



## LES TOXIDERMIES A L'ALLOPURINOL AU CHU YALGADO OUEDRAOGO DE OUAGADOUGOU

KORSAGA-SOMÉ Nina<sup>1</sup>, OUÉDRAOGO Dieu-Donné<sup>2</sup>, DIALLO Boukary<sup>3</sup>, GUIRA Oumar<sup>2</sup>, OUÉDRAOGO S. Muriel<sup>1</sup>, ANDONABA Jean-Baptiste<sup>3</sup>, ATADOKPÉDÉ-Félix<sup>4</sup>, BARRO-TRAORÉ Fatou<sup>1</sup>, NIAMBA Pascal<sup>1</sup>, TRAORÉ Adama<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.

<sup>2</sup> Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado, Ouagadougou, Burkina Faso.

<sup>3</sup> Service de dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

<sup>4</sup> Service de Dermatologie-Vénérologie, Centre National Hospitalier Universitaire-HKM, Cotonou, Bénin

**Auteur correspondant :** Dr Nina KORSAGA-SOME.10 BP 269. Ouaga 10. Burkina-Faso

### RESUME

**Introduction :** L'Allopurinol et l'Amoxicilline sont des médicaments de prescription courante dans notre contexte d'exercice où nous rencontrons de plus en plus de cas de toxidermies graves à l'Allopurinol. Cette association, contre-indiquée, est-elle à l'origine des formes graves de toxidermies que nous rencontrons?

**Méthode :** Il s'est agi d'une étude rétrospective, menée au CHUYO et dans deux cliniques privées de la ville de Ouagadougou du 22/10/2009 au 19/04/2011. Tous les cas de toxidermie à l'allopurinol diagnostiqués durant la période d'étude ont été inclus.

**Résultats :** Huit cas ont été colligés chez 6 hommes et 2 femmes avec une moyenne d'âge de 45 ans. Parmi ces huit cas, il y avait deux cas d'association Allopurinol/Amoxicilline, 6 cas de toxidermies graves, 3 décès; et parmi ces décès, les deux cas d'association Allopurinol/Amoxicilline.

**Discussion :** L'Allopurinol semble être une cause fréquente de toxidermie grave à Ouagadougou, qu'elle soit associée ou non à l'Amoxicilline. Cependant, l'association des deux molécules semble plus mortelle. Le diagnostic d'imputabilité a été rendu difficile par la polymédication des patients.

**Mots-clés :** Toxidermies, association Allopurinol/Amoxicilline, Burkina-Faso.

### SUMMARY

#### Drug reaction to Allopurinol in Ouagadougou, Burkina Faso

**Introduction:** Allopurinol and Amoxicillin are commonly prescribed drugs in our context of exercise where we encounter many cases of serious drug eruption to Allopurinol. In this paper we report eight cases of drug reactions caused by allopurinol alone or in association with amoxicillin.

**Methods:** A retrospective study was conducted in the CHUYO and two private clinics of the city of Ouagadougou from 22/10/2009 to 19/04/2011. All toxiderma to Allopurinol diagnosed during the study period were included.

**Results:** Eight cases were collected from 6 men and 2 women with an average age of 45 years. Of these eight cases, there were two cases of association Allopurinol/Amoxicillin, 6 cases of severe drug eruption, 3 deaths. Among these deaths, two cases were caused by the association Allopurinol/amoxicillin.

**Discussion.** Allopurinol seems to be a common cause of toxiderma in Ouagadougou, whether associated or not to amoxicillin. However, the association of the two molecules appears to be more deadly. The diagnosis of accountability was made difficult by the patients' polypharmacy.

**Keywords.** Drug eruption, association Allopurinol/Amoxicillin, Burkina Faso

### INTRODUCTION

Les toxidermies ou réactions cutanées aux médicaments désignent les effets indésirables à expression cutanée ou muqueuse des xéno-

biotiques administrés par voie systémique. Ces réactions sont les plus fréquents des effets indésirables des médicaments notifiés aux centres de pharmacovigilance (environ 20%

des notifications spontanées d'accidents médicamenteux). Elles compliquent 2 à 3% des traitements hospitaliers et motivent 1% des consultations et 5% des hospitalisations en dermatologie [1]. La plupart des médicaments peuvent être inducteurs d'éruptions médicamenteuses.

