothérapie par 4 mg/kg/j d'isoniazide (INH), 10 mg/kg/j de rifampicine (RMP), et 25 mg/kg/j de pyrazinamide (PZA), soit six comprimés par jour de Rifater<sup>®</sup>, est instaurée avec une tolérance initiale clinique et biologique satisfaisante.

Un mois plus tard, M. B. est hospitalisé pour la prise en charge d'une pneumopathie de la base droite associée à une neutropénie à 1 218/ $\mu$ l, et à une thrombopénie à 109 000/ $\mu$ l, sans anémie. Le traitement antituberculeux est interrompu. L'évolution est favorable en 48 heures sous antibiothérapie probabiliste associant ticarcilline - acide clavulanique et ciprofloxacine. La réascension du taux de polynucléaires neutrophiles à 1 371/ $\mu$ l permet la réintroduction de l'INH, puis du PZA. Deux jours plus tard, les polynucléaires neutrophiles (PN) redescendent à 1 250/ $\mu$ l ; l'INH est arrêté, mais les PN continuent de chuter à 751/ $\mu$ l au bout de 4 jours, motivant l'arrêt du PZA. Les cultures mycobactériologiques obtenues entre-temps confirment une infection à *Mycobacterium tuberculosis*, sensible aux antituberculeux classiques. Le scanner thoracique de contrôle montre l'apparition de micronodules du culmen.

La réintroduction du Rifater<sup>®</sup> (6 cp/j) décidée après discussion avec le centre de référence pour la tuberculose, entraîne malgré une surveillance bihémodynamique de la numération sanguine, la survenue dans les trois jours d'une urticaire fébrile puis d'une thrombopénie à 6 000/ $\mu$ l, compliquée de bulles hémorragiques buccales et de pétéchies des membres inférieurs sans complications neurologiques. Le myélogramme montre une moelle riche. L'évolution est lentement favorable après arrêt du Rifater<sup>®</sup>, et mise sous corticothérapie orale et immunoglobulines intraveineuses. La mise en place d'une association sans rifampicine (moxifloxacine, INH, EMB et PZA) entraîne de nouveau une chute des plaquettes à 150 000/ $\mu$ l, en 48 heures, dans un contexte d'urticaire fébrile et impose l'arrêt du PZA. On constate alors la disparition rapide de la fièvre et la réascension du taux de plaquettes. Un essai de réintroduction du PZA entraîne une nouvelle thrombopénie à 60 000/ $\mu$ l dans les 48 heures.

Finalement le patient reçoit une trithérapie par moxifloxacine, INH et EMB pendant douze mois permettant une guérison sans récurrence à 18 mois de l'arrêt du traitement.

## Discussion

La fréquence des neutropénies induites par le traitement antituberculeux est difficile à évaluer. Elle varie de 0,06 % à 2,3 % [1, 2] et est fréquemment associée à une

thrombocytopenie [2]. Dans l'observation que nous rapportons, le patient est traité par une trithérapie initiale plutôt que par une quadrithérapie en l'absence de facteur de risque de résistance et compte tenu de son âge ainsi que de l'existence d'une insuffisance rénale.

La neutropénie survenue à la quatrième semaine de ce traitement pouvait être imputée avant tout à l'INH ou dans une moindre mesure à la RMP [3, 4], mais aussi à l'allopurinol et à l'hydrochlorothiazide [5]. L'imputabilité de ces deux derniers médicaments n'a pas été retenue devant le caractère ancien de leur administration. La thrombopénie symptomatique survenue dix jours après la réintroduction du Rifater<sup>®</sup> pouvait être due avant tout à la RMP, dans une moindre mesure à l'INH et de manière exceptionnelle au PZA [6-8]. L'arrêt définitif de la RMP n'a pas empêché une récurrence de la thrombopénie. La chronologie de disparition et de réapparition de la thrombopénie a finalement permis de suspecter la PZA, puis son imputabilité a été confirmée par un test de réintroduction. À notre connaissance, il s'agit du troisième cas publié de thrombopénie vraisemblablement imputable au PZA [9, 10]. Cet effet indésirable est certainement plus fréquent que ne le reflète la littérature, mais l'utilisation de traitements combinés, et la fréquence des thrombopénies induites par la RMP font sous-estimer la toxicité hématologique du PZA. La physiopathologie de cette thrombopénie semble être de type immuno-allergique du fait de la rapidité d'apparition de la thrombopénie, et de sa récurrence malgré une réduction de dose lors des réintroductions. De plus, dans cette observation, comme dans celle de MacCurdy [9], le myélogramme ne montre pas d'atteinte de la lignée mégacaryocytaire faisant donc suspecter une consommation périphérique des plaquettes.

## Conclusion

Il s'agit d'une observation rare de thrombopénie induite par le pyrazinamide qui illustre les difficultés de la gestion

d'un traitement antituberculeux lors de la survenue d'effets secondaires, notamment hématologiques. La gravité de ces effets secondaires impose la plus grande prudence lors de la réintroduction de ces médicaments et de ne pas négliger la responsabilité éventuelle du pyrazinamide.

## Références

- 1 Shishido Y, Nagayama N, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, Akagawa S, Kawabe Y, Machida K, Kurashima A, Komatsu H, Yotsumo H : Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid (INH) and rifampicin (RFP) - a case report of four cases and review of the literature. *Kekkaku* 2003 ; 78 : 683-9.
- 2 Nagayama N, Shishido Y, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, Akagawa S, Kawabe Y, Machida K, Kurashima A, Komatsu H, Yotsumo H : Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku* 2004 ; 79 : 341-8.
- 3 Schaberg T, Rebhan K, Lode H : G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 649-50.
- 4 Jenkins P, Williams T, Campbell I : Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient. *BMJ* 1980 ; 280 : 1069-70.
- 5 Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloïsel F : Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis : Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006 ; 17 : 529-35.
- 6 Couraud S, Girodet B, Vuillermoz S, Vincent M. Rifampin induced thrombocytopenia: one new case. *Rev Fr Allergol* 2006 ; 46 : 656-8.
- 7 George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 886-90.
- 8 Witney W, Addington MD : The side effects and interactions of anti-tuberculosis drugs. *Chest* 1979 ; 76 : 782-4.
- 9 MacCurdy RK, Simon ER : Thrombocytopenia and Sideroblastic Anemia with Pyrazinoic acid amide (pyrazinamide) therapy. *Chest* 1970 ; 57 : 378-81.
- 10 Jain VK, Vardhan H, Prakash OM : Pyrazinamide induced thrombocytopenia. *Tubercle* 1988 ; 69 : 217-8.