



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Fait clinique

Toxidermie à l'allopurinol : vigilance à la prescription !

Cutaneous reaction due to allopurinol: Vigilant prescribing is needed!

N. Fihmi^{a,*}, I. Alouani^a, Z. Alami^b, N. Zizi^a, S. Dikhaye^a

^a Service de dermatologie et vénéréologie, CHU Mohammed VI-université Mohammed premier, 60000 Oujda, Maroc

^b Service de pharmacie et pharmacologie clinique, CHU Mohammed VI - université Mohammed premier, 60000 Oujda, Maroc

Reçu le 18 décembre 2016 ; accepté le 23 mars 2017

Résumé

L'allopurinol est un médicament hypouricémiant de prescription très facile et usuelle. Or, c'est l'un des principaux médicaments pourvoyeurs de toxidermies graves. L'objectif de notre travail est de souligner l'importance de réserver ce médicament aux cas justifiés, vus les risques de survenue des effets indésirables potentiellement graves. Nous rapportons une série rétrospective de 4 cas de toxidermie à l'allopurinol : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ($n=3$) et syndrome de Lyell ($n=1$). Le délai moyen d'apparition des signes après la prise médicamenteuse était de 4 semaines. L'imputabilité médicamenteuse était vraisemblable pour les 4 dossiers. Le médicament incriminé était arrêté dans tous les cas et l'évolution était favorable dans deux cas. Cependant, deux décès ont été notés dans un contexte de choc septique et de myocardite. Les différentes études montrent qu'il existe une méconnaissance de ce médicament de la part des prescripteurs, en termes de respect des indications et d'ajustement des posologies. Comme tout traitement, son indication doit être réfléchie et se fonder sur les recommandations de bonne pratique. Seul le contrôle du mésusage de l'allopurinol pourrait permettre de réduire de moitié le nombre de cas de toxidermie grave.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allopurinol ; Goutte ; Hyperuricémie ; Mésusage ; Toxidermies

Abstract

Allopurinol is the most widely used agent to treat hyperuricemia. However, its misuse can lead to severe toxic dermal reactions. Herein we report four retrospective cases of cutaneous reaction due to allopurinol: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ($n=3$), and Lyell syndrome ($n=1$). The median time from introduction of the drug to onset of reaction was four weeks. Incrimination of the drug was probable in all 4 cases. Allopurinol was stopped immediately and a favorable outcome was observed in two cases. Two deaths were recorded due to septic shock and myocarditis. Many studies have shown a lack of knowledge concerning the indications and dosage of this agent. Like with all drugs, it should be used in a rational manner and the guidelines should be followed. Control of its misuse is the only way to reduce the rate of severe toxic dermal reactions.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allopurinol; Gout; Hyperuricemia; Misuse; Serious toxic dermal reactions

1. Introduction

L'allopurinol est un médicament hypouricémiant de prescription très facile et usuelle. Or, c'est l'un des principaux

médicaments pourvoyeurs de toxidermies parfois mortelles (entraînant 0,1 % de toxidermies graves [1]).

La mauvaise utilisation en termes de respect des indications et de suivi de traitement justifie un rappel aux médecins traitants.

L'objectif de notre travail est de souligner l'importance de réserver ce médicament aux cas justifiés au vu des risques de survenue des effets indésirables potentiellement graves.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nfihmi@gmail.com (N. Fihmi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.03.006>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

2. Patients et méthodes

C'est une étude rétrospective descriptive menée au service de dermatologie et vénéréologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI d'Oujda sur une période de 3 ans portant sur tous les cas de toxidermie à l'allopurinol. Ont été inclus, les patients pour lesquels le diagnostic de toxidermie a été retenu sur les arguments cliniques et paracliniques. Pour l'étude de l'imputabilité médicamenteuse, le service de dermatologie travaille en collaboration avec le centre de pharmacovigilance selon la méthode Bégaud.

Les différents paramètres recensés étaient épidémiologiques, cliniques et paracliniques et évolutifs.

3. Résultats

Notre série était constituée de 4 cas de sexe masculin. L'âge moyen de nos patients était de $46 \pm 14,5$ ans. Aucun antécédent d'accident médicamenteux antérieur ou d'association à une infection par les hépatites virales et par le virus de l'immunodéficience humaine n'était noté chez nos patients.

L'insuffisance rénale préalable concerne deux patients sur l'ensemble de la série.

L'allopurinol était prescrit devant une hyperuricémie avec ou sans manifestation clinique de goutte avec une dose moyenne quotidienne de 275 mg/j. L'analyse des médicaments associés a montré un cas associant un diurétique thiazidique.

Le délai moyen d'apparition des signes après le début de prises médicamenteuses était de 4 semaines avec des extrêmes allant de 10 jours à 45 jours sans notion d'augmentation des doses d'allopurinol.

