

THROMBOCYTOPENIE ALLERGIQUE A LA NITROFURANTOÏNE

B. Sautois(1), P. Mélon(2), V. Grek(2), M. F. Fassotte(3), G. Fillet(4)

RESUME

Nous rapportons le dixième cas de thrombocytopénie à la nitrofurantoïne. Trois épisodes successifs sont décrits chez la même patiente, s'accompagnant de frissons et d'une thrombocytopénie extrême.

La récupération hématologique est rapide à l'arrêt du médicament (retour à 150.000 plaquettes après 3 à 4 jours), en rapport avec la demi-vie plasmatique brève de la nitrofurantoïne.

PRESENTATION DU CAS

M^{me} O.D., née en 1922, est vue pour la première fois aux urgences en mai 1990 pour mise au point d'une thrombocytopénie.

Dans ses antécédents, on note une arthrose à l'épaule droite (traitée par Depronol[®] et Artiflam[®] ainsi que par deux infiltrations de Dyprophos[®]), une luxation congénitale des deux hanches, une diverticulose colique et plusieurs épisodes de cystite.

A l'anamnèse, la patiente déclare une asthénie avec insomnie, une perte d'appétit ainsi qu'une perte de poids de 2 kg. Elle souffre d'une cystite. Elle se plaint également de douleurs arthrosiques multiples.

Le traitement comprenait à domicile : Depronol[®] 4 c/j (arrêté 2 jours plus tôt), Artiflam[®] (arrêté 8 jours plus tôt), Croix Blanche[®] (arrêté la veille), Valium[®], Pernaemon[®] im (arrêté il y a 3 jours), Clamoxyl[®] (pour la cystite, arrêté 2 jours plus tôt pour intolérance digestive) et Furdantine[®] (depuis 48 h, 3 comprimés reçus). Il n'y a pas de prise d'alcool.

A l'examen clinique, la malade est pâle, présente des lésions pétechiales buccales depuis 2 jours, des ecchymoses aux membres inférieurs ainsi qu'à l'épaule gauche et une hématurie. Elle est apyrétique, n'a ni méléna ni rectorragie et sa pression artérielle est de 11/8 cmHg. Son examen neurologique est normal ainsi que son auscultation cardiopulmonaire. Les aires ganglionnaires sont libres et il n'y a ni hépatomegalie.

Les CRP sont augmentés à 86 mg/l (N = 0 - 16), le fibrinogène à 4,52 g/l (N = 1,87 - 3,67) et les TGO à 60 UI/l (N ≤ 30). On ne compte que 6.000 plaquettes/mm³. Il n'y a ni anémie ni leucopénie. Tous les médicaments sont arrêtés. Le lendemain, elle a 37.000 plaquettes (2 x 6 unités transfusées), une discrète anémie normocytaire (Hb 12,1 g/l), des PDF à 32 µg/ml (N ≤ 8), une VS à 43 mm/h (N ≤ 10), des LDH à 748 UI/l (N = 200-370) sans augmentation des iso-LDH et une très légère hypokaliémie à 3,7 mMol/l (N = 3,8 - 5,2).

Le surlendemain, les plaquettes sont à 95.000 et lorsque la malade quitte le service, au 3^e jour, elles atteignent 182.000.

Au cours de cette hospitalisation, l'examen du fond d'œil n'a révélé aucune lésion hémorragique. L'échotomographie de l'abdomen supérieur est strictement normale de même que la radiographie du thorax. L'aspiration médullaire a montré une moelle riche avec lymphocytose réactionnelle, des mégacaryocytes nombreux, disposés en îlots où tous les stades de différenciation sont présents sans dysplasie. Les lignées blanche et rouge sont normales. Les tests sérologiques n'ont

(1) Etudiant du 4^e Doctorat, (2) Assistant, (3) Spécialiste-adjoint des Hôpitaux, (4) Professeur, Chef de Service, Université de Liège, CHU Département de Médecine, Service d'Hématologie.

pas mis en évidence d'anticorps anti-HLA ni d'anticorps antigranulocytaires. Le test de Coombs plaquettaire direct, par contre, a été légèrement positif à deux reprises, sans que l'on mette en évidence des anticorps antiplaquettes dans le sérum. Les anticorps antinucléaires sont négatifs.

