



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 (2017) xxx–xxx

Lettre à la rédaction

Toxidermies graves à l'allopurinol : attention au mésusage

Severe allopurinol-induced cutaneous adverse reactions: Beware of misuse

Mots clés : Allopurinol ; Toxidermie ; Syndrome de Lyell ; *Dress syndrome* ; Hyperuricémie biologique

Keywords: Allopurinol; Toxidermia; Lyell syndrome; Dress syndrome; Biological hyperuricemia

1. Introduction

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase principalement utilisé dans la prise en charge de la goutte. Commercialisé depuis plus de 40 ans, c'est l'un des médicaments les plus vendus dans le monde. C'est aussi l'un des principaux médicaments pourvoyeurs de toxidermies graves telles que les syndromes de Lyell (NET), de Stevens–Johnson (SJS) et le *Dress syndrome* (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [1]. Ces toxidermies constituent des urgences dermatologiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital avec risque de mortalité pouvant atteindre 30 %.

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur dossiers, menée au service de dermatologie du CHU de Casablanca, sur une période de 6 ans allant de 2011–2017. Tous les cas de toxidermies graves à l'allopurinol très probables selon les critères d'imputabilité médicamenteuse de la méthode française élaborée par Bégaud et al. [2], hospitalisés durant cette période ont été inclus.

3. Résultats

Dix-neuf cas ont été colligés durant la période d'étude, correspondant à 23 % de l'ensemble des cas de toxidermies hospitalisés durant la même période. Ils se répartissaient en 12 cas de *Dress syndrome* (63,15 %) (Fig. 1), 3 cas de syndrome de Lyell (15,78 %) (Fig. 2), 2 cas de SJS (10,52 %) et 2 cas de syndrome de chevauchement (10,52 %) (Fig. 3). La moyenne d'âge était de 62 ans (26–83 ans) et le sex-ratio (H/F) était de 0,4 (13 femmes et 6 hommes). Quatre patients étaient suivis pour une insuffisance rénale chronique (21,05 %).

L'indication de la prescription d'allopurinol était une hyperuricémie biologique sans signes cliniques de goutte chez 17 patients (89,47 %). La polymédication était observée chez



Fig. 1. Oedème du visage au cours d'un *Dress syndrome*.

15 cas (78,94 %) avec 11 cas associant un diurétique thiazidique (57,89 %).

Le délai de survenue des signes cliniques après la première prise médicamenteuse était compris entre 2 et 8 semaines chez les patients ayant un *Dress syndrome* et compris entre 4 jours et 4 semaines pour les patients ayant une toxidermie bulleuse.

Les complications étaient variables avec 8 cas d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (42,10 %), 11 cas de troubles

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2017.12.003>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



Fig. 2. Décollement en « linge mouillé » chez un patient ayant un syndrome de Lyell.

hydro-électrolytiques (57,89 %) et 3 tableaux de sepsis grave (15,78 %). La cytolyse hépatique était retrouvée chez 10 cas (52,63 %), l'hyperéosinophilie était notée chez 12 cas (63,15 %).

La prise en charge consistait principalement à l'arrêt de l'allopurinol et à l'instauration d'un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques et émollients. Une corticothérapie orale à la dose de 0,5–1 mg/kg/j a été indiquée chez les patients ayant un *Dress syndrome* avec atteinte systémique sévère.

L'évolution était bonne chez la majorité de nos malades avec une amélioration clinicobiologique obtenue en moyenne après 15 jours d'hospitalisation. Cependant, nous avons enregistré deux décès (10,52 %) survenus dans un contexte de choc septique et défaillance multiviscérale chez deux patientes âgées respectivement de 26 ans et 82 ans, suivies pour insuffisance rénale avec hyperuricémie biologique, ayant été hospitalisées pour syndrome de Lyell avec un Scorten à l'admission de 3 chez la 1^{re} patiente et de 4 chez la 2^e.

4. Discussion

L'allopurinol est un hypouricémiant de prescription usuelle. Il représente la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et il est l'un des premiers pourvoyeurs de *Dress syndrome* dans le monde [1–3]. Ses indications thérapeutiques sont

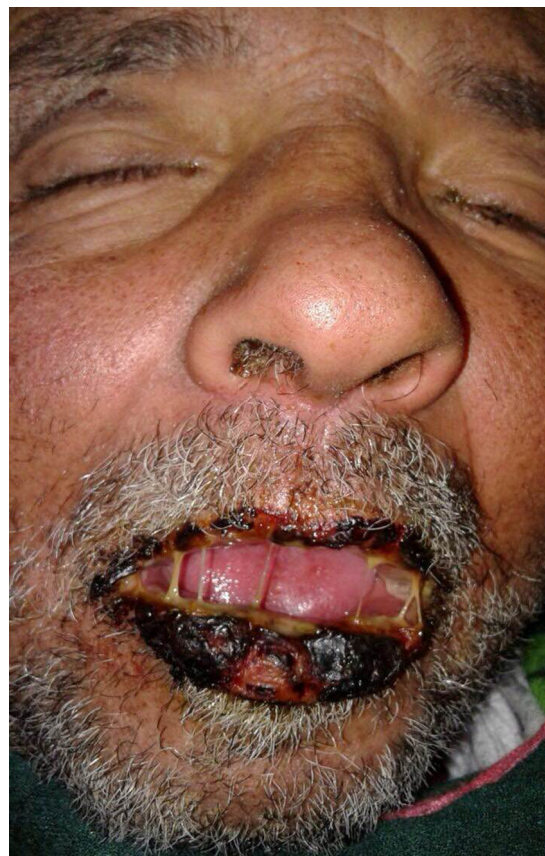


Fig. 3. Atteinte sévère de la muqueuse buccale au cours d'un syndrome de chevauchement.

bien précisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) récemment modifié par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSAM) [4].