La forme clinique la plus recensée était le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome) qui était retrouvé dans 3 cas. Le diagnostic a été retenu selon les critères issus des données du registre européen des effets indésirables cutanés sévères (REGISCAR) [2]. Un patient a présenté un syndrome de Lyell.

Biologiquement, on notait une ou plusieurs anomalies de l'hémogramme et une atteinte viscérale hépatique, cardiaque, pulmonaire et ou rénale dans tous les cas. Les caractéristiques cliniques et paracliniques et évolutives des 4 patients sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1
Caractéristiques cliniques et paracliniques et évolutives des patients.

Patients	1	2	3	4
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
Âge (ans)	30	58	38	59
Antécédents	Drépanocytose, diabète sous insulinothérapie, insuffisance rénale chronique sur néphropathie diabétique	Hypertension artérielle sous diurétique thiazidique	Asthme sous ventoline	Néo de la vessie, Insuffisance rénale fonctionnelle
Dose d'allopurinol	200 mg/j	200 mg/j	300 mg/j	400 mg/j
Délai (jours)	10	33	37	45
Signes cutanéomuqueux	Éruption prurigineuse : cocardes atypiques du tronc, purpura des membres, bulles, Nikolski+ (surface cutanée décollée 30 %) Érosions buccales, oculaires et génitales	Exanthème maculopapuleux prurigineux, purpura des membres (surface cutanée 80 %) Enanthème	Exanthème maculopapuleux prurigineux (surface cutanée 60 %) Pas d'atteinte des muqueuses	Exanthème maculopapuleux non prurigineux, purpura des membres (surface cutanée 70 %) Érosions buccales
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Oui	Oui	Oui	Non
Adénopathies	Non	Oui	Oui	Oui
Anomalie hématologiques	Hyperleucytose, anémie et lymphopénie	Hyperleucocytose, hyperéosinophilie à 1870 éléments/mm ²	Hyperleucocytose, hyperéosinophilie à 1750 éléments/mm ²	Hyperleucocytose, hyperéosinophilie à 812 éléments/mm ² , anémie
Atteinte hépatique	Non	Non	Cytolyse $5 \times$ normale, cholestase $5 \times$ normale	Cytolyse $5 \times$ normale, cholestase $6 \times$ normale
Atteinte rénale	Insuffisance rénale chronique avec troubles hydroélectriques	IR	Non	Aggravation de l'insuffisance rénale aiguë sur un fond chronique, néphrite interstitielle immuno-allergique sur la Biopsie rénale
Diagnostic retenu	Syndrome de Lyell	DRESS syndrome certain (score 6 selon REGISCAR)	DRESS syndrome certain (score 6 selon REGISCAR)	DRESS syndrome certain (score 6 selon REGISCAR)
Traitement	Arrêt du médicament Soins locaux cutanéomuqueux et réhydratation Dialyse	Arrêt du médicament Émollients	Arrêt du médicament Émollients	Arrêt du médicament Émollients
Évolution	Décès par choc septique	Régressions du rash et énanthème, disparition des adénopathies au bout de 18 jours	Régression du rash cutané et disparition des adénopathies au bout de 17 jours	Décès par arrêt cardiaque sur myocardite

L'imputabilité médicamenteuse était vraisemblable pour les 4 dossiers.

Après arrêt du médicament imputable, le rash cutané a rapidement disparu dès la troisième semaine dans deux cas suivant l'arrêt du médicament. Dans notre série, la corticothérapie n'a été introduite chez aucun patient.

La surveillance par des bilans biologiques hebdomadaires a permis de noter une normalisation progressive des bilans hépatiques et de l'hémogramme et la fonction rénale chez 2 patients, cependant 2 cas de décès ont été notés dans un contexte de choc septique et de myocardite.

4. Discussion

L'allopurinol est le premier inhibiteur de la xanthine oxydase qui été mis sur le marché, il y a plus de 40 ans. Il constitue le traitement de référence des hyperuricémies symptomatiques [3].

S'il est globalement bien toléré, les toxidermies sévères qui lui sont associées constituent un risque majeur lors de son utilisation. Ainsi, l'allopurinol est actuellement la première cause de toxidermie bulleuse grave incluant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson en Europe et l'un des premiers pourvoyeurs de *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) dans le monde [4].

