

## Syndrome de Stevens-Johnson secondaire à la Gemcitabine chez une patiente traitée pour lymphome de Hodgkin : à propos d'un cas.

O.MOUSLIH<sup>1,2</sup>, G.BOUFIM<sup>1,2</sup>, K.BENKIRANE<sup>1,2</sup>, A. HARRACH<sup>1,2</sup>, H. BENCHAREF<sup>1,2</sup>, B. OUKKACHE<sup>1,2</sup>, A.MADANI<sup>1</sup>, M.RACHID<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Service d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20 Août 1953, Centre Hospitalier Universitaire de Casablanca, Maroc

<sup>2</sup>Laboratoire d'Hématologie, CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc

### Introduction

La Gemcitabine est un agent cytotoxique couramment utilisé dans les protocoles de rattrapage des lymphomes, notamment le lymphome de Hodgkin. Malgré une bonne tolérance générale, elle peut exceptionnellement provoquer des réactions cutanées sévères, parmi lesquelles le syndrome de Stevens-Johnson, une urgence dermatologique potentiellement mortelle. Nous présentons le cas d'une patiente de 39 ans, suivie pour un lymphome de Hodgkin classique stade IV, ayant développé un syndrome de Stevens-Johnson après traitement par gemcitabine dans le cadre d'un protocole de rattrapage. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'imputabilité de la Gemcitabine dans la survenue de ce syndrome sévère chez cette patiente traitée pour lymphome de Hodgkin réfractaire.

### Patients et Méthodes

Afin d'évaluer l'imputabilité de la gemcitabine dans la survenue du syndrome de Stevens-Johnson chez une patiente traitée pour lymphome de Hodgkin réfractaire dans le service d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital 20 Août 1953 de Casablanca, trois méthodes de référence ont été utilisées : la méthode française, la méthode de Naranjo et celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

### Résultats

Selon la **méthode française**, le score d'informativité était **NI 2**. Le **score d'imputabilité intrinsèque** était **I6** avec un **score chronologique C3** et **sémiologique S3**, et le **score d'imputabilité extrinsèque** correspondait à **B4**.

| Administration du médicament                                                                                                                                                                                                                                                                              | Délai d'apparition de l'effet   |      |      |                                                  |      |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|------|--------------------------------------------------|------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Suggestif                       |      |      | Compatible<br>(ni suggestif,<br>ni incompatible) |      | Incompatible |
| Évolution de l'effet                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ré-administration du médicament |      |      |                                                  |      |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | R(+)                            | R(0) | R(-) | R(+)                                             | R(0) | R(-)         |
| « Suggestive » :<br>Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant. | C3                              | C3   | C1   | C3                                               | C2   | C1           |
| « Non concluante »<br>- Lésions irréversibles ou décès.<br>- Évolution inconnue.<br>- Recul insuffisant après l'arrêt du médicament.<br>- Persistance de l'effet et médicament non arrêté.<br>- Persistance de l'effet après administration unique.                                                       | C3                              | C2   | C1   | C3                                               | C1   | C1           |
| « Non suggestive » :<br>- Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant.<br>- Régression complète malgré la poursuite du médicament.                                                                                                                  | C1                              | C1   | C1   | C1                                               | C1   | C1           |

| Sémiologie clinique<br>ou paraclinique                                                                                                                                 | Évocatrice* du rôle<br>de ce médicament<br>ET<br>facteur favorisant<br>bien validé du couple<br>effet indésirable/<br>médicament |      |      | Évocatrice* du rôle<br>de ce médicament<br>OU<br>facteur favorisant bien<br>validé du couple<br>effet indésirable/<br>médicament |      |      | Ni sémiologie<br>évocatrice* du rôle<br>de ce médicament<br>ni facteur favorisant<br>bien validé |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| * Évocatrice en raison :<br>des propriétés pharmacologiques du médicament,<br>de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage,<br>de la localisation des effets observés |                                                                                                                                  |      |      |                                                                                                                                  |      |      |                                                                                                  |      |      |
| AUTRE(S) CAUSE(S)<br>NON<br>MÉDICAMENTEUSE(S)                                                                                                                          | Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet<br>indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique        |      |      |                                                                                                                                  |      |      |                                                                                                  |      |      |
|                                                                                                                                                                        | L(+)                                                                                                                             | L(0) | L(-) | L(+)                                                                                                                             | L(0) | L(-) | L(+)                                                                                             | L(0) | L(-) |
| Absente après bilan<br>approprié                                                                                                                                       | S3                                                                                                                               | S3   | S2   | S3                                                                                                                               | S3   | S1   | S3                                                                                               | S2   | S1   |
| Non recherchée<br>(ou bilan incomplet)                                                                                                                                 | S3                                                                                                                               | S3   | S1   | S3                                                                                                                               | S2   | S1   | S3                                                                                               | S1   | S1   |
| Présente                                                                                                                                                               | S2                                                                                                                               | S2   | S1   | S2                                                                                                                               | S1   | S1   | S1                                                                                               | S1   | S0   |

Selon la **méthode de Naranjo**, l'imputabilité a donné un **score de 10** traduisant une **imputabilité certaine**.

Finalement, selon la **méthode de L'OMS**, l'imputabilité a été jugée **possible**, en cohérence avec les critères d'association temporelle et l'absence d'explication alternative.

### Discussion

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) induit par la gemcitabine est rare, avec une fréquence estimée inférieure à 0,1% selon la littérature. Le délai d'apparition (1 à 3 semaines) et la réapparition lors de la réexposition observés chez notre patiente sont classiques et concordent avec les données publiées. Le SJS résulte d'un mécanisme immuno-allergique complexe, impliquant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques contre des kératinocytes sensibilisés, ainsi qu'un rôle potentiel du stress oxydatif mitochondrial menant à une apoptose épidermique massive. La gemcitabine, un antimétabolite pyrimidique inhibant la synthèse de l'ADN, peut exceptionnellement déclencher cette réaction par activation anormale du système immunitaire et libération de médiateurs cytotoxiques responsables d'une destruction étendue de l'épiderme.

### Conclusion

Ce cas illustre qu'en dépit de sa rareté, le syndrome de Stevens-Johnson induit par la Gemcitabine représente une complication sévère à connaître. L'imputabilité confirmée souligne la nécessité d'une surveillance rigoureuse des réactions cutanées sévères chez les patients traités par gemcitabine, en particulier lors de rechutes ou d'associations thérapeutiques. Une détection précoce et l'arrêt immédiat du traitement sont essentiels pour améliorer le pronostic.