



ALLOPURINOL ET TOXIDERMIES GRAVES :

Expérience du service de dermatologie de Fès

(A propos de 59 patients)

Mémoire présenté par :

Dr. SQALLI HOUSSINI GHITA

Née le 02/09/1993 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Dermatologie-vénérologie

Sous la direction de Professeur : Mernissi Fatima Zahra

Pr MERNISSI Fatima Zahra
Chef de Service de Dermatologie
Hôpital des Spécialités
CHU HASSAN II - FES

Session Septembre 2024

Remerciement

À Mon Maître, Madame le Professeure Mernissi Fatima Zohra,

Je souhaite exprimer toute ma profonde reconnaissance pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours. Vous êtes véritablement le pilier de notre équipe. Votre expertise et votre leadership ont été une source d'inspiration constante pour moi, m'apportant de précieux enseignements et conseils. Vous avez toujours su créer un environnement de bienveillance et d'encouragement, ce qui m'a permis de grandir tant professionnellement que personnellement. Je suis fière d'avoir fait partie de votre équipe et reconnaissante pour l'opportunité inestimable de travailler à vos côtés. Vous demeurez pour moi un modèle de rigueur et de respect.

Avec tout mon respect et ma reconnaissance sincère.

À Mon Maître, Madame le Professeure Baybay Hanane,

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre présence constante, votre engagement et votre soutien infaillible. Votre disponibilité et vos conseils précieux ont été des atouts essentiels dans mon développement professionnel. Je suis convaincue que votre expérience continuera d'illuminer mon parcours. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous, pour notre succès. C'est un honneur d'avoir bénéficié de vos conseils avisés.

Avec tout mon respect et ma profonde gratitude.

À Mon Maître, Madame le Professeure Elloudi Sara,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre encadrement attentif tout au long de notre formation en Dermatologie et Vénérologie. Vos précieux conseils ont été une boussole précieuse dans notre apprentissage. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre guidance et votre soutien constant.

Avec toute ma reconnaissance.

À Mon maitre Madame le professeure SOUGHY Meryem

Je tiens à vous remercier Professeur , votre disponibilité et vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion, je désire vous adresser toute ma reconnaissance pour toutes vos informations que vous m'avez fourni. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir épauler grâce à vos précieux conseils.

À Mon Maître, Madame le Professeure Douhi Zakia,

Je vous remercie du fond du cœur pour vos conseils bienveillants et votre encadrement durant mon cursus de résidanat. Votre générosité et votre douceur ont marqué profondément mon parcours. Votre approche toujours humaine et compréhensive a rendu chaque étape de notre apprentissage plus accessible et agréable. Merci pour votre humanité et votre professionnalisme exemplaire, ainsi que pour votre capacité à créer un environnement d'apprentissage positif et enrichissant. Je tiens également à vous remercier d'avoir cru en moi et de m'avoir choisi pour mener ce travail à terme . Merci pour votre confiance

Avec toute mon admiration et ma reconnaissance,

À tous nos enseignants,

Nous vous sommes profondément reconnaissants pour l'impact significatif que vous avez eu sur notre formation. Votre dévouement et vos enseignements continuent de nous guider et nous inspirer dans notre parcours professionnel. Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous avez placée en nous.

À toute l'équipe du Service de Dermatologie et Vénérologie,

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tous les membres de cette équipe exceptionnelle. Travailler à vos côtés est un véritable honneur. Merci pour votre formidable collaboration et pour tout ce que vous faites.

PLAN

PLAN	1
Liste des Abréviations	3
INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES.....	8
1. Type d'étude et méthodologie.....	9
2. Critères d'inclusion.....	11
3. Critères d'exclusion	11
RESULTATS	12
1. Profil épidémio-clinique général	13
2. Profil épidémioclinique en fonction de chaque type de toxidermie.....	22
a. Syndrome DRESS.....	22
b. Syndrome de Stevens-Johnson	30
c. Syndrome de Lyell.....	32
3. Facteurs prédisposant.....	33
4. Prise en charge thérapeutique.....	35
5. Pronostic.....	37
DISCUSSION	45
CONCLUSION	61
RESUME	64
REFERENCES.....	68

Liste des Abréviations

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

SJS : Syndrome Stevens Johnson

TEN ou NET : La nécrolyse épidermique toxique

PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens

HLA : Human leucocyte antigen

CMH : le complexe majeur d'histocompatibilité

TCR : Recepteur de lymphocyte T

DLI : Drug liver injury (DLI)

ALAT : Alanine aminotransférases

PAL : Phosphatases alcalines

INTRODUCTION

Les toxidermies sont définies comme toute réaction cutanée survenant à la suite de la prise systémique d'un médicament à une dose conventionnelle. Ce sont des réactions aiguës idiosyncrasiques imprévisibles qui dépendent de la constitution personnelle de l'individu et du médicament [1]. Elles représentent 25 à 30 % des effets indésirables des médicaments [2]. Elles regroupent un large éventail de tableaux cliniques allant du rash bénin à des formes plus sévères pouvant engager le pronostic vital de par leur présentation cutanée et muqueuse grave et étendue, mais aussi du fait de l'implication d'organes internes [1,3]. Elles sont représentées par la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) qui regroupe le syndrome de Stevens–Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell [3]. Bien qu'elles soient rares, 2 % des patients hospitalisés sont atteints de toxidermies graves [4].

L'étiologie de ces réactions médicamenteuses sévères est complexe et reste obscure en raison de l'interaction compliquée entre le médicament et certaines infections, notamment dans le DRESS syndrome et le syndrome de Stevens–Johnson. Actuellement, la pathogenèse comprend un lien génétique avec les gènes HLA et non HLA, une cytotoxicité médiée par les lymphocytes T spécifiques du médicament, une restriction du récepteur des lymphocytes T (TCR) et des mécanismes de cytotoxicité [5,6]. Au cours des dernières décennies, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension du risque génétique associé aux réactions cutanées graves provoquées par certains médicaments. Des associations étroites ont été découvertes avec les allèles HLA de classe I pour plusieurs médicaments, tels que ceux conduisant

au syndrome de Stevens–Johnson (SJS)/nécrolyse épidermique toxique (TEN) et au syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). De plus, des études ont souligné des différences ethniques dans ces associations génétiques, expliquant ainsi les disparités observées dans la survenue de réactions cutanées graves entre les populations [7]. Une multitude de médicaments peuvent être impliqués, mais la majorité des études et des revues s'accordent sur le fait que les antiépileptiques, surtout la carbamazépine et la phénytoïne, ainsi que les antibiotiques, les anti-inflammatoires et l'allopurinol, sont en tête de liste [1,7]. Ainsi, cette différence entre les populations englobe aussi bien le type de médicament incriminé que la fréquence de certaines toxidermies.

L'allopurinol est le traitement de première intention prescrit à l'échelle mondiale pour la goutte et l'hyperuricémie depuis les années 1960. On observe une prévalence et une incidence croissantes de la goutte et de l'hyperuricémie dans le monde entier, notamment chez les populations âgées. Les principales comorbidités et facteurs de risque associés à la goutte comprennent l'obésité, l'hypertension, la maladie rénale chronique et les maladies cardiovasculaires. Certains médicaments, tels que les diurétiques et l'aspirine à faible dose, contribuent à l'augmentation des niveaux d'acide urique sérique et accroissent le risque de survenue de la goutte. Jusqu'à présent, l'allopurinol reste le choix de traitement privilégié car il est efficace, accessible et facile à administrer. Cependant, il peut induire des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse indésirables, allant d'une éruption maculopapuleuse légère à des réactions cutanées graves potentiellement mortelles, telles que le syndrome de Stevens–Johnson (SJS), la nécrolyse

épidermique toxique (TEN) et le DRESS syndrome. L'allopurinol est l'une des principales causes de réactions cutanées graves dans les pays asiatiques ainsi que dans les pays occidentaux [8]. L'objectif de ce travail est de rapporter notre expérience en termes de toxidermies graves sous allopurinol à savoir le profil épidémiologique, clinique, évolutif et les principaux facteurs prédisposant à développer ces toxidermies graves.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, sur les toxidermies graves induites par l'allopurinol, couvrant la période de janvier 2014 à mars 2024.

L'étude repose sur le recueil des données à partir des dossiers des patients hospitalisés ainsi que lors de leur suivi en consultation allergologie du service après leur sortie. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS V26.

Le diagnostic des toxidermies a été établi sur la base d'un faisceau d'arguments comprenant les données chronologiques entre la prise du médicament et le début de la symptomatologie, le tableau clinique, les résultats biologiques et histologiques et l'évolution ultérieure sans oublier la réponse du centre de pharmacovigilance, en tenant compte l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

Pour le syndrome DRESS, nous avons utilisé les critères Regiscar qui comprennent [7]: une éruption cutanée aiguë caractérisée par un polymorphisme lésionnel (papules, macules, purpura, pustules, vésicules et bulles) et un œdème du visage fréquemment observé, la prise de médicaments suspects, l'hospitalisation, une fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$), des anomalies biologiques telles qu'une lymphocytose atypique ou une hyperéosinophilie, une atteinte d'au moins un organe interne et des adénopathies présentes sur plus de deux sites. Les scores obtenus étaient : « possible » pour un score entre 2 et 3 , « probable » pour un score entre 4 et 5 , et « définit » pour un score >5 .

Le syndrome de Stevens–Johnson et le syndrome de Lyell ont été retenus suite à l'apparition d'une éruption cutanée après la prise d'un médicament suspect, avec un délai moyen de 48 heures à 15 jours. Les signes cutanés comprenaient des lésions en cocardes et pseudo-cocardes, un décollement cutané et une atteinte sévère d'au moins deux muqueuses. La surface de décollement cutané était inférieure à 10 % pour le syndrome de Stevens–Johnson, supérieure à 30 % pour le syndrome de Lyell et entre 10 % et 30 % pour un syndrome de chevauchement. Tous les cas de syndrome de chevauchement ont évolué vers un syndrome de Lyell [1,3].

La pustulose exanthématique aiguë généralisée a été retenue suite à l'apparition, dans un délai court de 24 heures à 10 jours, d'une éruption cutanée fébrile caractérisée par des plaques érythémateuses surmontées de pustules lactescentes non folliculaires, prédominant au niveau des plis avec une tendance à la généralisation et laissant place à une desquamation en lambeaux [1,3].

Les manifestations systémiques ont été retenues selon les critères suivants :

- **Atteinte hépatique** : Tous les patients ont bénéficié d'un bilan hépatique complet. Une atteinte hépatique, nommée "drug liver injury (DLI)", a été retenue en fonction des taux des phosphatases alcalines (PAL), des alanine aminotransférases (ALAT) ainsi que du rapport ALAT/PAL (R), définissant ainsi trois formes d'hépatite aiguë : **cytolytique** ($ALAT > 2$ fois la normale ou $R > 5$), **cholestatique** ($PAL > 2$ fois la normale ou $R < 2$), et **mixte** ($2 < R < 5$). Cette définition,

adoptée par les hépatologues de notre centre hospitalier universitaire [9], est également rapportée par certains auteurs dans la littérature [10].

