



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO

**PHYTOTHERAPIE EN ONCO-HEMATOLOGIE :
UNE ASSOCIATION QUI N'EST PAS SANS DANGER**

**LES VITAMINES ET LES INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES**

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI **Directeur exécutif :** Khouloud BEN JEDDOU

**Société Des Sciences
Pharmaceutiques**

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI
Feu Amor Toumi

Président

Kamel Eddine TRAB

Vice Président

Mokhtar BELAIBA

Secrétaire Général

Taieb MASSAOUD

Secrétaire Général Adjoint

Salma BEN YAHIA

Trésorier

Aida CHEKIR

Trésorier Adjoint

Latifa BENZARTI

Assesseur

Najib EL OUED
Khouloud BEN JEDDOU

Comité de rédaction

K. Boukef M.Zmerli
K. Ben Jeddou A. Toumi
I. Fradi C. Fendri
Z. Krichen

Pour tous renseignements contacter :

Sécretaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf, 1002, Tunis, Belvédère
Tél : 71795722 - Fax : 71790847

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Septembre 2026

N° 180

- **PHYTOTHERAPIE EN ONCOHEMATOLOGIE : UNE ASSOCIATION QUI N'EST PAS SANS DANGER**
Emna jenhani, leila achour, ikram fazaa, yosr trabelsi, chema drira1, ----- **P 3**
- **ÉVALUATION DES PRATIQUES DE GESTION DES CATHETERS VEINEUX CENTRAUX DANS UN SERVICE DE REANIMATION**
Massoudi Chadha Bokri Emna, Slama Nihel , Hasni Nesrine ----- **P 13**
- **LES VITAMINES ET LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**
Hekma Hajj, Emna Bokri, Nesrine Hasni ----- **P 22**
- **DRESS SYNDROME A LA PHENYTOÏNE COMPLIQUE PAR UNE ATTEINTE CARDIAQUE : A PROPOS D'UN CAS**
Emna Jenhani, Mirihene Romdhane, Emna Bokri, Chayma Ben Azouz, Rabeb Hammami, Saber Thamlou, Nader Baffoun, Nesrine Hasni ----- **P 27**

COMITÉ DE LECTURE

Amor Toumi - Mohamed Zili - Nour el Houda Toumi - Abderrazek Hedhili - Babba Hammouda - Taieb Messaoud
Abdelhedi Miled - NAziha Kaabachi - Mohamed Fadhel NAJJAR - Kamel Boukef - Brahim Nsiri - Mériem Zribi - Emna Mhiri
Hajar Battikh - Farouk BARGUILLIL - Senda Bahri - Inès Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem
Zeineb Ouahchi - Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani - Nabil Chouchene

PHYTOTHERAPIE EN ONCO-HEMATOLOGIE : UNE ASSOCIATION QUI N'EST PAS SANS DANGER

Emna Jenhani¹, Leila Achour^{1,2}, Ikram Fazaa^{1,2}, Yosr Trabelsi^{1,2}, Chema Drira^{1,2}

1 : Faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie

2 : Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunisie

RÉSUMÉ :

La phytothérapie, qui utilise des extraits de plantes pour traiter divers maux, est fréquemment associée à des traitements anticancéreux afin d'en atténuer les effets secondaires ou d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, certaines plantes médicinales peuvent interagir avec les médicaments cytotoxiques, modifiant leur efficacité ou augmentant les risques d'effets indésirables. Ceci peut exposer ces malades, déjà fragiles, à un risque grave. De ce fait, les patients doivent être informés des risques potentiels et des bénéfices de la phytothérapie, et les professionnels de la santé doivent rester vigilants face à l'augmentation de l'utilisation des médecines complémentaires.

ABSTRACT :

Herbal medicine, which uses plant extracts to treat various conditions, is often combined with anticancer treatments to reduce side effects or improve patients' quality of life. However, certain medicinal plants can interact with cytotoxic drugs, altering their effectiveness or increasing the risk of adverse effects. This can expose these already fragile patients to serious risks. As a result, patients must be informed of the potential risks and benefits of herbal medicine, and healthcare professionals should remain vigilant in the face of the growing use of complementary medicines.

INTRODUCTION :

La phytothérapie est une pratique médicinale naturelle et ancienne qui utilise les plantes pour prévenir et traiter diverses affections y compris certains cancers. Cette approche thérapeutique est de plus en plus sollicitée par les patients atteints de pathologies cancéreuses dans le but de réduire certains effets secondaires des traitements conventionnels, de renforcer leur système immunitaire et dans certains cas, ralentir la progression de la maladie (1).

Plusieurs études se sont intéressées à cette utilisation croissante des plantes médicinales dans la prise en charge des patients.

Selon la société française de la pharmacie oncologique (SFPO), 75% à 90% des patients atteints de cancer ont eu recours à la phytothérapie au cours de leur traitement (2)

Une étude publiée en 2015, menée auprès de 124 patientes atteintes de cancer du sein traitées par chimiothérapie, a montré que 40% des malades ont utilisé des traitements complémentaires essentiellement à base de plantes en association avec la chimiothérapie (1).

Une autre étude conduite en 2024 sur 23 patients traités par chimiothérapie a montré que 22% des malades consomment des plantes à des fins thérapeutiques (3).

Néanmoins, l'utilisation non encadrée de la phytothérapie chez ces patients peut entraîner des conséquences graves.

D'où l'objectif de cette étude qui est d'identifier les principales interactions médicament- plante en onco-hématologie.

PRINCIPAUX TRAITEMENTS EN ONCO-HEMATOLOGIE :

Le traitement des hémopathies malignes repose principalement sur la chimiothérapie qui consiste à l'administration en un ou plusieurs agents anti cancéreux afin de combattre les cellules tumorales. Toutefois, il existe d'autres stratégies thérapeutiques qui ont marqué un changement majeur dans le domaine de l'oncohématologie. Le développement des thérapies ciblées et l'immunothérapie, depuis quelques années, a totalement révolutionné la prise en charge et le pronostic de nombreux patients atteints des hémopathies malignes. (4)

La chimiothérapie conventionnelle :

Les molécules de chimiothérapie anticancéreuse peuvent être classées en quatre grandes familles selon leur effet sur le cycle cellulaire, elles ont pour cible :(5)

- **Les nucléotides :** Les antimétabolites (Méthotrexate, 6-mercaptopurine.)
- **La molécule d'ADN :** Les agents alkylants (Melphalan, Cyclophosphamide...)
- **Les microtubules :** Les poisons du fuseau (Vincristine, Vinblastine)
- **Les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN :** Les inhibiteurs de topoisomérases I (Topotécan, Irinotécan) et II (Doxorubicine, Etoposide)

Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées se sont ajoutées, dans les années 2000, à l'arsenal thérapeutique existant.

Leur mécanisme d'action consiste à l'inhibition de la croissance et/ou la prolifération de la tumeur en s'attaquant à des cibles spécifiques nécessaires à son développement, épargnant ainsi les cellules saines pour agresser les cellules tumorales (4)

Actuellement, un médicament anticancéreux sur trois fait partie des thérapies ciblées (4). Ces nouvelles thérapies sont classées en deux catégories : (6)

- **Inhibiteurs intracellulaires :** renfermant des petites molécules chimiques particulièrement les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont le premier traitement est l'imatinib (2001).
- **Inhibiteurs extracellulaires :** Ce sont les biomédicaments, particulièrement les anticorps monoclonaux dont le premier traitement est le Rituximab (1997).

Immunothérapie :

L'immunothérapie renferme les médicaments visant à restaurer les défenses immunitaires du patient contre les cellules tumorales. Cette nouvelle approche thérapeutique permet d'activer le système immunitaire pour l'aider à combattre le cancer au lieu de cibler directement les cellules cancéreuses (7). On peut classer cette thérapie en deux principales catégories : (6)

- **Immunothérapies non spécifiques** notamment les cytokines comme l'interféron alpha (1986).
- **Immunothérapies spécifiques,** notamment les inhibiteurs de points de contrôle comme les anticorps anti-PD1 : le Pembrolizumab (2014).

PHYTOTHERAPIE : UN TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE DE PLUS EN PLUS UTILISE :

Ces dernières années, la phytothérapie a suscité un intérêt croissant dans le traitement de diverses affections, y compris certaines formes de cancer. En effet, les plantes médicinales qui peuvent être utilisées sous différentes formes (infusions, décoctions, extraits, etc.), ont pour but de renforcer le système immunitaire, réduire certains effets secondaires des traitements conventionnels, et dans certains cas, ralentir la progression de la maladie. Cependant, certaines plantes médicinales peuvent interférer avec l'efficacité de la chimiothérapie ou augmenter ses effets secondaires.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE LA PHYTOTHERAPIE ET LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX :

En cancérologie, il faut adopter une attitude de prudence concernant toute prise concomitante à un traitement anticancéreux puisque la majorité de ces médicaments sont des molécules à marge thérapeutique étroite. En effet, plusieurs associations non étudiées avec une thérapie anticancéreuse, comprenant même des combinaisons médicament-plante, peuvent entraîner diverses interactions médicamenteuses (IM). Ces IM peuvent se manifester en plusieurs aspects : perte de l'efficacité thérapeutique, une résistance aux traitements, ou encore une majoration des effets indésirables allant jusqu'à l'apparition d'une toxicité. (8)

Les interactions d'ordre pharmacocinétique :

Certaines associations médicament anticancéreux-plante sont susceptibles d'avoir un impact sur le profil cinétique du médicament impliquant une modification de l'absorption, la distribution, le fonctionnement des cytochromes P450 et la clairance rénale des médicaments. Ces interactions peuvent se traduire par une diminution ou une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament dans l'organisme (9).

• Absorption :

L'absorption est définie par le processus via lequel le médicament est transporté après son administration dans la circulation sanguine. C'est une étape cruciale du devenir du traitement dans l'organisme car elle peut être responsable de diverses variabilités interindividuelles entraînant des variations dans la réponse aux médicaments (10). Plusieurs paramètres peuvent influencer l'absorption du principe actif médicamenteux notamment l'état d'ionisation, le pH gastrique et l'activité enzymatique des transporteurs.

Les plantes malgré leur caractère naturel peuvent modifier ces paramètres provoquant des interactions avec les médicaments associés.

Parmi ces interactions, on peut citer l'association d'aloë vera avec la capecitabine où l'effet laxatif de la plante induit une diminution de l'absorption de la chimiothérapie diminuant ainsi son efficacité. (11)

De nombreuses plantes interfèrent aussi avec l'étape d'absorption par la modification de la motilité intestinale. Certaines plantes peuvent augmenter la motilité gastro-intestinale réduisant ainsi le temps d'exposition du médicament dans le

tube digestif ce qui entraîne une diminution de l'absorption du médicament associé. L'effet inverse se voit avec les plantes qui diminuent la motilité intestinale augmentant le temps de séjour du médicament associé ce qui favorise parfois une augmentation de son absorption.