Deux mois plus tard (juillet 1990), M^{me} O.D. revient avec un tableau similaire et 8.000 plaquettes. A ce moment, elle prenait du Depronol[®], du Permitil[®] chronotabs, du Periactin[®], du Valium[®], du Mervan[®] et de la Furadantine[®]. Comme au cours de l'épisode précédent, à l'arrêt des médicaments et après avoir reçu 2 x 6 unités de plaquettes, on constate une normalisation rapide (endéans les 4 jours) de leur taux. Il n'y a pas d'altération du profil électrophorétique des protéines sériques. La recherche d'anticorps anti-HLA et d'anticorps antigranulocytes se révèle négative de même que le test de Coombs plaquettaire direct et indirect et que le test de Coombs érythrocytaire.

Le 17 décembre 1990, la patiente se présente à nouveau dans le Service d'Hématologie à la demande de son médecin traitant qui a constaté une thrombocytopénie à 19.000/mm³.

A l'anamnèse, elle mentionne la survenue d'un malaise avec frisson incoercible survenu la veille (16 décembre), environ 1 h 30 après la prise d'un comprimé de Furadantine[®] pour dysurie. Elle prend en outre de façon chronique un Valium[®] le soir, un Dogmatil[®] et un Valtran[®]. La symptomatologie n'a duré que quelques heures. L'examen physique est sans particularité, notamment absence d'ecchymose. La biologie, outre la thrombocytopénie (19.000/mm³), montre l'absence d'anémie et de leucopénie, un fibrinogène à 3,49 g/l, une discrète hypokaliémie à 3,4 mmol/l et un Quick supérieur à 100 %.

Le lendemain, la thrombocytopénie persiste, toutefois en amélioration à 42.000 après transfusion de 2 x 6 unités de plaquettes. Apparaît un léger syndrome inflammatoire : VS 14 mm/h, fibrinogène 3,71 g/l. Il n'y a pas de perturbation des tests hépatiques et la fonction rénale n'est pas altérée. Au cours des jours suivants, on assiste à la remontée du taux des plaquettes : 73.000 le 19; 102.000 le 20; 181.000 le 21; tandis que disparaît le syndrome inflammatoire (fig. 1).

DISCUSSION

Devant une thrombocytopénie, il convient d'envisager trois mécanismes physiopathologiques : une réduction de la production médullaire, une augmentation de la séquestration splénique et enfin, une destruction accrue de plaquettes (6).

Une moelle normale, l'absence de splénomégalie et une échotomographie normale de l'abdomen supérieur permettent d'exclure les deux premiers mécanismes. Il nous restait à faire le diagnostic différentiel des hyperdestructions plaquettaires. Celles-ci résultent soit de causes non immunologiques (prothèses valvulaires, purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularites, coagulations intravasculaires disséminées...) ou de causes immunologiques (infections virales, purpura thrombocytopénique idiopathique, médicaments, lupus érythémateux disséminé...).

L'aspect isolé de la thrombocytopénie nous permet d'éliminer le purpura thrombocytopénique thrombotique et les vascularites, souvent associés à une anémie. En dehors de sa dysurie, la patiente ne signalait pas de symptômes révélateurs d'infection durant les jours précédents. Elle n'avait aucun antécédent de purpura thrombocytopénique idiopathique chronique. La prise de nombreux médicaments, la survenue