- Atteinte rénale : Un bilan incluant un ionogramme complet, une fonction rénale, une bandelette urinaire et éventuellement une protéinurie a été réalisé. Une atteinte rénale a été retenue en cas d'élévation de la créatinine, de présence d'hématurie ou de protéinurie positive. Un avis spécialisé en néphrologie a été systématiquement demandé en cas d'anomalie.
- Atteinte respiratoire : Elle a été retenue sur la base de signes cliniques et radiologiques tels que la toux, la dyspnée, un syndrome interstitiel à la radiographie thoracique ou d'autres anomalies radiologiques.

2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés dans notre service pour la prise en charge d'une toxidermie médicamenteuse grave (syndrome DRESS, Stevens–Johnson, Lyell et PEAG) dont l'agent causal était l'allopurinol.

3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les autres tableaux graves tels que l'angioœdème et les vascularites médicamenteuses, l'érythème pigmenté fixe bulleux ainsi que les cas de toxidermies graves non hospitalisées.

RESULTATS

1. Profil épidémio-clinique général

Nous avons recensé 59 patients. L'âge moyen était de 67 ans avec in minimum de 4 ans et un maximum de 97 ans. Les femmes représentaient 62.7% et les hommes 37.3 %.

Les antécédents médicaux étaient les suivants : 25.4 % avaient un diabète, 62.1% une cardiopathie (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque...), 8.5 % une insuffisance rénale et 6.8 % un néoplasie sous-jacent. Aucun antécédent d'atopie, de VIH, de dysthyroïdie ou de cas similaire dans la famille n'a été relevé.

Des prodromes cliniques ont été constatés, notamment une fièvre chez 83.3%, une pharyngite chez 18.1% et une altération de l'état général chez 45.8%.

Le délai de latence moyen entre la prise médicamenteuse et l'éruption cutanée, tout type de toxidermie confondu, était de 5 semaines en moyenne.

Nous avons hospitalisé 43 patients présentant un syndrome DRESS (72.9%), 12 avec un syndrome de Lyell (20.3 %), 3 présentant un syndrome de Stevens–Johnson (6.8 %) et aucun cas de PEAG (Figure1) (Figure2.a–e)

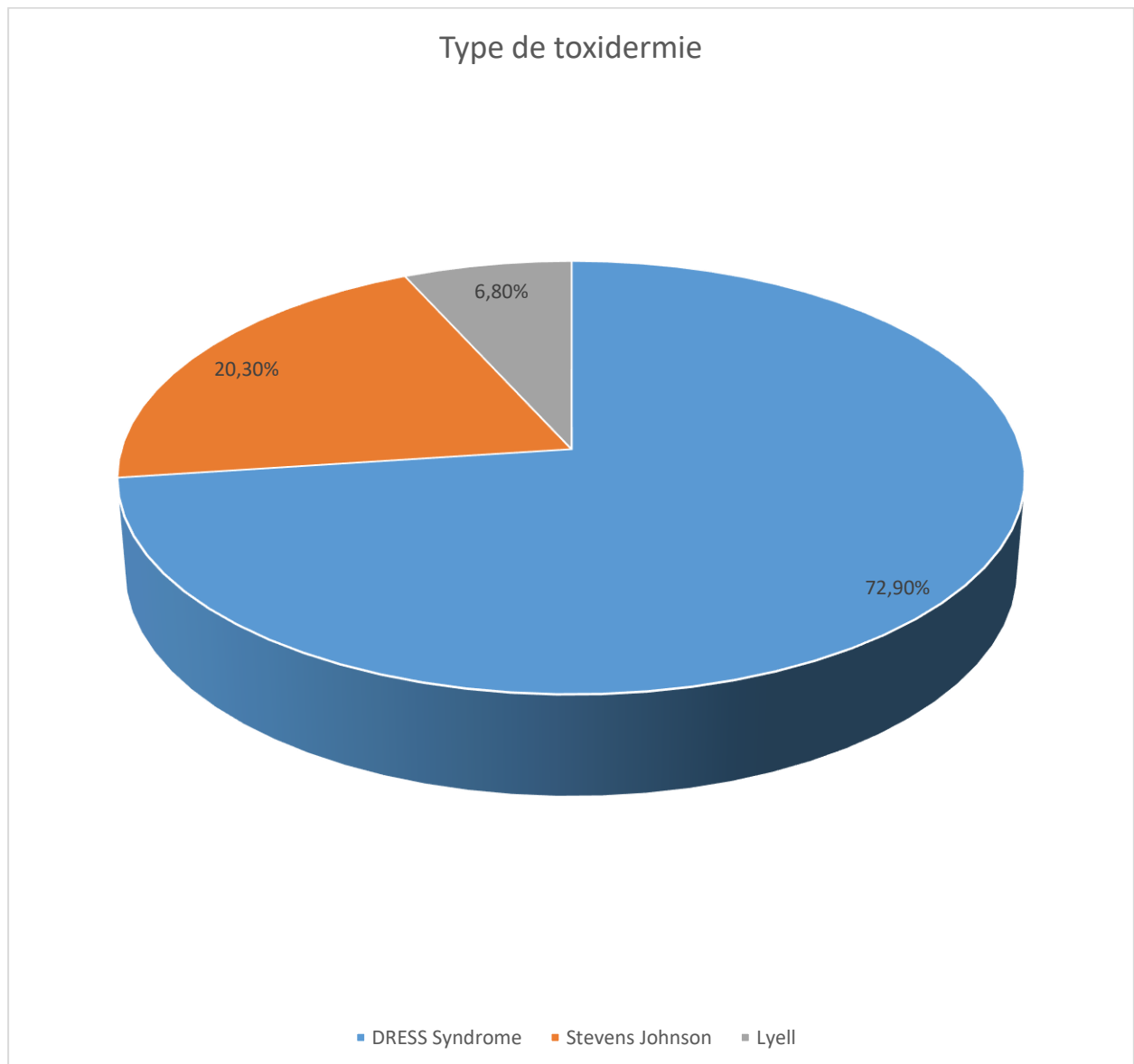


Figure 1: Les différents types de toxidermies dans notre étude



Figure 2a: DRESS syndrome : œdème du visage



Figure 1b: Dress syndrome : Rash maculo papuleux



Figure 2c: Stevens Johnson : atteinte cutanée



Figure 2d: Atteinte muqueuse dans le Lyell



Figure 2e :Décollement cutanée et éruption en pseudo cocardes dans le Lyell

Des anomalies biologiques ont été observées, principalement une hyperéosinophilie chez 74.6 %, une hyperleucocytose chez 62.7 %, une hyperlymphocytose chez 10.2 %, une lymphopénie chez 28.2 % et une thrombopénie chez 16.9 %.

Concernant les atteintes systémiques, nous avons retrouvé :

- Une insuffisance rénale chez 72.9 % des patients, principalement de type fonctionnel chez 44.1 %, une nécrose tubulaire aiguë chez 27.1 % et une insuffisance rénale chronique chez 1.7 %.
- Une atteinte hépatique chez 40.7 % des patients, de type cytolytique chez 18.6 %, cholestatique chez 13.6 % et mixte chez 8.5 %.
- Une atteinte respiratoire chez 13.6 %, caractérisée par des signes cliniques tels que toux, dyspnée, encombrement, et la découverte d'anomalies radiographiques surtout sous forme d'un syndrome interstitiel.

Le tableau 1 regroupe les principales données dermatologiques et cliniques de notre population

Tableau 1: Profil épidémioclinique général

Caractéristiques épidémioclinique	Résultats
Age (Moyenne)	67 ans
Sexe	– Homme : 37.3% – Femme : 62.7%
Antécédents	– Diabète : 25.4% – Cardiopathie : 62.1% – Insuffisance rénale : 8.5% – Néoplasie : 6.8%
Délai de latence (Moyenne)	5 semaines
Anomalies biologiques	– Hyper éosinophilie : 74.6% – Hyperleucocytose : 62.7% – Hyper lymphocytose : 10.2% – Lymphopénie : 28.2% – Thrombopénie : 16.9%
Atteintes systémiques	Atteinte rénale : 72.9% Atteinte hépatique : 40.7% Atteinte respiratoire : 13.6%

2. Profil épidémioclinique en fonction de chaque type de toxidermie

a. Syndrome DRESS

La moyenne d'âge était de 65.8 ans avec un minimum de 34 ans et un maximum de 97 ans. A noter que 72 % des patients étaient âgés de plus de 60 ans. Les femmes représentaient 60.46 % et les hommes 39.53 %. Parmi les patients, 23.2 % avaient un diabète, 11.62 % une insuffisance rénale, 58.13 % une cardiopathie sous-jacente, et 4.6 % avaient un néoplasie.

Le délai de latence moyen était de 5 semaines, avec un minimum d'une semaine et un maximum de 12 semaines.

Des signes généraux ont été rapportés à type de fièvre chez 34 malades (79%) , un syndrome pseudo grippal chez 7 patients(16.27%) et une altération de l'état général chez 16 cas(37.2%).

Concernant la présentation du phénotype cutané (Figure3):

- 45.7% présentaient un rash maculopapuleux constitué d'un exanthème, des papules et des plaques érythémateuses pouvant avoir un aspect urticarien par endroit et ayant une tendance à confluer (Figure4.a)
- 13 % présentaient un exanthème morbiliforme fait de macules roses discrètes pouvant confluer par endroits (Figure4.b)
- 26.1% présentaient une érythrodermie (Figure4.c)

- 15.2% avaient un patron érythème polymorphe-like(Figure4.d), caractérisé par la présence de lésions purpuriques, de cocardes ou de pseudo-cocardes imitant un érythème polymorphe.
- Une atteinte muqueuse a été notée chez 58,1 % (92 % au niveau de la muqueuse buccale, 20 % génitale/anale, 36 % oculaire)(Figure5).

Le score Regiscar a été calculé, montrant que 41.9 % avaient un score probable, 34.9 % un score possible et 23.3 % un score définit.

