



Série de Cas

Toxidermie à l'Allopurinol : Vigilance à la Prescription !

Cutaneous reaction due to allopurinol : Vigilant prescribing is needed!

Bonkougou M¹, Kaboré F¹, Tiendrébogo Wenlassida JS¹, Ouédraogo DD¹, Niamba AP², Traoré A²

RÉSUMÉ

Introduction. L'allopurinol est un médicament hypo uricémiant de prescription usuelle au Burkina Faso. Il est cependant pourvoyeur de toxidermies graves. L'objectif de notre travail était de rappeler l'importance à rationaliser sa prescription vu les risques de survenue des effets indésirables potentiellement graves. **Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude rétrospective descriptive menée dans l'unité de dermatologie du CHU Bogodogo de juillet 2017 à décembre 2019. **Résultats.** Nous rapportons une série de 5 cas de toxidermie à l'allopurinol : syndrome de Lyell ($n = 3$) syndrome de transition ($n = 1$), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ($n = 1$). Le délai moyen d'apparition des signes après la prise médicamenteuse était de 20 jours. L'imputabilité médicamenteuse était vraisemblable pour les 5 cas. L'évolution a été favorable dans 3 cas. Les 2 autres sont décédés dans un tableau de défaillance multi viscérale. La survenue de ces cas pourrait indiquer une méconnaissance de la part des prescripteurs des indications et des ajustements des posologies selon les indications de ce médicament. **Conclusion.** Une maîtrise des conditions de prescriptions de cette molécule réduirait le nombre de cas de d'effets indésirables graves.

¹Centre Hospitalier Universitaire Bogodogo, service de Rhumatologie et Dermatologie-Vénérologie Burkina Faso;
²Centre Hospitalier Universitaire Yalgadogo, Service de Dermatologie –Vénérologie , Burkina Faso

Auteur correspondant :

Dr Marcellin Bonkougou

Adresse e-mail :

bonkougou_marcelin@yahoo.fr

Téléphone : (+226)707596

Mots-clés : Allopurinol ; Goutte ; Hyperuricémie ; Mésusage ; Toxidermies

Keywords: Allopurinol; Gout; Hyperuricemia; Misuse; Serious toxic dermal reactions

ABSTRACT

Introduction. Allopurinol is a hypo-uricemic drug usually prescribed in our context of exercise. However, this drug is a source of serious drug eruption. The purpose of this study was to underscore the importance of rationalizing its prescription, given the risks of occurrence of potentially severe adverse effects. **Patients and methods.** We conducted a retrospective study in dermatology unit of CHU BODOGO between July 2017 and December 2019. **Results.** We found a series of 5 cases of drug eruptions caused by Allopurinol : Lyell Syndrome ($n = 3$) transition syndrome ($n = 1$), drug-induced hypersensitivity (DRESS) ($n = 1$). The average time for appearance of signs following medication, was 20 days. drug imputability is probable for the 5 cases. Development was favorable in 3 cases. However, two deaths were noted in a context of multiple organ failure. Prescribers have poor knowledge on this drug in terms of compliance with indications and adjustment of dosages. **Conclusion.** Controlling the misuse of this molecule may reduce cases of severe adverse effects.

INTRODUCTION

Les toxidermies représentent les effets indésirables (EI) les plus fréquents des médicaments à expression cutanéomuqueuse [1]. Il s'agit d'un vaste domaine caractérisé par une grande variété sémiologique et physiopathologique non spécifique de l'étiologie médicamenteuse, alimentant la recherche aussi bien fondamentale que clinique. Elles posent un problème clinique majeur, associé à une morbidité et à une mortalité significative. Leur prévalence reste peu connue. En effet, les données épidémiologiques restent rares et difficiles à comparer. On estime cependant qu'elles touchent environ 10% des patients hospitalisés et 7 % des patients ambulatoires [2]. De 2010 à 2016, il a été enregistré

187 cas de toxidermies au centre national de vigilances des médicaments et vaccins au Burkina. [3].