Ces toxidermies semblent être plus fréquentes chez les sujets « polymédicamentés ». Cette fréquence d'association médicamenteuse est aggravée par l'automédication.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS est une réaction idiosyncrasique rare mais sévère [2]. Il survient chez 2 % de patients traités par allopurinol [5]. Plusieurs critères diagnostiques définissant ce syndrome ont été proposés dans la littérature, mais les plus largement répandus sont ceux issus du groupe REGISCAR [2,6,7]. Trois de nos patients présentaient un DRESS certain, toutefois, la sensibilité et la spécificité du score issu du groupe REGISCAR ne sont pas encore établies. Les atteintes systémiques font toute la gravité. Elles peuvent mimer un sepsis sévère et être responsables d'une mortalité de 10 % [2,6] par défaillance viscérale hépatique, rénale ou cardiaque. Cette dernière était la cause du décès d'un cas dans notre série.

La NET est la forme la plus grave des toxidermies et constitue une urgence dermatologique pouvant compromettre le pronostic vital avec risque de mortalité estimée à 20 %. Elle était responsable de décès d'un cas dans notre série.

Bien que largement décrits dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de ces toxidermies graves à l'allopurinol ne sont que partiellement connus.

Le possible rôle du HLA B5801 a été discuté dans certaines populations asiatiques puisqu'il était retrouvé chez 100 % des patients ayant présenté une toxidermie à type DRESS ou toxidermie bulleuse versus 15 % dans la population générale [8]. D'autres facteurs de risques ont été validés, notamment l'utilisation de dose d'emblée élevée et l'insuffisance rénale préexistante du fait de l'accumulation de l'oxypurinol, principal métabolite actif de l'allopurinol ou co-prescription de diurétiques thiazidiques [8].

Les différentes études montrent qu'il existe une méconnaissance de ce médicament de la part des prescripteurs, en termes de respect des indications et d'ajustement des posologies. En effet 52 à 75 % des DRESS syndromes à l'allopurinol ont été décrits chez des malades ayant une hyperuricémie asymptomatique et pour lesquels les mesures hygiénodietétiques auraient pu être suffisantes pour contrôler cette anomalie métabolique [3].

La persistance de signalements de toxidermies grave au regard du mésusage important de l'allopurinol a conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) à faire modifier le résumé des caractéristiques du produit de ce médicament et à rappeler les règles de bon usage notamment :

- la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ;
- de ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique ;
- de débiter tout traitement à faible dose ;
- la nécessité d'arrêter le traitement à la moindre suspicion de toxidermie [9].

Ces effets indésirables médicamenteux méritent une attention particulière car un retard de leur prise en charge ou leur méconnaissance peut être fatale. D'où l'intérêt d'une meilleure maîtrise des prescriptions et d'un bon examen clinique lors des suivis des malades sous traitement. Une vigilance médicale prolongée est à recommander.

5. Conclusion

L'allopurinol est un médicament efficace et peu coûteux ; cependant, il est considéré comme un pourvoyeur potentiel de toxidermies graves. Comme tout traitement, son indication doit être réfléchie et se fonder sur les recommandations de bonne pratique. La mauvaise utilisation en termes de respect des indications et de suivi de traitement justifie un rappel aux médecins prescripteurs à bien mesurer le bénéfice de sa prescription. Le contrôle du mésusage de l'allopurinol pourrait permettre à lui seul de réduire de moitié le nombre de cas de toxidermie grave.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Roujeau J-C, Flipo R-M, Richette P, Clerson P, Bardin T. Utilisation du fébuxostat chez les patients ayant un antécédent de réaction cutanée à l'allopurinol. *J Anndr* 2014;09:170.
- [2] Chebbi W, Souissi J, Chelli J, Larbi F, Zantour B, et al. DRESS syndrome : à propos de trois observations. *Panafrican Med J* 2014;19:166.
- [3] Marrakchi C, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Goubontini A, Zouiten F, et al. DRESS syndrome à l'allopurinol. *Rev Med Interne* 2004;25:244-54.
- [4] Quinque E, Milpied B, Catros S, Fricain JC. Manifestations buccales de toxidermie à l'allopurinol : un cas. 2014. p. 02018.
- [5] Puelles FG, Jiménez AM, Luisa Velloso Feijóo, Leon Garcia M, Rodriguez Montero S, et al. Fever and exanthema in a young patient: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to allopurinol. *Reumatol Clin* 2013;9(6):379-80.

- [6] Engell IA, Authried G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by allopurinol: a case report. *Eur Geriatr Med* 2013;101–499.
- [7] Droz N, Thiebaut M, Terrier B, Bérézné A, et al. Hépatite cholestatique sévère révélant un *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) syndrome. *Rev Med Interne* 2013;34(10):645–8.
- [8] Gouraud A. Toxidermies graves sous allopurinol : une complication en partie évitable. Centre antipoison centre de pharmacovigilance; 2011. p. 47.
- [9] Demangea C, Ghionoiua I, Benhammadib D. Allopurinol : enquête de pratique dans un centre hospitalier Allopurinol. *Pharm Hosp Clin* 2016;51(3):241–4.