Les médicaments à risque élevé (>3%) d'éruptions médicamenteuses sont l'allopurinol, l'amoxicilline, l'ampicilline, la carbamazépine, l'isoniazide, la lamotrigine, la névirapine, la D-pénicillamine et la phénytoïne, produits de contraste iodés, la rifampicine, sulfadiazine, sulfaméthoxazole-triméthoprime, sulfasalazine. [1, 2, 3, 4].

Effectivement des réactions cutanées sont notées chez 0,8 à 2,1% des bénéficiaires de l'allopurinol. La majorité d'entre elles sont bénignes et incluent le prurit, l'érythème diffus, l'exanthème maculo-papuleux et l'urticaire. Des réactions plus graves sont connues et comprennent la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité généralisée grave ; ces manifestations cutanées et muqueuses peuvent être mortelles [5, 6, 7]. De plus en plus de cas d'hyperuricémie sont diagnostiqués dans notre contexte avec prescription systématique d'allopurinol même sans signes cliniques de goutte.

Nous constatons également que l'amoxicilline est un antibiotique de prescription et d'automédication courantes. Pourtant, il est reconnu que l'interaction allopurinol/amoxicilline entraîne un risque accru de réactions cutanées médicamenteuses [8]. Nous avons constaté dans notre contexte d'exercice des cas graves de toxidermie dus à l'association amoxicilline/allopurinol. Ainsi nous décrivons dans ce travail le profil sociodémographique et le diagnostic d'imputabilité des patients atteints de toxidermies à l'allopurinol dans le service de Dermatologie-Vénérologie du CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou.

## **PATIENTS ET METHODES**

Il s'est agi d'une étude rétrospective descriptive sur dossiers médicaux menée d'octobre 2009 à avril 2011, dans le service de Dermatologie-Vénérologie du CHUYO de Ouagadougou.

Tous les patients admis dans le service pour une réaction cutanée médicamenteuse après prise d'allopurinol avec ou sans autres prises médicamenteuses ont été inclus.

L'analyse d'imputabilité s'est faite par la méthode française réactualisée d'imputabilité des effets indésirables des médicaments [9]. Les toxidermies sans prise préalable d'allopurinol n'ont pas été incluses. Les dossiers ne comportant pas la démarche d'imputabilité ont été exclus. Tous les patients ont été examinés par un dermatologue. Les données ont été recueillies sur une fiche de collecte comportant les variables sociodémographiques (âge, sexe, profession, provenance, mode d'admission), les données cliniques (les antécédents, l'historique du traitement, le type de toxidermie, le délai d'apparition, l'évolution) et le diagnostic d'imputabilité.

Les variables ont été saisies et analysées grâce au logiciel Epi Info version 3.5.

## **RESULTATS**

### ***Les données socio-épidémiologiques.***

L'âge moyen de ces patients était de 45,12 ans avec des extrêmes de 33 ans et 55 ans. Il était de 45,16 ans plus ou moins 0,96 ans pour les hommes et de 45 ans pour les femmes  $p=0,0005$ .

Notre étude a concerné six hommes et deux femmes soit un sex ratio de 3. Il y avait 2 fonctionnaires, 4 patients du secteur informel, 1 du secteur privé et 2 femmes au foyer.

Sept patients venaient de la ville de Ouagadougou et un de la ville de Pô.

Le mode d'admission dans le service de dermatologie était une admission directe pour 4 patients et une référence pour les 4 autres.

### ***Les données cliniques.***

Huit cas de toxidermie à l'allopurinol (fig. 1 et fig. 2) ont été colligés parmi 190 patients admis pour toxidermie soit une prévalence hospitalière de 4,3%. Parmi ces huit cas, il y avait deux cas d'association allopurinol/amoxicilline, 6 cas de toxidermies graves, 3 décès; et parmi ces décès, les deux cas d'association allopurinol/amoxicilline.



