



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO :

**MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT
INAPPROPRIÉS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE
DANS UN SERVICE DE CARDIOLOGIE
D'UN HÔPITAL TUNISIEN**

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI Directeur exécutif : Mokhtar BELAIBA

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Latifa BENZARTI

Secrétaire Général

Lassâd M'SAHLI

Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Senda BAHRI
Nejib EL OUED

Comité de rédaction

K. Boukef	M. Zmerli
K. Ben Jeddou	Z. Krichen
A. Toumi	S. BAhri
C. Fendri	

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

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Déembre 2021

N° 161

ARTICLES

- Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée dans un service de cardiologie d'un hôpital tunisien

Sakly Hana, Saidi Bassem, Ben Jeddou Khouloud P. 4

- Part de l'atrogénie médicamenteuse dans le recours au service des urgences

Ahmed Gara, Nesrine Hasni, Ines Harzallah, Ghada Chaabene, Rim Hamed P. 11

- Les digitaliques et interactions médicamenteuses

Ibtihel Ellouze Chaabouni, Fatma Ben Mbarka P. 18

- PEGANUM HARMALA

Kamel Boukef P. 23

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 BARGuelli - Senda Bahri - Inès Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem
Zeineb Ouahchi - Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani

MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE DANS UN SERVICE DE CARDIOLOGIE D'UN HÔPITAL TUNISIEN

Sakly Hana, Saidi Bassem, Ben Jeddou Khoulood
Service de pharmacie, Hôpital Universitaire de Bizerte

RÉSUMÉ :

Introduction : Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques ayant pour conséquence des variations des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de certains médicaments. De ce fait, le choix du médicament et de sa posologie doit être adapté chez le sujet âgé. L'utilisation des Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) chez cette population est associée à une augmentation de la morbidité, de la mortalité, du nombre d'effets indésirables et de la fréquence des hospitalisations.

Objectif : Analyser les prescriptions des sujets âgés hospitalisés dans un service de cardiologie dans le but de détecter d'éventuelles prescriptions médicamenteuses inappropriées.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée au service de cardiologie par un interne en pharmacie. La durée de l'étude est de 2 mois. Les patients inclus sont les patients âgés de 75ans ou plus et les patients âgés entre 65 et 75 ans avec au moins deux pathologies chroniques. La détection des MPI a été réalisée à partir de la liste de Laroche et des critères STOPP/START.

Résultats : Cinquante patients ont été inclus. Soixante-dix pour cent des patients inclus dans l'étude ont obtenu des médicaments potentiellement inappropriés dans leurs prescriptions médicales. Onze MPI de la liste Laroche, 33 critères STOPP et 35 critères START ont été détectés chez la population d'étude. Plus de

la moitié des patients inclus sont polymédiqués avec au moins 5 médicaments.

Conclusion : L'hospitalisation est souvent l'objet d'une prise en charge spécifique durant laquelle le clinicien n'a pas toujours le temps ni les moyens de revoir la totalité des traitements. D'où le rôle important du pharmacien clinicien dans l'évaluation et l'analyse des prescriptions médicamenteuses.

Mots clés :

Médicaments Potentiellement Inappropriés, sujet âgé, polymédication, iatrogénie

ABSTRACT :

Introduction: Aging is accompanied by physiological changes resulting in variations in the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of certain drugs. Therefore, the choice of drug and its dosage must be adapted in elderly patients. The use of Potentially Inappropriate Medications (PIM) in this population is associated with increased morbidity, mortality, number of side effects and frequency of hospitalizations. Objective: To analyze the prescriptions of elderly patients hospitalized in a cardiology department in order to detect any PIM.

Material and methods: This is a prospective observational study carried out in the cardiology department by a pharmacy intern. The duration of the study is 2 months. The patients included are patients aged 75 years or over and patients aged between 65 and 75 years with at least two chronic pathologies. The detection of PIM was

carried out using the Laroche list and the STOPP / START criteria.

Results: Fifty patients were included. Seventy percent of the patients included in the study obtained potentially inappropriate medications in their prescriptions. Eleven PIMs from the Laroche list, 33 STOPP criteria and 35 START criteria were detected in the study population. More than half of the patients included took at least 5 drugs.

Conclusion: Hospitalization is usually the subject of specific care during which the clinician does not always have the time or the means to review all of the treatments. Hence, it appears that the clinical pharmacist has an important role in the evaluation and analysis of drug prescriptions.

Keywords:

Potentially inappropriate medication, elderly, polypharmacy, side effect

INTRODUCTION :

En raison du vieillissement de la population, l'optimisation des prescriptions chez le sujet âgé constitue un enjeu majeur de santé publique. En effet, le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques ayant pour conséquence des variations des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de certains médicaments. De ce fait, le choix du médicament et de sa posologie doit être adapté chez le sujet âgé. En conséquence, les personnes âgées sont à risque élevé d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables dus aux médicaments (1). Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) aux personnes âgées ont été définis comme des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou ayant un manque d'efficacité alors qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques. Ils représentent un

problème majeur en gériatrie en raison du risque d'effets indésirables qu'ils peuvent induire ou favoriser (2).

L'utilisation de ces médicaments est d'autant plus problématique chez la personne âgée que le risque de survenue d'effets indésirables augmente après 65ans. L'utilisation des MPI chez la personne âgée est associée à une augmentation de la morbidité, de la mortalité, du nombre d'effets indésirables et de la fréquence des hospitalisations (3,4). En effet trois problèmes sont rencontrés lors du traitement des personnes âgées : Les excès du traitement : OVERUSE, les traitement inappropriés : MISSUSE et les insuffisances du traitement : UNDERUSE (5,6).

Des listes de MPI ont été établies dans un but épidémiologique d'estimation de la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie, ce qui a aussi permis de déterminer les facteurs de risque associés à l'exposition à ces produits chez les personnes âgées. Aux États-Unis, Beers fut le premier auteur à publier une telle liste en 1991, qui fut remise à jour en 1997 puis en 2003 et finalement en 2019 (7,8).

En 2009, une liste de MPI adaptée à la pratique médicale française a été proposée par Laroche et al. pour être utilisée chez des malades de 75 ans et plus (2). Un autre outil a été élaboré par une méthode Delphi par O'Connor et al., il s'agit de l'outil Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP)-Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START) (9,10). C'est un outil fiable et simple d'utilisation, il permet d'évaluer les médicaments d'ordonnance souvent décrits comme inappropriés (STOPP) ou inutilement sous-utilisés (START) chez les sujets âgés de plus de 65 ans (10).

OBJECTIF :

L'objectif de cette étude est d'analyser les prescriptions des sujets âgés hospitalisés dans un service de cardiologie dans le but de détecter d'éventuelles prescriptions médicamenteuses inappropriées et proposer des pistes d'amélioration.

Méthodologie :

Ils'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée au service de cardiologie par un interne en pharmacie. La durée de l'étude est de 2 mois. Les patients inclus sont les patients âgés de 75ans ou plus et les patients âgés entre 65 et 75 ans avec au moins deux pathologies chroniques. La détection des MPI a été réalisée à partir de la liste de Laroche et des critères STOPP/START. Deux éléments sont évalués : la prévalence de prescriptions potentiellement inappropriées et l'identification de ces médicaments. L'analyse statistique des données est réalisée à l'aide du logiciel Excel.

RÉSULTATS :

L'étude a concerné 50 patients (sex-ratio=0,72). La moyenne d'âge est de 75 ans. 52% de la population sont âgés de 75ans et plus. Les deux principales pathologies retrouvées chez ces patients étaient le diabète type 2 et l'hypertension artérielle. 46% de la population étudiée avait une clairance de créatinine estimée par la formule MDRD supérieure à 60ml/min, 24% présentaient une insuffisance rénale modérée et 10% une insuffisance rénale sévère. Les caractéristiques des patients inclus sont représentées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques des patients inclus

	n	%
Sexe		
Hommes	21	42%
Femmes	29	58%
Age		
65-74ans	24	48%
≥75ans	26	52%
Antécédents personnels		
HTA+Diabète	21	42%
HTA	14	28%
Diabète	10	20%
Autre	5	10%
Débit de filtration glomérulaire (ml/min)		
≥90ml/min	3	6%
60-89 ml/min	20	40%
30-59 ml/min	12	24%
15-29 ml/min	5	10%
NR	10	20%

NR : non renseigné

Les motifs d'admission de ces patients dans le service de cardiologie étaient : syndrome coronarien aigu (48%), angor (22%), ACFA (10%) (figure 1). La durée de séjour moyenne des patients était de 5,84 jours.

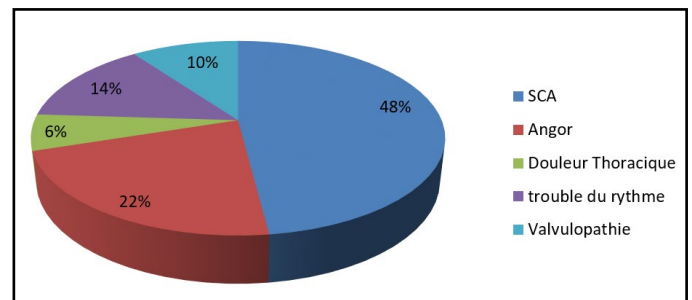


Figure 1 : Motifs d'hospitalisation de la population d'étude

Parmi les 50 patients retenus, la posologie des médicaments prescrits n'était pas adaptée à la clairance rénale chez 16%.

Les prescriptions analysées comportaient en moyenne 5,84 lignes de médicaments avec un maximum de 11 et un minimum de 3.

Soixante-huit % des patients sont polymédiqués

(minimum cinq médicaments sur la prescription). Le Tableau II représente l'analyse des prescriptions des patients hospitalisés en cardiologie.

Tableau II : Analyse des prescriptions des patients hospitalisés en cardiologie

	n
Lignes de traitement	5,84 [3 ; 11]
Nature des MPI	
Médicaments de la Liste LAROCHE	11
Critères STOPP	33
A3	1
B6	1
B10	1
J1	1
J3	29
Critères START	35
A5	5
I2	30

Soixante-dix % des patients inclus dans l'étude ont obtenu des médicaments potentiellement inappropriés dans leurs prescriptions médicales. Onze MPI de la liste Laroche ont été détectés chez 10 patients : une prescription comprenait deux médicaments de la liste, les autres n'en possédaient qu'un. Ces MPI appartenaient essentiellement aux classes thérapeutiques suivantes : Antiagrégants plaquettaires (Dipyridamole), anti-arythmiques (Digoxine à des doses >0 ; 125/jour), inhibiteurs calciques à libération immédiate (nifédipine), anti hypertenseurs centraux (Moxonidine) et sulfamides antidiabétiques à demi-vie longue (glicazide) (Figure 2).

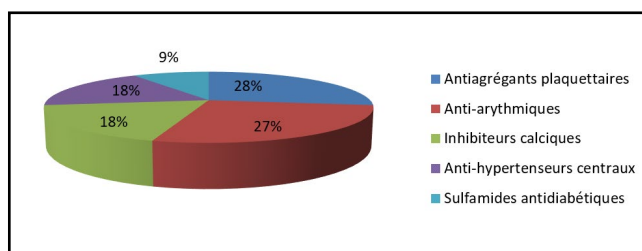


Figure 2 : Répartition des MPI de la liste Laroche retrouvés

Trente-trois critères STOPP ont été retrouvés chez 31 patients (deux patients présentaient deux critères STOPP dans leurs prescriptions et les autres soit 29 patients n'en possédaient qu'un) : un critère STOPP A3 « duplication de prescription d'une classe médicamenteuse », un critère B6 « Un diurétique de l'anse en première intention pour une hypertension artérielle », un critère B10 « Un antihypertenseur à action centrale en l'absence d'une intolérance ou d'une inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs », un critère J1 « Une sulphonylurée à longue durée d'action (gliclazide à libération prolongée) pour un diabète de type 2 », et 29 critères J3 « Un bêtabloquant en présence d'un diabète ».

Trente-cinq critères START ont été retrouvés chez 32 patients (trois patients présentaient deux critères START et les autres soit 29 patients n'en possédaient qu'un) : 5 critères A5 « absence de prescription d'une statine, en présence d'une insuffisance coronarienne » et 30 critères I2 « absence de prescription d'une vaccination anti-pneumococcique au moins une fois après l'âge de 65 ans en accord avec les recommandations nationales ».

La Figure 3 représente la répartition des critères STOPP/ START.