Le tableau 1 présente une liste importante des plantes pouvant interférer avec la motilité gastro-intestinale. (12)

Tableau 1 : Liste non exhaustive des plantes interférant avec la motilité gastro-intestinale

Augmentation	Diminution
Piment (<i>Capsicum annum</i>)	Byrsonima
Séné (<i>Cassia angustifolia</i>)	fagifolia
Souchet articulé (<i>Cyperus articulatus</i>)	Amonum
Echinacée pourpre (<i>Echinacea purpurea</i>)	xanthioides
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Geranium
Millepertuis perforé (<i>Hypericum perforatum</i>)	incanum
Cyprès d'été (<i>Kochia scoparia</i>)	
Gac (<i>Momordica cochinchinensis</i>)	
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	
Gingembre (<i>Zingiber officinale</i>)	

• Distribution :

La distribution représente l'étape du transport du médicament dans la circulation sanguine (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire). Plusieurs facteurs peuvent perturber cette étape y compris l'activité des transporteurs membranaires qui font entrer (transporteurs d'influx) ou qui font sortir (transporteurs d'efflux) les molécules médicamenteuses des cellules (10).

Le tableau 2 présente les plantes qui peuvent interagir avec la glycoprotéine

P qui est le transporteur d'efflux de plusieurs anticancéreux (13).

Tableau (2) : Interactions plante-chimiothérapie via la protéine d'efflux : la glycoprotéine P

Plante	Curcuma	Retama	Allium
Médicament	Longa	Raetam	Sativum
Docétaxel			
Doxorubicine			
Cisplatine			
Ifosfamide			
Irinotécan			
Paclitaxel			
Vinblastine			
Vincristine			
Vinorelbine			
Mitomycine C			
Epirubicine			
Gemcitabine			

Effet inhibiteur de la plante sur la glycoprotéine P

• Métabolisme :

On entend par le métabolisme du médicament les différentes modifications chimiques que doit subir la molécule essentiellement au niveau hépatique.

Cette étape fait appel à deux phases différentes : Phase I qui consiste en des oxydations régies par les cytochromes P450 et la phase II où des réactions de conjugaison permettent d'avoir des métabolites plus hydrosolubles pour faciliter leur élimination par voie rénale (10). Les voies de métabolisation des médicaments sont fortement influencées par l'activité enzymatique des cytochromes P450.

Plusieurs plantes sont capables d'inhiber ou d'induire cette activité enzymatique induisant de potentielles interactions médicamenteuses.

On peut citer l'exemple de jus de pamplemousse qui est un célèbre inhibiteur enzymatique.

Il inhibe le cytochrome P450 3A4 limitant ainsi son association avec les médicaments métabolisés par la même voie comme Doxorubicine, Paclitaxel, Vincristine et Vinorelbine. La prise de pamplemousse est à éviter chez les patients sous chimiothérapie vu sa capacité à accélérer la métabolisation des anticancéreux et ainsi diminuer leur efficacité.

Même le thé vert semble avoir un effet inducteur sur les CYP 1A2 et un effet inhibiteur sur les CYP 2C9, 2D6 et 3A4, d'où la forte probabilité d'avoir une interaction entre le thé vert et les thérapies anticancéreuses telles que Gemcitabine, Paclitaxel et Docétaxel. (14).

• **Elimination :**

C'est l'étape finale du devenir du médicament où il sera excrété de l'organisme sous forme de métabolites ou sous forme inchangé (12). Plusieurs plantes peuvent interférer avec cette phase.

A titre d'exemple : l'*Aristolochia longa* qui est utilisée comme analgésique, diurétique et anti-inflammatoire peut diminuer l'élimination des médicaments par voie rénale comme l'ifosfamide, cyclophosphamide, melphalan, méthotrexate et thiotépa, causant ainsi une toxicité rénale (13)

Les interactions d'ordre pharmacodynamique :

Ce sont des interactions induites par une interférence entre les mécanismes d'actions des principes actifs modifiant ainsi la pharmacodynamie du médicament. Certaines associations médicament-plante peuvent manifester

soit un effet additif et synergique où les effets thérapeutiques s'amplifient, soit un effet antagoniste en s'opposant à l'activité pharmacodynamique du médicament (12)

PHYTOTHERAPIE EN ONCO-HEMATOLOGIE : ENTRE RISQUES AVERES ET POTENTIEL THERAPEUTIQUE

Risques et conséquences pour le patient :

L'utilisation non encadrée de la phytothérapie chez les patients atteints d'hémopathies malignes peut entraîner des conséquences néfastes. En effet, certaines plantes métabolisées par le cytochrome P450, peuvent interagir avec les médicaments exposant les patients à de potentielles interactions médicamenteuses.

Ce risque est d'autant plus important avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. L'association d'un anticancéreux avec un inducteur enzymatique peut diminuer et même entraîner la perte de l'efficacité du médicament en augmentant la dégradation des principes actifs. (8)

Notons l'exemple de l'Atriplex halimus utilisée en tant qu'antibactérien, anti-inflammatoire et aussi pour son rôle dans la lutte contre le cancer. Cette plante est connue pour son effet inducteur du CYT 3A4 interférant ainsi avec le métabolisme des médicaments métabolisés par la même voie à savoir Doxorubicine, Vincristine, Cyclophosphamide et Ifosfamide.(13)

On voit l'effet inverse avec les inhibiteurs enzymatiques qui, en association avec une thérapie anticancéreuse, augmente la concentration plasmatique du médicament majorant ainsi les effets indésirables allant jusqu'à la toxicité.

Le curcuma est l'une des plantes qui inhibent le CYP 3A4 entraînant des interactions avec certaines molécules comme Doxorubicine, Epirubicine, Vincristine et Vinorelbine.(13)

Certains patients sous chimiothérapie emploient les plantes à des fins thérapeutiques principalement pour détoxifier l'organisme des molécules cytotoxiques, lutter contre la fatigue et aussi pour limiter de nombreux effets secondaires comme les nausées et le vomissement (1). Mais, il semble que certains de ces patients ne sont pas conscients des interactions médicamenteuses qui existent lors des associations chimiothérapie-plante.

Selon une étude menée en 2022 chez 354 femmes atteintes du cancer du sein utilisant la phytothérapie avec leur cancer, 71,2% d'eux n'ont pas connaissance du risque potentiel d'interaction entre plantes et médicaments (11). Une autre étude menée par Laurent et al. chez 110 patients sous chimiothérapie a identifié 10 interactions plantes-anticancéreux avec des risques de diminution ou d'augmentation de la concentration médicamenteuse, ainsi que des effets indésirables tels que des hémorragies ou une hypokaliémie ou une hépatotoxicité (15).

Quelques exemples de traitements à base de plantes à utiliser avec prudence :

- **Ail - *Allium sativum* (L.) :**

L'ail concentre ses propriétés actives au sein de son bulbe. Il renferme principalement des glycosides, des acides aminés, de fortes teneurs en composés soufrés et de l'aliinase responsable de la transformation de

l'alliine, son composé principal, en allicine.

L'ail a plusieurs bienfaits. Il possède une activité antibactérienne, antifongique et immunomodulatrice(16). Il a été démontré que l'ail est aussi bénéfique en cancérologie. En effet, certains extraits d'ail ont permis de ralentir voire arrêter plusieurs phases de la cancérogenèse chimique (17). Néanmoins, des études supplémentaires ont montré que l'ail peut diminuer ou augmenter l'activité de certaines enzymes hépatiques du cytochrome P450. En effet, l'ail est un potentiel inhibiteur enzymatique de CYP 450 3A4, ce qui entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le même cytochrome (Doxorubicine, Epirubicine, Irinotécan, Vincristine, Paclitaxel, Docétaxel..), mais aussi un inducteur des CYP 2C19 et 2C9 interférant ainsi avec certains médicaments notamment Paclitaxel, Docétaxel et Cyclophosphamide(13).



A la suite de ces études, il s'est avéré préférentiel de déconseiller la prise concomitante de l'ail avec une thérapie anticancéreuse vu les potentielles interactions avec les cytochromes (14)

• **Curcuma - Curcuma longa (L.)**

Le curcuma est consommé depuis longtemps dans plusieurs pays orientaux pour ces propriétés thérapeutiques. Son rhizome renferme la drogue. Il est riche en arabinogalactanes, amidon et curcuminoïdes. Ses vertus médicinales sont diverses. Le curcuma possède des propriétés anti-inflammatoires connues. Il a montré aussi son efficacité en cancérologie : Le curcuma administré à des doses micro ont des effets cytotoxiques in vitro permettant de ralentir la cancérogenèse chimio-induite chez l'animal (14).

Néanmoins, le curcuma est métabolisé par les cytochromes P450 induisant de majeures interactions médicamenteuses avec les médicaments chimiothérapeutiques dont la majorité sont aussi métabolisés par ces voies.



Il a été démontré que le curcuma est un inducteur enzymatique du CYT P450 2A6 et du glutathion-transférase qui intervient dans plusieurs mécanismes de détoxification et de métabolisme cellulaire. Il est aussi inhibiteur des cytochromes P450 3A4 et 1A2 (14)

Il conviendra ainsi de déconseiller l'emploi de curcuma par les patients sous thérapie anticancéreuse.

La seconde face de la phytothérapie : un potentiel thérapeutique pertinent :

Malgré les risques potentiels de la phytothérapie en onco-hématologie, certaines plantes ont montré un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des patients cancéreux en complément des médicaments conventionnels. Lorsqu'elles sont utilisées dans un cadre contrôlé et bien étudié, certaines approches phytothérapeutiques peuvent constituer des adjuvants pertinents, et améliorer la prise en charge du patient sans compromettre sa sécurité thérapeutique.

Quelques exemples de plantes fortement recommandées :

• **Gingembre - Zingiber officinale (R.)**

Le rhizome du gingembre, concentré en principes actifs, constitue la drogue. Il contient deux molécules principales responsables de ses propriétés thérapeutiques : les gingérols et les shogoals.

Le gingembre est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrice. En cancérologie, il est employé particulièrement pour son activité antiémétique que cherchent les patients sous chimiothérapie.

Plusieurs études ont été menées dans ce cadre. Des essais cliniques ont montré l'efficacité du gingembre en association avec le traitement antiémétique habituel sur les nausées dues aux chimiothérapies (18). Selon une revue systématique de 23 essais cliniques randomisés faite par Choi.J et al a montré que la supplémentation en gingembre en association aux antiémétiques standards pourrait réduire

l'incidence des vomissements aigus induits par la chimiothérapie même si l'effet sur la nausée et les vomissements retardés reste limité (19). Les résultats des études ne peuvent pas assurer que le gingembre est un traitement alternatif aux traitements antiémétiques chez les patients sous chimiothérapies. Cependant, cette plante est clairement efficace en traitement adjuvant des molécules antiémétiques habituelles.