Fig.1 : Syndrome de Lyell avec décollement en linge mouillé



Fig. 2 : Exanthème maculo-papuleux

Le tableau I montre la répartition des patients selon l'âge, le sexe, les antécédents, le motif de la prescription de l'allopurinol, les autres médicaments pris par les patients, les types de toxidermie, le délai d'apparition et l'évolution.

**Tableau I** : Répartition des patients selon l'âge, le sexe, les antécédents, le motif de la prescription de l'Allopurinol, les autres médicaments pris par le patient, les types de toxidermie, le délai d'apparition et l'évolution.

Cas	Age	Sexe	Antécédents	Motif prescription Allopurinol	Autres médicaments prescrits avec Allopurinol	Type de toxidermie	Délai d'apparition	Evolution
1	45	F	Sinusite Allergie médicamenteuse	Goutte	Aclofénac, Dextropropoxyphène	Erythème polymorphe	14 jrs	Décès
2	44	M	Aucun	Hyperuricémie	Colchicine <b>Amoxicilline</b> Cimétidine	Syndrome de Lyell	10 jrs	Décès
3	45	F	HTA, Goutte	Goutte	Nifédipine, Piroxicam, Diclofenac, Cimétidine	EMP*	2 mois	Stabilisation
4	34	M	Aucun	Hyperuricémie	Aucun	SSJ**	10 jrs	Stabilisation
5	54	M	Non précisés	Goutte	Méquitazine, Arthemeter + Lumefantrine	Syndrome de Lyell	7 jrs	Stabilisation
6	55	M	HTA	Douleurs articulaires	Colchicine, Nifédipine	Syndrome de Lyell	37 jrs	Stabilisation
7	33	M	Aucun	Hyperuricémie et douleurs articulaires	Colchicine, Aclofenac+ Paracétamol, Arthemeter+ Lumefantrine	EMP**	10 jrs	Stabilisation
8	51	M	Aucun	Goutte	Colchicine, <b>Amoxicilline</b> , Ceftriaxone, Hydrocortisone	Syndrome de Lyell	21 jrs	Décès

\* EMP : Exanthème maculo-papuleux, \*\* Syndrome de Stevens Johnson

Le diagnostic d'imputabilité fait selon la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments réactualisée [9] de tous les médicaments pris par chaque patient avant la survenue de la toxidermie est montré par le tableau II.

Néanmoins nous avons tenu compte des couples de médicaments ayant une interaction connue, comme celui allopurinol/amoxicilline. Aucune ré-administration n'avait été faite de même, aucun test spécifique n'avait été fait.

**Tableau II** : Répartition des cas selon les critères et le score d'imputabilité.

Cas	Médicaments	Imputabilité intrinsèque			Imputabilité extrinsèque
		Critères C.	Critères S.	Total imputabilité intrinsèque	
1	Allopurinol	C2	S3	15	B3
	Acéclofénac	C2	S3	15	B3
	Dextroxyphène	C2	S2	13	B1
2	Allopurinol+Amoxicilline	C2	S3	15	B4
	Cimétidine	C2	S2	13	B1
	Colchicine	C2	S2	13	B2
3	Allopurinol	C2	S3	15	B3
	Nifédipine	C2	S1	12	B1
	Piroxicam	C2	S3	15	B3
	Diclofénac	C2	S3	15	B3
	Cimétidine	C2	S1	12	B1
4	Allopurinol	C3	S3	16	B3
5	Allopurinol	C3	S3	16	B3
	Méquitazine	C3	S1	14	B2
	Arthemether+Luméfántrine	C3	S1	14	B1
6	Allopurinol	C2	S3	15	B3
	Colchicine	C2	S2	13	B2
	Nifédipine	C2	S1	12	B1
7	Allopurinol	C2	S3	15	B3
	Colchicine	C2	S2	13	B2
	Acéclofenac+Paracématol	C2	S3	15	B3
	Arthemeter+Luméfántrine	C2	S1	12	B1
8	Allopurinol+Amoxicilline	C3	S3	16	B4
	Colchicine	C3	S2	15	B3
	Ceftriaxone	C3	S3	16	B2
	Hydrocortisone	C3	S1	14	B1

