



Dress syndrom à l'allopurinol

Dress syndrom of allopurinol

رد فعل ضد الألوبورينول مع كثرة الحامضات وأعراض مجموعة

F Bounjoum, Z Tazi Mezalek, H Harmouche, M Adnaoui, M Aouni, A Maaouni

Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Dress syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une réaction allergique potentiellement fatale. Il s'agit d'une réaction idiosyncrasique rare liée à l'administration de certains produits, plus fréquemment rencontrée avec les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et les sulphonamides. L'allopurinol est l'un des produits largement utilisés et connus pourvoyeurs du syndrome d'hypersensibilité, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature, dont un nouveau cas, qui met en avant les difficultés diagnostiques potentielles.

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 70 ans, suivi pour une hypertension artérielle compliquée d'une cardiopathie hypertensive secondaire bien équilibré sous traitement à base de diurétiques thiazidiques, antiagrégants plaquettaires et Trinitrine. Lors d'un bilan de contrôle, une hyperuricémie à 123mg/l a été découverte fortuitement, sans signes cliniques associés. Un traitement par l'allopurinol a été instauré à la dose de 300mg/jour. Une semaine après le début du traitement, il y a eu l'apparition de lésions purpuriques aux membres inférieurs puis étendus à tout le corps dans un contexte d'apyrexie. L'examen clinique a trouvé un patient apyrétique, la nuque souple, en bon état hémodynamique qui présente un purpura vasculaire étendu avec un oedème

de la face et en périorbitaire, des râles sibilants diffus à l'auscultation pulmonaires, des adénopathies cervicales de 1 à 2 cm indolores, non inflammatoires. Le bilan biologique en phase aiguë a montré une hyperleucocytose à 23 300/mm³ avec une hyperéosinophilie à 2200/mm³ et une monocytose à 550/mm³, les autres lignées ont été normales. Le bilan inflammatoire a montré une vitesse de sédimentation à 135 mm/h, une hypergammaglobulinémie hétérogène à 55,6 g/l, et la protéine C réactive a été normale. La fonction rénale est altérée avec une créatinine à 21,8 mg/l et une urée à 1,62g/l. La fonction hépatique a été normale. La biopsie cutanée a montré un aspect en faveur d'une toxidermie. La recherche des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ainsi que le bilan infectieux ont été négatifs. L'échographie cardiaque n'a pas montré de signes d'endocardite. La radiographie pulmonaire a montré une surcharge hilairale et un syndrome interstitiel diffus responsable d'une dyspnée avec une toux sèche. Devant la suspicion du Dress syndrome à l'allopurinol, le produit fut arrêté dès son hospitalisation, une oxygénothérapie et un traitement antibiotique ont été administrés devant la suspicion d'une infection pulmonaire surajoutée. L'évolution a été marquée par l'amélioration des signes pulmonaires, les lésions cutanées ont régressé spontanément dès le deuxième jour de son hospitalisation et avant tout traitement. Le bilan biologique de contrôle a montré une normalisation de la numération formule sanguine, de la fonction rénale, et la régression du syndrome inflammatoire. Le diagnostic du Dress syndrome a été renforcé par cette évolution.

Tiré à part : F Bounjoum : Service de médecine interne, médecine A, CHU Ibn Sina, Rabat - Maroc.

Discussion

L'allopurinol est le médicament le plus largement utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie [1]. Il est habituellement bien toléré, toutefois des réactions d'intolérance à ce produit ont été décrites. L'hypersensibilité à l'allopurinol associe souvent un tableau fait de manifestations polymorphes [2], déclenché brutalement 1 à 8 semaines après le début du traitement. Il associe une fièvre, une éruption cutanée, un oedème de la face, plus marqué en périorbitaire qui sont très évocateurs [3]. Les manifestations hématologiques comportent classiquement des adénopathies, une hyperéosinophilie et un syndrome mononucléosique. Les atteintes viscérales font la gravité de cette entité [3,4], elles sont dominées par les hépatites, les néphrites, les pneumopathies interstitielles et parfois des myocardites [2]. La détérioration de la fonction rénale, l'altération aiguë de la fonction hépatique et une éruption cutanée survenant chez un sujet ayant pris l'allopurinol depuis quelques jours ou quelques semaines constituent des critères majeurs de diagnostic, tout en vérifiant qu'il n'y a pas d'exposition à d'autres produits pouvant engendrer le même tableau clinique (tableau I) [5].