- **Annona muricata (Graviola) :**

La graviola (*Annona muricata*) est un petit arbre fruitier tropical. Ses parties aériennes ont plusieurs usages : les fruits sont couramment utilisés en confiserie, tandis que diverses préparations, notamment des décoctions d'écorce, de fruits, de feuilles, de péricarpe, de graines et de racines, sont employées en médecine traditionnelle par les populations locales d'Afrique tropicale et d'Amérique du Sud pour traiter de nombreuses affections, y compris des cancers. Plus de 212 composés phytochimiques ont été identifiés dans les extraits de graviola préparés à partir de différentes parties de la plante. Les bienfaits thérapeutiques de cette plante contre diverses tumeurs humaines et agents pathogènes, observés in vitro et sur des modèles animaux précliniques, sont généralement évalués pour leur capacité à cibler spécifiquement la maladie, tout en ayant peu ou pas d'effet sur la viabilité des cellules saines (20). Plusieurs études ont montré des effets antiprolifératifs des acétogénines isolées des feuilles et du fruit sur diverses lignées de cellules cancéreuses. Pathirana et al. (2024) ont conduit une étude visant à analyser le potentiel anticancéreux d'*Annona*

muricata L. cultivée au Sri Lanka en vue du développement d'un médicament anticancéreux contre les cancers colorectal et mammaire. Les auteurs ont mis en évidence que les feuilles de la graviola présentent une activité antioxydante ainsi que des effets cytotoxiques sélectifs sur les cellules cancéreuses MCF-7 et DLD-1, suggérant leur potentiel pour le développement d'un médicament anticancéreux contre les cancers du sein et colorectal (21). De plus, dans une revue systématique publiée en 2024, Isaali et al. ont examiné les données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'*Annona muricata* chez des patients atteints de cancer. Leur analyse, mis en évidence un effet potentiellement bénéfique de cette plante chez les patients sous chimiothérapie (22).

CONCLUSION :

Le recours à la phytothérapie pour lutter contre les effets indésirables des molécules chimiques utilisées en onco-hématologie est certes efficace dans certains cas puisqu'il permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Toutefois, le manque d'informations disponibles peut exposer les malades à un risque grave. Dans ce contexte, le médecin et le pharmacien doivent insister auprès des patients pour qu'ils informent leur médecin ou pharmacien avant toute utilisation de complément alimentaire ou autre à base de plantes.

REFERENCES :

1. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques*. janv 2016;55(552):45-9.

2. Emilie PJ, Bertrand Pourroy. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. Société Française de Pharmacie Oncologique. 31 janv 2020;
3. Libossart V, Mijic P, Bourrez J, Deloux M, Demarest J, Cordiez L, et al. Mise en place d'entretiens pharmaceutiques sur les chimiothérapies injectables en hôpital de jour d'oncologie digestive: bilan à 5 mois. Le Pharmacien Clinicien. juin 2024;59(2):e138.
4. Institut national du cancer. Médecine de précision: les thérapies ciblées [Internet]. 2022 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
5. Buxeraud J, Faure S. Des agents cytotoxiques à la chimiothérapie orale, un rôle renforcé pour l'équipe officinale. Actualités Pharmaceutiques. 1 juin 2023;62(627, Supplément):12-6.
6. El Chami C, Meunier-Beillard N, Biquet C, Lepage C, Lejeune C. Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique. Bulletin du Cancer. 1 oct 2024;111(10):955-66.
7. L'immunothérapie - Traitements médicamenteux [Internet]. 2024[cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/L-immunotherapie>
8. Delpech C. Phytothérapie et chimiothérapie orale, des relations qui ne sont pas sans risques: retour d'expérience au sein du service d'hématologie de l'Hôpital de la Conception de Marseille. 20 sept 2023;126.
9. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2010;31(2):170-9.
10. Etapes du devenir du médicament [Internet]. 2024 [cité 22 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
11. Arnaud Bocquet. Utilisation de la phytothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein en France. Résultats de l'étude UTOPIa. Sciences pharmaceutiques. 2022.
12. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament: une revue de l'importance clinique. Phytothérapie. juin 2012;10(3):170-82.
13. SEHAILIA Aïcha, LATEF Chahrazad. Contribution à l'élaboration d'un guide sur les interactions plantes-médicaments utilisés dans les cancers du sein et colorectal au CHU Tlemcen. 6 sept 2020;147.
14. Bougeard A. Phytothérapie et traitements complémentaires en oncologie: enquête auprès des patients d'un Centre régional de lutte contre le cancer. 19 mars 2018;84.

15. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon JF. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *J Oncol Pharm Pract*. 2021 Mar;27(2)
16. BOURENANE Choukrane. Effets anticancéreux de certaines plantes médicinales : cas du cancer colorectal. *Juin 2022 ;70*.
17. Anne Marie Le Bon. Alliées et prévention des cancers. *Phytothérapie*. 1 juin 2016;14(3):159-64.
18. Philip Rouchotas, Heidi Fritz. Le gingembre : un magicien méconnu [Internet]. 2019 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://newrootsherbal.com/public/fr/blog/health/ginger-an-unsung-hero>
19. Choi J, Lee J, Kim K, Choi HK, Lee SA, Lee HJ. Effets de la consommation de gingembre sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : revue systématique des essais cliniques randomisés. *Nutrients* . 2022 ; 14(23)
20. Rady I, Bloch MB, Chamcheu RN, Banang Mbeumi S, Anwar MR, Mohamed H, Babatunde AS, Kuate JR, Noubissi FK, El Sayed KA, Whitfield GK, Chamcheu JC. Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jul 30;2018
21. Pathirana, OC, Paranagama, MP, Wijesundera, KK et al. Évaluation du potentiel d' *Annona muricata* L. cultivée au Sri Lanka pour le développement d'un médicament anticancéreux contre les cancers colorectal et du sein. *BMC Complement Med Ther* 24 , 410 (2024).
22. Mohd Taha Ariff Isaali, Nurdiana Jamil et Kamarudin Ahmad, Effet d'*Annona muricata* (corossol) sur les patients atteints de cancer : une revue systématique. *Journal malaisien de pharmacie (MJP)*. 2024;2(10):3-11.

ÉVALUATION DES PRATIQUES DE GESTION DES CATHETERS VEINEUX CENTRAUX DANS UN SERVICE DE REANIMATION

Massoudi Chadha ¹, Bokri Emna¹, Slama Nihel ¹, Hasni Nesrine ¹

1 : Service de pharmacie interne ; Institut National de Neurologie Mongi Ben Hmida –Tunis

RÉSUMÉ :

Introduction : En réanimation, l'utilisation des cathéters veineux centraux (CVC) est associée à des complications infectieuses et thrombotiques responsables d'une morbi-mortalité et de coûts importants. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les connaissances et les pratiques des professionnels de santé relatives aux CVC et d'analyser les complications observées. **Méthodes** : Étude prospective menée d'octobre à décembre 2024 en réanimation et au bloc opératoire. Les connaissances ont été évaluées par questionnaire, les pratiques par audit direct, et les complications suivies prospectivement sur les CVC implantés. L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS. **Résultats** : Vingt-cinq professionnels ont participé, dont 92 % déclaraient l'absence de protocole écrit. Les pratiques étaient partiellement conformes aux recommandations, avec des insuffisances notables en matière d'asepsie, d'entretien et de manipulation des dispositifs. Parmi les 43 CVC suivis, le taux global de complications était de 39,5 %, dominé par les infections (81,2 %), avec un risque accru lié à la durée de maintien du cathéter. **Conclusion** : Les résultats mettent en évidence des insuffisances majeures dans la gestion des CVC. La formation continue, la standardisation des protocoles et l'application stricte des recommandations

sont nécessaires pour réduire les complications et améliorer la sécurité des patients.

MOTS CLES :

Cathéter veineux central, Soins intensifs, Pratiques professionnelles, Infections liées aux cathéters, Complications

ABSTRACT:

Introduction: In intensive care units, the use of invasive vascular devices, particularly central venous catheters (CVCs), is frequently associated with infectious and thrombotic complications, leading to significant morbidity, mortality, and healthcare costs. This study aimed to assess healthcare professionals' knowledge and practices regarding CVC management and to analyze related complications.

Methods: A prospective study was conducted from October to December 2024 in an intensive care unit and the operating room. Knowledge was assessed using a self-administered questionnaire, practices were evaluated through direct audit, and CVC-related complications were prospectively monitored. Statistical analysis was performed using SPSS.

Results: Twenty-five healthcare professionals participated, and 92% reported the absence of a written protocol. Practices were partially compliant with guidelines, with major deficiencies in aseptic technique, catheter maintenance, and device handling. Among the 43 CVCs

followed, the overall complication rate was 39.5%, predominantly infections (81.2%). Longer catheter dwell time was significantly associated with increased infection risk. **Conclusion:** Significant gaps were identified in CVC management at both knowledge and practice levels. Strengthening training programs, standardizing protocols, and strict adherence to guidelines are essential to reduce complications and improve patient safety.

KEYWORDS :

Central venous catheter; Intensive care; Professional practices; Catheter-related infections; Complications

INTRODUCTION :

Les cathéters veineux centraux (CVC) constituent un dispositif incontournable en réanimation, utilisés pour l'administration de médicaments veinotoxiques, la nutrition parentérale, la mesure hémodynamique ou encore l'accès vasculaire prolongé [1]. Malgré leur utilité clinique, leur mise en place et leur gestion exposent les patients à un risque élevé de complications, en particulier infectieuses et thromboemboliques. Les infections liées aux cathéters (ILC) représentent une cause majeure de morbi-mortalité en réanimation et sont étroitement associées à la qualité des pratiques de pose, de manipulation et d'entretien [2]. En réanimation, les infections liées aux cathéters (ILC) sont évaluées à l'aide d'une mesure d'incidence standardisée, selon les études cette valeur varie entre 1 et 6 épisodes pour 1 000 jours-cathéter [3]. Dans ce contexte, la maîtrise des connaissances théoriques, l'application

rigoureuse des recommandations de bonnes pratiques, ainsi que la surveillance des complications constituent des éléments essentiels pour optimiser la sécurité des patients. En effet, les recommandations de la pose et de la gestion des CVC ont été publiées par des sociétés savantes et des organismes de santé afin de réduire le risque infectieux [4]. L'évaluation de ces différents aspects permet non seulement d'identifier les écarts par rapport aux standards internationaux, mais aussi de proposer des actions correctives ciblées afin de réduire l'incidence des complications liées aux CVC [5].

L'objectif de ce travail était d'évaluer les connaissances des professionnels de santé sur la gestion des CVC, d'analyser la conformité des pratiques de gestion (pose, respect de l'asepsie, traçabilité et entretien) par rapport aux recommandations, ainsi que d'identifier l'incidence et les facteurs de risque des complications liées aux CVC.

MATERIEL ET METHODES :

Cette étude prospective s'est déroulée entre octobre et décembre 2024 au sein de l'institut national de neurologie de Tunis , et a comporté trois volets complémentaires.

Premièrement, l'évaluation des connaissances a été réalisée à l'aide d'un questionnaire auto-administré distribué au personnel médical et paramédical des services de réanimation et du bloc opératoire. Ce questionnaire portait sur les principales étapes de la gestion des cathéters veineux centraux, notamment les conditions de pose, les règles d'asepsie et les modalités d'entretien. Deuxièmement, l'évaluation des pratiques

de mise en place des CVC a été conduite par observation directe, sur une période de deux mois. Cette évaluation a été réalisée à l'aide d'une grille d'audit, élaborée à partir des recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H),[6] et celles du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) [7] , dont les paramètres évalués étaient : la conformité des gestes et procédures relatifs à la pose, le respect de l'asepsie, la traçabilité et l'entretien des CVC. Finalement, un suivi de ces derniers a été effectué depuis leur mise en place jusqu'à leur retrait.