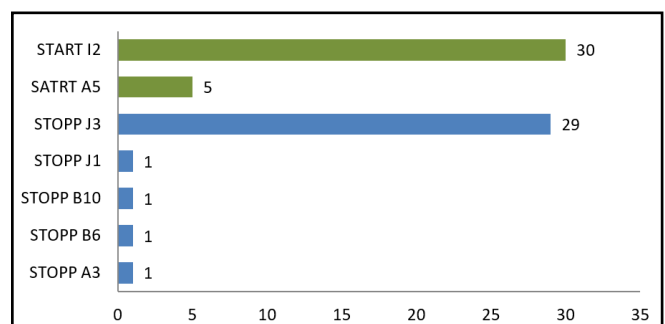


Figure 3 : répartition des critères STOPP/START

DISCUSSION :

La communication et l'échange entre les prescripteurs sur les motifs de changements du traitement et la faible revue des médicaments avant une nouvelle prescription peuvent entraîner chez les personnes âgées la consommation de médicaments inappropriés. Également, la faible communication entre le médecin et le malade peut être à l'origine de l'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés (11).

Notre étude a permis de mettre en évidence que plus de la moitié des personnes âgées enquêtées présentaient des multi morbidités. Soixante-dix pour cent des patients inclus dans l'étude ont obtenu des médicaments potentiellement inappropriés dans leurs prescriptions médicales. L'Organisation Mondiale De La Santé (OMS) définit la polymédication comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». La polymédication est très fréquente chez les personnes âgées (5,12). En effet, notre étude a montré que 68% des patients âgés sont polymédiqués avec au moins 5 médicaments comme défini par l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) qui prend un seuil de polymédication à 5 médicaments et plus (13). Plusieurs études ont montré une relation significative entre polymédication et iatrogénie médicamenteuse. De plus, certains auteurs ont montré que la polymédication était associée à une réduction de l'observance au traitement (5,14).

Dans cette étude, les médicaments du système cardio-vasculaire sont les plus retrouvés. Ceci s'explique par le lieu de l'étude qui a été réalisée dans un service de cardiologie, ce qui a pu majorer le nombre d'associations

d'anti- hypertenseurs et/ou de diurétiques potentiellement inappropriés. Ce résultat concorde avec l'étude de Gaillard et al. (5). Pour l'analyse des prescriptions médicales, on a eu recours à la liste adaptée à la pratique française (liste Laroche) et aux critères START/STOPP. En effet, la Liste Laroche présente plusieurs avantages. Elle est centrée sur les médicaments les plus couramment utilisés chez les patients âgés. De plus, elle est la seule à proposer des alternatives thérapeutiques. Quant à l'échelle START/STOPP, elle est le seul outil qui prend en compte tous les aspects de la prescription médicamenteuse inappropriée mais elle ne propose pas d'alternative thérapeutique contrairement à la liste Laroche (2,10). Notre étude a mis en évidence 11 MPI de la liste Laroche et 68 critères START/STOPP. A titre d'exemple, les critères STOPP suivants ont été retrouvés : « duplication de prescription d'une classe médicamenteuse », « Un diurétique de l'anse en première intention pour une hypertension artérielle », « Un antihypertenseur à action centrale en l'absence d'une intolérance ou d'une inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs », « Une sulphonylurée à longue durée d'action (gliclazide à libération prolongée) pour un diabète de type 2 », « Un bêtabloquant en présence d'un diabète », ainsi que les critères START : « absence de prescription d'une statine, en présence d'une insuffisance coronarienne » et « absence de prescription d'une vaccination anti-pneumococcique au moins une fois après l'âge de 65 ans en accord avec les recommandations nationales ». Une étude anglaise a étudié les prescriptions chez des patients de plus de 70 ans en utilisant les critères STOPP. Les critères les plus rencontrés étaient l'utilisation d'aspirine sans indication retrouvée et l'utilisation inappropriée des IPP

(15).

Suite à cette étude réalisée dans le service de cardiologie, des interventions pharmaceutiques ont été faites afin d'optimiser la prescription du sujet âgé. L'interne en pharmacie a informé les prescripteurs de la présence d'une prescription potentiellement inappropriée. Les interventions étaient : arrêt du MPI, changement du MPI ou adaptation posologique. La majorité des interventions ont été refusées puisque ça concernait la plupart du temps un traitement chronique pris depuis longtemps. Un changement de traitement peut perturber la stabilité clinique du patient notamment les patients âgés (5). Cette étude présente plusieurs limites. Les outils utilisés pour la détection des MPI ne sont pas des guides de prescription. Certaines prescriptions inappropriées peuvent être justifiées par l'état clinique du patient, à l'origine d'une surestimation du nombre de MPI dans l'étude. Également, il est possible que certains médicaments MPI pris par le patient à domicile n'aient pas été reconduits lors de l'hospitalisation. Donc ils n'ont pas été analysés par l'interne en pharmacie et ont pu être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de MPI.

CONCLUSION

Cette étude a montré une forte prévalence de l'utilisation des MPI chez les sujets âgés hospitalisés dans le service de cardiologie. En effet, l'hospitalisation est une étape propice à une optimisation de traitement. Toutefois, elle est souvent l'objet d'une prise en charge spécifique durant laquelle le clinicien n'a pas toujours le temps ni les moyens de revoir la totalité des traitements. D'où le rôle important du pharmacien clinicien dans l'évaluation et l'analyse des prescriptions médicamenteuses.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Laroche M-L, Roux B, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actual Pharm.* 2017;56(571):28-32.
2. Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP ; Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne.* 2009 ; 30 : 592-601
3. Achterhof AB, Rozsnyai Z, Reeve E, Jungo KT, Floriani C, Poortvliet RKE, et al. Potentially inappropriate medication and attitudes of older adults towards deprescribing. *PloS One.* 2020;15(10):e0240463.
4. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. *MULTIPAP: A cross-sectional study.* *PloS One.* 2020;15(8):e0237186.
5. Gaillard M, Mosnier-Thoumas S, Berroneau A, Pucheu Y, Xuereb F, Breilh D. Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée : état des lieux dans un service de cardiologie. *Pharm Hosp Clin.* 2017;52(1):3-9.
6. Legrain S. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'« underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance. *Bull Acad Natl Med.* 2007;191(2):259-70.
7. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
8. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS

Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.

9. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):437-52.

10. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):15-22.

11. Hien H, Berthé A, Drabo MK, Konaté B, Toé N, Tou F, et al. Regard des personnes âgées sur la prescription des médicaments potentiellement inappropriés dans le premier niveau de soins à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2016;64(1):15-21.

12. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, Hsiao F-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Can Med Assoc J.* 2015;187(4):E130-7.

13. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES [Internet]. VIDAL. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence_de_la_polymedication_chez_les_personnes_agees_en_france_enquete_de_l_irdes/

14. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, Martin JH, Smith A, Pillans PI, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust.* 2015;202(7):373-7.

15. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, Cahir C, Williams T, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr.* 2014;14(1):72.

PART DE L'ATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE DANS LE RECOURS AU SERVICE DES URGENCES

Ahmed Gara¹, Nesrine Hasni¹, Ines Harzallah², Ghada Chaabene³, Rim Hamed⁴

1 :Service de pharmacie, Institut national de neurologie Mongi Ben Hamida

2: Service de pharmacie, Centre de Traumatologie et Grands Brûlés de Ben Arous

3 : Service de pharmacie, Hôpital Charles Nicolle

4: Service des urgences, Hôpital Charles Nicolle

RÉSUMÉ :

L'iatrogénie médicamenteuse est un véritable enjeu de santé publique. Ce travail a été mené pour mettre en évidence le nombre de consultations associées aux effets indésirables médicamenteux et d'en identifier les principaux médicaments incriminés. Dans ce sens, une étude prospective, menée au service des urgences de l'hôpital Charles Nicolle pendant 5 mois a été réalisée. Ainsi, 50 cas d'âge moyen de 62,7 ans ont été colligés. Le nombre moyen de médicaments consommés à l'admission était de 3. La polymédication a concerné 48% des patients. Le principal motif de consultation était le syndrome hémorragique suivi de l'altération de l'état général. Les médicaments incriminés étaient principalement les anti-vitamines K et les médicaments cardio-vasculaires. A la suite de la prise en charge, 86% des patients ont vu leur état s'améliorer, 10% sont décédés et 4% se sont aggravés. 68% des événements dus aux médicaments étaient probables et 22% étaient évitables. Des actions de prévention à travers la sensibilisation des professionnels de santé et le grand public s'avèrent nécessaire pour minimiser ces incidents.

Mots clés :

latrogénie, médicaments, urgences, imputabilité, évitabilité

ABSTRACT :

Adverse drug events is a real public health issue. This work was carried out to highlight the number of consultations associated with adverse drug reactions and to identify the main drugs involved. In this sense, a prospective study, carried out in the emergency department of Charles Nicolle Hospital for 5 months, was carried out. Thus, 50 cases with an average age of 62.7 years were collected. The average number of drugs consumed on admission was 3. Polypharmacy affected 48% of patients. The main reason for consultation was hemorrhagic syndrome followed by deterioration of general condition. The drugs incriminated were mainly anti-vitamin K and cardiovascular drugs. Following treatment, 86% of patients improved, 10% died and 4% worsened. 68% of drug-related events were probable and 22% were preventable. Preventive actions by raising the awareness of health professionals and the general public are necessary to minimize these incidents.

Key words :

Adverse drug events, drugs, emergency, causality assessment, avoidability

I. INTRODUCTION

L'iatrogénie médicamenteuse constitue un véritable enjeu de santé publique qui touche aussi bien les patients ambulatoires que ceux hospitalisés dans des établissements de santé. Elle est responsable de 5 à 25% des admissions hospitalières ainsi que 10% des admissions aux urgences [1].

Notre travail, a pour objectif de repérer les différentes consultations associées aux effets indésirables des médicaments au niveau du service des urgences de l'hôpital Charles Nicolle et d'identifier les différentes classes médicamenteuses incriminées dans les accidents iatrogènes.

II. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et monocentrique, menée au service des urgences du centre hospitalo-universitaire Charles Nicolle ayant inclus 50 patients. Cette étude s'est déroulée sur une période de 05 mois (01 Avril 2018 - 31 Août 2018).

Tous les patients admis au service des urgences, dont le diagnostic d'iatrogénie médicamenteuse a été retenu, ont été inclus dans cette étude.

Ont été exclus, les consultants victimes d'intoxication médicamenteuse volontaire ou ceux chez qui l'iatrogénie est survenue secondairement au cours de leur hospitalisation au niveau du service des urgences.

Nous avons essayé de collecter les données relatives aux patients, au motif de leur admission, au diagnostic retenu, au médicament responsable de l'iatrogénie médicamenteuse, à leur prise en charge au niveau des urgences, à la durée de leur séjour aux urgences et à l'évolution de leur état.

Puis, nous avons essayé d'évaluer l'imputabilité des médicaments et l'évitabilité de l'événement iatrogène survenu.

L'évaluation de l'imputabilité des médicaments qui sert à déterminer la relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue de l'effet indésirable, a été faite selon l'Algorithme de Naranjo [2], ce qui a permis d'obtenir des scores répartis en 4 catégories : Certain, Probable, Possible et Improbable.

Le degré d'évitabilité de l'événement iatrogène quant à lui, a été déterminé grâce à une échelle standardisée Française [3], dont le résultat permet d'obtenir un score de prévention d'un effet indésirable médicamenteux, réparti en: évitable, potentiellement évitable, inévaluable et inévitable.

L'analyse des résultats s'est faite grâce au logiciel Excel®.

III. RESULTATS

III.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE :

D'après notre étude, sur les 50 patients recensés, une nette prédominance féminine a été constatée avec 66% (n=33) de femmes et 34% (n=17) d'hommes. Le sex-ratio était à 0,51.

L'âge moyen était de $62,7 \pm 15,5$ ans avec des extrêmes de 26 ans et 86 ans. Vingt-sept patients étaient âgés de 65 ans et plus, donc 54% des cas retenus étaient des sujets âgés.

Parmi les antécédents recueillis dans la population, nous avons noté que les maladies cardiovasculaires et le diabète étaient en chef de file et représentaient respectivement 76% et 40% des cas.

Dix-huit patients (36%) avaient au moins 2 antécédents pathologiques et étaient considérés comme poly-pathologiques. A l'admission au service des urgences, le nombre moyen des médicaments consommés était de 3 médicaments avec des extrêmes allant de 1 à 8. De plus, 24 patients (soit 48% de la population) consommaient au moins 3 médicaments.

III.2. MOTIFS DE CONSULTATION :

Les hémorragies ont représenté la première cause de consultation et ont été constatées chez 16 patients (32%). Au second rang, était classée l'altération de l'état général, survenue dans 20 % des cas.

Le tableau I reprend l'ensemble des motifs de consultation retrouvés au cours de l'enquête (Tableau I).

Tableau I: Les motifs de consultation par ordre de fréquence

Motif de consultation	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Hémorragies	16	32
Altération de l'état général	10	20
Urticaire et œdème	6	12
Dyspnée	6	12
Troubles digestifs	4	8
Confusion mentale	2	4
Vertige	2	4
Céphalées	2	4
Oligo-anurie	1	2
Tremblement et fourmillement	1	2

III.3. MEDICAMENTS INCRIMINES :

Le tableau II regroupe l'ensemble des classes médicamenteuses responsables d'iatrogénie médicamenteuse où nous observons en chef de file, les Anti-vitamines K.

