

Toxidermies médicamenteuses induites par l'allopurinol et la carbamazépine

Analyse de la base de données VigiAccess

Youssef Moutaouakkil^{1,2}, Rachid El Jaoudi¹, Mina Ait El Cadi¹, Soufiane Derraji¹, Samira Serragui¹, Ahmed Bennana³, Yahia Cherrah¹, Jamal Lamsaouri², Yassir Bousliman¹

¹ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc

² Pôle pharmacie, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc
<youssefmoutaouakkil@yahoo.fr>

³ Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V de Rabat, Maroc

Peu d'études analytiques ont été menées sur l'incidence des réactions cutanées médicamenteuses et l'analyse de leurs caractéristiques. L'objectif principal de notre étude est de faire le point sur la pharmacovigilance de l'allopurinol et de la carbamazépine concernant les toxidermies médicamenteuses. Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude analytique descriptive des toxidermies médicamenteuses liées à l'allopurinol et la carbamazépine, en explorant la base de données internationale des effets indésirables des médicaments VigiBase, via l'interface VigiAccess qui permet d'effectuer des recherches d'obtenir des données statistiques sur les effets indésirables suspectés des médicaments ayant fait l'objet d'un signalement dans le cadre du programme de l'Organisation mondiale de la santé pour la surveillance internationale des médicaments. *Résultats.* En explorant la base de données internationale des effets indésirables des médicaments, on trouve que le nombre total des effets indésirables (EI) rapportées est de 29 127 EI pour l'allopurinol et de 57 468 EI pour la carbamazépine. La distribution des patients selon le sexe montre que le sexe masculin est le plus touché pour l'allopurinol, avec un sex-ratio H/F de 1,44, et le sexe féminin est le plus touché dans le cas de carbamazépine, avec un sex-ratio H/F de 0,79. Les toxidermies médicamenteuses induites par l'allopurinol et la carbamazépine représentent respectivement 27,59 % et 10,41 % de l'ensemble des EI. Cette série était caractérisée par un grand polymorphisme clinique. En effet, treize types de toxidermies ont été identifiés. Les toxidermies étaient dominées par le syndrome de Stevens-Johnson, suivi par les exanthèmes maculopapuleux. Prurit et urticaire occupaient le troisième rang. *Conclusion.* Notre série a révélé une fréquence élevée des toxidermies avec une variabilité clinique. Nous mettons l'accent sur la gravité des toxidermies aux antiépileptiques (carbamazépine) et à l'allopurinol.

Mots clés : toxidermies médicamenteuses, allopurinol, carbamazépine, VigiAccess

Les toxidermies représentent les effets indésirables (EI) les plus fréquents des médicaments [1]. Elles constituent un problème clinique majeur, associé à une morbidité et à une mortalité significatives. Leur prévalence reste peu connue. En effet, les données épidémiologiques res-

tent rares et difficiles à comparer. On estime cependant qu'elles touchent environ 10 % des patients hospitalisés et 7 % des patients ambulatoires [2].

L'allopurinol et la carbamazépine sont deux médicaments réputés pour la sévérité des EI qu'ils induisent, tels



Tirés à part : Y. Moutaouakkil

doi:10.1684/met.2018.0722

que la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) [3-8]. Ces deux médicaments sont en outre plus particulièrement associés à des réactions cutanées sévères, outre les NET et les SJS, telles que les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) [9-12].

Peu d'études analytiques sur l'incidence des réactions cutanées médicamenteuses et l'analyse de leurs caractéristiques sont disponibles dans la littérature. Pourtant, une meilleure connaissance du risque potentiel des réactions cutanées médicamenteuses pourrait aider les cliniciens dans le choix des molécules appropriées [13].

À travers cette étude, nous nous proposons de faire le point sur la pharmacovigilance de l'allopurinol et de la carbamazépine quant aux toxidermies médicamenteuses.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude analytique descriptive des toxidermies médicamenteuses liées à l'allopurinol et à la carbamazépine, en explorant la base de données internationale des effets indésirables des médicaments, Vigibase, via l'interface Vigibase qui permet d'extraire des données statistiques sur les effets indésirables suspectés des médicaments ayant fait l'objet d'un signalement dans le cadre du programme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la surveillance internationale des médicaments, <http://www.vigiaccess.org> (consulté en 10 avril 2018).