L'allopurinol est l'un des principaux médicaments pourvoyeurs de toxidermie parfois grave et mortelle [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Médicament hypo uricémiant, il est de prescription usuelle devant toute situation d'hyper uricémie dans les pratiques médicales usuelles. La méconnaissance des effets potentiellement graves, justifie cette mise au point à travers cinq cas suivis dans l'Unité de Dermatologie du CHU B pour rappeler les prescripteurs à la vigilance et au respect strict des conditions de sa prescription.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude rétrospective descriptive menée dans l'unité de dermatologie du CHU Bogodogo de juillet 2017 à décembre 2019. Ont été inclus les patients pour lesquels le diagnostic de toxidermie à l'allopurinol a été retenu sur les arguments cliniques et paracliniques. Pour l'étude de l'imputabilité médicamenteuse, la méthode française élaborée par Bégau et al [10] a été utilisée. Les différents paramètres recensés étaient épidémiologiques, cliniques paracliniques et évolutifs.

RÉSULTATS

Nous avons colligé durant la période, cinq cas de toxidermies en lien avec l'allopurinol soit 15 % de l'ensemble des toxidermies hospitalisées. Il s'agissait de 3

femmes et 2 hommes. L'âge moyen de nos patients était de $58,6 \pm 8$ ans. Parmi les antécédents médicaux, nous avons noté un cas d'infection au virus de l'hépatite B non suivi, 4 cas d'insuffisance rénale dont deux suivis en néphrologie. Tous étaient hypertendus et sous traitement. 4 avaient une maladie rénale chronique. Il n'y avait pas d'antécédent de toxidermie ni d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Parmi les antécédents thérapeutiques, nous avons noté la prise de l'allopurinol avec d'autres médicaments dont une phytothérapie (chez 2 patients), diurétique (chez 1 patient), amlodipine (chez 2 patients). Le tableau 1 résume les traitements pris par ces patients.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutifs des patients

| Patients | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------|---|---|--|---|--|
| Sexes | M | F | M | F | F |
| Âge | 58 | 62 | 51 | 55 | 67 |
| Antécédents médicaux | <ul style="list-style-type: none"> • HTA • IRC • Diabète • goutte tophacée | <ul style="list-style-type: none"> • HTA • IRC • Hépatite B • Hyper uricémie | <ul style="list-style-type: none"> • HTA • IRC • Hyper uricémie | <ul style="list-style-type: none"> • HTA • IRC • Hyper uricémie | <ul style="list-style-type: none"> • HTA, • Thrombophlébite, • Hyper uricémie |
| Antécédents de traitement | <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine, • Colchimax • Tramadol, • Zyloric | <ul style="list-style-type: none"> • Captopril, • Phytothérapie • Zyloric | <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine • Colchimax • Ideos • Phytothérapie • Zyloric | <ul style="list-style-type: none"> • Captopril/HTC, • Zerodol • Zyloric | <ul style="list-style-type: none"> • Cardentiel, • Zyloric |
| Délai | 10 jours | 30 jours | 21 jours | 20 jours | 19 jours |
| Signes cutanés et muqueux | <ul style="list-style-type: none"> • Éruption maculopapuleuse avec décollements cutanée, • Pseudococarde • Signe de nikolsky • Surface atteinte 25% • Érosions buccales, oculaires et génitale | <ul style="list-style-type: none"> • Exanthème maculopapuleux x prurigineux, • Œdème du visage, du dos des mains et pieds • Surface atteinte 95% | <ul style="list-style-type: none"> • Éruption prurigineuse : cocardes atypiques du tronc, des membres, bulles, • Nikolski + • Surface cutanée décollée 100%) • Érosions buccales, oculaires et génitales | <ul style="list-style-type: none"> • Nécrose épidermique, pseudo cocarde • Phlyctène nécrotique Nikolski • Érosions buccale, oculaire et génital | <ul style="list-style-type: none"> • Nécrolyse épidermique, • Bulles, cocarde • Nikolski + • Surface décollée 100% • Érosions buccale, oculaire, génitale |
| Fièvre $\geq 38,5$ °C | Non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Adénopathie | Non | Oui | Non | Non | Non |
| Atteintes hématologiques | Non | <ul style="list-style-type: none"> • Hyperleucocytose • Hyper éosinophilie à 700 | <ul style="list-style-type: none"> • Anémie, • Lymphopénie | <ul style="list-style-type: none"> • Anémie, • Lymphopénie, | <ul style="list-style-type: none"> • Anémie, • Hyperleucocytose, |
| Atteintes hépatiques | Non | Non | Non | Cytolyse hépatique 4 fois | Non |
| Atteintes rénales | <ul style="list-style-type: none"> • Créatinine 149,32 avec DFG 54ml/min/1,73 m2 | <ul style="list-style-type: none"> • IRC avec DFG 16,92 ml/min/1,73 m2 | <ul style="list-style-type: none"> • IRC avec trouble hydro électrolytique | <ul style="list-style-type: none"> • IRC avec trouble hydro électrolytique | <ul style="list-style-type: none"> • Trouble hydro électrolytique |
| Autres | | | <ul style="list-style-type: none"> • Score de Scorten à l'admission : 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Score de Scorten à l'admission : 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Score de Scorten à l'admission : 3 |
| Diagnostic retenu | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de transition | <ul style="list-style-type: none"> • DRESS syndrome | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Lyell | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Lyell | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Lyell compliqué de sepsis |