Les données recueillies incluaient les paramètres cliniques, la survenue d'événements indésirables, ainsi que les résultats microbiologiques des cultures de bouts de cathéter. Toutes les informations ont été recueillies de la pancarte au lit du patient et du dossier médical informatisé. Toutes les données collectées ont été saisies dans le logiciel Excel version 2010 et analysées avec le logiciel SPSS afin d'identifier les facteurs de risque associés aux complications observées.

RESULTATS

Evaluation des connaissances

Au total, 25 participants ont été inclus dans notre étude (Tableau 1) ; dont 7 du bloc opératoire et 18 du service de réanimation, parmi lesquels 11(44 %) infirmiers, 10 (40 %) techniciens en anesthésie et 4 (16 %) médecins anesthésistes.

La majorité des participants (92 %) rapportait l'absence de protocole écrit pour la pose et l'entretien des CVC.

Concernant l'hygiène des mains, 13 (52 %) participants déclaraient l'effectuer correctement, en utilisant soit une solution hydro-alcoolique, soit un savon antiseptique. La quasi-totalité (97%) connaissait les mesures de protection du personnel, mais seuls 18 (75 %) maîtrisaient les modalités complètes de préparation cutanée, incluant les quatre étapes successives : lavage, rinçage, séchage et désinfection. La voie fémorale était considérée comme la voie de choix par 19 (76 %) des répondants, bien que 10 (40 %) seulement savaient qu'elle est associée à un risque accru de complications.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et professionnelles des participants (n = 25)

Variable	Modalités	Nombre	Pourcentage
Age (années)	Moyenne± écart type	40,04 ± 11,21	----
Sexe	Hommes	6	24%
	Femmes	19	76%
Ancienneté dans le service	< 2 ans	5	20%
	2 - 10 ans	11	44%
	>10 ans	9	36%
Profession	Médecins	4	16%
	Infirmiers	11	44%
	Techniciens	10	40%

Concernant l'entretien, 13 (52 %) des participants savaient que les pansements transparents sont à privilégier pour recouvrir les CVC afin de faciliter la surveillance du point d'insertion et la détection précoce des complications. Toutefois, seuls 5 (20 %) connaissaient la fréquence correcte de leur changement (tous les 7 jours). Le remplacement des

lignes de perfusion après administration de produits sanguins ou lipidiques était connu par 15 (68 %) des répondants.

Enfin, 84 % du personnel n'avaient jamais bénéficié de formation spécifique sur les CVC, et 88 % exprimaient le souhait d'en recevoir.

Evaluation des pratiques de gestion

Durant la période d'étude, 43 montages de CVC ont été suivis. Le site d'insertion le plus fréquent était la voie fémorale (55,8 %), suivie de la voie sous-clavière (37,2 %) (Tableau 2).

La povidone iodée en solution aqueuse était utilisée comme antiseptique dans tous les cas, mais le schéma complet de désinfection (lavage, rinçage, séchage et désinfection) n'était jamais respecté.

Tableau 2 : Evaluation des Pratiques observées

Domaine évalué	Pratique observée	n	%
Caractéristiques des CVC	Nombre total des CVC observés	43	
	CVC à triple lumières	39	90,6
	CVC à double lumières	4	9,3
Site d'insertion	Voie fémorale	24	55,8
	Voie sous Clavière	16	37,2
	Voie jugulaire	3	6,9
Modalités de pose	Pose écho guidé du CVC	0	0
	Fixation par fil de suture	43	100

Pansements	Pansement opaque	39	91
	Antiseptique : povidone iodée aqueuse	43	100
	Séquence complète de désinfection respectée	0	0
Entretien des CVC	Changement quotidien des pansements	42	97
	Manipulation aseptique des robinets/embouts	2	5
	Changement des lignes après produits sanguins/lipidiques	0	0
	Changement du CVC en cas de complication	43	100

Les cathéters étaient fixés par fil de suture et recouverts d'un pansement opaque dans 91 % des cas.

Concernant l'entretien, les pansements étaient changés quotidiennement dans 97 % des cas à cause de douches quotidiennes des patients, mais le rinçage des lignes après la perfusion de produits lipidiques ou sanguins n'était pas systématiquement accompagné de leur remplacement. La manipulation aseptique des robinets et des embouts n'a été observée que chez 5 % des infirmiers. Enfin, en cas de complication, le remplacement du cathéter était systématique (100 %).

Evaluation des complications

L'AVC hémorragique constituait le principal motif d'admission (37 %) (Figure 1).

Parmi les 43 CVC suivis, le taux global de complications était de 39,5 % (Figure 2). Les infections représentaient la majorité des événements (81,2 %), suivies de la thrombose veineuse profonde et du pneumothorax (2,3 % chacun). Les infections étaient dominées par des souches de *Klebsiella pneumoniae* multi-résistantes (n=7) ; toutefois, d'autres micro-organismes ont également été identifiés, notamment *Staphylococcus* spp. (n = 1), des levures (n = 2), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2) et *Escherichia coli* (n = 2), associés à des infections polymicrobiennes.

nombre de médicaments ou le site d'insertion.

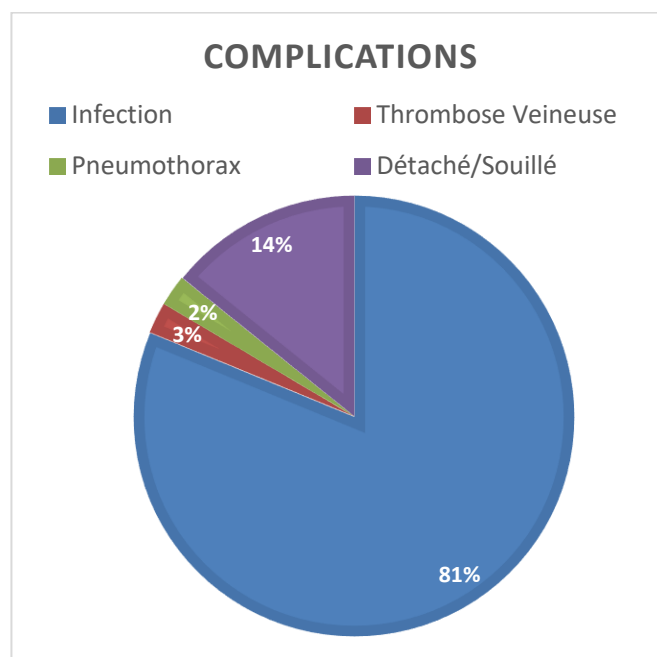


Figure 2 : Complications liées aux CVC

En revanche, une association significative a été mise en évidence avec la durée de maintien du cathéter (p = 0,03) (Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse statistique de la corrélation entre facteurs étudiés et la survenue de l'infection

	Chi-2 (χ^2)	p-value	Significatif (p < 0.05)
Durée du CVC (jours)*	6.99	0.030	Oui
Nombre de médicaments/CVC	0.054	0.974	Non
Âge	1.23	0.541	Non
Sexe	2.58	0.108	Non
Site d'insertion	1.23	0.541	Non
Médicaments lipidiques	0.00	1.000	Non
Motif d'admission	13.98	0.302	Non

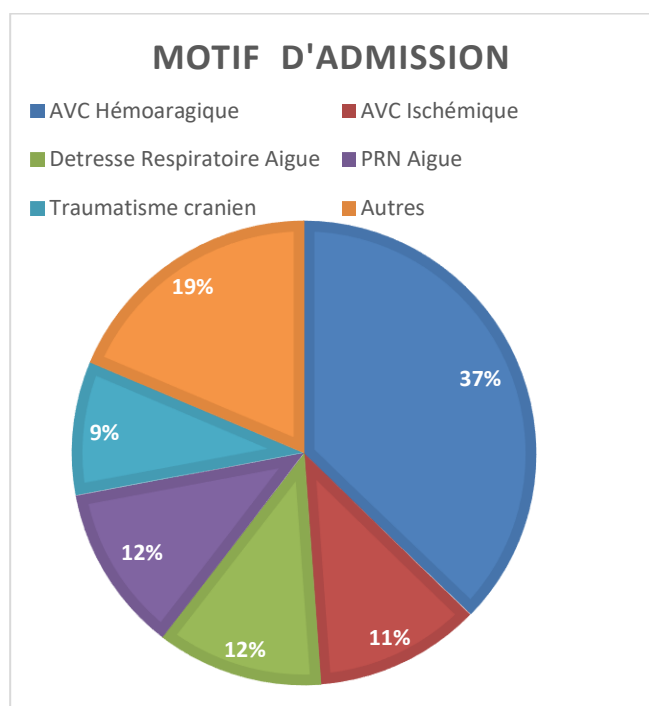


Figure 1 : Motifs d'admission des patients

L'analyse statistique n'a révélé aucune corrélation significative entre la survenue d'infections et l'âge, le sexe, le

DISCUSSION

La prévention des complications liées aux cathéters veineux centraux représente aujourd'hui une priorité en réanimation. Si des recommandations de bonnes pratiques encadrent la pose et la gestion des CVC, leur mise en œuvre dépend étroitement des connaissances, des pratiques et de l'organisation des équipes soignantes.

Notre étude montre que majorité des professionnels de santé rapportaient l'absence de protocole écrit concernant la pose et l'entretien des CVC, ce qui constitue un facteur de variabilité des pratiques et de risque accru d'infections. De plus, près de 84 % des participants n'avaient jamais bénéficié de formation spécifique, rejoignant les données de la littérature qui soulignent que l'éducation continue et la standardisation des procédures sont des éléments déterminants pour réduire les infections liées aux CVC [8]. L'intérêt marqué des soignants pour une formation ciblée reflète une prise de conscience du besoin d'améliorer les compétences dans ce domaine.

Nous notons que les recommandations de la S2FH [6] concernant les modalités de pose des CVC sont globalement connues et appliquées. Ainsi, la pose des CVC est réalisée dans des conditions d'asepsie optimale, avec des champs stériles larges dans 100 % des cas, conformément aux recommandations. Cependant, la préparation cutanée est souvent limitée à un seul badigeonnage à l'antiseptique, alors que les recommandations préconisent une séquence complète en quatre étapes (lavage, rinçage, antiseptique, séchage). Il convient de noter que les patients de notre service bénéficient d'une douche

quotidienne le matin avec une brosse imbibée de povidone iodée, mais la pose ou le changement des CVC peut intervenir à tout moment de la journée, ce qui pourrait limiter l'efficacité de cette préparation cutanée.

L'échographie de repérage reste peu utilisée dans notre étude, n'étant employée que lorsque l'accès veineux est difficile. Pourtant, l'imagerie permet de localiser précisément la veine cible, rendant le geste plus rapide et plus sûr et réduisant ainsi le risque de complications mécaniques [9]. De plus, son utilisation semble également contribuer à diminuer le risque infectieux [10].