Bien que largement décrits dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de survenue de ces toxidermies graves ne sont que partiellement connus et semblent en rapport avec :

- le groupe HLA : plusieurs études pharmacogénétiques montrent que, dans les populations asiatiques, HLA-B 5801 est retrouvé chez 80–100 % des patients atteints de toxidermie bulleuse sous allopurinol contre seulement 9–15 % dans la population générale [5] ;
- la posologie : le rôle favorisant des posologies élevées a été récemment confirmé par une étude comparative avec une dose journalière d'allopurinol significativement supérieure chez les patients ayant présenté une toxidermie bulleuse par rapport aux patients tolérant l'allopurinol [6,7] ;
- l'accumulation d'oxypurinol : la demi-vie de l'oxypurinol, en grande partie éliminé par les reins, dépend de la fonction rénale. Ainsi, chez les personnes ayant une fonction rénale normale, l'oxypurinol a une demi-vie d'environ 18–30 h. Elle peut en revanche atteindre une semaine chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale sévère [8] ;
- insuffisance rénale préexistante ou co-prescription de diurétiques thiazidiques : une étude comparative européenne

menée en 2008 retrouve une sur-représentation de l'utilisation des diurétiques de l'anse chez les patients traités par allopurinol par rapport aux patients non traités par allopurinol, qu'ils aient ou non présenté une toxidermie sévère. Ceci peut s'expliquer par l'effet hyperuricémiant des diurétiques conduisant à une probabilité plus élevée que dans la population générale d'observer une prescription d'allopurinol chez ces patients [6].

Ainsi la survenue de toxidermies graves à l'allopurinol chez nos patients représente un mésusage de ce médicament puisqu'elle est liée principalement au non-respect de ses indications et notamment sa prescription devant des hyperuricémies asymptomatiques dans 89,47 % des cas, mais également à la non adaptation de sa posologie en cas d'insuffisance rénale (21,05 %) et à la co-prescription de diurétiques thiazidiques (57,89 %).

Une équipe de Burkina Faso a mené une étude rétrospective au CHU et dans deux cliniques privées de la ville de Ouagadougou incluant tous les cas de toxidermie à l'allopurinol diagnostiqués durant une période de 2 ans (2009–2011). Cette étude a recensé huit cas de toxidermie dont quatre cas de syndrome de Lyell et un cas de syndrome de Stevens–Johnson et a souligné le rôle du mésusage de ce médicament engendré par sa prescription devant des hyperuricémies asymptomatiques dans la majorité des cas [9].

Cette notion de mésusage ainsi que la persistance de signalements d'effets indésirables cutanés graves a conduit l'ANSM à une analyse rétrospective des observations rapportées au système national de pharmacovigilance portant sur une période de trois ans (2008–2010). Cette analyse a mis en évidence [10] :

- une incidence élevée estimée en moyenne à 1 cas pour 2000 nouveaux patients traités, des toxidermies graves à l'allopurinol (incluant syndromes de Lyell, de Stevens–Johnson et *Dress*) survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale ;
- une prédominance féminine ;
- un non-respect des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale dans environ la moitié des cas ;
- un lien entre posologies élevées et risque de survenue de toxidermies graves ;
- une utilisation hors AMM fréquente ;
- une prise en charge retardée due à une méconnaissance de ce risque par les professionnels de santé et les patients.

À l'issue de cette analyse, 60 % des cas signalés étaient jugés évitables en raison d'une indication non justifiée.

5. Conclusion

L'allopurinol est un médicament efficace et peu coûteux cependant, il est considéré comme un pourvoyeur potentiel de toxidermie grave. Comme tout traitement son indication doit être réfléchie et fondée sur les recommandations de bonne pratique.

Ainsi le contrôle du mésusage de l'allopurinol pourrait permettre à lui seul de réduire considérablement le nombre de cas de toxidermies graves.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Demangea C, Ghionoiu I, Benhammadi D. Allopurinol : enquête de pratique dans un centre hospitalier. *Pharmacien Hospitalier Clinicien* 2016;412:1–4.
- [2] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985;40(2):111–8.
- [3] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Med Interne* 2015;36:256–70.
- [4] RCP des spécialités à base d'allopurinol. ANSM; 2013 – Mis à jour le : 21/11/2013.
- [5] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B 58 01. Allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse drug reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(17):6237.
- [6] Descotes J, Payen C, Pulce C, Testud F, Vial T. Toxidermies graves sous allopurinol : une complication en partie évitable. *VigiTox* 2011;47:2–3.
- [7] Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2529–36.
- [8] Stampa LK, Chapman PT, Palmer SC. Allopurinol and kidney function: an update. *Joint Bone Spine* 2016;83(1):19–24.
- [9] Korsaga Somé N. Toxidermies à l'allopurinol : à propos de huit cas. *Ann Dermatol Venerol* 2013;140:89.
- [10] ANSM. Allopurinol et risques de survenue d'atteintes cutanées graves : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage. Lettre aux professionnels de santé; 2013.

H. Erraji *

F. Hali

K. Baline

S. Chiheb

Service de dermatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hind.erraji05@gmail.com (H. Erraji)

Reçu le 24 décembre 2017

Accepté le 30 décembre 2017