Tableau II: Répartition des familles médicamenteuses incriminées selon le nombre de patients

Familles Médicamenteuses	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Anti-vitamines K	19	%38
Reste des médicaments à visée cardiovasculaire	13	%26.
Médicaments antidiabétiques	7	%14,
Antibiotiques	3	%6.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	3	%6.

Antalgiques du 2ème palier	3	%6.
Médicaments du système nerveux	1	%2
Allopurinol	1	%2

III.4. PRISE EN CHARGE AU NIVEAU DES URGENCES ET EVOLUTION DE L'ETAT DES PATIENTS :

Différentes modalités de prise en charge ont été proposées, tel que: un arrêt définitif du médicament responsable dans 36% des cas, une adaptation de la posologie dans 44% des cas, un changement du médicament incriminé dans 20% des cas.

Seize patients (32%) ont été transférés à d'autres services pour un complément de prise en charge. La majorité des patients (86%) ont présenté une amélioration de leur état tandis que 10% ont eu une évolution clinique aboutissant au décès et 4% ont connu une aggravation de leur état.

III.5. ANALYSE DE L'EVENEMENT IATROGENE MEDICAMENTEUX :

En analysant les événements indésirables médicamenteux, nous avons retenu le caractère de mésusage chez 15 cas, soit 30% de la population.

En effet, nous avons noté 3 cas d'automédication, 1 cas de mauvaise observance, 6 patients avaient une erreur de schéma thérapeutique, trois autres, une posologie non adaptée à leur fonction rénale et enfin un non respect des contre-indications physiopathologiques chez deux patients.

III.5.1. Analyse de l'imputabilité :

La majorité des événements indésirables médicamenteux soit 68% étaient considérées comme « probables », 20% comme « possibles », 10% comme « certaines » et 2% comme « improbables ».

III.5.2. Analyse de l'évitabilité :

Nous avons noté que 70% des événements iatrogènes médicamenteux étaient inévitables, 22 % étaient évitables et 8% potentiellement évitables.

IV. DISCUSSION

Notre étude s'est intéressée aux consultations associées aux événements indésirables médicamenteux et à l'identification des classes médicamenteuses responsables d'événements iatrogènes.

Nous avons constaté que la moyenne d'âge de notre population d'étude qui est de 65.5 ans, est relativement inférieure à celle estimée dans d'autres études. En effet, deux études française et anglaise ont mis en évidence que l'âge médian des patients hospitalisés suite à des effets indésirables médicamenteux était, respectivement, de 70 et 76 ans [1,4].

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) les effets indésirables médicamenteux étaient deux fois plus fréquents après 65 ans et conduisaient à une hospitalisation dans 10 à 20% des cas [5]. D'autre part, selon notre étude, 36% de la population étaient considérés comme poly-pathologiques et presque la moitié (48%) consommait au moins 3 médicaments. Or, Grymonpre a démontré depuis 1988, que le risque d'effets indésirables augmentait de manière exponentielle en fonction du nombre de médicaments administrés. La prise de plus de quatre médicaments était associée à un risque augmenté d'un facteur trois [6].

D'après notre étude, nous avons constaté que les hémorragies étaient la cause la plus fréquente de consultation (32%), Nos résultats sont concordants avec ceux d'une étude réalisée à l'hôpital Charles Nicolle [7] qui a montré que les hématomes et les saignements arrivaient en

chef de file des motifs de consultation et ont été recensés chez 27,6% de la population.

Par ailleurs, dans une autre étude française, la chute était le motif de consultation le plus fréquent (22,4%). L'altération de l'état général était la deuxième cause d'admission au service de gériatrie (11,9%) [7], tel était notre constat également à travers nos investigations

Dans notre étude, les anti-vitamines K (AVK) étaient les plus incriminés avec un pourcentage de 38 %. Ceci concorde avec les résultats décrits dans l'étude EMIR, qui a montré que 3,2% des hospitalisations étaient liées à un effet indésirable médicamenteux dont les accidents hémorragiques dus aux AVK étaient la principale cause [8].

En effet, cette étude a démontré que les AVK étaient en chef de files des accidents iatrogènes et qu'ils étaient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3% des hospitalisations en 2007 et 13% en 1998)[9].

En outre, une autre étude menée au service d'urgences de Ben Arous en 2008 a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient responsables du plus grand nombre d'accidents iatrogènes avec 36% de la population, suivies des anti-vitamines K avec 20% [10].

En revanche, d'après les données de la pharmacovigilance française, les classes thérapeutiques les plus responsables d'effets indésirables étaient les antibiotiques (22%), les psychotropes (16%), les anticoagulants (9,5%), les antalgiques (8,2%), les diurétiques (7%) [11,12].

Une étude menée dans un service de néphrologie à Grenoble a démontré contrairement à nos résultats que l'effet iatrogène le plus fréquent était l'insuffisance rénale aiguë (51,2%) [4]. Mais

ceci peut s'expliquer par la nature du service où a été réalisée l'étude.

L'Analyse de l'évènement iatrogène, dans notre étude, a montré que dans 30% des cas soit 15 patients, l'étiologie de l'évènement était un mésusage. Ces chiffres concordent avec l'étude de l'APNET qui a relevé, que sur 27 cas d'erreurs thérapeutiques, 13 cas où le patient était victime de posologies excessives, 6 cas de mauvaise indication, 2 cas de non-respect d'une contre-indication et 2 cas où le traitement était trop prolongé [13]. De même l'étude menée à l'hôpital Charles Nicolle a retrouvé ce caractère de mésusage chez 34,6% de la population, essentiellement dû aux interactions médicamenteuses chez 14,4% de la population puis les doses ou molécules non adaptées à l'âge ou à la fonction rénale respectivement chez 8,2% et 13,8% de la population [23].

Les patients dans notre étude ont connu différentes évolutions, 86% d'entre eux se sont améliorés après une prise en charge aux urgences, 10% sont décédés et 4% ont vu leur état général s'aggraver.

Dans notre étude, nous n'avons pas estimé le taux de mortalité dû aux évènements indésirables par rapport aux admissions mais ceci a été largement discuté au niveau de la littérature. En effet, plusieurs auteurs ont démontré que la mortalité, après hospitalisation pour cause iatrogène, est plus que le double de la mortalité observée chez les malades hospitalisés pour une cause non iatrogène (2,92 % versus 1,3 %). Concernant la détermination du lien de causalité entre un médicament et la survenue de l'effet indésirable, nous avons choisi l'algorithme de Naranjo. Nous avons observé que 68% des évènements dus aux médicaments étaient probables. Nos résultats étaient proches de ceux trouvés dans l'étude réalisée au service de

néphrologie qui a montré que 18% des réactions étaient probables, 10% étaient possibles et 1% était certaine [4].

En revanche, d'autres études se sont référées à la méthode de Bégaud qui est la méthode officielle française. Nous citons l'enquête qui a été menée sur une population âgée [23] concluant que pour tous les évènements indésirables médicamenteux, le score bibliographique correspondant à l'imputabilité extrinsèque est de degré B3, c'est-à-dire effet notoire et bien décrit.

Quant à l'imputabilité intrinsèque, ils ont noté que 46% des réactions étaient plausibles et 43% étaient très vraisemblables.

Finalement, nous ne pouvons pas comparer les résultats des études issus de ces deux méthodes d'évaluation car aucune concordance entre les algorithmes d'imputabilité français et de Naranjo n'a été constatée [14].

Dans notre étude, nous avons retenu que 70% des évènements indésirables médicamenteux étaient inévitables, 22% étaient évitables et 8% potentiellement évitables.

En effet, nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée au CHU de Grenoble dans une unité de néphrologie [4]. Cette étude s'est également basée sur l'échelle standardisée française et a retenu que 53% des évènements iatrogènes étaient inévitables, 31% étaient potentiellement évitables et 16% évitables.

Cependant, de nombreuses études ont confirmé que beaucoup d'accidents iatrogéniques d'origine médicamenteuse survenant chez les personnes âgées sont évitables, et ce jusqu'à 70% selon certaines études [1,15].

Une étude observationnelle effectuée dans un service de réanimation médicale a montré également que 59% des évènements indésirables médicamenteux étaient évitables [16].

Cette grande diversité des chiffres, peut être expliquée par les méthodes utilisées pour évaluer cette évitabilité qui sont très variées et parfois uniquement subjectives.

V. CONCLUSION

L'iatrogénie médicamenteuse s'est révélée être un problème important de santé publique tant par sa fréquence que sa gravité, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées.

Ainsi, des mesures préventives doivent être mises en place afin de minimiser les accidents iatrogènes et assurer la sécurité des patients. Ces mesures doivent concerner tous les professionnels de santé et passent par la sensibilisation quant à l'importance du respect des bonnes pratiques de prescription, des indications validées et de la surveillance à mettre en œuvre pour le suivi des patients. De plus, des campagnes de sensibilisation pour le grand public sur les risques iatrogéniques doivent être menées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Les entreprises du médicament (LEEM). Lutte contre la iatrogénie chez les seniors: le « collectif bon usage du médicament » en action ! Paris : LEEM; 2015.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.
3. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, et al. Validation d'une échelle de mesure: exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. Therapie. 2005;60:39-45.
4. Michel P, Quenon JL, Sarasqueta AM, Scemama O. L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. Etudes et Résultats. 2003;219:1-8.
5. Garros B. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. Actualités et dossiers en Santé Publique. 1998; 25: 9-12.
6. Mahé J. Erreurs médicamenteuses: définition, fréquence et gestion du risque. Lett Pharmacol. 2014;28:21-7.
7. Jouini S, Djebbi O, Souissi S, Bouhajja B. Part de la iatrogénie médicamenteuse dans le recours des personnes âgées aux urgences: Etude épidémiologique observationnelle prospective. Tunis Med. 2013;91:200-4.
8. Hamed R, Meftteh S, Jouini S, Saïdi K, Chtourou D, et al. L'iatrogénie médicamenteuse: motif d'admission aux urgences, épidémiologie et pronostic. Tunis Med. 2017;95:53-9.
9. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. Therapie. 2013;68:69-76.
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Glossaire des vigilances 2011. Paris: Afssaps; 2012.
11. Tebaa A. Methode d'imputabilité de l'OMS. [Consulté le 24/04/2018], disponible à l'URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997;277:307-11.
13. Trinh-Duc A, Trombert-Paviot B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, et al. Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf services d'accueil et d'urgences. Journal d'Economie Médicale. 2006;24:19-27.

14. Eiden C, Peyrière H. Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voriconazole notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance: Begaud versus Naranjo. *Pharmacien Hospitalier*. 2009;44:186-9.
15. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005–2013. *Gerontology*. 2015;61:195-202.
16. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:16-9.

LES DIGITALIQUES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ibtihel Ellouze Chaabouni, Fatma Ben Mbarka
Hôpital Habib Thameur

RÉSUMÉ

Depuis de nombreuses années, les digitaliques, dont seulement la digoxine est commercialisée à ce jour, sont utilisés dans le traitement de la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (MMTE) dont l'association avec d'autres molécules peut avoir des conséquences cliniques graves. L'association de la digoxine avec d'autres médicaments est responsable de plusieurs interactions médicamenteuses qui peuvent être d'ordre pharmacocinétique avec augmentation ou diminution de la digoxinémie, ou bien d'ordre pharmacodynamique dont principalement l'addition des effets indésirables. La connaissance de ces interactions par le pharmacien permet de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse.

ABSTRACT

Digitalis, of which only digoxin is marketed to date, has been used for many years in the treatment of atrial fibrillation and heart failure. It is a narrow therapeutic margin drug (NTMD) whose combination with other drugs can have serious clinical consequences. The combination of digoxin with other drugs is responsible for several drug interactions that may be pharmacokinetic, with an increase or decrease in digoxinemia, or pharmacodynamic, mainly with the addition of adverse effects. The knowledge of these interactions by the pharmacist allows to prevent drug iatrogeny.

INTRODUCTION

En 1785, William Withering, un médecin britannique décrit pour la première fois l'utilisation clinique de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*), cette plante produit des sucres complexes aux propriétés inotropes positives d'où leur nom générique d'hétérosides cardiotoniques. Il a fallu attendre 1965 pour que le danois Jens Christian Skou montre que les digitaliques cardiotoniques bloquent une pompe myocardique, la Na^+/K^+ ATPase (1). La digoxine, seul glycoside cardiotonique encore utilisé en thérapeutique, tient une place importante dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et le traitement d'arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire). C'est un inhibiteur sélectif de la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire, entraînant indirectement une augmentation du calcium intracellulaire dans les myocytes, ce qui explique son effet inotrope positif. L'effet antiarythmique de la digoxine résulte d'une action indirecte via le système nerveux autonome par une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal. Ce mécanisme engendre un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire et de la fréquence cardiaque (2-4).