Tableau 1 (suite): Caractéristiques cliniques , paracliniques et évolutifs des patients

| | | | | | |
|-------------|---|--|---|---|---|
| Traitements | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'allopurinol • Re hydratation • Soins locaux • Corticothérapie orale 60 mg par jours pendant 7 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'allopurinol • Emollient • Desloratidine • Corticothérapie orale 60 mg par jours pendant 10 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'allopurinol • Soins locaux • Correction des troubles hydro électrolytique • Réhydratation • Nursing • Corticothérapie IV 120 mg pendant jours | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'allopurinol • Soins locaux • Correction des troubles hydro électrolytique • Réhydratation • Nursing • Corticothérapie iv 120 mg pendant 3 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de l'allopurinol • Soins locaux • Correction des troubles hydro électrolytique • Réhydratation • Nursing • Corticothérapie iv 120 mg pendant 3 jours • Transfusion • Antibiothérapie |
| Évolution | <ul style="list-style-type: none"> • cicatrisation des lésions sans séquelles au bout de 10 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Régression du rash • Disparition des adénopathies au bout de 21 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Décès par défaillance multi viscérale | <ul style="list-style-type: none"> • Décès par défaillance multi viscérale | <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrisation des lésions avec dyschromie diffuse au bout 40 jours |

HTA : Hypertension artérielle ; IRC : insuffisance rénale chronique ; HTC : hydrochlorothiazide ; DFG : débit de filtration glomérulaire

L'indication de la prescription d'allopurinol était une hyperuricémie biologique sans signes cliniques de goutte chez 4 patients et un cas avec une goutte tophacée sur terrain d'insuffisance rénale. La dose moyenne quotidienne d'allopurinol était de 240 mg avec des extrêmes de 200 à 300 mg. Le délai moyen d'apparition des signes après la prise de l'allopurinol était de 20 jours avec des extrêmes de 10 jours à 30 jours sans notion d'augmentation des doses d'allopurinol.

Les formes cliniques étaient: un cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (figure 2A, 2B ,2C), 3 cas de syndrome de Lyell (figures 3A, 3B, 3C, 4A, 4B, et 5A, 5B, 5C) et un cas de syndrome de chevauchement (figures 1A ,1B). Les caractéristiques cliniques, paracliniques, biologiques et évolutives sont résumées dans le tableau 1.