Résultats

Selon Vigibase, le nombre total des EI rapportés pour l'allopurinol est de 29 127, et de 57 468 pour la carbama-

zépine. La distribution des patients selon le sexe montre que les hommes sont plus touchés par les EI associés à l'allopurinol, avec un sex-ratio H/F de 1,44, quand les femmes sont plus souvent atteintes par ceux de la carbamazépine avec un sex-ratio H/F de 0,79. La répartition par groupes d'âge montre que les sujets de plus de 45 ans sont plus susceptibles d'éprouver des EI, pour les deux médicaments (*figure 1*).

Les classes des effets indésirables les plus rapportées sont résumés dans le *tableau 1*.

Les toxidermies médicamenteuses induites par l'allopurinol et la carbamazépine représentent respectivement 27,59 et 10,41 % de l'ensemble des EI. Ces toxidermies sont résumées dans le *tableau 2*.

Discussion

Les toxidermies sont des EI médicamenteux fréquents et potentiellement graves. La sémiologie des toxidermies est extrêmement variée, leur physiopathologie correspond vraisemblablement aussi à des mécanismes variés dont la plupart demeurent mal connus. Les toxidermies sont le plus souvent bénignes, mais leur évolution vers des réactions mettant en jeu le pronostic vital est imprévisible.

L'analyse de la base de données internationale des EI des médicaments Vigibase montre que toutes les tranches d'âge sont touchées. Nous avons cependant noté une grande prépondérance des toxidermies chez les patients d'âge ≥ 45 ans. Ceci pourrait être lié à une tendance à l'automédication dans cette tranche d'âge. Une prédominance féminine a été notée concernant les EI de la carbamazépine, avec un sex-ratio H/F de 0,79 ; le sexe masculin est à l'inverse le plus touché pour l'allopurinol, avec un sex-ratio H/F de 1,44. Le rôle du sexe dans l'apparition de réactions cutanées médicamenteuses

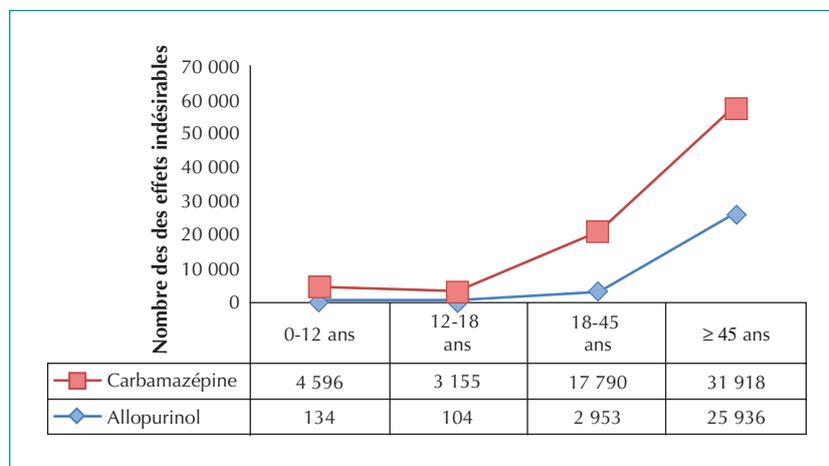


Figure 1. Répartition des effets indésirables par groupe d'âge.

Tableau 1. Classes des effets indésirables induits par l'allopurinol et la carbamazépine

Classes des effets indésirables	Allopurinol		Carbamazépine	
	Nombre	%	Nombre	%
Troubles du système sanguin et lymphatique	2 926	1,19	5 684	5,71
Troubles cardiaques	551	0,11	1 526	1,53
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	54	0,31	1 029	1,03
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	146	0,08	933	0,93
Troubles endocriniens	41	1,55	634	0,63
Troubles oculaires	717	6,84	2 209	2,21
Troubles gastro-intestinaux	3 167	10,15	6 379	6,410
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 696	3,50	11 308	11,36
Troubles hépatobiliaires	1 623	1,71	3 347	3,36
Troubles du système immunitaire	794	2,44	1 337	1,34
Infections et infestations	1 130	1,31	1 543	1,55
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	606	4,31	3 750	3,76
Troubles objets d'une enquête	1 994	2,00	6 041	6,07
Troubles du métabolisme et de la nutrition	926	2,17	3 563	3,58
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1 006	0,28	1 886	1,89
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)	132	3,81	387	0,38
Troubles du système nerveux	1 764	0,08	14 640	14,71
Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales	41	0,16	800	0,80
Problèmes de produit	76	1,21	545	0,54
Troubles psychiatriques	561	4,03	4 948	4,97
Troubles rénaux et urinaires	1 865	0,78	1 220	1,22
Système reproducteur et troubles mammaires	361	2,41	738	0,74
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 116	41,18	2 058	2,06
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	19 050	0,07	21 097	21,20
Les circonstances sociales	33	0,18	177	0,17
Procédures chirurgicales et médicales	87	1,19	303	0,30
Troubles vasculaires	793	0,11	1 432	1,43
Total	46 256	100	99 514	100