Dans notre étude, la voie fémorale a été l'abord le plus fréquemment utilisé (55,8 %), malgré le risque plus élevé d'infections et de complications thromboemboliques qui lui est associé. Idéalement, le choix du site d'insertion devrait dépendre de la durée prévue du cathéter et du rapport bénéfice-risque de chaque voie. La voie sous-clavière devrait être privilégiée pour les cathéters maintenus plus de 5 à 7 jours si le risque de complications mécaniques est faible, la voie jugulaire interne constituant une alternative lorsque ce risque est plus élevé. La voie fémorale ne devrait être envisagée qu'en cas de difficulté ou de contre-indication pour l'abord du haut du corps [11].

Dans notre étude, l'efficacité de la protection du point d'insertion des CVC est reconnue, mais le choix du pansement et l'entretien reflètent surtout des contraintes pratiques et financières. La majorité des praticiens utilisent un pansement opaque, principalement parce qu'il est moins coûteux et qu'il est changé quotidiennement après les douches des patients. De même, le changement des

tubulaires après perfusions sanguines ou lipidiques comme recommande les directives du CHUV [7] n'est souvent pas effectué pour des raisons financières. Toutefois, il reste essentiel d'effectuer un rinçage forcé et répété au sérum physiologique [7], et non un simple rinçage unique, afin de réduire le risque d'obstruction ou de contamination. Ces observations soulignent le besoin d'une meilleure formation et d'une standardisation des pratiques pour optimiser la sécurité des patients

La manipulation aseptique des robinets n'a été observée que dans 5 % des cas, traduisant une insuffisance majeure dans l'application des mesures barrières. Ces résultats rejoignent ceux rapportés par d'autres études en France, qui soulignent l'hétérogénéité des pratiques et la nécessité d'une meilleure adhérence aux protocoles [12], [13].

Les infections constituent la complication la plus fréquente, représentant 81% de l'ensemble des complications, soit un taux global de 25,5 % parmi les 43 CVC suivis. Cette valeur varie selon les données de la littérature, avec un taux de 17,6% rapporté dans une étude française au sein d'un service de néphrologie [14], et un taux de 25,2 % observé dans une étude menée à l'hôpital militaire en Algérie [15].

L'association significative entre la durée de maintien et le risque infectieux est concordante avec la littérature, qui identifie ce paramètre comme le principal facteur de risque modifiable [16]. L'isolement fréquent de souches de *Klebsiella pneumoniae* multi résistantes constitue également une alerte,

traduisant la circulation de bactéries nosocomiales à haut potentiel de transmission et de gravité. Cela renforce la nécessité d'un strict respect des mesures d'hygiène et d'une politique de bon usage des antibiotiques.

Cette étude comporte quelques limites. Principalement à cause de la taille réduite de l'échantillon. Ainsi, l'observation des pratiques n'a couvert qu'une période de deux mois, ce qui peut ne pas refléter l'incidence annuelle réelle des complications ou des variations saisonnières des pratiques

CONCLUSION :

Notre étude met en évidence des lacunes importantes dans les connaissances et les pratiques liées à la gestion des CVC en réanimation, avec une prédominance des infections comme complication majeure. Les choix de pansement, l'entretien des tubulaires et la manipulation aseptique sont encore influencés par des contraintes pratiques et financières, soulignant la nécessité d'une meilleure formation et de protocoles standardisés. L'optimisation de ces pratiques, notamment le respect des recommandations internationales, apparaît essentiel pour réduire les complications liées aux CVC et renforcer la sécurité des patients.

REFERENCES :

- [1] Germon L, Chennell P, Sautou V. « Optimisation d'un montage de perfusion sur cathéter veineux central courte durée et gestion des incompatibilités médicamenteuses en réanimation adulte. » Le Pharmacien Clinicien. 2025 Feb 18; (doi:10.1016/j.phacli.2025.01.005).

- [2] M. Dauguet and S. Bonhomme, «Cathéters veineux centraux : complications à connaître, » *Rev Mal Respir Actual*, vol. 15, suppl., pp. eS222–eS227, 2023. [Online]. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877120323001647>
- [3] A. Rajandra et al., « Incidence, Compliance, and Risk Factor Associated with Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) in Intensive Care Unit (ICU) Patients: A Multicenter Study in an Upper Middle-Income Country », *Antibiotics*, vol. 14, n° 3, mars 2025, doi: 10.3390/antibiotics14030271.
- [4] M. Ponsoye, F. Espinasse, L. Coutte, R. Lepeule, S. Gnamien et T. Hanslik, « Utilisation des cathéters veineux : lesquels choisir, comment prévenir leurs complications? », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 42, no. 6, pp. 411-420, juin 2021. [Online]. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866320307803>
- [5] Y. Elmaleh, J. Burey, C. Taconet et C. Quesnel, « Dispositifs intraveineux de longue durée : indications et surveillance », *La Presse Médicale Formation*, vol. 4, no. 4, pp. 302–313, oct. 2023. doi:10.1016/j.lpmfor.2023.09.004.
- [6] « Recommandations pour la prévention des infections liées aux cathéters veineux centraux utilisés pour la nutrition parentérale en néonatalogie-Mai 2020 ». Consulté le: 18 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/recommandations-pour-la-prevention-des-infections-liees-aux-catheters-veineux-centraux-utilises-pour-la-nutrition-parenterale-en-neonatalogie-mai-2020.html>
- [7] « MDS_Catheter_veineux_central_CVC_DSO-FT_-Adultes-041.pdf ». Consulté le: 19 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dso/documents/Methodes_de_soins/MDS_Catheter_veineux_central_CVC_DSO-FT_-Adultes-041.pdf
- [8] C. Gaydon-Serres, J. Martin, A. Lefèvre, A. Petitjean, A. Kassir, C. Lemaire et A.-C. Chenu, « Évaluation d'un nouveau protocole de désinfection : étude auprès des personnels soignants », 2022. [Online].Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772743222003464>
- [9] C. Berlanga-Macías et al., « Ultrasound-guided versus traditional method for peripheral venous access: an umbrella review », *BMC Nurs*, vol. 21, p. 307, nov. 2022, doi: 10.1186/s12912-022-01077-9.
- [10] « Preventing Complications of Central Venous Catheterization | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 27 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra011883>
- [11] « Complication Rates of Central Venous Catheters: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed ». Consulté le: 2 janvier 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38436976/>
- [12] « Impact of sterile gloving during proximal manipulation of central line catheter hub: the multicenter observational study CleanHandPROX | Antimicrobial Resistance & Infection Control | Full Text ». Consulté le: 27 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

<https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-024-01467-5?utm>

[13] « Trends in the epidemiology of intravascular device-associated bacteremia among French hematology patients: insights from the SPIADI prospective multicenter study, 2020-2024 - PubMed ». Consulté le: 27 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39789332/>

[14] « Évaluation des complications infectieuses liées aux cathéters veineux centraux d'hémodialyse en Polynésie française - ScienceDirect ». Consulté le: 27 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725513000047?via%3Dihub>

[15] A. Benouarets, M.A. Aouni, L. Benmahdi, et D. Bacha, «Infections liées aux cathéters veineux centraux (ILCVC) : incidence et analyse des facteurs de risque», Poster BPC 01, *Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)*, 2015. [Online].Disponible: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-BPC_01.pdf

[16] V. Pitiriga, J. Bakalis, E. Kampos, P. Kanellopoulos, G. Saroglou, et A. Tsakris, « Duration of central venous catheter placement and central line-associated bloodstream infections after the adoption of prevention bundles: a two-year retrospective study », *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 11, n° 1, p. 96, juill. 2022, doi: 10.1186/s13756-022-01131-w.

LES VITAMINES ET LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Hekma Hajji¹, Emna Bokri¹, Nesrine Hasni¹

¹: Service Pharmacie, Institut national Mongi Ben Hamida de Neurologie

RESUME :

Les suppléments de vitamines connaissent une croissance significative de la consommation à l'échelle mondiale, souvent en dehors de toute prescription médicale. Cette augmentation de la consommation soulève des préoccupations quant aux interactions potentielles entre les vitamines et les médicaments. Ces interactions peuvent affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments, entraînant des effets indésirables, une réduction ou une augmentation de l'efficacité, voire une toxicité. Pour éviter ces événements indésirables, il est essentiel de détecter et de prévenir ces interactions potentielles, en particulier pour les personnes prenant des médicaments d'une façon chronique ou à forte dose. Les pharmaciens doivent donc être conscients de ces risques potentiels d'interactions vitamines-médicaments et intégrer cette question dans leur pratique professionnelle quotidienne pour optimiser la prise en charge des patients.

ABSTRACT :

Vitamin supplements are experiencing significant growth in consumption worldwide, often outside of any medical prescription. This increase in consumption raises concerns about potential interactions between vitamins and medications. These interactions can affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications,

leading to adverse effects, reduced or increased efficacy, or even toxicity. To avoid these adverse events, it is essential to detect and prevent these potential interactions, especially for individuals taking medications chronically or at high doses. Pharmacists must therefore be aware of these potential risks of vitamin-drug interactions and integrate this issue into their daily professional practice to optimize patient care.

INTRODUCTION

Les vitamines sont des nutriments essentiels pour la santé humaine. Ces nutriments, apportés par l'alimentation ou synthétisés par l'organisme, jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions corporelles, telles que la croissance, le développement et le maintien de la santé. Ils assurent ainsi de multiples fonctions biologiques, à savoir : la synthèse d'ADN, la coagulation sanguine, l'immunité, les fonctions nerveuses et musculaires, la vision, le métabolisme des nutriments...(1,2) Par conséquent, une supplémentation en vitamines est indispensable pour le traitement ou la prévention de diverses maladies. Cependant, une prise de vitamines en conjonction avec certains médicaments peut faire l'objet d'interactions potentielles vitamines-médicaments. Ces interactions médicamenteuses peuvent soit renforcer ou réduire l'efficacité des traitements, ou même causer des effets indésirables (3). En Tunisie, plusieurs vitamines sont commercialisées sous forme de

compléments alimentaires ou de médicaments. Les vitamines les plus couramment utilisées sont la vitamine C, la vitamine E, la vitamine B6 et la vitamine D.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE :

Augmentation du risque hémorragique :

Certaines vitamines pourraient ralentir la coagulation sanguine. Par ailleurs, la prise concomitante de ces vitamines avec les médicaments anticoagulants (AVK) et/ou antiagrégants plaquettaires (aspirine) peut augmenter le risque d'ecchymoses et de saignements. Cet effet a été observé avec la prise de fortes doses de vitamines E (4). Le niacinamide (vitamine B3), l'acide ascorbique (vitamine C) (5) et l'acide folique (vitamine B9) (6) peuvent avoir le même effet. En effet, une telle activité synergique peut être souhaitable dans certains cas, par exemple chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire ou d'accident vasculaire cérébral (1). Cependant, ces associations doivent toujours faire l'objet de précaution d'emploi considérant le risque d'augmentation des saignements, y compris les saignements gastro-intestinaux, effet secondaire connu de l'aspirine. Des saignements gastro-intestinaux peuvent avoir lieu de même avec l'association des anti-inflammatoires non stéroïdiens (naproxène, ibuprofène) et les vitamines ; Niacinamide (B3), acide folique (B9) et vitamine E (7).