L'utilisation de la digoxine, qui est un médicament à marge thérapeutique étroite (MMTE) impose une surveillance stricte du traitement. Son association avec d'autres médicaments peut être responsable d'interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique.

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1.1. Médicaments qui augmentent la digoxinémie

1.1.1. Par altération de la fonction rénale

La digoxine est principalement éliminée par voie rénale (environ 90 % sous forme inchangée), sa demi-vie d'élimination est de 36 heures. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de digoxine avec un risque de surdosage grave (4,5).

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes tels que : Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans..., d'autres exposent à une insuffisance rénale organique tels que : les antibiotiques, les antiviraux, les immunosuppresseurs...

L'association de ces médicaments avec la digoxine doit faire l'objet d'une précaution d'emploi et justifie une surveillance de la fonction rénale, de la kaliémie et de la digoxinémie (6).

1.1.2. Par inhibition de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette), elle est présente dans de nombreux organes tels que les reins, le foie, le côlon, l'intestin grêle, le cerveau, les testicules et le placenta. Elle est impliquée dans le processus d'élimination digestive et rénale de la digoxine (7,8).

La capacité de certaines molécules à diminuer l'activité de la glycoprotéine P au niveau de différents tissus pourra donc être à l'origine d'interactions médicamenteuses modifiant l'absorption et l'excrétion des substrats de la glycoprotéine P dont la digoxine (7).

Ainsi, les Inhibiteurs de la glycoprotéine P tels que l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil,

le diltazem, les macrolides, l'atorvastatine, le ritonavir, l'itraconazole, la paroxétine et la sertraline exposent le patient à l'augmentation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption intestinale ou diminution de l'élimination rénale de la digoxine et par la suite à un surdosage (6,7).

Cette interaction est une précaution d'emploi qui nécessite une surveillance clinique, une surveillance de l'électrocardiogramme (E.C.G) et de la digoxinémie avec adaptation posologique (9).

Par le même mécanisme les macrolides (sauf spiramycine) augmentent l'absorption intestinale de la digoxine, Cette association nécessite une précaution d'emploi avec surveillance clinique et de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine ou l'érythromycine et après son arrêt (9).

L'oméprazole induit également une augmentation modérée de la digoxinémie par majoration de son absorption. Par précaution cette association nécessite une surveillance clinique, de l'ECG et de la digoxinémie, particulièrement chez le sujet âgé (9).

1.1. Médicaments qui diminuent la digoxinémie

1.2.1. Par induction de la glycoprotéine P

En présence d'un inducteur de la glycoprotéine P, les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la glycoprotéine P peuvent être diminuées, en raison d'une absorption intestinale réduite ou d'une clairance rénale ou hépatique augmentée. L'association de la digoxine avec ces inducteurs induit une diminution de la digoxinémie et par la suite de son effet thérapeutique.

Les principaux inducteurs de la glycoprotéine P sont la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, ainsi que le ritonavir et le

tipranavir, etc (6).

Le millepertuis, utilisé dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires, possède également un effet inducteur. Son association avec la digoxine entraîne une diminution de la digoxinémie, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves et notamment une décompensation d'une insuffisance cardiaque. Cette association est contre-indiquée. Néanmoins, en cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais il faut plutôt contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis (5).

Par ailleurs, l'association de la digoxine à la Carbamazépine induit une interaction à double sens, puisqu'on aura une augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et une diminution de la digoxinémie. Cette association impose une prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques des 2 médicaments (9).

1.2.2. Par diminution de l'absorption intestinale

De nombreux médicaments d'action locale sur la muqueuse digestive (Charbon, colestyramine, kaolin, sucralfate, topiques gastro-intestinaux) diminuent l'absorption digestive de la digoxine et par la suite la digoxinémie (6). L'association de ces médicaments avec la digoxine fait l'objet d'une précaution d'emploi, il faut conseiller le patient de prendre la digoxine à distance de ces molécules (plus de 2 heures, si possible) (9). La sulfasalazine inhibe l'absorption digestive de la digoxine, se traduisant par une diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50 %, cette association est une précaution d'emploi qui

nécessite une surveillance clinique, un ECG et, éventuellement, une digoxinémie. S'il y a lieu, il faut réaliser une adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt (9,10).

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

2.1. Augmentation de l'effet arythmogène de la digoxine

2.1.1. Avec les médicaments hypercalcémiant

L'association de la digoxine avec un sel de calcium par voie intraveineuse est contre-indiquée. Le mécanisme de cette interaction correspond au fait que l'ion calcique et les digitaliques ont un effet similaire sur le myocarde. Cette association peut générer des troubles du rythme graves, voire mortels. Par contre l'utilisation des sels de calcium par voie orale ne requiert qu'une précaution d'emploi (surveillance clinique, ECG, calcémie)(9-11). L'hypercalcémie augmente la toxicité de la digoxine, parmi les médicaments hypercalcémiant on peut citer : la vitamine D et ses dérivés, les antiacides à base de carbonate de calcium, la vitamine A et les rétinoïdes, les diurétiques thiazidiques et apparentés et les antitumoraux (6).

2.1.2. Avec les médicaments hypokaliémiant

L'hypokaliémie est un facteur de risque au niveau cardiaque, elle a pour principale conséquence des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes) et la majoration des effets toxiques des digitaliques. L'association de médicaments hypokaliémiant avec la digoxine est une précaution d'emploi, il convient de corriger auparavant toute hypokaliémie et de réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique au cours du traitement (6,9,11).

De très nombreux médicaments ont un effet

hypokaliémiant, comme par exemple : les diurétiques de l'anse, les thiazidiques, les laxatifs, les bêta-2 stimulants, l'amphotéricine B, les glucocorticoïdes, la caféine et l'insuline (6).

2.1.3. Avec les médicaments bradycardisants

Lorsque les médicaments bradycardisants sont associés entre eux, il existe un risque de bradycardie, de troubles de l'automatisme ou de la conduction sinoauriculaire et auriculo-ventriculaire. Il peut s'en suivre une défaillance cardiaque. L'association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique étroite du patient. Il convient d'être particulièrement prudent chez le sujet âgé avec contrôle de la digoxinémie et adaptation de la posologie de la digoxine (9,11).

Les principaux médicaments bradycardisants sont : les antiarythmiques (l'amiodarone, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, le flécaïnide, la lidocaïne), les bêtabloquants, les antagonistes calciques non dihydropyridiniques (diltiazem, vérapamil), etc (6,11).

L'association de la digoxine avec les bêtabloquants est à prendre en compte. Celle de l'amiodarone avec la digoxine est une précaution d'emploi, elle est responsable de la dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. De plus, une augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine est observée. Ainsi, il faut imposer une surveillance clinique, de l'ECG et un contrôle de la digoxinémie avec une adaptation posologique (9).

2.2. Addition d'effets indésirables

2.2.1. Addition de risques de troubles de la conduction

La digoxine expose à un risque d'addition d'effets quand elle est associée avec un autre médicament ralentissant la conduction. Les

médicaments qui ralentissent la conduction intracardiaque, allongent l'intervalle PR de l'électrocardiogramme, causent ou aggravent des blocs auriculoventriculaires, ils sont principalement : les antiarythmiques de diverses classes (le disopyramide, le flécaïnide, la propafénone, l'hydroquinidine, l'amiodarone...), les hypotenseurs centraux tels que la moxonidine, la clonidine, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil) (6).

2.2.2. Addition de risques de troubles de la vision des couleurs

La digoxine expose à des troubles de la vision des couleurs qui sont un signe de surdosage. L'association avec les médicaments à l'origine de troubles de la vision des couleurs majore ce risque, parmi ces médicaments on note : les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, surtout lesildénafil, plus rarement le tadalafil et le vardénafil (effet dose-dépendant, lié à l'inhibition de la phosphodiesterase), les anti-infectieux tels que le métronidazole, la didanosine, l'éthambutol, etc (6).

Conclusion

La digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite dont la prévention du surdosage repose sur la surveillance de la fonction rénale et sur la diminution de sa posologie en cas de situation à risque notamment un patient âgé ou en mauvais état général (déshydratation, infection, etc.), une insuffisance rénale, une hypothyroïdie ou des associations médicamenteuses à risque d'interactions.

L'association de la digoxine avec d'autres médicaments peut être à l'origine d'interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces interactions peuvent être une source d'inefficacité thérapeutique ou

de toxicité accrue risquant parfois de menacer le pronostic vital des patients.

La prévention du risque iatrogène médicamenteux est actuellement un point clé dans l'optimisation de la thérapie avec, en ligne de mire, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

RÉFÉRENCES

1. Laurent Monassier. Le point de vue du pharmacologue et le point de vue du gériatre : la digoxine. La gazette du jeune gériatre. 2019;20:18-20.
2. Desmond C, Bernadet P, Dondia D, Courtois A, Delarche N, Labadie M. Surdosage en digoxine : lorsqu'une inefficacité du traitement antidotique remet en cause le diagnostic. J Eur Urgences Réanimation. Mars 2017;29(1):80-4.
3. Camelena F, Descout J, Corlouer C, Édouard B. Analyse du respect de la contre-indication digoxine-calcium i.v. Pharm Hosp Clin. Déc 2012;47(4):276.
4. Théone S, Sebastian Carballo, David Carballo, Christophe Marti. Utilisation de la digoxine dans la fibrillation auriculaire. Rev Med Suisse. 2016;12:1758-60.
5. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 09 Mai 2022]. [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0331440.htm>
6. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Rev Prescrire. 2022;
7. D. Balayssac, N. Authier, F. Coudoré. Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine. La Lettre du Pharmacologue. 2004;18(3).
8. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. Rev Médecine

Interne. févr 2010;31(2):170-9.

9. Thesaurus des interactions médicamenteuses. ANSM. 2020;
10. Banque de donnée sur les médicaments Thériaque [consulté le 10/05/2022] [Internet]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_resultat_interaction.php?niveau=3&id=SP_30204!SP_6425
11. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacodynamiques. Actual Pharm. mars 2016;55(554):17-21.

PEGANUM HARMALA

Kamel Boukef



Famille : Zygophyllaceae

Noms arabes (3) : حرملة, سذاب بري, حرملة عربي, حرف بابلي

, اسفند خردل أبيض , حمم , خمخم , حرملة , غلقة الذئب

Nom français : Harmel

Botanique

Cette plante herbacée, vivace, à feuilles stipulées, alternes, profondément divisées, dégage une odeur désagréable par froissement. Les fleurs sont solitaires, blanches veinées de vert. Le fruit est une capsule, globuleuse à 3 loges, déprimée au sommet, loculicide et à graines anguleuses

Composition chimique ((34) (30) (79) (39) (18 78) (35))

Plante

- Acide -9,14dihydroxyoctadecanoïque
- Calcium, Cuivre, Phosphore
- **Alcaloïdes** : acide harmique, deoxypeganine, désoxyvasicinone, dipégène, ester méthylique de l'acide harmique, harmalol, harmol, harmalacidine, harmalacine, harmalanine, harmalidine, harmaline, harmane, harmine, -8hydroxy-harmine, harmaline hydroxylée, tétrahydroharmine et son isomère, tétrahydroharmane, tétrahydroharmol, tétrahydronorharmane, acétylnorharmine, peganine A, B, isopéganine, peganol,

peganones, pégaharmine A, B, C, D, E, F,G,H,I,J,K, péganum A, B, péganumine A, B, Peganumal A, B, ruine, dihydroruine,vascinones, vasicinone hexoside, isoharmine, norharmane, norharmine, pegaharines A-G

- acides aminés : phénylalanine, valine, proline, thréonine, histidine, acide glutamique
- carbohydrates.
- flavonoïdes, coumarines, bases volatiles, tanins,
- stérols/triterpènes
- pigment : le tégument externe de la graine renferme un pigment rouge connu sous le nom de «Turkey red»
- composé fluorescent (80).

Graines

Alcaloïdes : Dipegene, Deoxyvasicinone, Harmaline, Harmalol, Harmane, Harmine, Isopeganine, Vasicinone

Feuille

- Composés polyphénoliques : parmi lesquels les acides p-coumarique, rosmarinique, chlorogénique, ferulique, des flavonoïdes : quercitrine, rutoside, quercétine et trifoline (30).
- Triterpénoides: 3 type lupine, 3 type

oleanane, 10 type pentacyclique (28).

Huile

- **Acides gras** : myristique, palmitique, palmitoleique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique, arachidique, arachidonique.
- **Alcaloïdes** : harmol, harmalol, harmine, harmaline (39).

