

Lettre aux professionnels de santé

Février 2013

Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Madame, Monsieur, cher Confrère,

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase commercialisé depuis plus de 40 ans. Ce médicament est la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et est l'un des premiers pourvoyeurs de syndromes DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) dans le monde. Il est notamment indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, ainsi que dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et calciques.

La persistance des signalements d'effets indésirables cutanés graves a conduit l'ANSM à une analyse rétrospective des observations rapportées au système national de pharmacovigilance portant sur une période de trois ans (2008-2010).

Cette analyse a mis en évidence :

- une incidence élevée estimée en moyenne à 1 cas pour 2000 nouveaux patients traités, des toxidermies graves à l'allopurinol (incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS) survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale,
- une prédominance féminine,
- un non-respect des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale dans environ la moitié des cas,
- un lien entre posologies élevées et risque de survenue de toxidermies graves,
- une utilisation hors AMM fréquente,
- une prise en charge retardée due à une méconnaissance de ce risque par les professionnels de santé et les patients.

A l'issue de cette analyse, 60% des cas signalés étaient jugés évitables en raison d'une indication non justifiée.

L'ANSM souhaite donc attirer l'attention des professionnels de santé sur la nécessité de :

- respecter les indications de l'allopurinol et donc ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique,
- mettre en œuvre les nouvelles recommandations d'augmentation progressive de la posologie d'allopurinol lors de son instauration et ce, chez tous les patients quelle que soit leur fonction rénale,
- adapter la posologie usuelle en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée,
- connaître et informer les patients du risque de survenue de réactions cutanées graves, incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS. Ces toxidermies surviennent le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement,
- informer les patients de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par allopurinol en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, avant même une consultation médicale. Un avis médical doit être pris rapidement ; l'arrêt précoce du traitement étant à l'origine d'un meilleur pronostic de ces effets indésirables.

Le RCP et la notice des spécialités à base d'allopurinol ont été modifiés (informations complémentaires jointes à ce courrier).

L'ANSM vous rappelle que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) et dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Spécialités à base d'allopurinol commercialisée qui sont concernées (dosage : 100 mg, 200 mg et 300 mg) :

- ALLOPURINOL ARROW comprimé
- ALLOPURINOL BIOGARAN comprimé
- ALLOPURINOL EG comprimé
- ALLOPURINOL ISOMED comprimé
- ALLOPURINOL MYLAN comprimé
- ALLOPURINOL PHR LAB comprimé
- ALLOPURINOL RANBAXY comprimé
- ALLOPURINOL RATIOPHARM capsule
- ALLOPURINOL SANDOZ comprimé
- ALLOPURINOL TEVA comprimé
- ALLOPURINOL ZENTIVA comprimé
- ALLOPURINOL ZYDUS comprimé
- ZYLORIC comprimé

RUBRIQUES DU RCP DES SPECIALITES A BASE D'ALLOPURINOL RECEMMENT MODIFIEES (Informations ajoutées ou modifiées surlignées en gris)

L'allopurinol peut provoquer des toxidermies graves, incluant des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson et des syndromes de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. Il convient de rappeler aux patients traités par l'allopurinol qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée), l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT être arrêté et qu'un avis médical doit être pris.

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène).
- Traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale.
- Traitement des hyperuricuries et hyperuraturies.
- Traitement et prévention de la lithiase urique.
- Prévention des récives de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie usuelle doit être déterminée en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée.

Afin de limiter le risque de toxidermie grave, le traitement doit être débuté à une posologie initiale de 100 mg/jour, qui sera progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant le maintien de l'uricémie en dessous de 420 µmol/l (70 mg/l).

Chez l'adulte, la posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/jour soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères.

Chez l'enfant, la posologie usuelle varie de 10 à 20 mg/kg/jour sans dépasser la dose de 400 mg par jour fractionnée en 3 prises.

Insuffisants rénaux : Il est recommandé avant la prescription de rechercher une insuffisance rénale, notamment chez le sujet âgé.

La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Cl Cr < 100 ml/mn	300 mg/j
40 < Cl Cr < 80 ml/mn	200 mg/j
20 < Cl Cr < 40 ml/mn	100 mg/j
Cl Cr < 20 ml/mn	100 mg/1 jour sur 2

La posologie doit être ajustée de façon à maintenir l'uricémie dans la zone souhaitée.

Dialyse : chez l'insuffisant rénal dialysé, la prescription d'allopurinol est généralement inutile du fait de l'épuration d'acide urique par la dialyse. Dans des cas exceptionnels où ce traitement apparaît cependant nécessaire, l'allopurinol pourra être donné à la fin des séances d'hémodialyse sans dépasser la dose de 200 mg par séance.

