

Syndrome de Stevens-Johnson causé par la capécitabine à propos d'un cas avec revue de la littérature

Auteurs et Affiliation

Touimri Youssef¹, Toreis Mehdi¹, Bazine Aziz¹, Fetohi Mohammed¹

1 Service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, Maroc

Corresponding Author: YOUSSEF TOUIMRI,

Résumé

La capécitabine, un agent anticancéreux oral métabolisé en 5-fluorouracile (5-FU), est largement utilisée dans le traitement des cancers colorectaux, mammaires et gastriques. Bien que généralement bien tolérée, elle peut provoquer des effets indésirables cutanés graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une réaction d'hypersensibilité rare mais potentiellement mortelle. Nous rapportons le cas d'un patient de 67 ans atteint d'un adénocarcinome rectal métastatique, ayant développé un SJS trois jours après l'administration de la capécitabine. Les symptômes incluaient des lésions cutanées maculopapuleuses étendues, des érosions muqueuses buccales, et une altération de l'état général, avec une insuffisance rénale fonctionnelle à l'admission. La prise en charge a consisté en l'arrêt immédiat de la capécitabine, une corticothérapie systémique, des antihistaminiques et une nutrition parentérale, permettant une évolution favorable. Le SSJ lié à la capécitabine est une complication rare mais grave nécessitant une reconnaissance précoce, une surveillance rigoureuse et une prise en charge multidisciplinaire, pour améliorer le pronostic. Ce cas souligne l'importance de la vigilance clinique et de la gestion proactive des effets indésirables cutanés chez les patients traités par capécitabine.

Mots clés :

Syndrome de Stevens-Johnson, capécitabine, 5-fluorouracile, réaction cutanée.

Introduction :

La capécitabine, un agent anticancéreux administré par voie orale, est métabolisée en 5-fluorouracile (5-FU) au sein de la tumeur. Cette substance active inhibe la production d'ADN, ralentissant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. Bien que la capécitabine soit généralement bien tolérée, elle peut provoquer divers effets indésirables, notamment cutanés. Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) est une réaction cutanée rare mais grave, potentiellement mortelle, qui a été rapportée dans de rares cas chez les patients traités par capécitabine. Nous rapportons un cas d'un patient avec une forme débutante d'un syndrome de Stevens-Johnson induit par la capécitabine, et nous proposons une revue de la littérature pour mieux comprendre cette complication.

Cas Clinique

Il s'agit d'un patient de 67 ans suivi pour un adénocarcinome prostatique et d'un adénocarcinome rectal métastatique au niveau hépatique avec une mutation RAS. Le patient a bénéficié d'une première ligne de chimiothérapie par FOLFOX (Folivate de calcium + 5-fluorouracile + oxaliplatine) + bévacizumab pendant 6 cycles, avec une réponse partielle. En raison d'une neuropathie invalidante, une maintenance par LV5FU2 (leucovorine + 5-fluorouracile) + bévacizumab a été initiée. Et en raison d'une pénurie de 5-FU, le patient était mis sous capécitabine + bévacizumab.

Trois jours après l'administration de la capécitabine, le patient a présenté un syndrome fébrile associé à une altération de l'état général et à l'apparition de lésions cutanées maculopapuleuses étendues sur tout le corps (Figure 1 a,b,c) avec des lésions érosives au niveau des lèvres et de la muqueuse buccale (Figure 1 d), douloureuses, empêchant l'alimentation orale. Hospitalisé, le bilan biologique a révélé une insuffisance rénale fonctionnelle, une hyponatrémie à 123mmol/let une CRP négative. L'hémogramme était normal et les cultures microbiologiques étaient négatives.

Le patient a bénéficié d'une hydratation intensive, d'une correction des désordres électrolytiques, d'une corticothérapie par méthylprednisolone à la dose de 120 mg/j, et d'un traitement antihistaminique en concertation avec le dermatologue et d'une nutrition parentérale. L'évolution a été marquée par une régression progressive des lésions cutanées et une amélioration des lésions érosives, permettant une reprise progressive de l'alimentation orale.



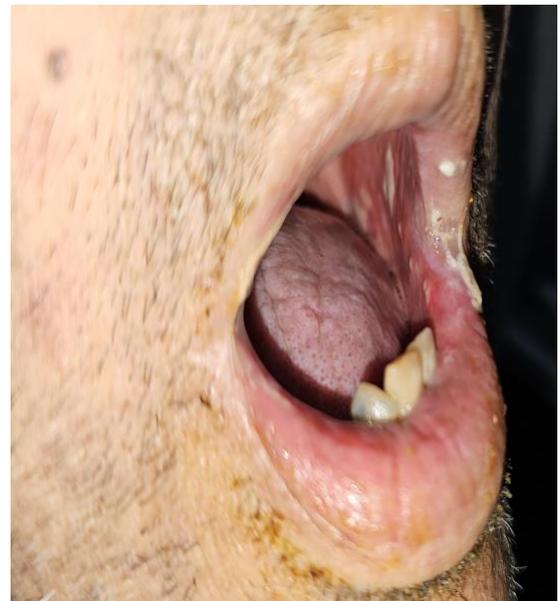
a



b



c



d

Figure 1: *a,b,c* : lésions cutanées maculopapuleuses étendues sur tout le corps
d : lésions érosives au niveau des lèvres et de la muqueuse buccale

Discussion

La capécitabine est une prodrogue du 5-FU, largement utilisé dans le traitement des cancers colorectaux, mammaires et gastriques. Bien que généralement bien tolérée, elle est associée à des effets indésirables cutanés, dont le plus fréquent est le syndrome main-pied [1].