Huile essentielle

La composition chimique des huiles essentielles des graines de *P. harmala* de cinq régions différentes d'Afrique du Nord (Algérie, Égypte, Libye, Maroc et Tunisie) a été étudiée. Au total, 105 composés ont été identifiés, les principaux composants étant des mono terpènes oxygénés et des sesquiterpènes oxygénés. L'eugénol est le principal composant de toutes les huiles (32)

Pharmacologie

Les activités antioxydante et cytotoxique contre les cellules cancéreuses de l'ovaire (SKOV3-), l'adénocarcinome du sein (MCF-7) et les fibroblastes cutanés humains ont été évaluées pour la fraction riche en alcaloïdes de *P. harmala* encapsulée et non encapsulée. La fraction encapsulée s'est avérée nettement plus active (15).

Dans une revue de la littérature et selon les renseignements recueillis, *P. harmala* exerce une activité anticancéreuse importante. L'harmine, a montré des propriétés anticancéreuses notables en ciblant l'apoptose, l'autophagie, la prolifération cellulaire anormale, l'angiogenèse, la métastase et la cytotoxicité. (8)

L'activité antioxydante a été attribuée aux composés polyphénoliques (30). Par ailleurs, les extraits préparés à partir des feuilles ont montré une activité cytotoxique vis à vis des

cellules cancéreuses Jurkat, MCF7-, HeLa, et HT30) 29-).

Une cytotoxicité élevée contre les cellules cancéreuses du poumon humain A549 du a un triterpénoïde, a été démontrée (16).

La plupart des triterpénoïdes ont montré de puissante activité cytotoxique contre les cellules tumorales (HeLa, HepG2 et SGC-28) (7901).

L'extraît éthanolique a exercé une activité, contre les cellules cancéreuses du sein humain MCF7 et contre les radicaux libres (55).

Les activités antiprolifératives de 12 nouveaux alcaloïdes et des 12 alcaloïdes connus des graines de *P. harmala* ont été évalués par rapport aux lignées de cellules cancéreuses HL60-, PC3- et SGC790-, certains composés présentaient une cytotoxicité modérée, d'autres une activité faible à nulle (34)

Dix-sept alcaloïdes et dérivés quinoxaliques ont été isolés à partir des extraits d'éthanol des graines de *Peganum harmala* L. Les activités cytotoxiques de tous les composés isolés ont été évaluées. 11 ont montré une cytotoxicité modérée contre une lignée cellulaire du cancer de la prostate PC63) 3-) Plusieurs alcaloïdes ont été testés quant à leur activité antiproliférative contre les cellules cancéreuses gastriques humaines MCG803- avec la méthode MTT. Seules 2 composés, présentaient une activité inhibitrice modérée (17)

Les résultats d'une autre étude, ont démontré des activités anticancéreuses positives significatives contre les cellules cancéreuses de la prostate, les cellules cancéreuses du sein MCF7, les cellules de leucémie myéloïde humaine HL60- et les cellules tumorales colorectales

humaines HCT116-. Le métabolite bioactif isolé PH-HM16- possède un potentiel anti tumoral significatif, ce qui pourrait être la première étape pour développer un agent anticancéreux efficace (31).

Les extraits de la plante ont confirmé leur potentiel antioxydant et anti-inflammatoire (42)

Les alcaloïdes isolés des graines ont été testés pour des activités antiprolifératives et antibactériennes (35).

Parmi les alcaloïdes, l'harmine était la plus efficace contre *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* (27).

Dans tous les cas, l'activité antimicrobienne de l'huile de *P. harmala* contre les bactéries *B. cereus*, *S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa* prouvent, la présence, d'un large éventail de composés ayant une activité antibiotique (32).

D'après une autre étude *P. harmala* pourrait être une source de composés antibactériens pour le traitement des infections causées par des bactéries pathogènes multi résistantes (19).

Les résultats d'une étude ont montré que les alcaloïdes étaient particulièrement efficaces sur *Candida albicans* et les bactéries Gram positif (*Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus*), tandis que les bactéries Gram négatif, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, étaient moins sensibles (46).

Les extraits de graines contenant des alcaloïdes dérivés de la quinazoline et la β -carboline ont fortement inhibé la monoamine oxydase humaine. Les alcaloïdes quinazolinique sont connus pour exercer des actions bronchodilatatrices et abortives, et pourraient contribuer à de tels

effets signalés chez *P. harmala* (70).

L'extrait aqueux de *Peganum harmala* pourrait prévenir les symptômes et réduire les marqueurs de stress oxydatif chez les rats atteints de la maladie de Parkinson induite par la -6hydroxydopamine (45).

Peganum harmala a permis d'atténuer le modèle de pathologie de type Alzheimer induit par A β 161) 3).

Les graines de *Peganum harmala*, sont traditionnellement utilisées en médecine ouïghour en Chine pour traiter les troubles de l'hémiplégie et de l'amnésie. Des études antérieures ont prouvé que les alcaloïdes dominants dans *P. harmala* montrent des activités inhibitrices significatives de la cholinestérase.

Par ailleurs, des traces de composés isolés des graines de *P. harmala* ont montré une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase (76).

L'activité antivirale in vitro de l'extrait de graines de *P. harmala* contre le virus de la grippe est très probablement associée à l'inhibition de la transcription virale de l'ARN (51).

Des données suggèrent que l'harmine pourrait être associée à l'acyclovir pour améliorer le traitement de l'herpès génital essentiellement chez les patients immunodéprimés (62).

L'extrait de graines de *P. harmala* peut inhiber la réplication du virus de la grippe A in vitro et in vivo (52).

Une nouvelle protéine antifongique ayant une activité anti-VIH1- RT a été obtenue à partir de graines de *P. harmala* (75).

L'extrait éthanolique a exercé les activités les plus élevées contre une souche résistante à la chloroquine de *Plasmodium falciparum*

(55).

L'harmine et l'harmaline ont montré une activité in vitro modérée contre *Plasmodium falciparum* (2).

L'extrait de graines de *P. harmala* a montré une importante activité leishmanicide aussi bien in vitro qu'in vivo. La majeure partie de l'activité biologique de l'extrait pourrait être attribuée à sa teneur en bêta-carboline. Cependant la peganine, a également été signalée comme ayant cette activité (59).

Une expérience in vitro a montré que, les extraits de *P. harmala* entraînaient une diminution dépendante de la concentration du nombre de parasites *Leishmania tropica* (promastigotes) (43).

Les résultats d'une autre étude indiquent que *P. harmala* est efficace contre les promastigotes et les amastigotes de *Leishmania major* et pourraient être considérés comme des traitements alternatifs pour la leishmaniose (57).

L'extrait de graines de *P. harmala* possède une activité ovicide élevée contre les œufs de *F. hepatica* (50).

Le γ -tocophérol, l'acide linoléique, composants principaux de l'huile de graines *Peganum harmala* L. ont été évalués in vivo quant à leur potentiel anti-inflammatoire et analgésique, et leur capacité antioxydante in vitro. Les résultats démontrent que la crème à base d'huile de graines de *P. harmala* a une activité anti-inflammatoire intéressante avec un léger effet analgésique périphérique en raison principalement de sa richesse en acide linoléique, γ -tocophérol, et une capacité antioxydante importante en raison des polyphénols. (44).

Les activités suivantes ont été démontrées ; antimicrobienne, anti tumorale, et

insecticide. Les alcaloïdes de la plante ont fait l'objet d'études approfondies certains effets ont été démontrés sur le modèle animal : hypothermique et vasorelaxant. Il a été démontré que l'harmaline, l'harmine et l'harmalol diminuent la pression artérielle systémique. Alors que les alcaloïdes α -carboline possèdent une activité antiplaquettaire. Par ailleurs les alcaloïdes, ont montré une activité analgésique, antinociceptive, antibactérienne ainsi qu'une activité antifongique (32).

La vasicinone, alcaloïde quinazolinique, a montré une activité vaso-relaxante contre la contraction induite par la phényléphrine sur l'aorte isolée du rat (2)

Les parties aériennes de *P. harmala* possèdent des activités antitussive, expectorante et bronchodilatatrice importantes. Ils pourraient être utilisés pour traiter les maladies respiratoires (73). Le support de ces activités étant les alcaloïdes quinazoliniques (74)

L'administration de l'extrait de *P. harmala* à des rats diabétiques, a entraîné une diminution remarquable des taux de glucose, du profil lipidique, de l'ALAT, L'ASAT, des GGT, de la bilirubine et de l'HbA1c et une augmentation de la capacité totale antioxydante par rapport au groupe diabétique. Les résultats suggèrent l'utilité de l'extrait hydro alcoolique de graines de *Peganum harmala* dans le traitement du diabète (26).

Une autre étude a montré que les extraits de la plante avaient des effets importants : antidiabétique, hypolipidémiant (25)

L'harmine a de nombreuses activités pharmacologiques, notamment : anti-inflammatoire, neuroprotectrice,

antidiabétique et anti tumorale. De plus, l'harmine présente les effets suivants : insecticide, antiviral et antibactérien. Les dérivés de l'harmine présentent des effets pharmacologiques similaires à ceux de l'harmine, mais avec une meilleure activité anti tumorale et une faible neurotoxicité (41).

Des auteurs ont montré que l'extrait de graines de *Peganum harmala* possède un effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par l'éthanol (21).

Par ailleurs, les extraits de la plante, permettaient la réparation des dommages hépatiques et rénaux (25).

L'effet hépato protecteur présumé a été vérifié chez le rat par la détermination des activités de l'ASAT et de l'ALAT et du taux de bilirubine dans le sang. Les données montrent que les extraits éthanolique et chloroformique de *Peganum harmala* protégeaient l'animal contre les effets cancérogènes induits par la thio-urée. En outre, l'hépatotoxicité observée après le traitement à la thio-urée a été fortement réduite (37).

P. harmala serait un diurétique efficace, mais des études de toxicité devraient être menées avant son utilisation (22).

Les activités suivantes : antioxydant, anti-inflammatoire et antiarthritique pourraient être principalement attribuées aux alcaloïdes, aux flavonoïdes et aux phénols (49).

L'activité antiulcéreuse de la peganine a été observée chez le rat dans différents modèles d'ulcères et ce comparativement à des médicaments de référence (72)

Toxicologie

Toute la plante est toxique mais le taux d'alcaloïdes, est beaucoup plus élevé dans la graine (3 à 4 %) que dans la racine, la tige (0,36 %) et la feuille (0,52 %). La teneur en alcaloïdes s'élève brusquement en été, durant la phase de mûrissement du fruit, au moment de la récolte de la graine.

Intoxication aiguë

Dix à trente minutes après l'ingestion d'une cuiller à café de graines (2,5 g, soit 800 graines environ) apparaissent les premiers signes cliniques :- euphorie ou ébriété, céphalées en casque, fourmillements des extrémités, troubles neurosensoriels de type hypoacousie et amaurose, hallucinations visuelles (vision de flammes), puis des douleurs abdominales accompagnées de vomissements. Quatre heures après l'ingestion le patient, présente : obnubilation

Réflexes ostéotendineux vifs et symétriques, sept heures après l'absorption on note : une asthénie marquée, des douleurs abdominales diffuses, la persistance de céphalées.

En cas d'inhalation : cinq minutes après l'inhalation apparaissent, ébriété et hallucinations visuelles (80).

Toujours en ce qui concerne la toxicité ; les résultats ont révélé que les parties aériennes à des doses de 15 et 45 mg/kg/jour chez le rat pouvaient être sans danger. Une réaction excitotoxique telle que le tremblement se produit initialement à la dose de 150 mg/kg/jour, mais la toxicité était tolérée et réversible. De plus, l'harmaline et l'harmine sont rapidement absorbés dans le sang et métabolisés en harmalol et en harmol, sans aucune accumulation dans les tissus (77).

Dans une autre étude les auteurs notent ; la particularité du cas rapporté à savoir l'intoxication d'une femme enceinte, avec persistance des séquelles neurologiques inhabituelles deux mois après l'intoxication, y compris l'ataxie cérébelleuse et la poly neuropathie périphérique sévère (47).

Bellakhdar (11) signale qu'au Maroc, les intoxications au Harmel ne sont pas rares chez l'homme, surtout chez les enfants, la plupart du temps à la suite de l'absorption de mixtures thérapeutiques traditionnelles surdosées il rapporte le cas des décès d'enfants admis dans les hôpitaux en état d'anurie et d'urémie grave après absorption de graines de Harmel.

Usages traditionnels

Tunisie (12)

Nom vernaculaire : Harmel حرملة

Le Harmel trouve son utilisation dans plusieurs affections, mais la médecine traditionnelle le recommande principalement dans le traitement du rhumatisme. A cet effet, on préconise en usage externe l'emploi de la plante entière fraîche en bain de pieds pour les douleurs articulaires des membres inférieurs ainsi que le massage avec des préparations faites à partir de la poudre de graines ou de racines bouillies dans l'huile, ou encore l'utilisation en friction du décocté de racines. Per os et pour la même indication on conseille d'administrer une cuillerée à café de la poudre de graines mélangée à du miel tout en évitant d'en prendre plus car elle aurait des effets secondaires hallucinogènes. Cette même préparation est recommandée dans les cas d'anurie ou de dysurie.