Cette spécialité existe sous forme de dosages à 200 et 300 mg qui peuvent être mieux adaptés.

(...)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication au traitement par allopurinol.

Les réactions cutanées peuvent être graves. Elles peuvent se manifester par des éruptions prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses. Ces réactions surviennent habituellement dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement.

En cas de survenue d'une éruption cutanée grave ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, bulles, érosion cutanée), l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT être arrêté et sa reprise est définitivement contre-indiquée ; ceci afin d'éviter la survenue de réactions rares mais graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (voir rubrique 4.8).

Le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) est rare et peut être fatal. Ce syndrome associe à divers degrés fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique (de rares cas d'hépatite granulomateuse isolée ont été signalés), atteinte de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. Il survient notamment chez les sujets pour lesquels une adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine n'a pas été effectuée (sujets âgés et insuffisants rénaux). Il doit être recherché chez tout patient, présentant un ou plusieurs des signes cités.

Ce syndrome impose l'arrêt du traitement et contre-indique formellement sa reprise. L'arrêt du traitement est une condition essentielle à une évolution favorable en quelques semaines.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.

Précautions d'emploi

Ne jamais commencer un traitement par l'allopurinol lors d'une crise aiguë de goutte.

Chez les patients atteints de goutte, un traitement par AINS à faibles doses quotidiennes ou par la colchicine (0,5 mg à 1 mg par jour, selon l'état de la fonction rénale) doit être systématiquement associé à l'allopurinol durant les 6 premiers mois de traitement, afin d'éviter le déclenchement d'une crise aiguë. Pour certains patients, cette prophylaxie peut être maintenue au-delà, jusqu'à disparition des tophus.

L'uricémie doit être vérifiée à intervalles réguliers.

Chez les patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan ou de lymphome, une diurèse abondante sera assurée afin d'éviter la survenue de lithiase xanthique.

Chez les patients atteints d'hépatopathies malignes, il est recommandé de corriger l'hyperuricémie existante avant d'initier le traitement par les cytotoxiques.

Une attention particulière (voir rubrique 4.2) est recommandée chez les insuffisants rénaux en raison de la fréquence accrue des effets indésirables.

4.8. Effets indésirables

La fréquence de ces effets indésirables a été établie à partir des données post-marketing.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquent : $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Rare : $\geq 1/10000$ et $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$)

Très rare : $< 1/10000$ ($< 0,01\%$)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopenie, agranulocytose, leucopénie, anémie, pancytopenie.

Très rare : aplasie médullaire.

Ces manifestations ont été rapportées en particulier chez des patients ayant une insuffisance rénale.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité généralisée.

Le syndrome d'hypersensibilité généralisée associée à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (voir rubrique 4.4).

Des chocs anaphylactiques ont été très rarement rapportés, le plus souvent chez les patients ayant déjà développé une réaction allergique lors d'une prise antérieure d'allopurinol.

L'allopurinol doit IMMEDIATEMENT ET DEFINITIVEMENT être arrêté.

Très rare : lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Elles semblent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux

Très rare : neuropathies périphériques, céphalées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare : vertiges.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : épigastralgie, nausées, diarrhées, vomissements.

Ces troubles sont très rarement assez importants pour obliger à interrompre le traitement. Ils peuvent être évités en absorbant le médicament après le repas.

Très rare : stomatites.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, hépatites (incluant nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) parfois en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

Affections de la peau et des tissus sous cutané

Fréquent : éruptions cutanées prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses (voir rubrique 4.4).

Rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS ou réaction d'hypersensibilisé généralisée.

Le DRESS associe à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (voir rubrique 4.4). Lorsque de telles réactions se produisent, l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT ET DEFINITIVEMENT être arrêté.

Des études pharmacogénétiques rétrospectives réalisées chez des patients chinois (ethnie "Han"), japonais, thaïlandais et européens ont mis en évidence une association significative entre le portage de l'allèle HLA B*5801 et le risque de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Le portage de cet allèle est de 20 à 30% dans la population chinoise (ethnie "Han"), africaine et indienne. Chez les personnes d'origine européenne et japonaise, ce portage n'est que de 1 à 2%.

Compte tenu de sa faible valeur prédictive positive, la réalisation du test génétique à la recherche de l'allèle HLA B*5801 avant l'instauration d'un traitement par allopurinol ne peut toutefois être recommandé.

Très rare : érythèmes pigmentés fixes, alopecie.

Affections musculosquelettiques

L'administration de l'allopurinol, comme celle de tous les hypo-uricémiants peut provoquer, en début de traitement, des accès de goutte, d'où la nécessité d'associer la colchicine ou un AINS à faible dose en début de traitement chez les goutteux (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : fièvre. La fièvre a été rapportée en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.