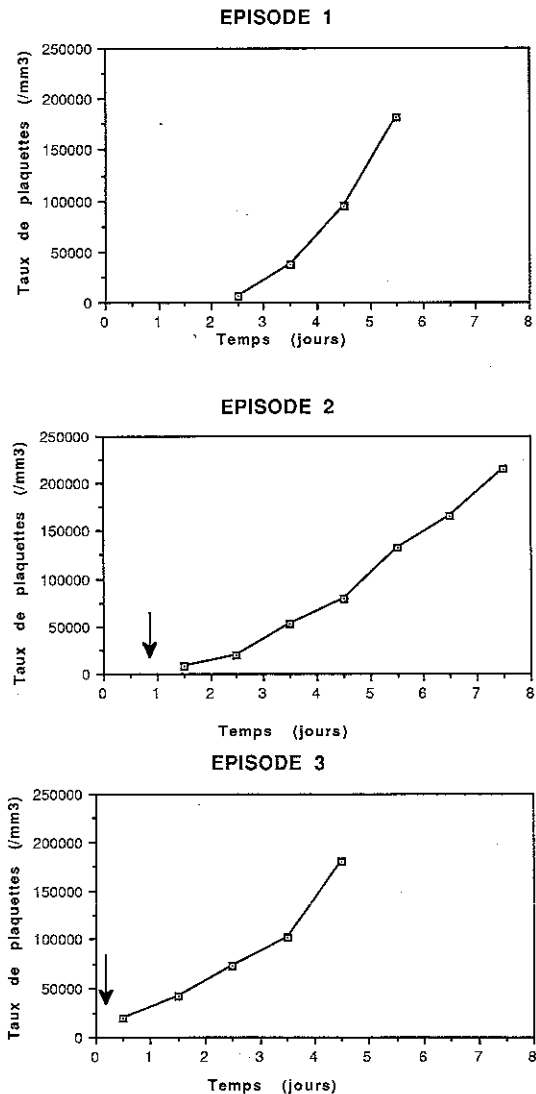


Figure 1.
Evolution du taux des plaquettes
durant les 3 épisodes.
Le temps 0 est le moment de la prise du
premier comprimé de Furadantine®.
La flèche indique le frisson.
On observe une récupération rapide à l'arrêt
du médicament, le taux de 150.000 étant
atteint après 3-4 jours environ.

brutale des épisodes de thrombocytémie et leur régression rapide après retrait des toxiques éventuels ont attiré l'attention sur l'étiologie médicamenteuse.

Le troisième épisode étant survenu 1 h 30 après la prise d'un seul comprimé de Furadantine®, celle-ci fut hautement suspectée. L'anamnèse rétrospective a permis d'établir que la Furadantine® avait bien été prise avant chaque épisode antérieur.

Avant d'attribuer à un médicament un effet secondaire qui ne lui est pas classiquement associé, il convient de s'entourer de précautions. Solal-Céligny et coll. (7) ont défini des critères chronologiques et sémiologiques d'imputation d'une cytopénie plaquettaire à un médicament. Dans notre cas, la survenue de l'épisode moins de 7 jours après la prise médicamenteuse (sachant que des épisodes antérieurs déjà imputables au même médicament étaient connus), la normalisation des plaquettes endéans les 6 semaines suivant l'arrêt du médicament et la récurrence après réadministration involontaire permettent d'attribuer au critère chronologique le score le plus élevé c'est-à-dire C3 : chronologie vraisemblable. Le critère sémiologique est moins contributif, le test démontrant la lyse ou l'agglutination de plaquettes normales en

présence du médicament et de sérum du patient n'ayant pas été réalisé. Toutefois, un bilan approprié ayant exclu une cause non médicamenteuse, nous avons pu lui attribuer le score S2 : plausible. Le croisement de ces deux scores C3 et S2 donne un score d'imputabilité I3, c'est-à-dire vraisemblable. Le score maximum possible étant I4, résultant du croisement des scores C3 et S3.

La survenue rapide des manifestations cliniques au cours du premier épisode décrit incite à croire qu'une prise antérieure de nitrofurantoiné avait déjà eu lieu. En effet, un délai de 7 à 10 jours, qui correspond au temps nécessaire au développement d'une réponse immunitaire, est nécessaire pour induire une première thrombocytopénie (1). Nous n'avons malheureusement pu avoir de confirmation de cette prise antérieure ni de son éventuelle association à une quelconque symptomatologie.

Le raccourcissement de ce délai au cours des épisodes successifs est vraisemblablement le témoin du développement d'un phénomène d'hypersensibilité à la Furadantine®.

A l'arrêt du médicament, la normalisation du taux de plaquettes a pris environ 3 à 4 jours. Cette rapidité de normalisation est vraisemblablement liée au fait que la demi-vie plasmatique de la Furadantine® est de l'ordre de 20 minutes (5), sa concentration plasmatique n'excédant pas 1 mg/l (5), de sorte qu'en présence d'une fonction rénale normale, elle est rapidement et complètement éliminée. Or, sa présence est absolument requise pour permettre la réaction immunologique (1, 2). L'âge serait également un facteur contributif, la majorité des thrombocytopénies immunoallergiques (tous médicaments confondus) survenant chez des patients de plus de 50 ans, sans doute à cause d'une prise plus importante de médicaments (1, 2).