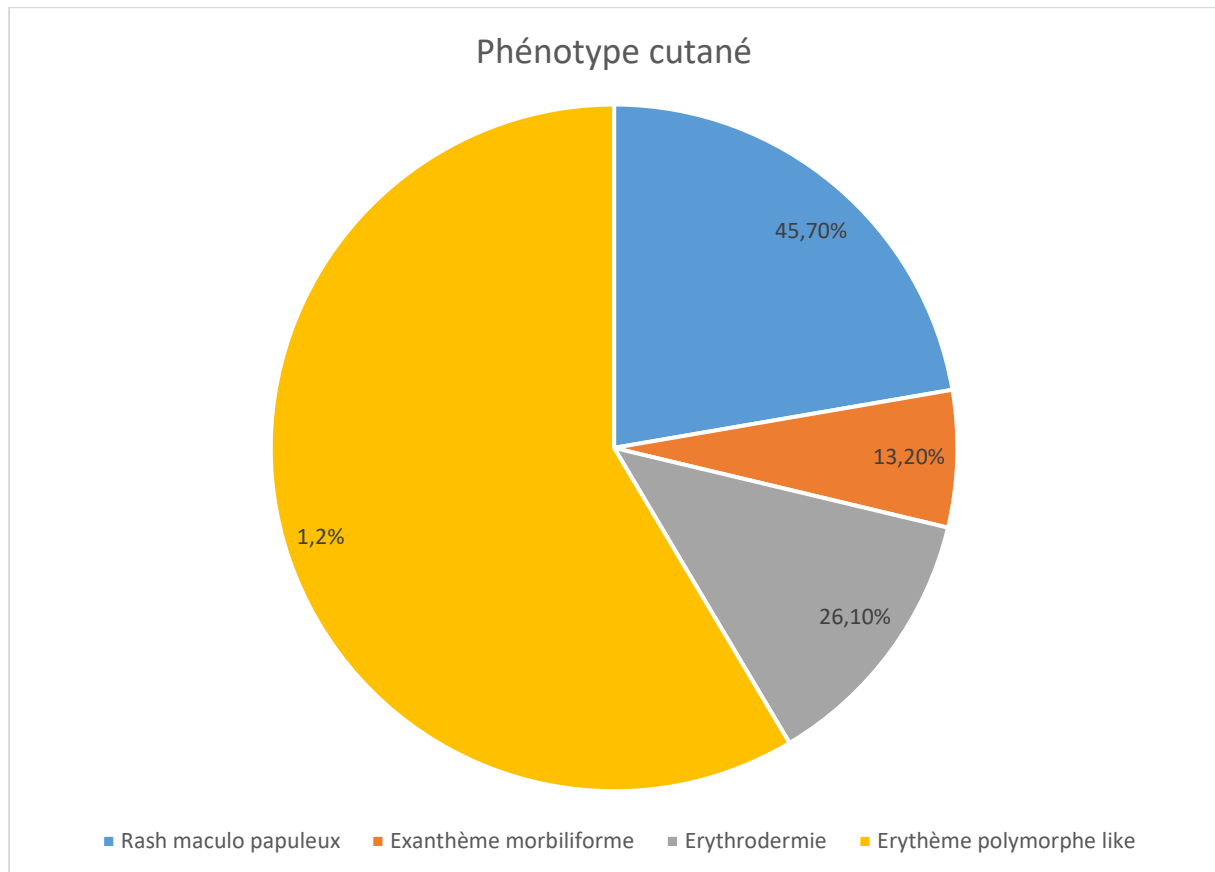


Figure3 : Phénotype cutané chez les patients DRESS

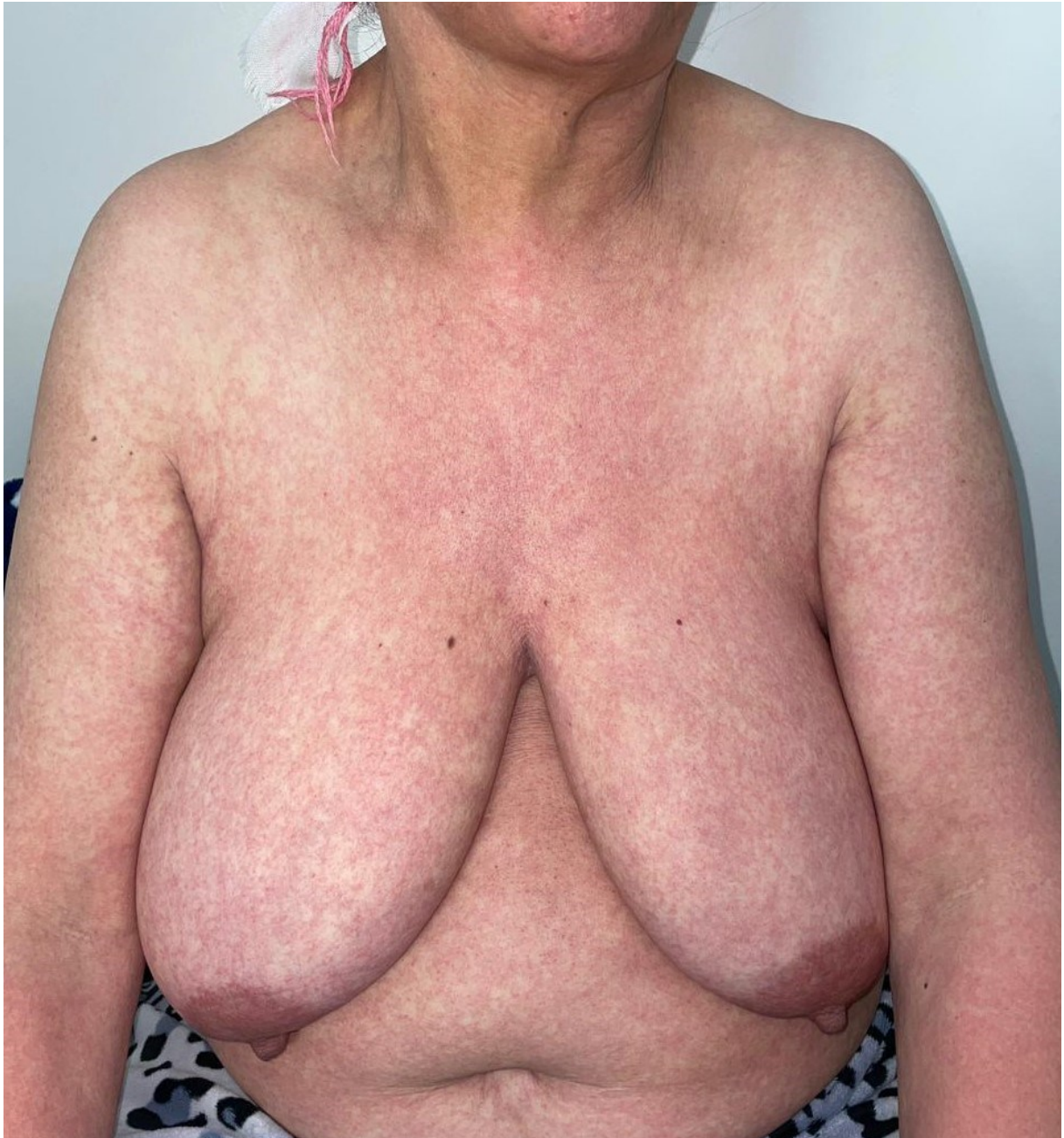


Figure4a: Rash maculo papuleux



Figure 4b: exanthème morbiliforme



Figure 4c: Erythrodermie



Figure 4d: Erythème polymorphe like

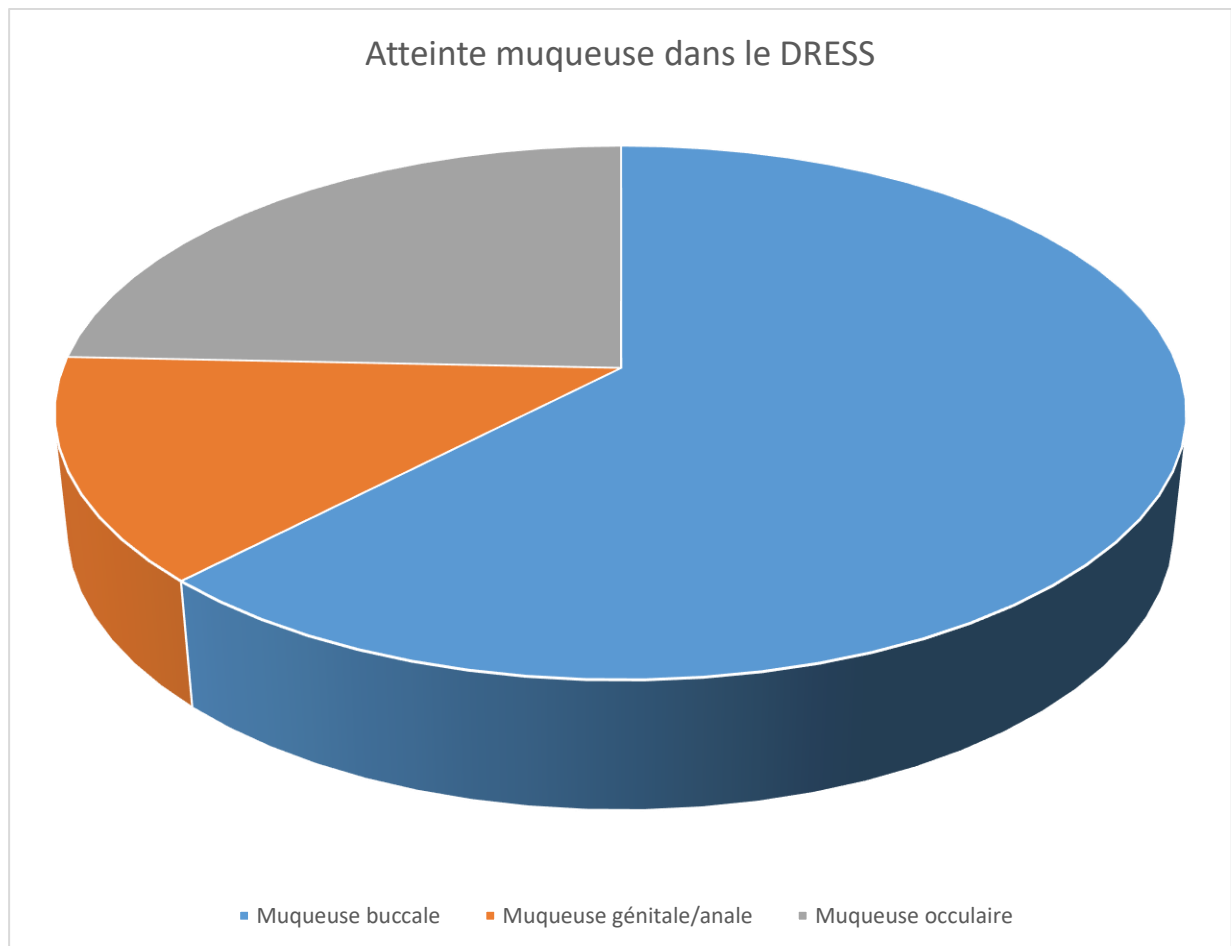


Figure 5: Atteinte muqueuse dans le Dress Syndrome

Les résultats biologiques ont montré que :

- 90.69 % présentaient une hyperéosinophilie.
- 69.76 % une hyperleucocytose.
- 1.62 % une hyperlymphocytose.
- 23.25 % une lymphopénie.
- 11.62 % une thrombopénie.

En termes d'atteintes systémiques :

- 41.8 % avaient une atteinte hépatique. Différentes formes d'hépatites ont été diagnostiquée : une hépatite cytolytique chez 8 cas (44.44%) , une hépatite cholestatique chez 6 cas (38.33%) et une hépatite mixte chez 4 patients (4.11%)
- 69.75 % avaient une atteinte rénale. A noter que 17 d'entre eux soit 56.66% présentaient une insuffisance rénale aigue , 12 autres soit 40% une nécrose tubulaire aigue et 1 seul cas une insuffisance rénale chronique (3.33%))
- 9.3 % une atteinte respiratoire.

b. Syndrome de Stevens–Johnson

L'âge moyen était de 64.5 ans avec un minimum de 44 ans et un maximum de 84 ans . Nous avons remarqué que 50 % des patients étaient âgés de plus de 60 ans et qu'il y avait prédominance féminine de 75 %. Parmi les patients atteint de syndrome de stevens Johnson, 50 % présentaient une cardiopathie sans autres antécédents notables.

Le délai de latence moyen était de 4 semaines, avec un minimum de 2 semaines et un maximum de 8 semaines.