**C0, C1, C2, C3** = scores d'imputabilité chronologique

**S0, S1, S2, S3** =scores d'imputabilité sémiologique

**I = Imputabilité Intrinsèque**, I0, I1, I2, I3, I4, I5, I6: score purement numérique ne s'exprimant plus à l'aide d'adjectifs pouvant être source de confusion

**B= Imputabilité extrinsèque** :-**B4** : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; -**B3** : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale : the extra-pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs*) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta-Medica, Medline....) -**B2** : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique) ou données purement expérimentales; -**B1** : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2; **B0**: le maintien de ce niveau bibliographique déjà considéré comme facultatif dans la précédente méthode n'a pas été jugé pertinent.

## DISCUSSION

### Données sociodémographiques

L'âge des patients dans notre série se situait entre 33 ans et 55 ans et concordait avec l'âge de survenue de la goutte qui se situe entre 30 et 50 ans [7]. La prédominance masculine pourrait s'expliquer par le fait que la goutte est une pathologie connue pour avoir une prévalence plus élevée chez l'homme (90%) que chez la femme (10%) [7].

### Données cliniques

La goutte est une maladie chronique liée au métabolisme de l'acide urique, dont la manifestation clinique la plus caractéristique est une monoarthrite aiguë du gros orteil. Elle est associée de façon inconstante à une augmentation du taux circulant d'acide urique (hyperuricémie). Son traitement fait intervenir des anti-inflammatoires dont la colchicine ou des hypouricémiants comme l'allopurinol, largement prescrit pour les hyperuricémies primaire et secondaire.

Nous avons rapporté 8 cas de toxidermie à l'allopurinol sur une période de 2 ans et 6 mois. Cette étude hospitalière donne une orientation, mais la faiblesse de l'échantillon ne permet pas d'extrapoler les résultats à d'autres études. Les séries africaines concernent les toxidermies de façon générale.

Ainsi une thèse faite dans le service de dermatologie de janvier à juin 2010 rapportait 38 cas de toxidermie sur 913 consultants soit une prévalence hospitalière globale des toxidermies de 4,2%, avec 4 cas de toxidermie à l'allopurinol (10,52% des cas de toxidermie) [10]. L'allopurinol venait en 3<sup>ème</sup> position des étiologies après les sulfamides et la névirapine. PITCHE et coll trouvaient lors d'une étude multicentrique sur 10 ans, 117 cas de SSJ/Lyell-NET dont 6 cas dus à l'allopurinol (3,4%) [11]. Malgré la prescription courante de l'allopurinol et de l'amoxicilline dans nos régions, l'association des deux molécules n'a été retrouvée que deux fois dans notre série. Le profil sémiologique de nos patients était dominé par les toxidermies bulleuses contrairement aux données de la littérature qui rapportent que le type de toxidermie le plus rencontré dans les toxidermies liées à l'allopurinol est l'exanthème maculo-papuleux [12].

Ces toxidermies graves étaient aussi bien rencontrées dans les cas où l'allopurinol était prescrit sans amoxicilline (4 cas) que dans les cas d'association allopurinol/amoxicilline (2 cas). Dans ces deux derniers cas, l'évolution

s'est faite vers le décès des patients. Malgré le décès de ces deux cas, il nous est difficile de conclure à une plus grande gravité des toxidermies en cas d'association allopurinol/amoxicilline.

### Le diagnostic d'imputabilité

Il a été rendu difficile du fait de la polymédication des patients. Cette polymédication peut entraîner des interactions médicamenteuses et être un facteur de gravité de la toxidermie à l'allopurinol [13].

En effet, l'association d'une pénicilline à l'allopurinol est contre-indiquée car pouvant potentialiser les éruptions cutanées graves à type d'urticaire, d'exanthème maculo-papuleux et de syndrome de Stevens Johnson [8, 14]. L'association de la colchicine (4 cas) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (3 cas) à l'allopurinol est courante dans le traitement de la goutte et leur rôle dans la survenue ou la gravité des toxidermies n'est pas exclu.