Potentialisation de l'effet et toxicité :

La prise simultanée de vitamine A et de rétinoïdes de synthèse (isotretinoïne) au long cours peut entraîner une hypervitaminose A qui peut être associée à une toxicité hépatique et/ou neurologique. La cinétique d'apparition et les symptômes évocateurs de cette hypervitaminose sont liés à la dose ingérée et aux capacités de stockage hépatique (8). L'association de vitamine A aux antibiotiques de la famille des cyclines est aussi formellement contre indiquée. La prise associée des deux médicaments peut entraîner une hypertension crânienne en cas d'apport de vitamine A de plus de 10 000 UI par jour (8,9).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE :

C'est le type d'interaction vitamine-médicament le plus fréquent. Les vitamines peuvent modifier les concentrations des médicaments dans l'organisme en interférant à différents niveaux de leur biodisponibilité : absorption, distribution, métabolisme élimination.

Modification de la concentration plasmatique :

Effets des vitamines sur les médicaments :

Les vitamines peuvent interagir avec les médicaments en modifiant leur absorption au niveau intestinal induisant ainsi une diminution des concentrations plasmatiques (4). Une étude a montré que la vitamine E peut diminuer l'absorption de la ciclosporine. En effet, une réduction de l'ASC (Air sous la courbe) d'une dose orale unique de ciclosporine de 21% par rapport à la valeur initiale a été observé, diminuant ainsi son effet immunosuppresseur (4). La vitamine E peut également interférer avec

l'activité du tamoxifène, le traitement de choix chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sensible aux œstrogènes. Une supplémentation concomitante de vitamine E chez ces patientes est capable de réduire les concentrations sanguines de tamoxifène et d'augmenter les marqueurs de résistance à ce traitement anticancéreux(10). La vitamine D semble aussi diminuer les concentrations sanguines d'atorvastatine et ses métabolites selon une revue systématique des interactions vitamine D-médicaments(11). Toutefois, une d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique peut être recherchée dans le cas d'une supplémentation en fer. En effet, l'adjonction de l'acide ascorbique (vit C) est souvent conseillée afin d'augmenter l'absorption du fer qui est médiocre par voie orale (12,13).

Effet des médicaments sur les vitamines :

De l'autre côté, les médicaments peuvent également interagir avec les vitamines et modifient leur absorption. Il est bien documenté que la metformine, la molécule de choix pour le traitement du diabète type 2, provoque une carence en vitamine B12 sur plusieurs années (14,15). Cette carence est entraînée par une diminution de l'endocytose du complexe B12-Facteur intrinsèque (FI) au niveau du récepteur iléal (3,16). L'effet des médicaments sur l'absorption des vitamines concerne surtout les vitamines hydrosolubles, à savoir, la vitamine B12 (Cyanocobalamine), la vitamine C (acide ascorbique), la vitamine B9 (acide folique). En effet, l'absorption de ces vitamines est diminuée par l'augmentation de l'acidité gastrique provoquée essentiellement par les

antiacides, les inhibiteurs de pompes à protons (IPP) et les antagonistes des récepteurs H2 tel que la cimétidine. Prenons l'exemple de la vitamine C qui doit être protégée de l'oxydation à travers le pH acide de l'estomac pour pouvoir être absorbée par les entérocytes via le transporteur actif sodium dépendant saturable. La prise des antiacides provoque l'augmentation du pH gastrique entraînant ainsi la transformation de l'acide ascorbique en un métabolite non absorbable (2,3-dicétogulonique) (17). L'absorption de la thiamine (Vit B1) peut être également diminuée par l'action des IPP sur le fonctionnement des transporteurs actifs de la thiamine (18).

Concernant les vitamines liposolubles (vitamine A, D, E, K), leur absorption est diminuée essentiellement à la suite d'une prise des chélateurs des sels biliaires à savoir ; la cholestyramine. L'élimination des acides biliaires par la cholestyramine diminue l'assimilation de ces vitamines par l'organisme. Lors d'une prise au long cours de ce médicament, on observe également une diminution des concentrations des vitamines B12 et B9, dépendantes d'un cycle entérohépatique (19). Il est donc recommandé de décaler la prise d'acide folique 1h avant ou 4 à 6h après la prise de cholestyramine. Les glucocorticoïdes interfèrent aussi avec la vitamine D en diminuant sa concentration plasmatique par la diminution de l'absorption du calcium au niveau intestinal. Ils peuvent également majorer l'excrétion rénale de la vitamine C et la vitamine A (3). Les antibiotiques sont aussi incriminés dans la diminution de l'absorption des vitamines B et K. Par leur mode d'action et spectre, ils entraînent le plus souvent un déséquilibre ou une dégradation du microbiote intestinal responsable de la disponibilité des vitamines

B et K. Les antibiotiques les plus incriminés sont : amoxicilline, tétracyclines, triméthoprim, rifampicine, quinolones, éthambutol, céphalosporines, chloramphénicol et l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Modification du métabolisme :

La vitamine D est l'une des vitamines les plus prescrites et consommées en Tunisie. Il est donc primordial d'être conscient du potentiel d'interaction vitamine D-médicaments. Il convient de noter que la vitamine D active est métabolisée par le cytochrome P450 et est donc sujette à des interactions avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Une diminution des concentrations de vitamine D peut donc se voir en association avec les inducteurs enzymatiques (les antiépileptiques « phénytoïne, phénobarbital carbamazépine », Rifampicine).

Un dosage des concentrations plasmatiques de la vitamine D peut être nécessaire pour le suivi dans ce cas.

CONCLUSION

De nombreuses interactions vitamine-médicament ont un impact clinique mineur ou absent tandis que d'autres peuvent avoir un impact considérable et signifiant sur la santé du patient. La détection de ces interactions est indispensable pour assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments et des vitamines. Les prestataires de soins de santé doivent être conscients du potentiel d'interactions médicament-vitamine et le clinicien doit être vigilant par rapport aux mécanismes d'interactions lors de la

prescription afin de les anticiper et pour une meilleure prise en charge du patient. Ce dernier doit être informé des interactions potentielles en cas d'automédication et de l'importance de discuter avec son médecin ou son pharmacien avant toute association.

RÉFÉRENCES

1. Ct P, Da R, Al O, Sn P. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* [Internet]. 11 avr 2020 [cité 23 févr 2023];12(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158037/>
2. Aguilera-Méndez A, Boone-Villa D, Nieto-Aguilar R, Villafañá-Rauda S, Molina AS, Sobrevilla JV. Role of vitamins in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Pflugers Arch. janv 2022*;474(1):117-40.
3. Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *J Pharm Technol. oct 2018*;34(5):216-30.
4. Podszun M, Frank J. Vitamin E-drug interactions: molecular basis and clinical relevance. *Nutr Res Rev. déc 2014*;27(2):215-31.
5. C M C, M B E. Effect of niacin, warfarin, and antioxidant therapy on coagulation parameters in patients with peripheral arterial disease in the Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT). *American Heart Journal. 1 oct 2000*;140(4):631-6.
6. Artur M, Karoline K, Maria J. Is there an effect of folic acid supplementation on the coagulation factors and C-

reactiveprotein concentrations in subjects with atherosclerosis risk factors? [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175323/>

7. Goldman RD, Vohra S, Rogovik AL. Potential Vitamin-Drug Interactions in Children. *Pediatr-Drugs*. 1 août 2009;11(4):251-7.

8. Résumé des caractéristiques du produit - VITAMINE A PROVEPHARM 100 000 U.I./2 ml, solution injectable (I.M.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62583314&typedoc=R#RcpInteractionsMed>

9. Berbis P. [Retinoids: drug interactions]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118(4):271-2.

10. Peralta EA, Brewer AT, Louis S, Dunnington GL. Vitamin E increases biomarkers of estrogen stimulation when taken with tamoxifen. *J Surg Res*. 1 mai 2009;153(1):143-7.

11. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-Vitamin D Interactions. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013;28(2):194-208.

12. Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *La Revue de Médecine Interne*. 1 janv 2013;34(1):26-31.

13. Duque P, Vieira CP, Vieira J. Advances in Novel Animal Vitamin C

Biosynthesis Pathways and the Role of Prokaryote-Based Inferences to Understand Their Origin. *Genes*. oct 2022;13(10):1917.

14. The Dramatic Recovery of a Patient with Biguanide-associated Severe Lactic Acidosis Following Thiamine Supplementation [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: https://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/2020/jp/res/paper/pdf/casereports_2017_03.pdf

15. Gilligan MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 25 févr 2002;162(4):484-5.

16. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements. *Diabetes Care*. févr 2012;35(2):327-33.

17. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. mars 2009;104 Suppl 2:S5-9.

18. Brown RD. The proton channel blocking agent omeprazole is an inhibitor of the thiamine shuttle. *J Theor Biol*. 23 avr 1990;143(4):565-73.

19. Folate, vitamine B12 Cahier de formation Biochimie-Bioforma [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2007-Bioforma-38-Les%20Vitamines.pdf>

DRESS SYNDROME A LA PHENYTOÏNE COMPLIQUE PAR UNE ATTEINTE CARDIAQUE : A PROPOS D'UN CAS

Emna Jenhani¹, Mirihene Romdhane¹, Emna Bokri², Chayma Ben Azouz², Rabeb Hammami², Saber Thamloui², Nader Baffoun², Nesrine Hasni²

¹Faculté de pharmacie de Monastir, ²Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie de Tunis

RESUME :

Le syndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) constitue une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse grave, retardée et immuno-médiée, dont la physiopathologie reste plurifactorielle. Bien que l'atteinte hépatique et rénale soit classiquement prédominante, l'atteinte cardiaque demeure rare mais d'un pronostic particulièrement péjoratif. Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans, hypertendue, traitée par phénytoïne en prophylaxie antiépileptique postopératoire, ayant développé au quinzième jour d'exposition une éruption érythémato-maculeuse diffuse, un œdème facial, une hyperéosinophilie marqué. Le score diagnostique RegiSCAR a classé l'événement comme « probable », avec la phénytoïne comme agent imputable principal. L'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'une corticothérapie systémique à forte dose ont permis une amélioration biologique initiale. Cependant, l'évolution fut rapidement compliquée par une décompensation cardiaque aiguë, résistante aux amines vasopressives, aboutissant à un arrêt cardio-respiratoire fatal. Cette issue dramatique illustre la sévérité des atteintes myocardiques liées au DRESS.

ABSTRACT: The DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) represents a severe, delayed,

immune-mediated drug hypersensitivity reaction with a multifactorial pathophysiology. Although hepatic and renal involvement are classically predominant, cardiac involvement remains rare but carries a particularly poor prognosis. We report the case of a 63-year-old hypertensive female patient who was receiving phenytoin as postoperative antiepileptic prophylaxis and developed, on the fifteenth day of exposure, a diffuse erythematous-macular rash, facial edema, and marked eosinophilia. The RegiSCAR diagnostic score classified the event as "probable," with phenytoin identified as the primary culprit agent. Immediate discontinuation of the drug and initiation of high-dose systemic corticosteroid therapy led to an initial improvement in laboratory parameters. However, the clinical course was rapidly complicated by acute cardiac decompensation, refractory to vasopressor support, culminating in a fatal cardiorespiratory arrest. This tragic outcome underscores the severity of myocardial involvement associated with DRESS syndrome.