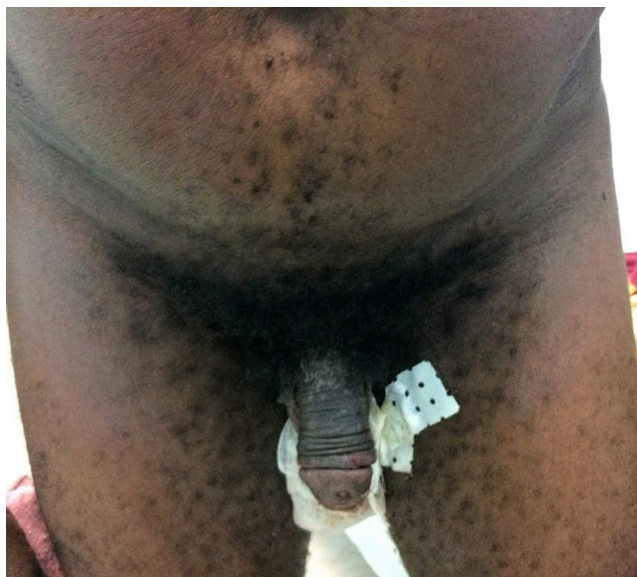


Figure 1A : érosion génitale, syndrome de transition



Figure 1 B : lésion exulcère crouteuse du cou, syndrome de transition



Figure 2A exanthème maculopapuleuse du tronc, DRESS syndrome



Figure 2B : œdème des mains, DRESS syndrome



Figure 2C exanthème maculo papuleux du décolleté, DRESS syndrome



Figure 3A necrose épidermique muqueuse génitale et pelvis, syndrome de Lyell



Figure 3B décollement cutané du dos, syndrome de Lyell



Figure 3C érosion muqueuse oculaire, buccal, syndrome de Lyell



Figure 4 A : décollement cutané du dos, syndrome de Lyell



Figure 4 B décollement cutané para lombaire, syndrome de Lyell



Figure 5 A Exanthème maculo papuleux du tronc



Figure 5 B : décollement cutané membre supérieur

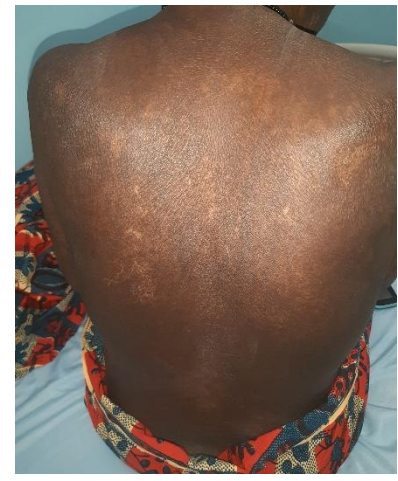


Figure 1 C dyschromie séquellaire post Lyell

L'imputabilité médicamenteuse était vraisemblable pour les 5 cas selon la méthode française élaborée par Bégaud. Aucun patch test médicamenteux n'a été réalisé.

Les cinq patients ont été hospitalisés avec la prise d'une voie veineuse. Nous avons arrêté l'allopurinol, réalisé un mini bolus 120 mg de cortisone en IV pendant 3 jours chez 3 patients. Tous les patients ont reçu une correction des troubles hydro électrolytiques, des antihistaminiques, une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/ pendant 7 jours. Sur le plan local, nous avons fait du nursing et l'application d'émollients.

L'évolution était favorable chez trois de nos malades avec une amélioration clinique et biologique obtenue en moyenne après 16 jours d'hospitalisation. Deux patients ayant fait un syndrome de Lyell sont décédés à J5 et J10 de

leur hospitalisation dans un tableau de défaillance multi viscérale.