Les graines sont également recommandées

à la dose de 10 à 30 graines, 2 fois par jour dans le traitement du diabète et de l'hypertension.

La plante desséchée et pulvérisée s'utilise contre la conjonctivite purulente, la blépharite et aussi dans le traitement de l'eczéma.

Enfin, le décocté de feuilles est également signalé pour ses propriétés antipyrétiques et serait efficace pour traiter le rhume et la carie dentaire.

Dans le sud tunisien le Harmel est antidiabétique, antirhumatismal hypotenseur, hallucinogène. On utilise le décocté ou la poudre (58).

Le Floc'h (40) rapporte les usages suivants : les graines pilées avec de l'huile, sont utilisées contre les coliques, les maux de tête et les douleurs rhumatismales. Les graines peuvent être avalées directement avec de l'eau.

Les feuilles servent à faire une infusion que l'on prend comme dépuratif. Macérées dans de l'anisette sont utiles contre les mauvaises digestions.

En usage externe on utilise le Harmel en fumigations (feuilles ou graines) qui est la forme la plus utilisée. On soigne les rhumatismes, mais également le tétanos des nouveaux nés, dans ce cas il s'agit d'un mélange avec de l'encens et de l'alun. Les femmes utilisent, en sinapisme sur la plante des pieds, des feuilles sèches pour faire descendre le sang et plus spécialement dans les tentatives d'avortement.

Le mélange du Harmel avec des dattes, sous forme d'une pâte, est après avoir passé 7 fois au-dessus de la fumée de l'encens, absorbé par les femmes qui craignent la stérilité.

En lotion avec le « rassoul » le Harmel est employé pour faire repousser les cheveux.

La poudre fine, délayée, dans un jaune d'œuf, donne une pâte qui est appliquée, sur la base de la joue, sur le cou et derrière l'oreille pour guérir les oreillons.

C'est aussi un antiseptique, utilisé, par exemple après la circoncision et en général pour cicatriser rapidement toutes sortes de plaies.

Le Harmel fleuri est suspendu dans les demeures pour éloigner les scorpions et les maléfices ; porté en soi en permanence, un brin.

Algérie

Nom vernaculaire : Harmel, (الحرمل) El harmel
Les graines en décoction sont utilisées contre les maux d'estomac et les douleurs articulaires (23).

Les parties aériennes, les graines en infusion ou en décoction, ainsi que la poudre sont préconisées comme antidiabétique, et comme antihypertenseur (7).

Les coliques intestinales, l'anémie, l'asthénie, l'hypoglycémie, la cicatrisation des plaies, les soins des cheveux, le rhumatisme, la conjonctivite, l'insomnie et les maladies nerveuses sont soignés par les graines (4).
L'Harmel est largement employée en médecine traditionnelle comme un analgésique et en pommade pour le traitement des fièvres et en friction pour soigner les rhumatismes. Les fumigations de la plante sèche, servent à dissiper les troubles provoqués par le mauvais œil et traite les convulsions chez les enfants. La poudre des graines bouillie avec l'huile d'olive est utilisée pour améliorer la qualité des cheveux (80)
<http>

En Kabylie (48), le décocte des tiges fleuries est utilisé en bain de bouche, pour les soins

dentaires et des gencives et pour prévenir les caries chez les enfants. Il est recommandé de faire attention pour ne pas avaler car toxique.

Utilisé également pour les délires.

Les fumigations sont hallucinogènes. Un cataplasme à base de poudre de graines et de henné, déposé sous la plante des pieds serait antiépileptique. En usage externe c'est un antirhumatismal.

Brette (13bis) rapporte l'usage des jeunes rameaux utilisés à l'état frais comme révulsif (frictions thoraciques répétées) dans les bronchopneumopathies aiguës infectieuses des enfants et des adultes. Il signale également l'utilisation du décocté des parties aériennes comme antiseptique de la cavité buccale et désinfectant pharyngé dans les cas d'angines, pharyngites banales. En fumigation la plante, soigne les bronchopneumopathies.

Libye (48)

Nom vernaculaire :

En usage externe : les feuilles écrasées et mélangées avec du vinaigre soignent l'eczéma. Pour soigner les rhumatismes on emploie la poudre de feuilles, mélangée avec de l'huile d'olive.

En usage interne

Le décocté des feuilles en quantité très faible est un vermifuge.

Le décocte des graines soignent l'inflammation des voies urinaires et celles du rein. La fumigation des feuilles soigne les difficultés respiratoires, la migraine et l'hémicrânie. C'est une plante toxique

Le Floc'h (40) rapporte qu'en Tripolitaine, la plante brûlée, en psalmodiant des versets du coran serait un bon remède, contre les

maladies mentales et nerveuses. L'espèce sert à chasser les démons en Cyrénaïque. Le harmel joue aussi un grand rôle en prophylaxies magique pour chasser le mauvais œil et dans toutes les purifications.

Maroc (11)

Noms vernaculaires : l-harmel

C'est une plante dont l'usage a été recommandé par le prophète. Aussi est-elle employée dans le monde musulman à des fins rituelles, magiques, prophylactiques ou thérapeutiques. Au Maroc, c'est une véritable panacée. Partout, les fumigations du Harmel, au soufre, à l'alun et au « fasûh » sont réputées dissiper les mauvais sorts et le mal d'amour et protéger de toutes les actions nuisibles fomentées par les individus mal intentionnés. On a recours aux fumigations pour calmer les enfants criards et insomniaques, les neurasthéniques et les déprimés. Les graines de Harmel et l'alun sont protégées en amulette contre le mauvais œil et les mauvais génies. A Marrakech, Rabat, Salé, Casablanca et Tissint, contre l'ictère, les refroidissements, les hémorroïdes, les douleurs intestinales, les maladies cardiaques, la stérilité féminine et les maladies de l'utérus, on prend une cuillerée à café le matin à jeun d'un oleat qu'on obtient en broyant quelques graines de Harmel dans de l'huile d'olive. 2 graines de Harmel placées sous la langue au cours d'un voyage suppriment le mal de transport (Tissint, Tata). Le mélange de quelques graines d'Harmel et d'armoïse blanche en poudre ou en infusion est un anthelminthique éprouvé (Marrakech, Agadir). Les graines de Harmel sont couramment utilisées pour soigner les toxicoses du nourrisson et les

diarrhées infantiles. Les graines de Harmel quand elles sont prises en usage interne, sont en règle générale détoxiquées par un grillage préalable. Dans les régions sahariennes, en usage externe, la poudre de graines est saupoudrée comme cicatrisant lors des circoncisions. A Marrakech, les graines de Harmel, pulvérisées et associées à du gingembre, du miel et un peu d'eau, sont employées en friction dans les douleurs articulaires, les rhumatismes et la sciatique ; ou en cataplasme comme analgésique et antimigraineux.

Partout au Maroc, la poudre de graines macérée dans de l'huile d'olive, en association avec des clous de girofle (et avec parfois de la bile de bœuf), donne une sorte de brillantine qui est appliquée en masque capillaire pour rendre les cheveux plus drus, plus épais et plus vigoureux. Cette huile est utilisée comme cicatrisant pour les petites plaies et blessures.

Dans le Haouz, le macérât de racines de Harmel dans du vinaigre est utilisé en gargarismes dans les gingivites.

Les rameaux frais et le suc qu'on en retire par expression sont utilisés en frictions comme révulsif dans les rhumatismes et les douleurs articulaires (Tafilalet, Haouz, Souss).

A Casablanca et Marrakech on utilise la décoction des graines (une poignée dans un litre d'eau) comme abortif.

Bellakdar rapporte d'après Matthieu et Maneville, une préparation à base de graines et de citron contre l'impuissance. Une autre formule d'après Karimine serait utile contre les lithiases, l'herpès et les blépharites.

Afrique du nord (80) (71) (13)

Le Harmel est très utilisé en médecine traditionnelle algérienne et maghrébine pour traiter différents troubles :

- gynécologiques : emménagogue, abortif, stérilité féminine
- généraux : hypnotique, antipyrétique, antalgique, antitussif
- digestifs : coliques, troubles digestifs
- cutanés : antiseptique et cicatrisant, dermatoses (eczémas) et brûlures, conjonctivites purulentes et blépharites, alopecie
- infectieux : tétanos néonatal ; anthelminthique, (ascaris, ténia) ; antipaludique ; oreillons
- autres : sudorifique et dépuratif, hémorroïdes, diabète, hypertension artérielle, empoisonnement, venins de serpent.

Le Harmel est utilisé soit en usage externe, soit «per os». Quelques formes en usage au Maghreb sont rapportées ci-dessous :

- usage externe : Plante fraîche soit hachée et employée en cataplasmes, soit après extraction du suc pour la composition d'un liniment à base de graisse de mouton. Plante sèche ou graines sous forme de fumigations. Huile de graines obtenue par décoction de graines dans l'huile d'olive. Poudre de graines et décoction de racines. Plante sèche, pulvérisée et tamisée
- usage interne : Graines : posologie en médecine traditionnelle nord-africaine : une cuillerée à café, soit environ 2,5 g, avalées telles quelles avec un verre d'eau ou mélangées au miel ou pilées avec de l'huile d'olive. Plante fraîche hachée

et bouillie dans l'huile. Feuilles sèches en décoction.

Le suc de la plante fraîche mélangé à de la graisse de mouton, s'emploie en frictions contre les douleurs articulaires. La plante desséchée, pulvérisée et tamisée, s'utilise contre la conjonctivite purulente et la blépharite. La plante, hachée et bouillie dans l'huile, est administrée à la dose d'une grande cuillerée, à jeun, pendant 7 jours, contre les hémorroïdes et les vices du sang. On conseille aussi des fumigations de la plante entière, contre les affections des organes génitaux de la femme. Le prophète aurait dit du Harmel : » chaque feuille, chaque fleur, en est gardée par un ange, en attendant qu'un homme y vienne chercher sa guérison »

Arabie saoudite

Nom vernaculaire : Harmal

Les graines sont utilisées comme aphrodisiaque (29).

La plante entière est préconisée en fumigations pour traiter diverses maladies, les odontalgies, le rhumatisme, les maladies dermatologiques et pour éliminer les vers intestinaux (67).

Bahreïn

Nom vernaculaire : Harmal

Les feuilles sont indiquées comme: anthelminthique, galactogène et suppriment les odontalgies (69)

Les graines en poudre et en décoction ont des propriétés anthelminthique, narcotique et soignent l'aménorrhée (33).

Egypte (38) (9)

Nom vernaculaires Harmal Sadhab barri Ghalgat edh dhi'b

Les feuilles et les fleurs sont utilisées pour les rhumatismes et les problèmes d'estomac. Les graines sont utilisées comme anthelminthique et comme narcotique. Les feuilles sont frottées sur les articulations pour les douleurs rhumatismales. Un thé préparé à partir de feuilles est utilisé comme anthelminthique. Un thé préparé à partir de fleurs est pris pour l'estomac. Les graines moulues mélangées avec du séné et du miel sont utilisées pour les maux d'estomac, ou mélangées avec du poivre noir et appliquées sur les articulations douloureuses. Les graines pulvérisées et en décoction aqueuse, prise par voie orale comme vermifuge, narcotique et pour éliminer les calculs rénaux. Une décoction des graines est donnée pour la laryngite. Elle est également préconisée comme galactogène et elle est également utilisée comme abortif. La fumigation à partir des graines et des feuilles est considérée comme antiseptique pour les blessures

Iraq

Nom vernaculaire Hermel, حرمل, رشكة, أوزليك

Les fumigations éloignent les organismes nuisibles. Les graines sont aphrodisiaques, sudorifiques, stimulant, emménagogue, anthelminthique, galactagogue et contre les maladies périodiques. (5)

Les douleurs ligamentaires, sont soignées par la poudre des graines à raison d'une ½ cuillère à café, à prendre après les repas. La plante est réputée venir à bout des malédictions et des mauvais sorts et ce par fumigation des graines.

Les douleurs articulaires, dorsales sont

soignées par le décocté des graines (10gr), à raison d'une tasse/jour pendant une semaine (20).

Jordanie

Nom vernaculaire : harmal

Les parties aériennes, en décoction, sont diurétiques, et soignent les cardiopathies. Préconisées pour éliminer les calculs rénaux et urinaires (1)

Les graines, soignent, l'hypertension, le rhume, les maux de dos, l'ulcère, l'impuissance, la nervosité, l'arthrite et purifient le sang (10).