Cependant, des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, sont extrêmement rares mais potentiellement mortelles [2].

Le mécanisme de toxicité de la capécitabine est lié à son métabolisme en 5-FU, qui inhibe la thymidylate synthase, entraînant une perturbation de la synthèse d'ADN et d'ARN [3]. Les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), l'enzyme clé du métabolisme du 5-FU, sont plus à risque de toxicité sévère, y compris le SJS [4]. Dans notre cas, bien que le phénotype DPD n'ait pas été évalué, l'insuffisance rénale fonctionnelle observée chez le patient pourrait avoir contribué à une accumulation du médicament, augmentant ainsi le risque de toxicité [5].

Le SJS est une réaction d'hypersensibilité retardée, souvent déclenchée par des médicaments, caractérisée par des lésions cutanées polymorphes, notamment des macules érythémateuses, des cocardes purpuriques, et des bulles tendues [6]. Ces lésions peuvent évoluer vers une nécrolyse épidermique toxique (NET), une forme plus grave avec un décollement cutané étendu [7]. Le diagnostic est principalement clinique, bien que l'histologie puisse montrer un clivage sous-épidermique et une nécrose kératinocytaire [8].

Dans notre cas, les lésions cutanées maculopapuleuses étendues, associées à des érosions muqueuses et à une altération de l'état général, étaient évocatrices d'un SJS. L'absence d'autres causes infectieuses ou médicamenteuses a renforcé le diagnostic de SJS induit par la capécitabine.

La prise en charge du SJS repose sur l'arrêt immédiat du médicament incriminé et sur un traitement symptomatique intensif. Les corticostéroïdes systémiques, tels que la méthylprednisolone, sont souvent utilisés pour contrôler l'inflammation et prévenir la progression vers la NET [9]. Dans notre cas, l'administration de méthylprednisolone à haute dose a permis une amélioration clinique significative. D'autres approches thérapeutiques ont été proposées, notamment l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), de ciclosporine, et d'inhibiteurs du TNF- α , bien que leur efficacité reste controversée [10]. La plasmaphérèse a également été utilisée dans certains cas graves, avec des résultats prometteurs [11].

Les facteurs de risque de SJS induit par la capécitabine incluent un déficit en DPD, une insuffisance rénale, et une posologie élevée du médicament [12]. Le dépistage du déficit en DPD avant l'initiation du traitement par capécitabine est recommandé pour réduire le risque de toxicité sévère [13]. De plus, une surveillance étroite des patients sous capécitabine, en particulier ceux présentant des facteurs de risque, est essentielle pour détecter précocement toute réaction cutanée grave [14].

Le pronostic du SJS est souvent sombre, avec une mortalité pouvant atteindre 30 % dans les cas graves [15]. Dans notre cas, l'évolution a été favorable grâce à une prise en charge précoce et intensive. Cependant, deux des cinq cas de SJS induits par la capécitabine rapportés dans la littérature ont entraîné le décès du patient, soulignant la gravité de cette complication [16].

Conclusion

La capécitabine, bien que généralement bien tolérée, peut induire des réactions d'hypersensibilité sévères et rares, comme le syndrome de Stevens-Johnson. Un diagnostic précoce de cette complication est crucial pour une prise en charge rapide et optimale, améliorant ainsi le pronostic du patient. Une surveillance étroite des patients sous capécitabine, en particulier ceux présentant des facteurs de risque tels qu'un déficit en DPD ou une insuffisance rénale, est essentielle pour minimiser les risques de toxicité. La prise en charge multidisciplinaire, incluant l'arrêt du médicament incriminé et l'administration de corticostéroïdes systémiques, reste la pierre angulaire du traitement.

Références

1. García-González X, Cortejoso L, García MI, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. **Oncotarget** 2015; 6: 6422–6430.
2. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. **J Postgrad Med** 2011;57:115.
3. Chu E, DeVita VT. **Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual**. 15th ed. Jones & Bartlett Learning; 2014.
4. Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. Déficiets en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines. **Ann Biol Clin** 2010;68(1):27–32.
5. Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. **Cancer Treat Rev** 2016;50:9–22.

6. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. **J Am Acad Dermatol** 1983;8:763–75.
7. Roujeau JC. What is going on in erythema multiforme? **Dermatology** 1994;188:249–50.
8. Bed R, Pinkus H. Histopathological spectrum of erythema multiforme. **Br J Dermatol** 1976;56:243–50.
9. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **Acta Dermatol Venereol** 2007;87:144–8.
10. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. **Arch Dermatol** 2003;139:33–6.
11. Han F, Zhang J, Guo Q, et al. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study. **J Crit Care** 2017;42:65–8.
12. Sendur MA, Kilickap S. Stevens-Johnson syndrome after treatment with capecitabine. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2008;20:202–3.
13. Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. **Cancer Treat Rev** 2016;50:9–22.
14. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. **J Invest Dermatol** 2008;128:35–44.
15. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. **N Engl J Med** 1994;331:1272–85.
16. Ahn HR, Lee SK, Youn HJ, et al. Stevens-Johnson syndrome and concurrent hand-foot syndrome during treatment with capecitabine: a case report. **World J Clin Cases** 2021;9(17):4279–84.