n'est pas entièrement clarifié. Les différences pharmacocinétiques entre les deux sexes, les facteurs hormonaux, ainsi que la tendance des femmes à consommer plus de médicaments, en particulier par automédication, et à consulter plus fréquemment que les hommes sont des facteurs bien identifiés. Les facteurs morphologiques et la

clairance hépatique réduite chez les femmes contribueraient également à créer cette différence entre les sexes [14, 15].

Cette série était caractérisée par un grand polymorphisme clinique. En effet, treize types de toxidermies ont été identifiés, dominées par le SJS, suivi par les

Tableau 2. Répartition des toxidermies selon le type

Type de toxidermie	Allopurinol		Carbamazépine	
	Nombre	%	Nombre	%
Exanthème maculopapuleux	2 476	19,39	2 172	20,95
Urticaire	1 014	7,94	1 179	11,37
Photosensibilité	157	1,23	270	2,60
Érythème pigmenté fixe	40	0,31	70	0,67
Prurit	3 300	25,85	2 580	24,89
Syndrome de Stevens-Johnson	2 579	20,20	2 998	28,92
Nécrolyses épidermiques ou syndrome de Lyell	1 225	9,59	783	7,55
Érythrodermie	6	0,04	0	0
Eczéma	251	1,96	186	1,79
Pustuloses exanthématisques aiguës généralisées	48	0,37	29	0,27
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	1 484	11,62	0	0
Vasculite	108	0,84	46	0,44
Éruption lichénoïde	76	0,59	51	0,49
<i>Total</i>	<i>12 764</i>	<i>100</i>	<i>10 364</i>	<i>100</i>

exanthèmes maculopapuleux. Prurit et urticaires occupaient le troisième rang.

Le SJS est le tableau clinique le plus fréquent, représentant 20,20 % des toxidermies induites par l'allopurinol et 28,92 % pour la carbamazépine. Il s'agit de toxidermies bulleuses, rares et graves. Les SJS se caractérisent par des décollements bulleux cutanéomuqueux < 10 %, secondaires à une apoptose kératinocytaire (figure 2).

L'exanthème maculopapuleux occupe la deuxième position des toxidermies dans VigAccess : 19,39 % pour allopurinol et 20,95 % pour la carbamazépine. L'éruption apparaît quatre à quatorze jours après l'introduction du médicament. Il se présente comme une éruption polymorphe constituée de macules de quelques millimètres de diamètre ou de papules érythémateuses plus ou moins confluentes et plus ou moins diffuses, prédominant au tronc et à la racine des membres (figure 3). Les lésions peuvent prendre un aspect purpurique aux membres inférieurs. L'éruption cutanée est souvent associée à un prurit (fréquent), à une température normale, rarement un énanthème. La guérison s'obtient en deux à dix jours à l'arrêt du médicament en cause, sans séquelle, avec souvent une fine desquamation. Le traitement est symptomatique : antihistaminiques en cas de prurit et dermocorticoïdes.

Le prurit isolé était noté chez 3 300 patients pour allopurinol et chez 2 580 patients pour la carbamazépine.



Figure 2. Syndrome de Stevens-Johnson.

C'est un symptôme très fréquent dans la population générale et dans de nombreuses pathologies dermatologiques et systémiques. Son impact sur la qualité de vie est important et sa prévalence semble augmenter avec l'âge. Le prurit est lié à une altération du derme, à un dommage



Figure 3. Exanthème maculopapuleux.



Figure 4. Papules œdémateuses fugaces caractérisant l'urticaire.

de la fonction barrière ou à des mécanismes de nature différente. La symptomatologie prurigineuse est accompagnée par la libération de médiateurs qui stimulent des récepteurs spécifiques au niveau des fibres sensorielles épidermiques.