Tous les patients présentant un syndrome Stevens Johnson avaient de la fièvre (100%), un patient présentait un syndrome pseudo grippal(25%) et 3 malades une altération importante de l'état général(75%)

Sur le plan clinique, tous nos patients présentaient un décollement cutané inférieur à 10% associé à un purpura chez 3 cas (75%), un œdème du visage chez un seul cas (25%) et des cocardes et pseudococcarde chez un seul patient(25%). L'atteinte muqueuse a été observée chez tous nos patients notamment au niveau buccal, génitale /anale et oculaire. L'atteinte des trois muqueuses a été observée chez deux patients (50%) , deux muqueuses chez un malade (25%) et d'une seule muqueuse chez un cas (25%). la localisation buccale était la plus fréquemment notée chez tous nos patients , suivie de l'atteinte oculaire(75%) et enfin de l'atteinte génitale/anale(50%)

Aucun patient ne présentait d'hyper éosinophilie. 25 % avaient une hyperleucocytose, 50 % une lymphopénie et 50 % une thrombopénie.

En termes d'atteintes systémiques :

- 25 % présentaient une atteinte hépatique sous forme d'hépatite cholestatique.
- 50 % avaient une insuffisance rénale répartie de part égale entre une forme d'insuffisance rénale aiguë (50%) et une nécrose tubulaire aiguë (50%)
- Aucun cas n'a présenté de complication respiratoire.

c. Syndrome de Lyell

L'âge moyen était de 72 ans avec un minimum de 38 ans et un maximum de 88 ans, et 83.33 % des patients âgés de plus de 60 ans. 66.66 % étaient des femmes et 33.33 % des hommes. Parmi les malades ayant un Lyell, 41.66 % étaient diabétiques, 75 % avaient une cardiopathie et 8.3 % une néoplasie.

Le délai de latence moyen était de 3 semaines, avec un minimum de 10 jours et un maximum de 8 semaines.

Concernant les signes généraux, 11 patients avaient de la fièvre, 3 cas un syndrome pseudo grippal et 8 patients une altération de l'état général.

Cliniquement, la surface décollée dépassée les 10% et nous avons noté un décollement moins de 50% chez 9 cas (75%) , un décollement entre 50 et 70% chez un seul cas(8.3%) et un décollement supérieur à 70% chez 2 patients(16.6%). D'autres signes cutanés ont été observé : le purpura chez 6 patients (50%) , des cocardes et pseudococcarde chez 2 patients(16.6%) et un oedeme du visage chez 7 cas(58.3%). Tous nos patients avaient une atteinte muqueuse de différents sites, buccale, génitale/anale et oculaire : 9 présentaient l'atteinte des trois muqueuses (75%) , 2 malades avaient deux muqueuses touchées(1.6%) et un patient présentait l'atteinte d'une seule muqueuse(8.3%). Il faut noter que la localisation buccale et génitale étaient les plus touchées chez 11 patients respectivement (91.6%) suivie de l'atteinte oculaire chez 10 cas (83.3%).

Les résultats biologiques ont montré que :

- 41.6 % avaient une hyperéosinophilie.
- 50 % une hyperleucocytose.
- 8.3 % une hyperlymphocytose.
- 41.6 % une lymphopénie.
- 25 % une thrombopénie.

En termes d'atteintes systémiques :

- 41.6 % présentaient une atteinte hépatique : 3 cas d'hépatite cytolytique (60%), 1 cas d'hépatite cholestatique (20 %) et 1 cas mixte (20%)
- 91.66 % une atteinte rénale : 8 patients présentait une insuffisance rénale aigue (72.72%) tandis qu'un seul patient avait une nécrose tubulaire aigue (9.09%)
- 33.33 % des cas avaient une atteinte respiratoire.

3. Facteurs prédisposant

Nous avons remarqué que les patients âgés de plus de 60 ans présentaient principalement une toxidermie de type DRESS syndrome avec un pourcentage de 72.1 %, suivi du Lyell à 23.3 % et du syndrome de Stevens–Johnson à 4.7 %. Chez les patients âgés de plus de 60 ans , une complication rénale a été observée chez 86 %, une atteinte hépatique chez 41.9 % et une atteinte respiratoire chez 14 % d'entre eux.

Les patients de sexe féminin présentaient une toxidermie de type DRESS dans 77.3 % des cas, un Lyell dans 18.2 % des cas et un syndrome de Stevens–

Johnson dans 4.5 % des cas. Ils présentaient une atteinte rénale dans 59.1 % des cas et une complication hépatique dans 31.8 %, tandis que seulement 9.1% des cas avaient une atteinte respiratoire.

Par ailleurs, chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, une toxidermie de type DRESS était présente dans 69.4 % des cas, un Lyell dans 25 % et un syndrome de Stevens–Johnson dans 5.6 % des cas. Chez ces patients, une complication rénale a été notée chez 83.3 %, une atteinte hépatique chez 47.2 % et une atteinte respiratoire chez 13.9 %.

Chez les patients ayant un antécédent d'insuffisance rénale, tous ont développé un syndrome DRESS. 20 % avaient une complication hépatique et 60% une aggravation rénale, et aucun cas n'avait d'atteinte respiratoire.

Le tableau 2 regroupe les différents facteurs prédisposant aux toxidermies et les complications systémiques qui en découlent

Tableau 2: Facteurs prédisposant

	Age >60 ans	Sexe féminin	Antécédents cardiovasculaire	Antécédents rénale
Type de toxidermie prédominant	DRESS syndrome(72.1%)	DRESS syndrome(77.3%)	DRESS syndrome(69.4%)	DRESS syndrome(100%)
Atteinte systémique prédominante	Rénale(86%) Hépatique(41.9%)	Rénale(59.1%) Hépatique(31.8%)	Rénale(83.3%) Hépatique(47.2%)	Rénale(60%) Hépatique(20%)

4. Prise en charge thérapeutique

Tous nos patients ont bénéficié d'une prise en charge urgente intra-hospitalière comprenant un arrêt immédiat de tous les médicaments suspects, avec déclaration à la pharmacovigilance, et une mise en condition en fonction de l'état hémodynamique. Sur le plan cutané, les patients ont bénéficié de bains quotidiens associés à des soins locaux à base d'acide fucidique pour les lésions surinfectées, de pommade à base de sulfadiazine argentique pour les érosions, et d'application d'émollient avec port de casaque stérile.

67.8 % des patients étaient mis sous dermocorticoïdes (49.2 % en préparation magistrale et 18.6 % sous forme de protocole PB 30g de dipropionate de bétaméthasone). Au total, 21 patients, soit 35.59 %, ont été mis sous corticothérapie systémique. À noter que 15.25 % des patients ont bénéficié de bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg à 1 g, puis relais à la voie orale par prednisone 0,5 mg/kg/jour. Tandis que 20.33 % des malades ont été mis sous corticothérapie par voie orale d'emblée (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour) (Figure3)

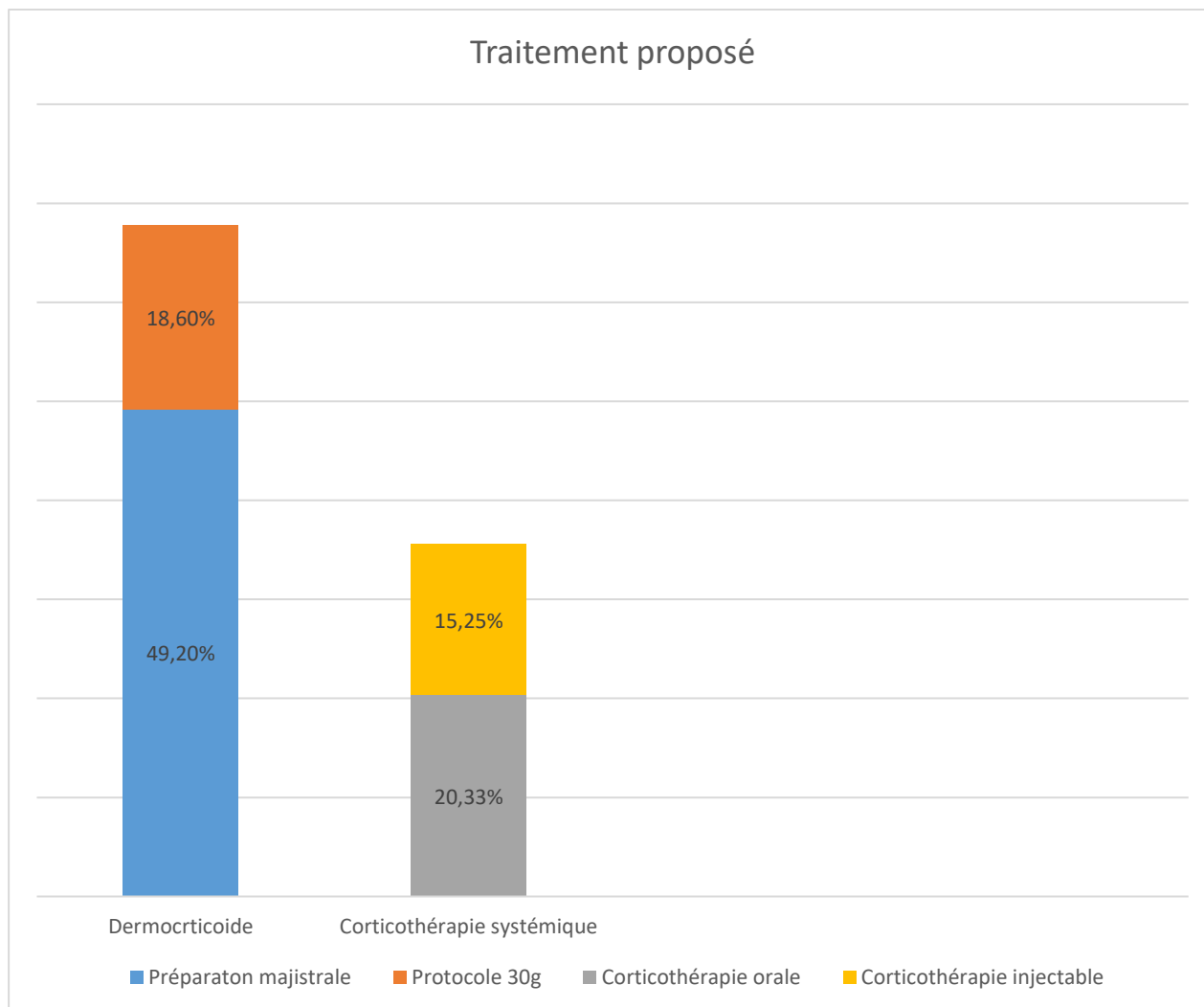


Figure 6: Prise en charge thérapeutique des patients

Chez les patients sous corticothérapie systémique, 76.19 % présentaient un syndrome DRESS, 19,04 % un Lyell et 4,7 % un syndrome de Stevens–Johnson.

Sur le plan biologique, 80.95 % avaient une hyperéosinophilie, avec des valeurs minimales de 770/mcL et maximales de 10 960/mcL.

90.47 % des patients mis sous corticothérapie systémique avaient une complication rénale (52.63 % fonctionnelle, 47.36 % une nécrose tubulaire aiguë). Par ailleurs, 57.14 % avaient une atteinte hépatique (50 % cytolytique, 25 % cholestatique et 25 % mixte).