INTRODUCTION

Le syndrome de Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) est une toxidermie grave avec une mortalité d'environ 10 %. Sa gravité est liée aux manifestations systémiques pouvant évoluer vers une défaillance multiviscérale et mettre en jeu le pronostic

vital [1]. Sa physiopathologie est encore mal élucidée et ferait intervenir une réponse immunologique médiée par les lymphocytes T contre un médicament sur un terrain de susceptibilité génétique [2]. Certains médicaments apparaissent particulièrement inducteurs, tels que notamment des antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), l'allopurinol, des antirétroviraux (névirapin lymphocytes Totiques (minocycline) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, phénylbutazone) [3].

Nous discutons, à travers cette observation, les caractéristiques cliniques, évolutives et thérapeutiques de DRESS syndrome et nous soulignons l'intérêt de diagnostic rapide et de traitement urgent de ce syndrome.

PATIENT ET OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une patiente, âgée de 63 ans, hypertendue connue et équilibrée depuis l'âge de 51 ans par une bithérapie associant irbésartan et hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg (1 comprimé par jour), qui a été admise dans notre service en vue du traitement chirurgical d'un méningiome du tuberculum sellae compliqué d'une contusion du lobe frontal et une méningite postopératoire à *enterobacter aerogenes*. Devant l'installation d'une détresse respiratoire avec tachycardie, la patiente a été admise en réanimation. Elle a été mise sous méropénème (40 mg/kg, trois fois par jour), oméprazole (40 mg par jour), enoxaparine (4 000 UI par jour) ainsi que sous phénytoïne (100 mg, trois fois par jour) à visée prophylactique, afin de prévenir la survenue de crises épileptiques postopératoires. Au 19^{ème} jour d'hospitalisation (correspondant au 15^{ème}

jour de l'introduction du phénytoïne et au 7^{ème} jour de méropénème) (figure 1), la patiente a présenté l'apparition d'une éruption cutanée érythémateuse, maculopapuleuse et desquamative, prédominant au niveau des seins, de l'abdomen et des membres inférieurs (Figure 2). Dans les 24 heures suivantes, l'évolution a été marquée par l'apparition d'un œdème facial et périphérique significatif, associé à une fièvre élevée (39,8 °C), une dysphagie et un œdème lingual (figure 3).

Le bilan biologique objectivait une hyperéosinophilie à 1500/mm³ (N : 40–700/mm³), une anémie avec hémoglobine à 7,8 g/dL (N : 11,5–16g/dL), une protéinurie modérée (0,21 g/24 h), un syndrome inflammatoire biologique (CRP : 32 mg/dL, N < 6mg/dL) et une élévation des lactate déshydrogénase (LDH) (703 U/L, N < 240U/L). L'évolution biologique était également marquée par une atteinte hépatique significative. Les transaminases ont montré une élévation rapide : l'aspartate-aminotransférase (ASAT) et l'alanine-aminotransférase (ALAT) étaient respectivement à 58 U/L (N : 5–50) et 174 U/L (N : 5–50) au 12^{ème} jour d'hospitalisation, atteignant un pic à 181 et 283 U/L au 14^{ème} jour, soit dix jours après l'initiation de la phénytoïne.

Le bilan étiologique n'a pas mis en évidence d'infection virale, en particulier par le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'immunodéficience humaine, les virus des hépatites A, B et C (VHA, VHB, VHC) ou le cytomégalovirus.

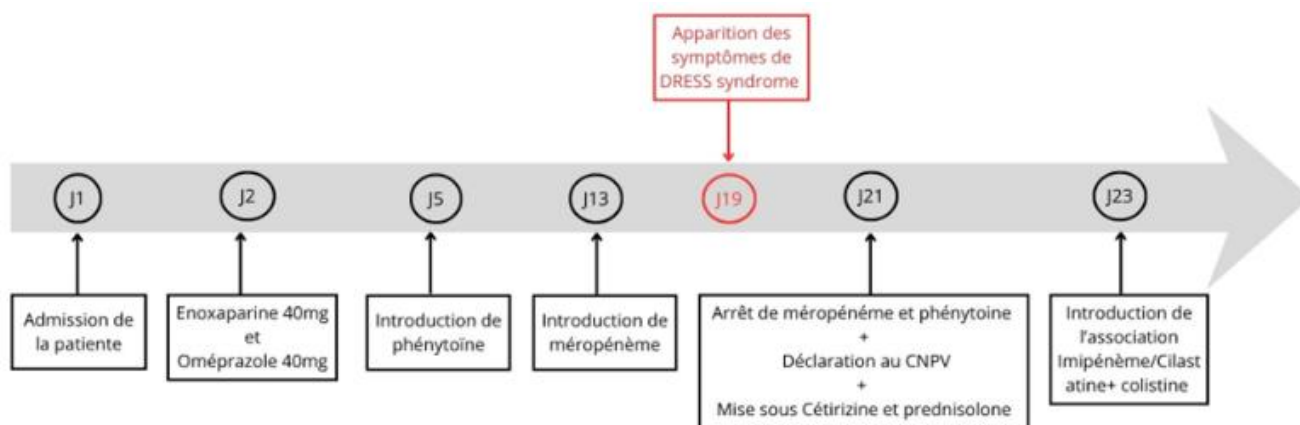


Figure 1: Chronologie des événements cliniques et thérapeutique



Figure 2 : Éruption cutanée maculopapuleuse des membres inférieurs

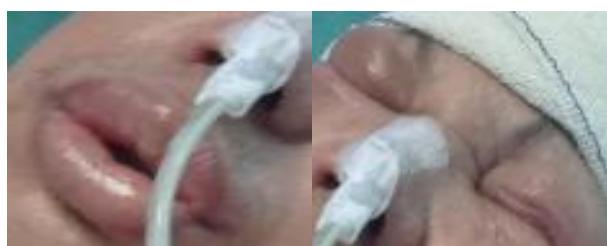


Figure 3 : Oedème facial

La biopsie cutanée a montré des lésions histopathologiques compatibles avec une réaction cutanée indésirable sévère (SCAR). Au vu des manifestations cliniques et biologiques, le diagnostic différentiel écarte l'étiologie infectieuse, auto-immune ou néoplasique et le syndrome de DRESS a été suspecté. Une investigation a été réalisée par l'équipe de pharmacie, en

collaboration avec l'équipe médicale, afin d'identifier le médicament suspect. Une notification a également été transmise au centre national de Pharmacovigilance (CNPV). Nous avons ainsi évalué le syndrome de DRESS à l'aide du score RegiSCAR [4], qui a classé l'événement comme *probable* (score total = 4). Parallèlement, l'échelle de Naranjo [5] a permis d'estimer la causalité médicamenteuse, avec un score de 6 pour la phénytoïne et de 4 pour le méropénème (tableau I).

Tableau I : Répartition des molécules selon les scores (RegiSCAR, Naranjo)

	Score RegiSCAR	Score de Naranjo
Phénytoïne	4	6
Meropenem	2	4

Sur cette base, la phénytoïne a été identifiée comme l'agent causal le plus probable, tandis que le méropénème était considéré comme suspect secondaire. Ensuite, sur avis du CNPV, le diagnostic de syndrome de DRESS a été confirmé et l'interruption des deux médicaments a été recommandée.

La patiente remplissait par ailleurs l'ensemble des critères diagnostiques d'un syndrome de DRESS, très probablement induit par la phénytoïne selon les systèmes de cotation rapportés dans la littérature. L'Unité de pharmacovigilance a également recommandé l'instauration d'un traitement empirique par prednisolone (100 mg par jour) et cétirizine (10 mg par jour) a été initié. Dans ce contexte, une intervention pharmaceutique ciblée a été réalisée afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique : la phénytoïne a été remplacée par le lévétiracétam (500 mg deux fois par jour) pour la prévention des crises épileptiques, tandis que le méropénème a été substitué par une bithérapie antibiotique adaptée, associant imipénème-cilastatine (1 g quatre fois par jour) et colistine (4,5 millions d'unités deux fois par jour).

Après deux semaines, la normalisation de la température corporelle et des enzymes hépatiques traduisait une réponse thérapeutique favorable. Toutefois, une anémie persistante avec une hémoglobine à 7 g/dL était observée, associée à un syndrome inflammatoire biologique marqué par l'élévation des fractions α_1 et α_2 -globulines, suggérant une hémolyse probable.

La patiente a ensuite présenté un épisode de décompensation cardiopulmonaire aiguë, marqué par une hypotension sévère (40/20 mmHg) et une bradycardie à 50 battements par minute. En urgence, un bolus d'éphédrine 5-10 mg IV a été administré, suivi d'une perfusion continue de noradrénaline 0,5 μ g/kg/min sans amélioration hémodynamique significative. Un bolus d'adrénaline 1 mg IV toutes les 3-5 minutes a ensuite été donné, permettant de restaurer transitoirement la stabilité hémodynamique

Devant ce tableau, un syndrome de DRESS avec atteinte multiviscérale a été fortement suspecté. Une échocardiographie transthoracique a été réalisée afin d'éliminer une embolie pulmonaire, sans anomalie retrouvée. Néanmoins, quelques jours plus tard, la patiente a présenté une rechute avec défaillance multiviscérale et un arrêt cardio-respiratoire, conduisant à une issue fatale.

DISCUSSION

L'originalité de notre observation réside dans la survenue d'un syndrome de DRESS induit par la phénytoïne, compliqué d'une atteinte cardiaque, une association exceptionnelle mais de mauvais pronostic, rarement décrite dans la littérature.

L'atteinte cardiaque au cours du DRESS est rare, rapportée dans environ 10 % des cas, mais elle constitue un marqueur majeur de gravité [6]. Dans une étude rétrospective menée sur quatre ans au CHU de Lyon et au CHU Brugmann de Bruxelles, Ben Said et al. [7] ont recensé 20 cas de DRESS compliqués d'une atteinte cardiaque, avec une mortalité estimée à 5 %, liée à un arrêt cardio-respiratoire dans un contexte de bloc auriculo-ventriculaire sévère. Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes ont été proposés. L'hypothèse métabolique demeure la plus consensuelle. Le CYP2C9, enzyme clé de son métabolisme, génère des intermédiaires réactifs habituellement détoxifiés par l'époxyde hydrolase et la glutathion-transférase [8]. En cas de déficit enzymatique lié à un polymorphisme génétique du CYP 2C9, l'accumulation de ces métabolites peut induire une toxicité cellulaire ou une réponse immunitaire.