La décoction des graines est antidiabétique (24)

Feuilles et graines en décoction, ou en fumigations pour les maladies de la peau, les blessures et l'élimination des poux. La plante est brûlée auprès des bovins en les obligeant à l'inhaler et ce pour augmenter leurs activités sexuelles principalement pour les mâles (49)

Liban

Nom vernaculaire : حرمل

Les graines sont utilisées dans les céphalées, la sciatique, les douleurs articulaires, l'ictère et les maux de dos. On utilise la décoction standard prise par voie orale 150 ml 2 fois / jour (66). La plante est emménagogue (14).

Palestine

Nom vernaculaire: الحرمل, حرمل, حرمليان

Pour traiter l'infertilité chez les femmes, faire bouillir 10 g de fruits dans 500 ml d'eau et utiliser intensivement comme douche vaginale.

Le macérât des graines dans l'huile d'olive (50gr macérés pendant 2 semaines), soigne les maladies de la peau, les plaies et élimine

les poux ; et ce en application locale sur les zones touchées, 2/1 fois par jour selon les besoins. Les Les graines trempées dans le vinaigre et diluées dans l'eau et prises par voie orale sont indiquées pour le système nerveux, la toux et l'obésité (56)

La gaine est utilisée pour les maladies dermatologiques, les blessures et pour éliminer les poux. On utilise le macérât dans l'huile d'olive en usage externe.

Les graines trempées dans du vinaigre et dilué dans de l'eau soigne le système nerveux ; la toux et l'obésité (53).

Emirats arabes unis

Une seule indication, les maux de tête (65)

Syrie

Nom vernaculaire : (الحرمل)

L'extrait des graines est un stimulant oral, c'est un galactagogue, un analgésique, un antiulcéreux et un digestif (6).

Yemen

Les indications suivantes sont rapportées : le paludisme, les vers, les rhumes courants, les rhumatismes et comme hémostatiques (60). Les feuilles sont préconisées en cas de fièvre (65).

En usage externe utilisé pour soigner les rhumatismes. La plante est utilisé comme antibactérien, vermifuge, aphrodisiaque, galactagogue et comme emménagogue. C'est une plante toxique (36).

Usages traditionnels dans les écrits anciens

Kachf arroumouz (82)

Antirhumatismal en friction avec du miel. Augmente l'acuité visuelle. La poudre cuite

dans de l'huile et prise le matin pendant 7 jours soigne les hémorroïdes, les douleurs articulaires, les douleurs du dos. C'est également un carminatif.

Ihyaa attadhkira (83)

Noms vernaculaire : سذاب بري سماء ابن سينا حرملان غلقة الديب

Contient une huile essentielle contre les convulsions, c'est un emménagogue. La plante est toxique.

Al mootamed (81)

Ibn Albaytar : augmente l'acuité visuelle, utile en cas de coliques, sciaticque et le mal de hanches. C'est un carminatif, emménagogue, diurétique, aphrodisiaque et un mucolytique. Utile en cas de refroidissement.

Ibn Jazla : c'est un émollient, soigne les douleurs articulaires, en usage externe. Augmente l'acuité visuelle. La plante est diurétique, emménagogue. Entraîne un état d'ivresse.

Attaflissi : soigne l'hémiplégie, les spasmes, les maladies rénales et de la vessie. La plante est mucolytique.

Hadikat al azhar (85)

La plante est émolliente, utile pour la sciaticque et les douleurs des articulations en usage externe. C'est un emménagogue et un diurétique en usage externe et interne. Indiquée en cas de colique. Renforce l'acuité visuelle. C'est un vomitif puissant utile en cas de colique aussi bien par voir interne qu'externe.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Abeer Abdelhalim, Talal Aburjai, Jane Hanrahan, and Heba Abdel-Halim
Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Jordan, the Tafila Region
Pharmacogn. Mag. 2017 Jan; 13(Suppl. 1): S95–S101.
- 2) Adil Astulla, Kazumasa Zaima, Yosuke Matsuno, Yusuke Hirasawa, Wiwied Ekasari, Aty Widyawaruyanti, Noor Cholies Zaini, Hiroshi Morita
Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities
J Nat Med. 2008 Oct; 2-470:(4)62.
- 3) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes - Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition, 1981 Beirut Lebanon
- 4) A Kefifa, A Saidi, K Hachem, O Mehalhal
An ethnobotanical survey and quantitative study of indigenous medicinal plants used in the Algerian semi-arid region
Phytothérapie DOI 10.3166/phyto0077-2018-Lavoisier 2018 p 16-1.
- 5) Ali Al Rawi, HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research. National Herbarium second edition Baghdad 1988.
- 6) Amal Alachkara, Ahmad Jaddouhb , Muhammad Salem Elsheikhc , Anna Rita Biliad and Franco Francesco Vincierid
Traditional Medicine in Syria: Folk Medicine in Aleppo Governorate
Natural Product Communications 2011 Vol. 6 No. 84 – 79 1.
- 7) Amel Boudjelal , Cherifa Henchiri , Madani Sari, Djamel Sarri , Noui Hendel, Abderrahim Benkhaled, Giuseppe Ruberto.
Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey
Journal of Ethnopharmacology Volume 148, Issue 9 ,2 July 2013, Pages 402-395.
- 8) Atefeh Jalali, Farid Dabaghian, Mohammad M Zarshenas
Alkaloids of *Peganum harmala*: Anticancer Biomarkers with Promising Outcomes
Curr Pharm Des. 196-185:(2)27 ;2021.
- 9) Auteur inconnu
Chapter Three Wild Plants Used in Folk Medicine.
- 10) Barakat E. Abu-Irmaileh , Fatma U. Afifi
Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs
Journal of Ethnopharmacology (2003) 89 197–193.
- 11) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 12) Boukef MK
Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne
Agence de coopération technique française 1986 Paris
- 13) Bouquet J

Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord

Vigot frères 1921

13 bis) Brette, Jean-Philippe

Phytothérapie traditionnelle kabyle : de l'utilisation des plantes médicinales en grande Kabylie algérienne et de l'actualité des traditions : bilan de 15 mois d'observations et d'études sur le terrain

Thèse de Doctorat en médecine 1985 : Université PARIS 5

14) Charles I Abou-chaar

Medicinal plants of Lebanon

Archaeology & history in Lebanon issue nineteen: Spring 2004, p 85 – 70.

15) Chérif Ashraf Fahmy, Marwa Y. Issa, Basma M. Saleh, Meselhy Ragab Meselhy, et Hassan Mohamed El-Saïd Azzazy

Nanocapsules supramoléculaires auto-assemblées d'alcaloïdes de *Peganum harmala* avec des activités antioxydantes et cytotoxiques améliorées

ACS Omega 11963–11954 ,18 ,6 ,2021

16) Chun-Hua Wang, Hong Zeng, Yi-Hai Wang, Chuan Li, Jun Cheng, Zhi-Jun Ye, Xiang-Jiu He

Antitumor quinazoline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*

J Asian Nat Prod Res. 2015 May; -595:(5)17 600.

17) Chunhua Wang 1, Zhenxue Zhang 2, Yihai Wang 1, Xiangjiu He 1

Cytotoxic Constituents and Mechanism from *Peganum harmala*

Chem Biodivers. 2016 Jul; 8-961:(7)13.

18) Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases U.S. <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show>

19) Esmaeil Darabpour , Aniseh Poshtkouhian Bavi , Hossein Motamedi , Seyyed Mansour Seyyed Nejad

Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria

EXCLI J. 2011 Nov 263-10:252 ; 25.

20) Evan Mati , Hugo de Boer

Ethnobotany and trade of medicinal plants in the Qaysari Market, Kurdish Autonomous Region, Iraq

J Ethnopharmacol. 2011 Jan -490:(2)133 ;27 510

21) Ezzeddine Bourogaa, Raoudha Mezghani Jarraya, Mohamed Damak, Abdelfattah Elfeki

Hepatoprotective activity of *Peganum harmala* against ethanol-induced liver damages in rats

Arch Physiol Biochem. 2015 May; 7-62:(2)121.

22) Fahad I Al-Saikhan, Mohd N Ansari

Evaluation of the diuretic and urinary electrolyte effects of methanolic extract of *Peganum harmala* L. in Wistar albino rats Saudi J Biol Sci. 2016 Nov; 753-749:(6)23.

23) Fatima Senouci, Adda Ababou, Mohammed Chouieb

Ethnobotanical Survey of the Medicinal Plants used in the Southern Mediterranean. Case Study: The Region of Bissa (Northeastern

Dahra Mountains, Algeria)
Pharmacog J. 59-647:(4)11;2019.

24) Fatma U. Afifi-Yazar, Violet Kasabri, Rana Abu-Dahab
Medicinal Plants from Jordan in the Treatment of Diabetes: Traditional Uses vs. In Vitro and In Vivo Evaluations – Part 2
Planta Med 1220–1210 :77 ;2011

25) Fereydoon Abedi Gaballu , Yousef Abedi Gaballu, Omid Moazenzade Khyavy, Alireza Mardomi, Kazem Ghahremanzadeh, Behrooz Shokouhi, Himan Mamandy
Effects of a triplex mixture of Peganum harmala, Rhus coriaria, and Urtica dioica aqueous extracts on metabolic and histological parameters in diabetic rats
Pharm Biol. 2015 Aug; 9-1104:(8)53.

26) Gholamreza Komeili, Mohammad Hashemi, Mohsen Bameri-Niafar
Evaluation of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of Peganum harmala Seeds in Diabetic Rats
Cholesterol 2016:7389864 ;2016

27) Gomah Nenaah
Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of Peganum harmala (L) seeds and their combination effects
Fitoterapia 2010 Oct; 82-779:(7)81.

28) Haiyan Li, Zhe Wang, Yihai Wang, Jingwen Xu, Xiangjiu He
Triterpenoids with anti-proliferative effects from the seeds of Peganum harmala
Phytochemistry 2020 Jun; 174:112342

29) Hanan Aati, Ali El-Gamal, Hamdy Shaheen & Oliver Kayser
Traditional use of ethnomedicinal native plants in the Kingdom of Saudi Arabia
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine volume 15, Article number: 2019) 2).

30) Hosam O Elansary, Agnieszka Szopa, Paweł Kubica, Halina Ekiert, Fahed A Al-Mana, Ahmed A El-Shafei.
Polyphenols of Frangula alnus and Peganum harmala Leaves and Associated Biological Activities
Plants (Basel). 2020 Aug 1086:(9)9 ;24.

31) Huma Mehreen Sadaf , Yamin Bibi, Muhammad Arshad, Abdul Razzaq , Shakil Ahmad, Marcello Iriti, Abdul Qayyum,
Analysis of Peganum harmala, Melia azedarach and Morus alba extracts against six lethal human cancer cells and oxidative stress along with chemical characterization through advance Fourier Transform and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopic methods towards green chemotherapeutic agents
Saudi Pharm J. 2021 Jun; 565-552:(6)29.

32) Ida Apostolico, Luigi Aliberti, Lucia Caputo, Vincenzo De Feo, Florinda Fratianni, Filomena Nazzaro, Lucèia Fátima Souza, Maroua Khadhr
Chemical Composition, Antibacterial and Phytotoxic Activities of Peganum harmala Seed Essential Oils from Five Different Localities in Northern Africa
Molecules 2016 Sep 1235:(9)21 ;15.