5. Pronostic

13,6 % des patients sont décédés, dont 50 % de cas de Lyell, 37.5 % de DRESS syndrome et 12.5 % de syndrome de Stevens–Johnson. Parmi les patients décédés, 37.5 % étaient sous corticothérapie systémique. Les causes de décès étaient les suivantes : 50 % avaient présenté une exacerbation de leurs comorbidités, 25 % des complications hépatiques et rénales, tandis que 12,5 % avaient une détresse respiratoire et 12,5 % un sepsis.

Concernant les séquelles, 17 patients ont présenté des séquelles cutanées (28.81%), faites principalement d'hyperpigmentation (64.7 %)(Fig.7a), une sécheresse cutanée (47.05 %) (Fig.7b), des séquelles au niveau des phanères à savoir une atteinte du cuir chevelu décelée chez un seul cas à type d'alopécie non cicatricielle (1.69%)(fig.7c). Par ailleurs, des séquelles muqueuses ont été notées chez 2 patients (3,4 %) : 1,7 % génitales, 1,7 % buccales, à type de synéchies génitales et d'érosions buccale(fig.7d).

Chez les patients atteints d'un DRESS syndrome, nous avons noté des séquelles cutanées chez 13 cas (30.23%), et une atteinte du cuir chevelu chez un seul patient (2.3%) et aucune séquelle muqueuse.

Chez les patients présentant un syndrome de Stevens Johnson, des séquelles cutanées ont été observées chez 2 patients (50%) , des séquelles muqueuses chez un malade au niveau génital (25%) et aucune anomalie des phanères.

Tandis que chez les patients ayant un syndrome de Lyell, des séquelles cutanées ont été objectivées chez 2 patients (16.66%), des séquelles muqueuses notamment buccale chez un seul patient (8.33%) et aucune anomalie des phanères décelée.

À noter que les séquelles cutanées ont été observées chez 77,77 % des patients atteints de DRESS, 11,11 % de Stevens–Johnson et 11,11 % de Lyell. Les séquelles muqueuses ont été observées chez 50 % de Lyell et 50 % de Stevens–Johnson.

D'autre part, des séquelles systémiques ont été identifiées chez 3 patients (5,1 %) , toutes dues à une dysthyroïdie chez des patients présentant un DRESS syndrome (Figure 7 et 8)



Figure 7a: Hyperpigmentation post inflammatoire



Figure 7b: sécheresse cutanée



Figure 7c: plaque alopécique



Figure 7d: Erosions aphtoïdes séquellaires

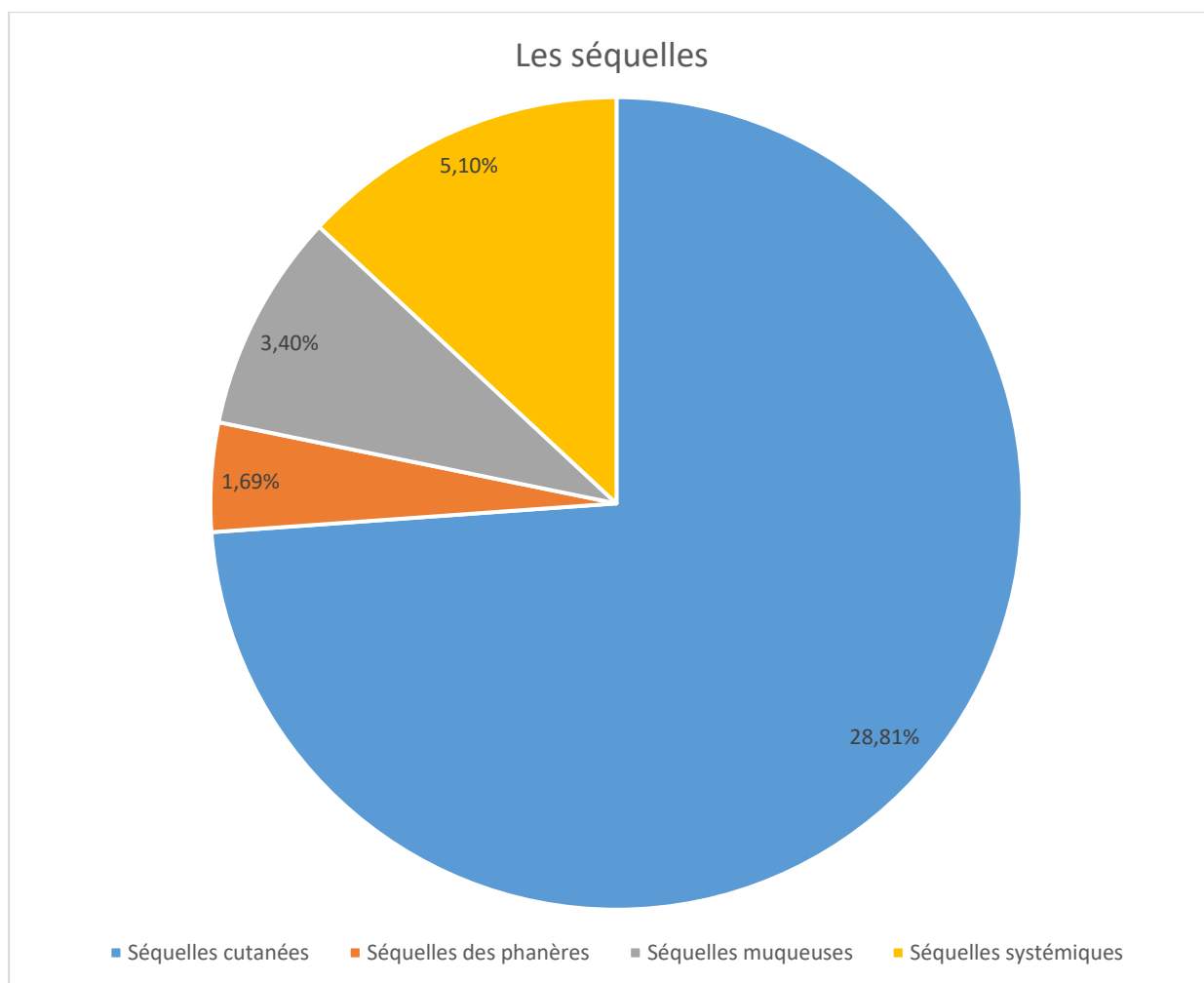


Figure 8: Les séquelles des patients

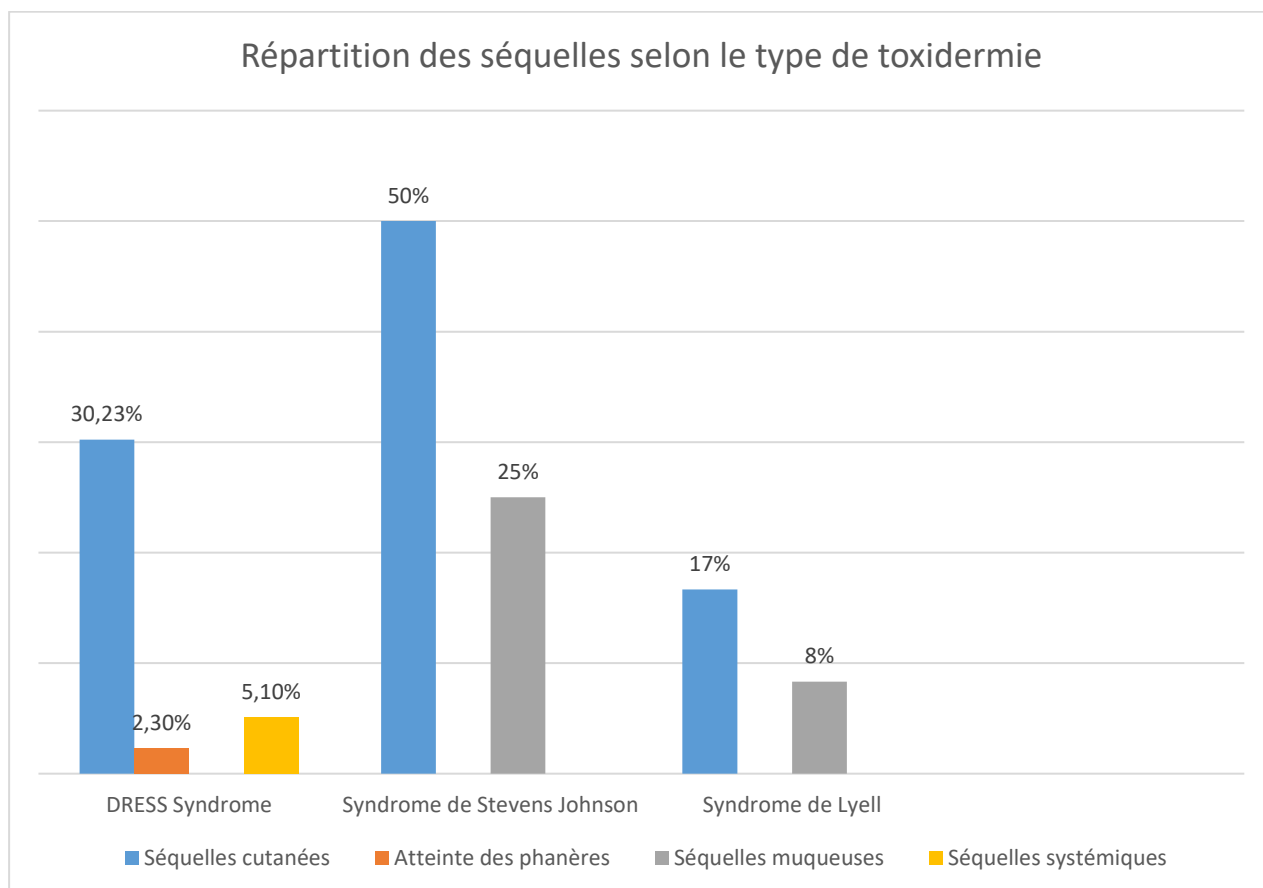


Figure 9: Répartition des séquelles en fonction de la toxidermie

DISCUSSION

Les toxidermies correspondent aux effets indésirables à expression cutanéomuqueuse d'une prise médicamenteuse par voie systémique ayant un spectre varié, du bénin au grave. Les toxidermies se placent au premier rang des incidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques. Certains médicaments couramment utilisés en induisent chez 1 à 3 % des consommateurs. Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes, comme l'exanthème maculopapuleux, la plupart des urticaires, le prurit et la photosensibilité [11]. Les formes sévères, qui peuvent être mortelles, comprennent l'anaphylaxie, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et, surtout, les syndromes de Stevens–Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique, NET). Heureusement, ces formes graves sont rares, survenant dans un cas pour 10 000 à un million de patients traités pour chacun de ces effets[11]. Ces effets indésirables sévères devraient donc être notifiés systématiquement aux instances de pharmacovigilance.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des toxidermies sont variés, ce qui explique la grande diversité des symptômes observés. Ils peuvent être schématiquement classés en deux grandes catégories : les mécanismes immunologiques/immuno-allergiques, médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, et les mécanismes toxiques/pharmacologiques, où le médicament exerce directement son effet sur la cible[11,12].