DISCUSSION

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase principalement utilisé dans la prise en charge des hyper uricémies symptomatiques. S'il est globalement bien toléré, les toxidermies sévères qui lui sont associées constituent un risque majeur lors de son utilisation. Ainsi, l'allopurinol est actuellement la première cause de toxidermie bulleuse grave incluant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson en Europe et l'un des premiers pourvoyeurs de *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS syndrome) dans le monde [6,9] Ses indications thérapeutiques sont bien précisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

récemment modifié par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSAM) [7]. Korsaga au CHU Yalgado a rapporté 8 cas de toxidermie à l'allopurinol sur une période de 2 ans et 6 mois avec une prévalence hospitalière de 4,2%. Nous avons répertorié 5 sur une période comparable. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS est une réaction idiosyncrasique rare mais sévère. Plusieurs critères diagnostiques définissant ce syndrome ont été proposés dans la littérature, mais les plus largement répandus sont ceux issus du groupe REGISCAR [8, 11, 12]. Un de nos patients a présenté ce syndrome avec une évolution favorable sous traitement. Cependant la nécrolyse épidermique toxique est la forme la plus grave des toxidermies et constitue une urgence dermatologique pouvant compromettre le pronostic vital avec risque de mortalité estimée à 20 % [8, 9, 13, 14]. Elle était responsable de deux décès dans notre série par défaillance multi viscérale.

Le profil sémiologique de nos patients était dominé par les toxidermies bulleuses contrairement aux données de la littérature qui rapportent que le type le plus rencontré était les DRESS [4,5].

Bien que largement décrits dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de ces toxidermies graves à l'allopurinol ne sont que partiellement connus. La présence de l'HLA-B*5801 serait très fortement associée aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson induits par l'allopurinol dans certaines populations asiatiques [8, 9, 15].

Nous nous sommes aussi intéressés aux facteurs de risque non HLA des réactions cutanées graves à l'allopurinol. Les réactions cutanées sont survenues chez nos malades, comme dans d'autres études [16, 17, 18], peu après l'introduction du médicament. Dans certaines études, la prescription d'allopurinol en dehors de la goutte [19] et le sexe féminin [18, 19] étaient associées aux accidents cutanés graves. Nous avons noté 4 cas de prescription au cours d'une hyper uricémie asymptomatique. Notre série comportait 3 femmes et 2 hommes. Les effets indésirables associés à l'allopurinol sont principalement survenus chez des patients âgés. Une prise de diurétiques avec les réactions d'intolérance grave a été observée dans un cas, malgré la faiblesse de notre effectif. La prise de diurétiques serait un facteur de risque classique [18, 20], qui a été récemment remis en question. Yang CY et al ont suggéré que ça pourrait être les maladies cardiovasculaires justifiant un traitement diurétique, et non le traitement lui-même qui soit en cause [19,20].

L'importance de la dose d'allopurinol est diversement appréciée dans la littérature. Certaines études [21,22], ont noté que le risque de réaction grave augmentait avec la posologie d'allopurinol, en particulier chez les insuffisants rénaux.

Les différentes études montrent qu'il existe une méconnaissance de ce médicament de la part des prescripteurs, en termes de respect des indications et d'ajustement des posologies. En effet, 52 à 75 % des

DRESS à l'allopurinol ont été décrits chez des malades ayant une hyper uricémie asymptomatique et pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques auraient pu être suffisantes pour contrôler cette anomalie métabolique. Une étude menée à Casablanca a par ailleurs rapporté la survenue de toxidermies graves (DRESS, Syndrome de Steeven Johnson et Nécrose épidermique toxique) à l'allopurinol à la suite d'un mésusage de ce médicament puisqu'elle était principalement liée au non-respect des indications et notamment : la prescription devant des hyper uricémies asymptomatiques, la non adaptation de sa posologie en cas d'insuffisance rénale et à la co-prescription de diurétiques thiazidiques [8]. Quoique réduit, l'effectif de notre série, c'est le même constat observé. Tous les patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de développer une toxidermie.

Le diagnostic d'imputabilité a été rendu difficile du fait de la poly médication des patients. Cette poly médication peut entraîner des interactions médicamenteuses et être un autre facteur de gravité de la toxidermie à cette molécule. Des patchs tests médicamenteux, prévus à distance chez trois de nos patients n'ont pas pu être réalisés.

En cas de risque de développer une toxidermie grave à l'allopurinol le fébuxostat, inhibiteur de la xanthine-oxydase de structure chimique différente, est considéré comme une alternative. Elle peut constituer une barrière quant à son accessibilité financière dans notre contexte, mais nécessite aussi une surveillance étroite compte tenu de réaction cutané possible [23].