L'urticaire représente, dans cette série, 7,94 % des toxidermies dues à l'allopurinol et 11,37 % de celles liées à la carbamazépine. Elle se caractérise par des papules œdémateuses fugaces, récidivantes, érythémateuses et très prurigineuses (figure 4). Elle débute de quelques minutes à quelques heures après la prise, sans risque vital.

La NET, ou syndrome de Lyell, est une forme grave de toxidermie caractérisée par une mort kératinocytaire apoptotique massive. L'aspect clinique de la NET est celui d'une brûlure étendue, du deuxième degré profond. Il se caractérise par un décollement cutané et des lésions muqueuses quasi constantes < 30 % (figure 5). Dans cette série, il était rapporté chez 1 225 patients pour l'allopurinol et 783 pour la carbamazépine.

Ces chiffres, extraits de la base de données internationale des EI des médicaments VigAccess, ne reflète

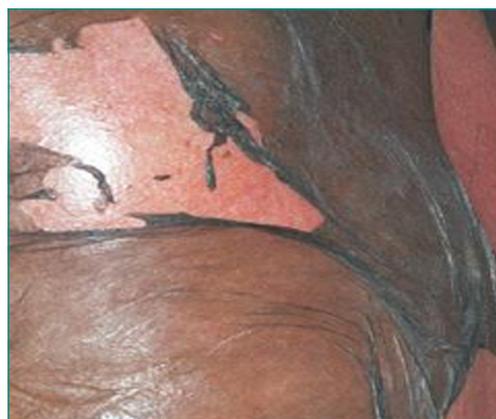


Figure 5. Nécroses épidermiques ou syndrome de Lyell.

pas la réalité des toxidermies médicamenteuses induite par l'allopurinol et la carbamazépine, même ce grand polymorphisme clinique. En effet, une revue systématique incluant trente-sept études identifiées dans douze pays asiatiques, européens et américains, a montré que seuls 6 % de tous les EI médicamenteux sont rapportés [16]. Le meilleur taux de notification des EI ne dépasse pas 18,5 % avec une moyenne de 10 % [17].

Conclusion

Ces résultats sont précieux pour le système de pharmacovigilance, puisque nous mettons l'accent, à travers cette analyse, sur la gravité des toxidermies aux antiépileptiques (carbamazépine), souvent prescrits dans un but antalgique, et à l'allopurinol, à usage courant et souvent abusif.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention des toxidermies. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129 : S163-9.
2. Demoly VM, Gomes PE, Romano A, Pichler WJ. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. *Drug Hypersensitivity* 2007 : 2-17.
3. Ferrell P, Howard L, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B* 1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *U.S. FDA Recomm* 2008 : 1543-6.
4. Wichittra T, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. Association between HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010 ; 51(5) : 926-30.

5. Sae-Hoon K, Wha Lee K, Song WJ, *et al.* Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011 ; 97(1) : 190-7.
6. Schwartz RA, Patrick H, McDonough B, Lee W. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 69(2) : 187-91.
7. Hung SI, Chung WH, Liou LB, *et al.* HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102(11) : 4134-9.
8. Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, *et al.* HLA-B* 5801 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2012 ; 13(10) : 1193-201.
9. Allam J-P, Paus T, Reichel C, *et al.* DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004 ; 14(5) : 339-42.
10. Ji Young K, Lee J, Ko YJ, *et al.* Multi-indication carbamazepine and the risk of severe cutaneous adverse drug reactions in Korean elderly patients: a Korean health insurance data-based study. *PLoS One* 2013 ; 8(12) : e83849.
11. Son CH, Lee CU, Roh MS, Lee SK, Kim KH, Yang DK. Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of carbamazepine hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008 ; 18(6) : 461-4.
12. Thielen A-M, Toutous-Trellu L, Desmeules J. Les toxicodermies médicamenteuses. *Rev Med Suisse* 2008 ; 165 : 1671-5.
13. Van der Linden PD, Van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 703-8.
14. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 765-70.
15. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001 ; 2 : 349-51.
16. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions – a systematic review. *Drug Saf* 2006 ; 29(5) : 385-96.
17. Kharkar M, Bowalekar S. Knowledge, attitude and perception/practices (KAP) of medical practitioners in India towards adverse drug reaction (ADR) reporting. *Perspect Clin Res* 2012 ; 3(3) : 90.