Les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3, particulièrement chez les sujets caucasiens, ainsi que les polymorphismes du CYP2C19 (*2, *17) et du gène ABCB1, influencent la pharmacocinétique et la tolérance à la phénytoïne. Le dosage plasmatique reste indispensable pour corréliser ces variations génétiques aux effets indésirables sévères, tels que le syndrome de DRESS [9]. Par ailleurs, la compréhension de la physiopathologie du DRESS s'est récemment enrichie avec la mise en évidence d'une réactivation virale, en particulier des virus du groupe Herpes : human Herpes virus 6 (HHV-6), cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) et human Herpes virus 7 (HHV-7). Ces réactivations et la réponse immunitaire dirigée contre elles semblent jouer un rôle déterminant dans l'expression clinique et biologique du DRESS, et expliqueraient notamment la sévérité de ses atteintes systémiques [9,10]. Sur le plan immunopathologique, le DRESS s'apparente à une hypersensibilité retardée de type IV, expliquant la latence habituelle de deux à six semaines entre l'introduction du médicament et la survenue des symptômes. Cette période prodromique prolongée, comme observé chez notre patiente deux semaines après l'instauration de la phénytoïne, constitue un facteur de retard diagnostique [7].

Les deux systèmes de notation récemment développés sont couramment utilisés pour l'évaluation des réactions médicamenteuses : le score RegiSCAR et le score de Naranjo. Le RegiSCAR regroupe les signes cliniques, biologiques et chronologiques les plus fréquemment décrits dans la littérature au cours des syndromes de DRESS, attribuant un score spécifique à chaque critère [11,12]. Le score total, compris entre 0 et 9, permet d'estimer la probabilité diagnostique, un seuil ≥ 5 étant en faveur du diagnostic

[13]. Dans notre cas, l'application de ces critères a permis de classer l'épisode comme « probable » (Tableau II). L'échelle de Naranjo s'appuie également sur plusieurs critères destinés à évaluer la probabilité d'une réaction indésirable médicamenteuse. Les scores totaux s'échelonnent de -4 à +13. La réaction est considérée comme certaine si le score est supérieur ou égal à 9, probable entre 5 et 8, possible entre 1 et 4, et douteuse si elle est inférieure ou égale à 0 [14]. Néanmoins, en raison de sa sensibilité limitée, ce score doit toujours être interprété à la lumière du jugement clinique afin d'éviter une sous-estimation.

Historiquement, les principaux médicaments incriminés sont les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate), l'allopurinol et les sulfamides [6]. L'implication de la phénytoïne dans une complication cardiaque reste néanmoins exceptionnelle, ce qui confère à notre observation un intérêt particulier en termes de signalement [7].

Toutefois, les séries les plus récentes mettent en évidence une évolution du profil étiologique, marquée par une implication croissante des antibiotiques. Parmi ces derniers, les β -lactamines, la vancomycine, les produits de contraste iodés ainsi que certains macrolides sont désormais identifiés comme des déclencheurs majeurs du DRESS [15]. Cela explique l'arrêt du méropénème chez cette patiente, bien que la probabilité étiologique reste plus élevée pour la phénytoïne.

Tableau II : Critères du groupe REGISCAR : classement du DRESS comme certain, probable, possible ou exclu [4]

Critères	SCORE			
	-1	0	+1	+2
Fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C	Non	Oui		
Hypertrophie des ganglions lymphatiques		Non/U	Oui	
Éosinophiles			700–1499/μL	≥ 1500/μL
Éosinophiles, si les leucocytes sont < 4 000			10–19,9 %	≥ 20 %
Lymphocytes atypiques (ou réactifs)		Non/U	Oui	
Éruption cutanée étendue (> 50 % TBSA)		Non/U	Oui	
Éruption cutanée suggérant une TENUE	Non	Tu	Oui	
Biopsie évocatrice d'un DRESS	Non	Oui/U		
Insuffisance hépatique		Non/U	Oui	
Insuffisance rénale		Non/U	Oui	
Manifestations pulmonaires		Non/U	Oui	
Manifestations musculaires/cardiaques		Non/U	Oui	
Insuffisance pancréatique		Non/U	Oui	
Atteinte d'autres organes		Non/U	Oui	
Résolution en ≥ 15 jours	Non/U	Oui		
Évaluation d'autres causes potentielles : ✓ ANAS ✓ Hémocultures ✓ Sérologie pour l'hépatite A/B/C ✓ Chlamydia/Mycoplasma pneumoniae ✓ Autres sérologies/PCR/cultures Si aucune n'est (+) et ≥ 3 de celles mentionnées sont (–)			Oui	

*U : inconnu.

Score final <2 (cas négatif) ; 2 à 3 (cas possible) ; 4 à 5 (cas probable) et > 5 (cas définitif).

La prise en charge immédiate du DRESS syndrome consiste en l'arrêt du médicament en cause, étape parfois difficile en contexte de polymédication, qui sera par la suite définitivement contre-indiqué, ainsi que tous les médicaments de la même classe thérapeutique en raison de réactivités croisées entre différents médicaments

d'une même classe. Dans les formes sévères du DRESS (élévation majeure des transaminases, insuffisance rénale, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.), la corticothérapie systémique constitue le traitement de choix. Administrée à la dose de 1 mg/kg/j, elle reste le standard dans la majorité des séries, même si son efficacité n'a pas

encore été validée par des essais randomisés. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la résolution complète du syndrome, avec une décroissance progressive, souvent prolongée sur plusieurs mois afin de limiter les rechutes [13]. Les formes mettant en jeu le pronostic vital justifieront d'un traitement par immunoglobulines par voie veineuse (IG IV) en association avec les corticoïdes mais leur place reste encore à définir [16].

L'élément pronostique majeur demeure l'atteinte viscérale, notamment hépatique, rénale, pulmonaire et plus rarement cardiaque, cette dernière étant particulièrement redoutée en raison de son association avec une mortalité accrue [11,12]. La mortalité globale du DRESS est estimée à environ 10 %, ce qui en fait l'une des toxidermies médicamenteuses les plus sévères [7].

Ainsi, notre observation souligne l'importance d'une vigilance accrue vis-à-vis des antiépileptiques aromatiques, et en particulier de la phénytoïne, dont la responsabilité dans des formes compliquées avec atteinte cardiaque, bien que rarement rapportée, ne doit pas être sous-estimée. Elle rappelle également la nécessité d'une reconnaissance précoce et d'une prise en charge rapide et adaptée en collaboration avec les pharmaciens, afin d'optimiser la conduite thérapeutique et prévenir l'évolution vers des atteintes multiviscérales potentiellement fatales

CONCLUSION

Le DRESS syndrome est une entité rare, imprévisible et importante à connaître en raison de sa gravité potentielle, de son risque évolutif et de

la sanction thérapeutique qu'il impose, à savoir l'arrêt du médicament en cause et la recherche d'une réactivation virale. La notification de ces cas aux centres de pharmacovigilance, en plus d'aider à l'identification du médicament suspect, permet un recensement systématique de ces atteintes et participe à une meilleure compréhension de cette pathologie iatrogène.

REFERENCES :

1. Saad, S., Amina, A., Mokni, S., Gammoudi, R., Neila, F., Slim, R., Salem, C. B., Ghariani, N., Belajouza, C., & Denguezli, M. (2020). DRESS syndrome: étude descriptive de 35 cas. *La Revue De Médecine Interne*, 41, A189–A190. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.322>
2. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(1):15-21
3. G. Chaby, L. Valeyrie-Allanore, T.A. Duong, B. Lebrun-Vignes, B. Milpied, B. Sassolas, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use *Br J Dermatol*, 179 (2018), pp. 329-336
4. Sasidharanpillai, S., Ajithkumar, K., Jishna, P., Khader, A., Anagha, K., Binitha, M., & Chathoth, A. (2022). RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): A comparative analysis. *Indian Dermatology Online Journal*, 13(1), 40. <https://doi.org/10.4103/idoj.idoj.196.21>
5. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2019b,

- May 4). *Adverse drug reaction Probability scale* (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
6. Chebbi, W., Souissi, J., Chelli, J., Larbi, F., Zantour, B., & Sfar, M. H. (2014b). DRESS syndrome: à propos de trois observations. *Pan African Medical Journal*, 19. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.166.4648>
7. Said, B. B. (2023). Le DRESS syndrome en 2023. *Bulletin De L Académie Nationale De Médecine*, 207(7), 903–909. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.03.023>
8. De, A., Rajagopalan, M., Sarda, A., Das, S., & Biswas, P. (2018). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian Journal of Dermatology*, 63(1), 30. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_582_17
9. Yaşar, Ü. (2018). The role of pharmacogenetics of cytochrome P450s in phenytoin-induced DRESS syndrome. *Central European Journal of Immunology*, 43(2), 220–221. <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.77393>
10. Descamps, V., Mardivirin, L., Janela, B., Musette, P., & Ranger-Rogez, S. (2010). Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Revue Française D'allergologie*, 50(3), 171–173. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2010.01.027>
11. Atadokpede, F., Sehonou, J., Vigan, J., Adégbidi, H., Tousse, B., Yedomon, H. G., & do Ango Padonou, F. (2011, December). DRESS syndrome induit par l'isoniazide et hépatite fulminante à virus B. In *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (Vol. 138, No. 12, pp. A202–A203). Elsevier Masson.
12. 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. doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.034
13. Calle, A. M., Aguirre, N., Ardila, J. C., & Villa, R. C. (2023). DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal*, 16(3), 100673. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>
14. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2019, May 4). *Adverse drug reaction Probability scale* (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
15. A. Soria, C. Bernier, G. Veyrac, A. Barbaud, E. Puymirat, B. Milpied
16. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study
17. *J Am Acad Dermatol*, 82 (2020), pp. 606–611
18. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15–21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.002

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Essaydali publie des articles originaux cliniques, des travaux originaux biologiques ou expérimentaux (sciences du médicament, officine, industrie...), des éditoriaux, des mises au point, des lettres à la rédaction.

Les articles originaux ne doivent avoir fait l'objet de publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication dans une autre revue.

- Les articles doivent être adressés soit sur support numérique à un membre du comité de rédaction dont l'adresse figure sur le site web de la SSPT (www.sciencespharmaceutiques.org.tn) soit sous forme de manuscrits plus un CD, (dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord) sur worden triple exemplaire, qui doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, Maison du Pharmacien, 56 Rue Ibn Charaf, 1002 tunis – Belvédère

- **La longueur des manuscrits** (non compris les références) ne dépasse pas 10 pages dactylographiées (double interligne) pour les articles originaux.

Les articles sont adressés par le bureau de la SSPT pour avis à des lecteurs qui restent anonymes.

- **La première page** comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif
- **Auteur** : Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.
- **Auteur correspondant** : Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article
- **Tirés à part** : L'adresse pour la demande de tirés à part doit être mentionnée.
- **Mots clés** : Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).
- **Résumé** : Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais. Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

- **Abréviations** :



Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques sont conformes à

☞ celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.

☞ Les abréviations internationales connues sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

- **Les tableaux** : (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

- **Les figures** : (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

- **Les références bibliographiques** : doivent être numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes). Ces références doivent être présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale

tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5ème auteur.

- Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

- **Exemples** :

- Articles originaux :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. Gastroenterology 1980; 79:3114-3120

- Chapitre d'un livre :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. In Souleyrand, Encycl Med Chir Ed. Elsevier Masson, Paris, 1980; pages: 31-50

- **Les Remerciements** doivent figurer en bas de page ou fin d'article.

NB : Le Comité de Rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs, avant toute soumission à l'avis des lecteurs, les manuscrits qui ne seraient pas conformes à ces modalités de présentation.

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : contact@sciencespharmaceutiques

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