CONCLUSION

L'allopurinol est pourvoyeur d'effets indésirables graves, parfois mortels. La mauvaise utilisation en termes de respect des indications et de suivi de traitement justifie un rappel aux médecins prescripteurs. Le risque de complications sévères, immédiates ou tardives, liées à la prise de cette molécule incite à bien mesurer le bénéfice de sa prescription

Ce fait clinique est précieux pour le système de pharmacovigilance puisque nous mettons l'accent, à travers cette analyse, sur la gravité des toxidermies à l'allopurinol, à usage courant et souvent abusif.

Conflicts d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES

- 1 Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention des toxidermies. Ann Dermatol Venereol 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 .G.P.M.L.Tapsoba,OuédraogoKorsaga,A.N.Ouédraogo,M.S. Ouédraogo,P.Niamba,A.Traoré. Toxidermies notifiées au centre de vigilance des produits de santé du Burkina Faso de 2010 à 2016. Ann Dermatol 2018 ;145 :142-143
- 4 Korsaga Somé N. Toxidermies à l'allopurinol : à propos de huit cas. Ann Dermatol Venereol 2013 ;140 :89.

- 6 Demangea C, Ghionoiua I, Benhammadi D. Allopurinol : enquête de pratique dans un centre hospitalier. *Pharmacien Hospitalier Clinicien* 2016 ;412 :1–4.
- 7 Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Med Interne* 2015 ;36 :256–70.
- 8 RCP des spécialités à base d'allopurinol. ANSM ; 2013 – Mis à jour le : 21/11/2013.
- 9 N Fihmi, I Alouani, Z Alami, N Zizi, S Dikhaye. Toxidermie à l' allopurinol vigilance à la prescription . *Rev Francaise d allergologie* 57 (5), 396-399
- 10 Moutaouakkil Y, Valery Latt EE, Adouani B, Moukafih B, Tadlaoui Y, Bennana A, Taoufik J, Cherrah Y, Lamsaouri J, Bousliman Y. Toxidermie médicamenteuse à l'allopurinol : être vigilant à la prescription. *Mt* 2019 ; 25 (6) : 395-400.
- 11 Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985 ;40(2) :111–8
- 12 Chebbi W, Souissi J, Chelli J, Larbi F, Zantour B, et al. DRESS syndrome : à propos de trois observations. *Panafrican Med J* 2014 ;19 :166
- 13 Engell IA, Authried G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by allopurinol: a case report. *Eur Geriatr Med* 2013 :101–499.
- 14 Droz N, Thiebaut M, Terrier B, Bérézné A, et al. Hépatite cholestatique sévère révélant un Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Rev Med Interne* 2013 ; 34(10):645–8.
- 15 Gouraud A. Toxidermies graves sous allopurinol : une complication en partie évitable. Centre antipoison centre de pharmacovigilance ; 2011. p. 47
- 16 T. Bardin, Q.D. Nguyen, T.M.K. Bui, N.H. Le, Q.D. Nguyen, M. Resche-Rigon, M.D. Do. HLA-B*5801 et réactions cutanées à l'allopurinol dans la population Kinh d'Ho Chi Minh Ville (Vietnam). *Bull Acad Natl Med* (2019) 203, 442—448
- 17 Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol* 2016 ;12 :235—42.
- 18 Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DR, Smith MW, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950—2012. *Drug Saf* 2013; 36:953—80.
- 19 cavone, C., Di Mauro, C., Ruggiero, R. et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with Allopurinol: An Analysis of Spontaneous Reporting System in Southern Italy. *Drugs - Real World Outcomes* 7, 41–51 (2020).
- 20 Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9):1550—7.
- 21 Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MH, 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—64
- 22 Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ;65 :578—84.
- 23 Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008 ;18 :99—107
- 24 Lin C-W, Huang W-I, Chao P-H, Chen W-W, Hsiao F-Y. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: A nationwide study. *Int J Clin Pract.* 2019 ;73 : e13316.