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Bien que différents effets secondaires puissent être induits par la nitrofurantoiné (2, 3, 4, 5, 8), elle ne provoque qu'exceptionnellement une thrombocytopénie. Selon la banque de données de la Norwich Eaton Pharmaceuticals Inc, son principal fabricant, 9 cas (5 femmes, 2 hommes et 2 non précisés) ont été enregistrés depuis 1953, date de mise sur le marché de ce médicament.

Ils étaient âgés de 17 à 52 ans. Sept d'entre eux ont reçu la Furadantine® à la dose de 50 à 400 mg durant quelques jours à plusieurs années, les deux autres ont reçu la forme macrocristalline (Furadantine® MC), l'un à la dose unique de 400 mg, la dose n'étant pas connue pour le second.

Sept fois sur neuf, l'accès fut soudain; qualifié de sévère 4 fois sur 9 et modéré 2 fois sur 9.

L'un des patients a pris 400 mg pendant 6 jours et a présenté une thrombocytopénie à 97.000/mm³.

Un autre patient (4), âgé de 17 ans, a présenté une thrombocytopénie à 3.000/mm³ après avoir reçu de la Furadantine® 400 mg/j pendant 10 jours pour traiter une néphrite avec hématurie. Il souffrait en outre d'une mononucléose et avait présenté 2 mois plus tôt un syndrome associant céphalées, adénopathies cervicales, épistaxis, maux de gorge. La prednisone lui permit de récupérer un taux de plaquettes normal.

Pour l'ensemble des patients connus, 4 sur 9 ont reçu des corticoïdes, l'un de ceux-ci ayant subi, en plus, une transfusion plaquettaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHULMAN, N. R., JORDAN, J. V., J. R. — Platelet immunology, in *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 2nd edition, COLMAN, R. W., HIRSH, J., MARDER, V. J., SALZMAN, E. W. Ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987, 452-469.
2. ASTER, R. H. — Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction, in *Hematology*. 3rd edition. WILLIAMS, W. J., BEUTLER, E., ERSLEV, A. J., LICHTMAN, M. A., Ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, 1298-1338.
3. BÖTTIGER, L. E., WESTERHOLM, B. — Drug-induced thrombocytopenia. *Acta med. scand.*, 1972, **191**, 541-548.
4. CHAMBERLIN, R. T. — Secondary thrombocytopenic purpura : infectious mononucleosis or nitrofurantoin toxicity. *J. Maine med. Ass.*, 1963, **54**, 54-56.
5. D'ARCY, P. F. — Nitrofurantoin. *Drug intelligence Clin. pharm.*, 1985, **19**, 540-547.
6. HANDIN, R. I. — Anomalies plaquettaires et vasculaires, in HARRISON, T. R., *Principes de médecine interne*. 4^e édition, BRAUNWOLD, E., ISSELBACHER, K. J., PETERSDORF, R. G., WILSON, J. D., MARTIN, J. B., FAUCI, A. S. Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, 1988, 1471-1475.
7. SOLAL-CELGNY, P., BENICHO, C., BOIVIN, P., CASTOT, A., COULOMBEL, L., DANAN, G., DEGOS, L., EVREUX, J. C., LAGIER, G., LAVARENNE, J., SOUBRIE, C., TCHERNIA, G., TOBELEM, G. — Critères d'imputation d'une cytopénie granuleuse ou plaquettaire à un médicament. Résultats de réunions de consensus. *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1987, **29**, 265-270.
8. WILLIAMS, J. R. B. — Blood dyscrasias, in *iatrogenic disease*, D'ARCY, P. F., GRIFFIN, J. P. Ed., Oxford University Press, Oxford, 1986, 127-170.
9. WINTROBE, M. M., RICHARD LEE, G., BOGGS, D. R., BITHELL, T. C., FOERSTER, J., ATHENS, J. W., LUKENS, J. N. — *Clinical Hematology*, 8^e Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981, **47**, 1100.