Les mécanismes pharmacologiques ou toxiques sont responsables de divers effets cutanés habituellement dose-dépendants ou temps-dépendants. Ces effets peuvent résulter de l'action pharmacologique ou toxique directe du médicament sur les cellules de l'épiderme et ses annexes. Par exemple, la sécheresse cutanée est associée aux rétinoïdes, l'alopecie aux cytostatiques, les folliculites aux anti-EGF, et la phototoxicité aux cyclines. Les anomalies de la pigmentation peuvent être dues soit à l'accumulation du médicament dans la peau (comme avec l'amiodarone, les quinolones, l'hydroxychloroquine, et la minocycline), soit à une modification de la synthèse de mélanine. Enfin, certaines biothérapies, comme les anti-TNF, peuvent provoquer des réactions cutanées paradoxales. Ces réactions concernent des pathologies ou lésions cutanées, telles que le psoriasis, qui répondent habituellement aux anti-TNF mais qui peuvent survenir pendant le traitement par ces mêmes biothérapies[12].

Les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques sont à l'origine des manifestations les plus fréquemment rapportées dans la littérature. Leur classification repose encore aujourd'hui sur les quatre groupes définis par Gell et Coombs :

- **Type I** : Réaction immédiate, médiée par les IgE (ou IgG), incluant l'urticaire, l'angioedème et l'anaphylaxie.
- **Type II** : Réaction cytotoxique induite par le médicament, comme le pemphigus et le purpura lié à une thrombopénie médicamenteuse.
- **Type III** : Réactions à complexes immuns, telles que les vascularites et la maladie sérique.

- **Type IV** : Réaction retardée à médiation cellulaire, comprenant l'exanthème maculopapuleux (EMP), l'exanthème pustuleux (EPF), le syndrome de Stevens–Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Les toxidermies de mécanisme immuno–allergique sont majoritairement de type IV, retardé. Une classification plus fine en quatre sous–groupes (IVa à IVd) a été proposée, basée sur le profil lymphocytaire, les cytokines et les cellules effectrices impliquées, afin de mieux décrire les différents tableaux cliniques. Ces mécanismes physiopathologiques expliquent les délais variables de survenue après la prise du médicament suspect, variant d'un tableau clinique à l'autre. Les toxidermies d'origine immuno–allergique ne sont généralement pas dose–dépendantes et régressent après l'arrêt du médicament responsable, en tenant compte de son élimination. Cependant, quelques particularités peuvent être observées selon les tableaux cliniques [12].

Ainsi, les toxidermies de type graves sont des réactions idiosyncrasique imprévisibles d'origine immuno–allergique , secondaires à une réaction d'hypersensibilité retardée. Bien qu'il existe quelques particularités pour chaque forme clinique, on pense toutefois qu'elles impliquent toutes la présentation du médicament via l'antigène leucocytaire humain (HLA) aux récepteurs des lymphocytes T (TCR), entraînant une réponse immunitaire d'hypersensibilité retardée de type IV [13,14]. Ces toxidermies graves peuvent donc varier en termes de lymphocytes T effecteurs (réponse Th1 /Th2 pour le

DRESS, réponse Th17 pour la PEAG et la cytotoxicité des LTCD8 pour le SJS/Lyell) et des chimiokines/cytokines produites, entraînant un afflux de cellules inflammatoires effectrices vers la peau, responsables des manifestations cutanées, mais aussi vers certains organes internes pouvant expliquer certaines manifestations systémiques [15]. La découverte d'allèles à risque HLA de classe I associés à de nombreux médicaments provoquant le SJS/TEN et le DRESS a constitué un véritable tournant dans la compréhension de la pathogénie de certaines toxidermies et a permis de mettre en évidence la différence ethnique qui existe entre elles. En effet, chaque allèle est associé à un risque de toxidermie lié à un médicament donné. Tel est le cas pour l'allopurinol attribué à HLA-B*5801, associé au SJS/Lyell et DRESS chez les populations chinoises, japonaises et thaïlandaises [7].

L'allopurinol est reconnu pour ses effets thérapeutiques dans la prévention des crises de goutte, de la maladie articulaire goutteuse érosive destructrice, des tophus, de la maladie rénale goutteuse, des calculs d'acide urique, ainsi que de l'hyperuricémie secondaire associée à des tumeurs malignes ou à des traitements de leucémie. L'allopurinol est rapidement métabolisé par sa cible, la xanthine oxydase, pour devenir son métabolite actif, l'oxypurinol, qui est également un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol est presque entièrement converti en oxypurinol dans les deux heures suivant son administration par voie orale. L'oxypurinol est ensuite lentement éliminé par les reins, avec une demi-vie d'environ 18 à 30 heures. Pour cette raison, l'oxypurinol est considéré comme étant principalement responsable des effets thérapeutiques de l'allopurinol, mais aussi des effets

indésirables potentiels[16]. Bien que l'allopurinol soit généralement bien toléré, certains patients peuvent développer des réactions d'hypersensibilité.

Environ 1 à 5 % des utilisateurs présentent des réactions indésirables mineures, tandis que les toxidermies graves sont observées chez environ 0,4% des nouveaux utilisateurs [8]. C'est pour cette raison que l'étude des facteurs prédisposant au développement de toxidermies graves sous allopurinol est un point important surtout que ce médicament est facilement accessible pour la population générale et qu'il est prescrit par de nombreux spécialistes. Au Maroc, l'allopurinol est l'agent le plus incriminé dans les toxidermies graves [17,18,19]. Ces données nous ont poussé à mener une étude rétrospective à propos de notre propre expérience sur les toxidermies graves exclusivement sous allopurinol.

Nous avons recensé 59 patients. Notre population était âgée, avec une prédominance féminine et présentaient de nombreuses comorbidités, dont majoritairement des antécédents cardiovasculaires, le diabète et une maladie rénale préexistante. Park et al. ont étudié une série de 106 cas de toxidermies graves (DRESS, SJS/Lyell) sous allopurinol en Corée [20], leur échantillon était plus important par rapport au notre vu que notre travail était restreint à un seul centre hospitalier du Maroc. Ils avaient noté une population âgée mais avec une prédominance masculine et porteuse également de nombreuses comorbidités, principalement le diabète, l'hypertension artérielle et la néphropathie rejoignant ainsi nos résultats sur le plan épidémiologique.

Sur le plan clinique, le DRESS syndrome était la forme clinique la plus fréquente dans notre série (72.90%) suivi du Stevens Johnson et du Lyell. Le délai de latence moyen était de 5 semaines. Park et al ont noté 51.8% de cas de DRESS sous allopurinol ce qui prouve une légère égalité entre la fréquence du DRESS et le SJS/TEN chez eux contrairement à notre population. Le délai de latence dans leur série était seulement de 29 jours. Nous expliquons ceci par le fait qu'ils avaient recensé à peu près autant de DRESS syndrome que de Stevens Johnson/Lyell et nous rappelons que le délai de la nécrolyse épidermique toxique est d'environ 4 à 28 jours tandis que le délai du DRESS syndrome est beaucoup plus prolongé pouvant atteindre les 3 mois. Park et al ont rapporté une fièvre chez 35% des patients tandis que nous avons décelé 83.3% de patients ayant une fièvre. Nous expliquons ceci par la prédominance du DRESS syndrome comme toxidermie dans notre série et nous rappelons que la fièvre figure parmi les critères Regiscar du diagnostic du DRESS.

Sur le plan biologique l'hyper éosinophilie était l'anomalie la plus notifiée chez nous rejoignant de ce fait les résultats de Park et al. Par ailleurs ils n'avaient pas étudié d'autres anomalies biologiques

Enfin, les atteintes systémiques les plus retrouvées chez nous étaient l'atteinte rénale, suivie de l'atteinte hépatique et enfin respiratoire. Park et al ont également décelé les mêmes anomalies sans par ailleurs de troubles respiratoires chez leurs malades. Ils n'ont pas spécifié la forme d'hépatite médicamenteuse ni le type d'atteinte rénale et n'ont pas spécifié le pourcentage de ces atteintes mise à part qu'il y'avait une anomalie au bilan biologique. Pour retenir ces atteintes, ils se sont basées sur le taux des

enzymes hépatiques (alanine aminotransferase) ainsi que le taux de créatinine. Dans notre étude, pour l'atteinte hépatique nous avons utilisé le taux ALAT , PAL et le rapport entre eux définissant ainsi les trois formes d'hépatite médicamenteuse. Cette définition adoptée par les hépatologues de notre structure hospitalière est également utilisée par certains auteurs dans la littérature. Toutefois , et compte tenue de la tolérance hépatique pouvant survenir, certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'une hépatite médicamenteuse si les transaminases dépassent 5 fois la normale sans signes cliniques, ou si les PAL sont supérieur à deux fois la normale ou si la bilirubine est supérieur à 2 fois la normale [21,22]

En étudiant le profil épidémioclinique de chaque forme de toxidermie grave sous allopurinol, nous avons remarqué que les patients atteints de Stevens–Johnson/Lyell sont généralement plus âgés comparativement à ceux présentant un syndrome de DRESS. Ils avaient également plus de comorbidités, surtout cardiaques, notamment dans les cas de Lyell. Par contre, il y'avait une prédominance féminine dans toutes les formes cliniques. Sur le plan clinique, le délai de latence était plus allongé chez les patients atteints de DRESS. Le décollement cutané était beaucoup plus important chez les cas de SJS/Lyell.

L'hyper éosinophilie était plus marquée chez les patients ayant un DRESS. Ces données concordent avec celles de Park et al., qui ont également comparé les cas de DRESS et de SJS/Lyell sous allopurinol et qui ont noté les même résultats pour les différents profils mise à part la prédominance masculine dans leur série[20]. Par ailleurs, nous avons observé une atteinte rénale plus fréquente chez les patients présentant un Lyell, suivie du DRESS et

du Stevens–Johnson. La fréquence de l'atteinte hépatique était à peu près identique entre les patients ayant un Lyell et un DRESS, et moindre chez ceux présentant un Stevens–Johnson. Nous pouvons expliquer cela par le fait que les patients présentant un Lyell étaient les plus âgés et les plus fragiles dans notre série, sans oublier la gravité du tableau clinique et du décollement cutané dans le Lyell, qui peut engendrer de nombreux troubles hydro électrolytiques, expliquant ainsi la fréquence plus importante de l'insuffisance rénale, qui était majoritairement d'ordre fonctionnel. Park et al , a noté des taux de créatinine et des enzymes hépatiques plus élevés chez les patients ayant un DRESS syndrome ce qui ne rejoint pas tout à fait nos résultats [20].

A la lumière de ces constations, nous pouvons déjà conclure que l'allopurinol conduit à des toxidermies graves de type DRESS suivi du SJS/Lyell. L'âge avancé, le sexe féminin, les comorbidités (cardiaque, rénale et le diabète) sont des éléments à prendre en considération en cas de prescription d'allopurinol selon nos résultats. Toutes nos données rejoignent celle de la littérature en matière de facteurs prédisposant aux toxidermies graves à l'allopurinol. Il a été noté que les personnes âgées de plus de 60 ans développeraient davantage de toxidermies graves à l'allopurinol. La raison d'un risque plus élevé d'hypersensibilité chez les patients âgés reste inconnue.