33) Jameel A. Abbas , Ahmed A. El-Oqlah et Adel M. Mahasneh

- Herbal plants in the traditional medicine of Bahrein
Economic Botany volume 46, pages- 158 1992) 163).
- 34) Kai-Bo Wang, Da-Hong Li, Yu Bao, Fei Cao, Wen-Jing Wang, Clement Lin, Wen Bin, Jiao Bai, Yue-Hu Pei, Yong-Kui Jing, Danzhou Yang, Zhan-Lin Li, Hui-Ming Hua
Structurally Diverse Alkaloids from the Seeds of *Peganum harmala*
J Nat Prod. 2017 Feb 559-551;(2)80 ;24.
- 35) Kai-Bo Wang, Xu Hu, Sheng-Ge Li, Xin-Yu Li, Da-Hong Li, Jiao Bai, Yue-Hu Pei, Zhan-Lin Li, Hui-Ming Hua.
Racemic indole alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*
Fitoterapia 2018 Mar; 160-125:155.
- 36) Kamel Abdullfttah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen WHO 2008
First edition Annaseem Yemen
- 37) Khaled Hamden, Hatem Masmoudi, Feriel Ellouz, Adelfatteh ElFeki, Serge Carreau
Protective effects of *Peganum harmala* extracts on thiourea-induced diseases in adult male rat
J Environ Biol. 2008 Jan; 7-73:(1)29.
- 38) KH battanouny
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999
- 39) Lalla Mina Idrissi Hassani, Miloud El Hadeke)
Analyse de la composition de l'huile de *Peganum harmala* L.
(Zygophyllaceae)
Acta But. Gallica, /359-353 .(4) 146 ,999.
- 40) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 41) Liang Zhang, Dengchang Li, Shenglan Yu
Pharmacological effects of harmine and its derivatives: a review
Arch Pharm Res. 2020 Dec; 1275-1259:(12)43.
- 42) Malik Waseem Abbas, Mazhar Hussain, Muhammad Qamar, Sajed Ali, Zahid Shafiq, Polrat Wilairatana, Mohammad S Mubarak
Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Peganum harmala* Extracts: An in Vitro and In Vivo Study
Molecules. 2021 Oct 6084:(19)26 ;8
- 43) Manar Madah, Shaden Haddad, Mays Khazem
Evaluation of the effect of *Peganum harmala* extracts on the in vitro viability of *Leishmania tropica* promastigotes in comparison to Glucantime
J Parasit Dis. 2020 Dec; 863-858:(4)44.
- 44) Maroua Khadhr 1, Dalila Boust, El Hajaji Hanane, Latifa El Mansouri, Smahane Boukhira, Mohammed Lachkar, Bassem Jamoussi, Sadok Boukhchina
HPLC and GC-MS Analysis of Tunisian *Peganum harmala* Seeds Oil and Evaluation of Some Biological Activities
Am J Ther. Nov/Dec 6)24 ;(2017):e-706e712.
- 45) Maryam Rezaei, Sima Nasri, Mehrdad

- Roughani, Zeinab Niknami, Seyed Ali Ziai
Peganum Harmala L. Extract Reduces
Oxidative Stress and Improves Symptoms in
-6Hydroxydopamine-Induced Parkinson's
disease in Rats
Iran J Pharm Res. Winter 81-275:(1)15 ;2016.
- 46) Milad Iranshahy 1, Sedigheh Fazly Bazzaz
3 2, Giti Haririzadeh 1, Bibi Zahra Abootorabi
4, Ali Mohammad Mohamadi 3, Zahra
Khashyarmanesh 4
Chemical composition and antibacterial
properties of Peganum harmala L
Avicenna J Phytomed. Nov-Dec ;2019
537-530:(6)9.
- 47) Mohamed Adnane Berdai, Smael Labib,
Mustapha Harandou
Peganum harmala L. Intoxication in a
Pregnant Woman
Case Rep Emerg Med. 2014:783236 ;2014.
- 48) Mohamed Aït Youssef
Plantes médicinales de Kabylie
Ibis Press 2006 Paris
- 49) Muhammed Alzweiri, Ali Al Sarhanb,
Kamal Mansi, Mohammad Hudaiba, Talal
Abuja,
Ethnopharmacological survey of medicinal
herbs in Jordan, the Northern Badia region
Journal of Ethnopharmacology, ,(2011) ,137
35-27
- 50) Mohammad Moazeni , Zahra Sadat
Saadat Ardakani, Mohammad Jamal
Saharkhiz , Jafar Jalaei, Ali Asghar
Khademolhoseini, Shahab Shams Esfand
Abad, Amir Mootabi Alavi
In vitro ovicidal activity of Peganum harmala
seeds extract on the eggs of Fasciola
hepatica
J Parasit Dis. 2017 Jun; 472-467:(2)41.
- 51) Mohammad-Taghi Moradi, Ali Karimi,
Mahmoud Rafieian-Kopaei, Fatemeh
Fotouhi.
In vitro antiviral effects of Peganum harmala
seed extract and its total alkaloids against
Influenza virus
Microb Pathog. 2017 Sep; 49-110:42
- 52) Mohammad-Taghi Moradi , Ali Karimi,
Fatemeh Fotouhi, Soleiman Kheiri, Ali Torabi
In vitro and in vivo effects of Peganum
harmala L. seeds extract against influenza A
virus
Avicenna J Phytomed. Nov-Dec ;2017
530-519:(6)7
- 53) Mouna Ghannam
Contribution à l'étude des plantes
médicinales de Palestine
Thèse en vue de l'obtention du diplôme
national de docteur en pharmacie, Faculté
de
Pharmacie de Monastir soutenue le 4 juillet
2012
- 54) Muhammad Furqan Akhtar, Syed Ahmad
Raza, Ammara Saleem, Irfan Hamid, Mirza
Muhammad Faran Ashraf Baig, Ali Sharif,
Kashif Sohail, Zeeshan Javaid, Uzma Saleem,
Azhar Rasul7
Appraisal of Anti-Arthritic and Anti-
Inflammatory Potential of Folkloric Medicinal
Plant Peganum Harmala

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021 Feb 8.

55) Naziha Chabir, Hany Ibrahim, Hany Romdhane, Alexis Valentin, Beatrice Moukarzel, Mohamed Mars, Jalloul Bouajila
Seeds of Peganum Harmala L. chemical analysis, antimalarial and antioxidant activities, and cytotoxicity against human breast cancer cells
Med Chem. 101-94:(1)11 ;2014.

56) Nidal Jaradat and Abdel Naser Zaid
Herbal remedies used for the treatment of infertility in males and females by traditional healers in the rural areas of the West Bank/ Palestine
BMC Complementary and Alternative Medicine (19:194 (2019).

57) Niusha Rokni, Roghiyeh Faridnia, Bahman Rahimi Esboei, Shahram Eslami, Mahdi Fakhar, Mohammad Reza Youssefi, Hamed Kalani, Masoud Keighobadi
Peganum harmala and Nigella sativa: anti-leishmanial activity against Leishmania major promastigotes and amastigotes: in vitro and ex vivo experiment
Ann Parasitol. 319-313: (2)67 ; 2021.

58) Ounissi mounir
Etude bibliographique de quelques plantes medicinales utilisées dans le sud tunisien
Mémoire de fin d'études pharmaceutiques
13 Mai 2005

59) Parvaneh Rahimi-Moghaddam 1, Soltan Ahmed Ebrahimi, Hourmazd Ourmazdi, Monawar Selseleh, Maryam Karjalian, Giti Haj-Hassani, Mohammad Hossein

Alimohammadian, Massoud Mahmoudian, Massoumeh Shafiei

In vitro and in vivo activities of Peganum harmala extract against Leishmania major
J Res Med Sci. 2011 Aug; 9-1032:(8)16.

60) Ramzi A. A. Mothana, Sabine Kriegisch, Manuela Harms, Kristian Wende & Ulrike Lindequist

Assessment of selected Yemeni medicinal plants for their in vitro antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities
Pharmaceutical Biology, 210-200 ,49:2.

61) Rofida A Saleh, Tarek F Eissa, Dalaal M Abdallah, Muhammed A Saad , Hanan S El-Abhar.

Peganum harmala enhanced GLP1- and restored insulin signaling to alleviate Aβ1-3induced Alzheimer-like pathology model
Sci Rep. 2021 Jun 12040:(1)11 ;8

62) Roudaina Benzekri 1, Lamjed Bouslama 2, Adele Papetti 3, Majdi Hammami 2, Abderrazak Smaoui 4, Ferid Limam 2
Anti HSV2- activity of Peganum harmala (L.) and isolation of the active compound
Microb Pathog. 2018 Jan; 298-114:291

63) Sheng-Ge Li, Kai-Bo Wang, Chi Gong, Yu Bao, Ning-Bo Qin, Da-Hong Li, Zhan-Lin Li, Jiao Bai, Hui-Ming Hua.

Cytotoxic quinazoline alkaloids from the seeds of Peganum harmala
Bioorg Med Chem Lett. 2018 Jan ;15 106-103:(2)28.

64) Shengxiang Yang, Mingsheng Bai, Jian Yang, Yuan Yuan, Yamei Zhang, Jianchun Qin, Yi Kuang, Diego A Sampietro

Chemical composition and larvicidal activity of essential oils from *Peganum harmala*, *Nepeta cataria* and *Phellodendron amurense* against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)

Saudi Pharm J. 2020 May; 564-560:(5)28.

65) Sukhdev Swami Handa Dev Dutt Rakesh Karan Vasisht

Compendium of Medicinal and Aromatic Plants ASIA

The Italian Ministry of Foreign Affairs © United Nations Industrial Development Organization and the International Centre supports ICS-UNIDO for Science and High Technology, 2006.

66) Taha Deeb , Khouzama Knio , Zabta K. Shinwari , Sawsan Kreydiyyeh and Elias Baydoun

Survey of medicinal plants currently used by herbalists in Lebanon

Pak. J. Bot., 2013 ,555-543 :(2)45.

67) Taieb Tounekti , Mosbah Mahdhi, and Habib Khemira

Research Article Ethnobotanical Study of Indigenous Medicinal Plants of Jazan Region, Saudi Arabia

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2019, Article ID 45 ,3190670 pages

68) Talal Aburjai , Mohammad Hudaib , Rabab Tayyema, Mohammed Yousef b, Maher Qishawi

Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region

Journal of Ethnopharmacology (2007) 110 304-294 J12

69) Tariq A. Alalwan Qaher A. Mandeel, Abdul Ameer A. Al-Laith,

Jameel A. Alkhuzai

Complementary practices of herbalists in the kingdom of Bahrain

Journal of health research -487:(6)31 ,2017 499.

70) Tomás Herraiz, Hugo Guillén, Vicente J Arán, Antonio Salgado.

Identification, occurrence and activity of quinazoline alkaloids in *Peganum harmala* Food Chem Toxicol. 2017 May; 269-103:261

71) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

72) Vinay Kumar Singh, Vaibhav Mishra, Srinivas Tiwari, Tanvir Khaliq, Manoj Kumar Barthwal, Haushila Prasad Pandey, Gautam Palit, Tadigoppula Narendra

Anti-secretory and cyto-protective effects of peganine hydrochloride isolated from the seeds of *Peganum harmala* on gastric ulcers Phytomedicine. 2013 Oct 5-1180:(13)20 ;15.

73) Wei Liu, Xuemei Cheng, Yongli Wang, Shuping Li, Tianhui Zheng, Yingying Gao, Guofeng Wang, Shenglan Qi, Jingxin Wang, Jiayi Ni, Zhengtao Wang, Changhong Wang. In vivo evaluation of the antitussive, expectorant and bronchodilating effects of extract and fractions from aerial parts of *Peganum harmala* linn

J Ethnopharmacol. 2015 Mar 86-162:79 ;13.

74) Wei Liu, Yongli Wang, Dan-dan He, Shu-ping Li, Yu-dan Zhu, Bo Jiang, Xue-mei

- Cheng, Zheng--tao Wang, Chang-hong Wang
Antitussive, expectorant, and bronchodilating effects of quinazoline alkaloids (\pm)-vasicine, deoxyvasicine, and (\pm)-vasicinone from aerial parts of *Peganum harmala* L
Phytomedicine 2015 Nov 95-1088:(12)22 ;15.
- 75) Xiaojin Ma 1, Dongliang Liu, Haishu Tang, Yan Wang, Ting Wu, Yang Li, Jie Yang, Jianhua Yang, Surong Sun, Fuchun Zhang
Purification and characterization of a novel antifungal protein with antiproliferation and anti-HIV1- reverse transcriptase activities from *Peganum harmala* seeds
Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2013 Feb; 94-87:(2)45.
- 76) Yadi Yang, Xuemei Cheng, Wei Liu, Guixin Chou, Zhengtao Wang, Changhong Wang.
Potent AChE and BChE inhibitors isolated from seeds of *Peganum harmala* Linn by a bioassay-guided fractionation
J Ethnopharmacol. 2015 Jun 86-168:279 ;20.
- 77) Youxu Wang, Hanxue Wang, Lihong Zhang, Yunpeng Zhang, Yuchen Sheng, Gang Deng, Shuping Li, Ning Cao, Huida Guan, Xuemei Cheng, Changhong Wang.
Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of *Peganum harmala* Linn: A -28day study in rats
J Ethnopharmacol. 2019 Jun 238:111866 ;28.
- 78) Zhong-Nan Wu, Neng-Hua Chen, Qing Tang, Si Chen, Zhao-Chun Zhan, Yu-Bo Zhang, Guo-Cai Wang, Yao-Lan Li, Wen-Cai Ye
 β -Carboline Alkaloids from the Seeds of *Peganum harmala* and Their Anti-HSV2- Virus Activities
Org Lett. 2020 Sep 7314-7310:(18)22 ;18.
- 79) https://psychonautwiki.org/wiki/Peganum_harmala
- 80) <https://inchem.org/documents/pims/plant/pim402fr.htm#SectionTitle:20%20%3.2Parties20%toxiques20%de20%la20%plante>
- 81) المعتمد في الأدوية
تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن. الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت
- 82) كشف الرموز في بيان الأعشاب
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري
- 83) إحياء التذكرة
تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة
- 84) استعمال بعض النباتات في الطب الليبي (1988 - الجزء الأول -
دار الكتب الوطنية - بنغازي
- 85) حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار
تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير دار المغرب العربي الإسلامي 1985
- 86) النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

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](mailto:contact@sciencespharmaceutiques.org)

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

الأدوية الغير مناسبة للكبار في السن
داخل قسم القلب في أحد المستشفيات
التونسية