Des études pharmacologiques et toxicologiques spécifiques sont nécessaires pour établir leur responsabilité dans la survenue ou l'aggravation d'une toxidermie à l'allopurinol. Les scores d'imputabilité intrinsèque I5 et I6 concernaient les cas de prescription d'allopurinol avec ou sans amoxicilline, et/ou AINS. En croisant les scores d'imputabilité intrinsèque aux scores d'imputabilité extrinsèque, nous avons préconisé l'éviction de l'allopurinol dans tous les cas et des AINS dans 3 cas.

## CONCLUSION

L'allopurinol est une cause fréquente de toxidermie grave à Ouagadougou, qu'elle soit associée ou non à l'amoxicilline. Cependant, l'association des deux molécules semble être plus mortelle. Malgré la faiblesse de notre échantillon qui ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives, il nous semble opportun de rappeler aux prescripteurs les risques de l'association allopurinol/pénicilline et de rappeler aussi que l'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas.

C'est également le lieu d'attirer l'attention sur la polymédication et la nécessité de vérifier les interactions médicamenteuses avant d'associer plusieurs médicaments. D'autres études, si possible multicentriques africaines, rapportant des séries plus importantes, sont nécessaires et permettront d'établir les facteurs de risque et de gravité des toxidermies à l'allopurinol afin de mieux maîtriser la prescription de ce médicament dans nos régions.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Valeyrie-Alanore L, Sassolas B, Rouleau JC.** Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf.* 2007;30 (11):1011-30.
2. **Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R.** Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997;52 (4):388-93.
3. **Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 35-44.
4. **Zürcher K, Krebs A.** in: *Cutaneous drug reactions: an integral synopsis of today's systemic drugs.* 2nd ed. Karger, Basel; 1992: 238–243
5. **Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, Plone M, Bommer J, Raggi P, Chertow GM.** Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis, a randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2005;52(1):290-5.
6. **Raper R, Ibels L, Lauer C, Barnes P, Luner M.** Fulminant hepatic failure due to allopurinol. *Aust N Z J Med* 1984;14(1):63-5.
7. **Saag KG, Choi H.** Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006 ;8 (1):S2.
8. **Vidal 2005.** Le dictionnaire. 81<sup>e</sup> édition. Paris : Vidal; 2005. Mots consultés : Allopurinol, Amoxicilline, Colchicine, Cimétidine, Cetriaxone, Diclofenac, Piroxicam, Nifédipine, Hydrocortisone, Paracétamol, Arthemeter + Lumefantrine, Paracetamol + Dextropropoxyphène. 2337 p.
9. **Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, Hillaire-Buys D, Meglio C, Penfornis C, Théophile H, Valnet-Rabier MB.** Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011; 66(6) : 517-25.
10. **Nyamba Isaie.** Etiologies des toxidermies dans les services de dermatologie, de médecine interne et des urgences médicales du CHU-YO. [Thèse : Méd]. Ouagadougou. Université de Ouagadougou, Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé. 2011, N°170 : 89 pages.
11. **Saka B, Barro-Traoré F, Atadokpédé A.F, Kobangue L, Niamba PA, Adégbidi H, Yedomon GH, Traoré A, Pitché VP.** Stevens -Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa : a multicentric study in four countries. *International Journal of Dermatology* 2013; 52:575-9.
12. **Société américaine des pharmaciens du système de santé.** AHFS Drug Information 2009. Bethesda MD 2009:3689.
13. **Fortunati M, Dewulf V, Jouret F, Marot L, Kannan N.** Dress syndrome ou syndrome d'hypersensibilité systémique à l'Allopurinol. *Louvain médical.* 2008;127 (10):376-9.
14. **Vital Durand D., Le Jeune C, Doros Z.** Guide pratique des médicaments. 33<sup>ème</sup> édition. Paris. Maloine; 2014. Mots consultés : Allopurinol, amoxicilline.