Les patients âgés présentant des toxidermies induites par l'allopurinol peuvent avoir un métabolisme plus faible de l'oxypurinol que les patients plus jeunes, sans oublier qu'ils sont souvent plus fragiles [8]. Ceci rejoint nos résultats : nous avons trouvé une population dont la moyenne d'âge était de 67 ans, bien au-delà de 60 ans. D'un autre côté, il semblerait que le sexe

féminin soit également un facteur prédisposant aux réactions cutanées sévères induites par l'allopurinol, ce qui pourrait être secondaire à une hyperoestrogénie qui réduit la clairance rénale [8]. Nous avons également noté une prédominance féminine dans notre série et un âge moyen de 60 ans.

La présence de comorbidités, notamment une maladie cardiaque, rénale ou métabolique, a également été identifiée comme un facteur de risque des toxidermies induites par l'allopurinol. Le mécanisme reste mal connu, mais une hyperuricémie asymptomatique chez un patient porteur de l'une de ces comorbidités augmente statistiquement le risque de développer une toxidermie et un taux de mortalité plus élevé selon certaines études [23]. Nous avons également démontré dans notre série une fréquence importante d'antécédents cardiovasculaires, rénaux et métaboliques, notamment le diabète. Ainsi, les médecins de différentes spécialités devraient être attentifs quant aux bénéfices et risques de la prescription de l'allopurinol pour des hyperuricémies asymptomatiques chez des patients présentant ce type de comorbidité. Par ailleurs, nous avons remarqué que les patients présentant une maladie rénale ont tous développé un syndrome de DRESS, tandis que ceux qui avaient une cardiopathie ont majoritairement développé un syndrome de DRESS (69,4 %) suivi d'un SJS/Lyell. Ces patients avaient tendance à présenter des complications rénales et hépatiques.

Ainsi, les patients porteurs de maladies rénales ou cardiaques ont tendance à plus souvent développer un DRESS sous allopurinol avec des complications hépatiques et rénales. Park et al n'avaient pas comparés les antécédents médicaux en fonction du type de toxidermie [20].

D'autres facteurs semblent prédisposés à ce type de toxidermie sous allopurinol. Une analyse systématique couvrant 901 cas d'hypersensibilité à l'allopurinol de 1950 à 2012 montre que 73 % des cas des toxidermies graves sous allopurinol proviennent de populations asiatiques, tandis que des proportions plus faibles ont été identifiées en Europe, en Afrique, en Amérique et en Océanie [24]. Plusieurs études ont révélé un lien significatif entre l'allèle HLA-B*58:01 et les toxidermies graves (SJS/LYELL et syndrome de DRESS), induites par l'allopurinol chez les Chinois Han. Des liens similaires ont été observés chez les populations japonaise, européenne, thaïlandaise et coréenne. Ces découvertes mettent en évidence le rôle des facteurs génétiques dans la sensibilité à l'allopurinol, même si cette prédisposition peut varier selon les ethnies [8]. Deux études marocaines, l'une réalisée à Rabat sur le syndrome de DRESS et l'autre à Casablanca sur le SJS/Lyell, ont démontré que l'allopurinol était l'agent le plus incriminé, avec des pourcentages de 43,34 % et 37 % respectivement [17,18]. A Oujda également, l'allopurinol a été inculpé comme le médicament le plus pourvoyeur de toxidermie type DRESS [19]. Ainsi, des études génétiques portant sur les populations maghrébines, notamment marocaines, seraient intéressantes afin de découvrir l'allèle responsable à titre préventif. L'augmentation des prescriptions d'allopurinol, due à la prévalence croissante de la goutte dans le monde, entraîne une hausse des cas de toxidermies graves induites par ce médicament, ce qui constitue un autre facteur prédisposant [25,26]. Nous observons davantage de prescriptions pour des hyperuricémies asymptomatiques découvertes soit dans un bilan biologique de contrôle général, soit à titre préventif dans les cas d'hypertension artérielle ou chez les patients souffrant de néphropathie.

La prise en charge thérapeutique de toute toxidermie doit être rapide et rigoureuse, débutant par l'arrêt immédiat du médicament incriminé et sa déclaration aux instances de pharmacovigilance, suivis de la stabilisation hémodynamique et du traitement symptomatique, tant sur le plan cutané local que général [27]. Le démarrage d'un traitement systémique repose sur de nombreux critères, et les lignes directrices varient selon les écoles et les études, sans toutefois pouvoir démontrer un véritable gain sur la morbi-mortalité, notamment dans les cas de Stevens–Johnson/Lyell [1]. Cependant, la combinaison d'immunoglobulines IV et de corticoïdes semble donner de bons résultats selon certains auteurs [1].

Le traitement du DRESS reste toujours un sujet de recherche, et plusieurs algorithmes et scénarios ont été établis en fonction de la réaction virale au CMV [13] ou en fonction de la gravité du DRESS basée sur les atteintes systémiques selon Deschamps et al [28,29]. Notre protocole suit les recommandations de la littérature. Les soins locaux aseptiques formaient la base de notre prise en charge, axée sur l'application de dermocorticoïdes et d'autres topiques selon l'état local. La corticothérapie a été instaurée chez 35,59 % de nos patients, en particulier chez ceux atteints du syndrome de DRESS (76,19 %). Les principales indications étaient une hyperéosinophilie importante ainsi que des atteintes viscérales modérées à graves. Park et al ont indiqué la corticothérapie systémique chez 98 % des cas de SJS/Lyell induits par l'allopurinol et chez 94,3 % des DRESS. Par ailleurs, ils ont initié un traitement par immunoglobulines intraveineuses chez 19,8 % des cas de

SJS/Lyell et chez 5,9 % des DRESS, ce qui ne rejoint pas tout à fait nos données, probablement à cause de l'échantillon plus réduit.

Bien que les toxidermies graves sous allopurinol restent relativement rares, elles peuvent engendrer des atteintes multi viscérales conduisant à un taux de mortalité élevé allant de 9 à 32 % [24,30,31]. Ces données concordent avec nos résultats : nous avons enregistré un taux de décès de 13,6 %, principalement parmi les patients atteints du syndrome de Lyell, suivi des cas de DRESS et enfin de SJS. Ceci rejoint les résultats de Park et al., qui ont noté 11 décès sur 106 patients (10,3 %), surtout chez ceux atteints de Lyell/SJS. Cette mortalité élevée est expliquée par la gravité de la nécrolyse épidermique toxique sur le plan cutané, ainsi que par les différents désordres et complications internes qui peuvent survenir, comme dans notre série où la majorité des complications rénales, suivies des atteintes hépatiques, étaient observées dans les cas de Lyell. Une autre difficulté se pose quant à la prise en charge thérapeutique de ces cas qui reste mal codifiée malgré les avancées thérapeutiques, étant donné que 37,5 % de nos patients décédés étaient sous corticothérapie.

Enfin, il faut rappeler que les toxidermies graves, considérées comme des réactions d'hypersensibilité retardée, font intervenir une pathogénie complexe qui implique des facteurs génétiques, l'immunité adaptative et certaines réactivations virales. Elles sont traitées comme des affections dermatologiques chroniques, émaillées de séquelles à long terme tant sur le plan cutané (hyperpigmentation, xérose, eczémas, atteintes phanarienne à type de destruction unguéale ou d'alopécie) que systémique. Il est donc crucial

de souligner que ces toxidermies graves nécessitent un suivi à long terme en raison du risque potentiel de séquelles cutanéomuqueuses, principalement dans les cas de syndrome de DRESS et de Lyell/SJS [13,32]. Ce qui rejoint nos résultats puisque nous avons diagnostiqué des séquelles cutanées, muqueuses et systémiques chez nos patients après leur sortie. Elles étaient majoritairement attribuées au DRESS syndrome surtout les séquelles systémiques. Ainsi, il est primordial d'effectuer un examen cutané et muqueux minutieux à la sortie du patient et de rechercher une maladie auto-immune sous-jacente, telle qu'un diabète ou une dysthyroïdie, et de compléter l'évaluation en fonction des signes cliniques observés. Certains auteurs expliquent cette auto-immunité par le dérèglement des lymphocytes T régulateurs qui survient à la phase de résolution du DRESS. En effet, lors de la phase aiguë, on assiste à une augmentation des lymphocytes T régulateurs, puis, lors de la phase chronique, à une diminution de ces lymphocytes et à une élévation des lymphocytes TH17. Ce passage entre les profils de lymphocytes pourrait expliquer l'apparition de maladies auto-immunes chroniques ultérieurement au cours du DRESS [33].

Enfin, nous soulignons l'implication de la dose de l'allopurinol dans la survenue des toxidermies graves et qui reste un sujet de débat. Il est intéressant de rappeler, est que le rein est l'organe majeur impliqué dans l'excrétion et l'élimination de l'oxypurinol (métabolite actif). Ainsi, chez les patients atteints d'une maladie rénale, la clairance réduite de l'oxypurinol les prédispose à un risque accru de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol [34]. Dans une étude rétrospective cas-témoin chez des patients atteints de

goutte et d'hypersensibilité à l'allopurinol, il a été observé une augmentation significative du pourcentage de personnes développant des réactions d'hypersensibilité à mesure que la dose d'allopurinol augmentait [35].

Dans la même étude, les auteurs ont proposé une dose de départ basée sur 1,5 mg d'allopurinol par ml/min de filtration glomérulaire comme étant un compromis raisonnable entre efficacité clinique et risque moindre d'hypersensibilité.

En termes pratiques, cela a abouti à des recommandations selon lesquelles personne ne devrait commencer l'allopurinol à plus de 100 mg par jour, et la dose devrait être encore réduite chez ceux avec une maladie rénale chronique de stade 3 (c'est-à-dire un débit de filtration < 60 ml/min) [36,37,38]. Il est bien reconnu que de telles doses d'allopurinol ne seront pas suffisantes pour la majorité des personnes atteintes de goutte pour atteindre l'urate cible recommandé de $< 0,36$ mmol/l. Étant donné la rareté des toxidermies graves liées à l'allopurinol, il est très improbable qu'un essai contrôlé randomisé prospectif suffisamment grand soit jamais entrepris pour déterminer si le début à faibles doses réduit le risque de toxidermies sévères liées à l'allopurinol. Toutes les autres études rétrospectives n'ont pas confirmé l'association entre des doses de départ > 100 mg par jour et l'occurrence de toxidermies liées à l'allopurinol [39,40].

Cependant, étant donné les données disponibles, les auteurs proposent une dose de départ faible avec une augmentation progressive si le patient tolère [41]. Concernant nos patients, les doses de départ et les indications de

l'allopurinol n'étaient pas mentionnées dans la majorité des dossiers des patients, ne permettant ainsi pas une exploitation générale.