Tableau I: Critères diagnostic du syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol

La connexion explicite avec la prise d'allopurinol
Tableau clinique

Soit:

Deux des critères majeurs représentés par :

- * Détérioration de la fonction rénale
- * Altération de la fonction hépatique
- * Lésion cutanées à type :
 - * d'érythème diffus ou
 - * dermatite exfoliative,
 - * érythème exsudatif multiforme (EEM),
 - * syndrome de Stevens-Johnson (SSJ),
 - * nécrose épidermique toxique

Ou:

Un critère majeur et un critère mineur représenté par :

- * Fièvre
- * Eosinophilie
- * Hyperleucocytose

Absence d'exposition à un autre médicament pouvant donner le même tableau clinique

La fièvre, l'hyperéosinophilie et l'hyperleucocytose constituent des critères mineurs. L'association de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et un critère mineur permettront de poser le diagnostic du Dress syndrom. L'imputabilité de l'allopurinol a été très probable dans notre cas, devant le délai d'apparition des symptômes une semaine après le début du traitement, les signes cliniques et les désordres biologiques évocateurs, ainsi que la normalisation de toutes les anomalies clinico-biologiques après arrêt du produit, enfin devant l'absence d'autres traitements récemment introduits pouvant entraîner les mêmes troubles. La physiopathologie de l'hypersensibilité à l'allopurinol n'est pas clarifiée [1,6]. Il s'agit d'un mécanisme immunitaire à médiation cellulaire de cause inconnue, il se produit une augmentation des lymphocytes T activées avec une hypersécrétion d'IL6 au niveau du sang périphérique avec une infiltration lymphohistiocytaire du foie, cette réaction est induite par l'allopurinol et par son métabolite l'oxypurinol [6]. La baisse de la clairance rénale de ce dernier, chez les insuffisants rénaux ou la prise d'un diurétique thiazidique, comme dans notre cas, augmente son taux sérique et expliquerait, dans ces circonstances, la prédominance du Dress syndrome. Toutefois, la cause du déclenchement de ce processus d'hypersensibilité reste obscure. Une prédisposition génétique ou une infection ont été rapportées. Le rôle du 6ème virus herpétique humain (HHV6) rapporté dans plusieurs publications demeure incertain. La prise en charge du Dress syndrome est non encore bien codifiée. La déclaration du cas et l'arrêt immédiat et définitif du médicament en cause s'imposent. Le bénéfice des perfusions d'immunoglobulines humaines et de la corticothérapie systémique n'est pas encore validé [2]. La corticothérapie apporte souvent une amélioration rapide des symptômes initiaux, mais elle pose parfois un problème de dépendance et d'allongement de l'évolution [4]. La fréquence des rechutes à l'arrêt des corticoides [3], ainsi que la possibilité de détection d'une réponse lymphocytaire proliférative significative huit mois après un épisode aigu [6] seraient en faveur, si elle est nécessaire, d'une corticothérapie prolongée pendant plusieurs mois, et arrêtée très progressivement. Dans les hyperuricémies idiopathiques majeures, il existe d'autres alternatives thérapeutiques en ayant recours aux agents uricosuriques (probénécide, sulfinpyrazone, benzbromarone), l'alcalinisation des urines et

Extrait du : the American Journal of Medecine, vol 121,
n° 3, march 2008

le febuxostat qui est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase. Dans les cas sévères comme dans la goutte poly-articulaire réfractaire, l'usage des drogues uricolytiques tel le rasburicase est à discuter.

Conclusion

Le risque de complications sévères, immédiates ou tardives, liées à la prise de l'allopurinol incite à bien mesurer

le bénéfice de sa prescription. En effet, la majorité des cas de Dress syndrom à l'allopurinol ont été décrits chez des patients traités devant une hyperuricémie asymptomatique [7] et pour lesquels les mesures hygiénodietétiques auraient pu être suffisants pour contrôler cette anomalie métabolique. L'ajustement des doses de l'allopurinol en cas d'insuffisance rénale tout en tenant en compte de l'association avec des diurétiques thiazidiques pourra réduire la toxicité liée à ce produit.

Références

1. Vazquez-Mellado J, Meono Morales E, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 : 981-3.
2. Morand JJ, Lightburn E, Coton T, Carré D, Chouc C, Debonne JM, Jean-Pastor MJ. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse rapidement résolutif après perfusion d'immunoglobulines humaines. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128 : 1348-53.
3. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D, et al. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22: 582-6.
4. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, De Vencay P, Le Brun V, Liozon E, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste: pièges diagnostique et thérapeutique. Huit observations. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 1052-9.
5. Anne-Kathrin Tausche, Martin Aringer, Hans E. Schroeder, Stefan R. Bornstein. *The AMJ Med* 2008;121, 3-4.
6. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:145-51.
7. Rivas Gonzales P, Calvo Hernandez R, Molinelli Barranco M, Diaz Curiel M. Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. *Rev Clin Esp* 2001;201:493.