Tableau 3 : Comparaison entre l'étude de Park et al et la notre concernant les caractéristiques du profil épidémioclinique des toxidermies sous allopurinol

	Park et al [20]	Notre étude
Taille de l'échantillon	N=106	N=59
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective
Lieu d'étude	Registre national de toxidermies Coréen	Centre Hospitalier universitaire Fès, service de dermatologie (régional)
Moyenne d'Age	▲ 71 ans (SJS/TEN) ▲ 56 ans (DRESS syndrome)	▲ 64.5 ans (SJS) ▲ 72 ans (Lyell) ▲ 65.8 ans (DRESS syndrome)
Sexe	Masculin	Féminin
Fréquence du DRESS syndrome	55(51.8%)	43(72.9%)
Fréquence SJS/Lyell	51(48.11%)	▲ 12 Lyell(20.3%) ▲ 3 SJS(6.8%)
Les antécédents les plus notés	▲ Diabète (27.7%) ▲ Cardiovasculaires(72.3%) ▲ Rénaux(31.1%) ▲ Rhumatologiques(23.7%)	▲ Diabète (25.4%) ▲ Cardiovasculaires(62.1%) ▲ Rénaux(8.5%)
Atteinte systémique	Hépatique, rénale, hyper éosinophilie (le pourcentage n'a pas été rapporté)	▲ Hépatique(4.,7%) ▲ rénale(72.9%) ▲ respiratoire(13.6%) ▲ hyperéosinophilie(74.6%)
Corticoïdes systémiques	100(94.33%)	21(35.59%)
Décès	10.3%	13.6%

CONCLUSION

En conclusion, l'allopurinol est le médicament anti-hyperuricémiant le plus ancien au monde. Il est prescrit par de nombreux médecins, spécialistes comme généralistes, pour traiter des hyperuricémies symptomatiques et asymptomatiques. Bien que les toxidermies graves à l'allopurinol soient rares, leur taux de mortalité reste élevé, oscillant entre 9 et 32 %.

Le syndrome de DRESS, le syndrome de Stevens–Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont les trois principales toxidermies sévères induites par l'allopurinol. Toutefois, le syndrome de DRESS est le tableau le plus fréquemment observé dans notre contexte. Des atteintes systémiques, principalement rénales en raison du métabolisme de l'oxypurinol à travers le rein, ainsi que des atteintes hépatiques et une hyperéosinophilie importante sont souvent retrouvées, pouvant expliquer la gravité de ces toxidermies. Ces données soulignent la nécessité de rechercher les facteurs prédisposant les patients à développer une réaction cutanée grave à l'allopurinol. Ainsi, nos résultats et ceux de la littérature identifient un âge supérieur à 60 ans, le sexe féminin, la présence de comorbidités cardiovasculaires, rénales ou métaboliques comme potentiels facteurs de risque. En effet, la prévalence croissante de la goutte dans le monde est souvent associée à d'autres pathologies liées à l'âge. Les facteurs génétiques et l'origine ethnique sont également des facteurs favorisants.

Des études génétiques ultérieures pourront confronter nos données afin d'identifier un allèle HLA au Maroc associé à certaines toxidermies à l'allopurinol. Nous avons également démontré que les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires et rénales développent en premier le syndrome

de DRESS, suivi du SJS/TEN. Le pronostic vital est particulièrement engagé chez les cas de Lyell. Des séquelles cutanéomuqueuses et systémiques doivent être recherchées au cours du suivi allergologique.

Enfin, devant toutes ces données, la prescription de l'allopurinol doit être mûrement réfléchie, pesant le pour et le contre avant de prescrire ce médicament pour une hyperuricémie asymptomatique chez un sujet âgé et porteur de comorbidités. Il est également judicieux de commencer par une dose de 100 mg, surtout chez les patients ayant une néphropathie, et d'augmenter progressivement. Toutefois, l'identification d'une dose de départ élevée de l'allopurinol comme facteur favorisant les toxidermies reste un sujet de controverse.

RESUME

Résumé

Introduction et objectif

Les toxidermies graves comprennent principalement le syndrome de Stevens–Johnson, le syndrome de Lyell, le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et la PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée). Une variété de médicaments peut être impliquée, notamment les antiépileptiques, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, l'allopurinol et les sulfamides. L'allopurinol est le traitement de première intention pour la goutte et l'hyperuricémie dans le monde entier. Cependant, il peut provoquer des toxidermies sévères. L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif de ces patients et de décrire les principaux facteurs prédisposant aux toxidermies graves sous allopurinol.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 2014 à 2024 réalisée au service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès, qui a recensé tous les cas de toxidermies graves associées à l'allopurinol. Le diagnostic a été établi sur la base d'un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et chronologiques, associés aux résultats de la pharmacovigilance. Nous avons recueilli les données épidémiologiques, étudié le profil clinique et les différents facteurs prédisposants à une toxidermie grave sous allopurinol, en nous basant sur l'étude des dossiers des patients durant leur hospitalisation et lors de leur suivi en consultation spécialisée en allergologie. L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel SPSS V26.

Résultats

Nous avons recensé 59 patients, dont l'âge moyen était de 67 ans. Les femmes représentaient 62.7 % et les hommes 37.3 %. Parmi ces patients, 43 présentaient un syndrome DRESS (72.9 %), 12 un syndrome de Lyell (20.3 %), et 3 un syndrome de Stevens–Johnson (6.8 %). Aucun cas de PEAG n'a été enregistré. Des anomalies biologiques ont été observées, principalement une hyperéosinophilie chez 74.6 % des patients. Concernant les atteintes systémiques, 72.9 % des patients présentaient une insuffisance rénale, 40.7 % une atteinte hépatique et 13.6 % une atteinte respiratoire. Lors de notre analyse descriptive, nous avons remarqué que les patients souffrant de nécrolyse épidermique toxique étaient plus âgés et présentaient davantage de comorbidités (diabète, cardiopathie, maladie rénale). Nous avons également constaté que les patients âgés de plus de 60 ans, de sexe féminin et ayant des antécédents cardiovasculaires étaient plus susceptibles de développer des toxidermies graves sous allopurinol, en particulier le syndrome DRESS avec des complications systémiques. Le traitement a consisté en l'arrêt immédiat du médicament et un traitement symptomatique. Parmi les patients, 67.8 % ont été traités avec des dermocorticoïdes. Au total, 21 patients (35.59 %) ont été placés sous corticothérapie. Le taux de mortalité était de 13.6 %, avec 50 % des cas de Lyell, 37.5 % de syndrome DRESS et 12.5 % de syndrome de Stevens–Johnson. Les principales causes de décès étaient les exacerbations de comorbidités (50 %), les complications hépato–rénales (25 %), la détresse respiratoire (12.5 %), et le sepsis (12.5 %).

Conclusion

L'allopurinol peut provoquer des toxidermies graves potentiellement mortelles. Nos résultats concordent avec les données de la littérature sur les aspects cliniques, biologiques et pronostiques. Des facteurs prédisposant aux toxidermies graves associées à l'allopurinol ont été identifiés dans notre étude, rejoignant ceux de la littérature. Par conséquent, une prescription réfléchie de l'allopurinol chez certains patients est nécessaire

REFERENCES

- [1] Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):282–298.
- [2] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 3;329(7456):15–9.
- [3] Bourrain J–L. Toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* . 2019;146(11):740–55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.010>
- [4] Valeyrie–Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug–induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf*. 2007;30(11):1011–1030
- [5] Yip VL, Alfirevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune–mediated adverse drug reactions: a comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2–3):165–175.
- [6] Ardern–Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):283–293.
- [7] Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens–Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). *Med Clin North Am*. 2021;105(4):577–597.
- [8] Wang CW, Dao RL, Chung WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):339–45.

- [9] Abid H, Lahmidani N, El yousfi M, Benajah D, El abkari M, Aqodad N. Le point sur l'hépatite médicamenteuse. RMG.2019;10 :100–6
- [10] Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. J Am Acad Dermatol. 2015;72:984–91.
- [11] Thielen A et al.Les toxidermies médicamenteuses. Rev Med Suisse. 2008; 4 (165): 1671–1675.
- [12] Lebrun–VignesB, Valeyrie–Allanore L. Toxidermies. Rev Med Interne. 2015 ; 36(4), 256–270.
- [13] Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug–Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(5):1155–1167.e5.
- [14] Ardern–Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19(4):283–293.
- [15] Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, Krantz MS, Mukherjee E, Mockenhaupt M et al . Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. J Allergy Clin Immunol 2023;151(2):289–300.e4
- [16] Tsai TF, Yeh TY. Allopurinol in dermatology. Am J Clin Dermatol. 2010;11(4):225–32.

- [17] Mehsas Z, Boubnane I, Sektaoui S, Meziane M, Ismaili N, Benzekri L et al .
DRESS syndrome: A descriptive series of 62 cases. *Our Dermatol Online*.
2023;14(3):268–273.
- [18] Chagraoui H, Hali F, Meftah A, Filali H, Chiheb S. Aspects pharmaco-
cliniques, thérapeutiques et évolutifs du spectre Stevens–Johnson et
Lyell (série de 27 cas). *Rev Fr Allergol* .2023;63(1):103250
- [19] Belharti K, El Yamani L, Kaddar K, Dikhaye S, Zizi N. Le profil
médicamenteux des toxidermies graves : expérience du service de
dermatologie du centre hospitalier universitaire de Oujda. *Rev Fr
Allergol*. 2024;64(103931):103931.
- [20] Park HJ, Yun J, Kang DY, Park JW, Koh YI, Kim S, Kim SH, Nam YH, Jeong
YY, Kim CW, Park HK, Kim SH, Kang HR, Jung JW; Drug Allergy Work
Group of KAAACI. Unique Clinical Characteristics and Prognosis of
Allopurinol–Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Allergy Clin
Immunol Pract*. 2019;7(8):2739–2749.e3.
- [21] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle
JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug–
induced liver injury: summary of a clinical research workshop.
Hepatology. 2010;52(2):730–42.
- [22] Martinez–Cabriaes SA, Shear NH, Gonzalez–Moreno EI. Liver involvement
in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome.
World J Clin Cases. 2019 :26;7(6):705–716.

- [23] Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1550-1557.
- [24] Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, Smith MW, Wang N, Roberts DM, Graham GG, Williams KM, Day RO. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* 2013;36(10):953-80. DOI: 10.1007/s40264-013-0084-0. PMID: 23873481.
- [25] Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Valdes AM, Zhang W, Doherty M. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2015 ;74(2):369-74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204067
- [26] Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* .2010; 24:811-827
- [27] Ingen-Housz-Oro S, Duong T-A, de Prost N, Colin A, Fardet L, Lebrun-Vignes B, et al. Traitement des toxidermies graves. *Ann Dermatol Venereol* . 2018;145(6-7):454-64
- [28] Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P et al .Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(11):703-8.

- [29] Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023 ;16(3):100673.
- [30] Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:25–32
- [31] Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29:82–87.
- [32] Yang CW, Cho YT, Chen KL, Chen YC, Song HL, Chu CY. Long-term Sequelae of Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):525–9.
- [33] Miyagawa F, Asada H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug–Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2147.
- [34] Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol–induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:2157–2164.
- [35] Stamp L, Taylor W, Jones P, Dockerty J, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome. A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2529e36.

- [36] Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P, Sangme B, Singh M, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricaemia. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1431e46. 2012.
- [37] Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29e42.
- [38] Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 1;56(7):e1–e20.
- [39] Keller SF, Lu N, Blumenthal KG, Rai SK, Yokose C, Choi JWJ et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1187–1193.
- [40] Ryu H, Song R, Kim H, Kim J, Lee E, Lee Y, et al. Clinical Risk Factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol* 2012;53(2):211e6.
- [41] Stamp LK, Chapman PT. Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101501.