



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO :

- **Evolution de la consommation des antibiotiques dans un hôpital Tunisien et mise en place d'un indicateur de suivi**
- **Liste des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Monastir admis au concours 2021**

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

Mars 2022

N° 162

- Mot de félicitation et liste des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Monastir admis au concours 2021 P. 3

♦ ARTICLES

- Evolution de la consommation des antibiotiques dans un hôpital Tunisien et mise en place d'un indicateur

Hana Sakly , Safa Ben Ghzaïel, Khouloud Ben Jeddou P. 6

- Les antiagrégants plaquettaires et interactions médicamenteuses

Hedil Jbara, Fatma Ben Mbarka P. 18

- ECBALLIUM ELATERIUM (L.) Rich.

Kamel Boukef P. 23

♦ ACTUALITÉ

- Congrès de la Faculté de Pharmacie de Monastir 2022 P. 35

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

A nos Confrères Enseignants

*Le bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie
félicite nos confrères Assistants, Maîtres de Conférences et Professeurs
pour leurs réussites aux derniers concours de recrutement et de promotion.*

Nous leur souhaitons plein succès dans leurs nobles missions

**Le président de la SSPT
Pr Amor Toumi**

FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

CONCOURS 2021

PROFESSORAT

Pharmacie Clinique	Zakia Inès HARZALLAH
PHYSIOLOGIE	Amani CHERIF
Microbiologie	Salma SMAOUI + Hager BATIKH
Toxicologie	Asma GHORBEL

MAÎTRE DE CONFÉRENCE AGRÉGÉ (MCA) 15 DÉCEMBRE 2021

Immunologie	Sarra FEKI SALEM
Pharmacognosie	Amira HORCHANI
Pharmacie galénique	Nesrine KALBOUSSI
Pharmacologie	Dorra CHERIF + Dorra AMOR
Pharmacie Clinique	Mouna SAYADI
Virologie	Mariam GEDOURA
Microbiologie	Hajer RHIM
Toxicologie	Nadia CHAOULI
Chimie Analytique	Kaouther ZRIBI
Génétique et biologie de la reproduction sexuée	Henda MUSTAPHA
Hématologie	Linda KHEFACHA + Sarra FEKI SALEM
Biochimie	Rahma MAHJOUB + Manel AYOUB

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRE 2021

► **BIOCHIMIE**

Affif Ba : Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

► **HÉMATOLOGIE**

Wafa Aissa : Centre National de Transfusion Sanguine Tunis CNTS-Tunis

Hager Zarrouk : Hôpital d'Enfant Tunis

► **CYTOGÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE DE L'INFERTILITÉ**

Hela Bellil : Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle Tunis

► **IMMUNOLOGIE**

Maha Changuel : C.H.U Fatouma Bouguiba Monastir

► **CHIMIE ANALYTIQUE**

Arij Ben Yahia : LNCM

Feriel EL Kara : LNCM

► **PHARMACOLOGIE**

Sarah Zerei : إدارة الصيدلة والدواء DPM

► **PHARMACIE CLINIQUE**

Emna Bokri : معهد الأعصاب

► **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE + CHIMIE ORGANIQUE**

Nour El Houda Ben Fatma : Hôpital Charles Nicolle Tunis

Marwa Jardak : CHU Shaloul

EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES DANS UN HÔPITAL TUNISIEN ET MISE EN PLACE D'UN INDICATEUR DE SUIVI

Hana Sakly 1,2 , Safa Ben Ghzaïel1, Khouloud Ben Jeddou1,2

1) Service de pharmacie, hôpital Universitaire de Bizerte, Tunisie

2) Université de Monastir, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie

RÉSUMÉ

Objectif : L'objectif principal était de suivre l'évolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital universitaire de Bizerte sur cinq ans de 2016 à 2020. L'objectif secondaire était de mettre en place un outil informatisé de mesure de la consommation comme indicateur de suivi.

Méthodes: Ils'agit d'une enquête descriptive, transversale et rétrospective. Nous avons inclus les doses d'antibiotiques (voie orale et systémique) et d'antituberculeux dispensées pour les patients hospitalisés de 2016 à 2020. Nous avons calculé les doses définies journalières (DDJ) et les DDJ par 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH) pour tous les antibiotiques par an, par famille et par service. L'outil informatisé a été développé sur EXCEL. Les tendances de la consommation en antibiotique ont été exprimées par le taux de variabilité.

RÉSULTATS :

La consommation des antibiotiques a augmenté de 8,16 % en passant de 491,4 DDJ/ 1000JH en 2016 à 531, 51 DDJ/ 1000JH en 2020. La consommation des macrolides et des fluoroquinolones a diminué respectivement de 46,53 % et de 6,56 %. Cependant, la consommation

des carbapénèmes et des aminosides a augmenté respectivement de 107,57 % et de 56,98 %. L'outil informatisé permet de générer automatiquement des indicateurs de suivi en DDJ/1000 JH à partir des données recueillies auprès de la pharmacie et du service de gestion des soins.

Conclusion :

L'implémentation d'un indicateur de suivi permettra de cibler les interventions pour réduire l'antibiorésistance. L'outil informatisé représente ainsi un premier pas dans la mise en place d'une stratégie d'amélioration de l'usage de l'antibiotique.

Mots clés : Consommation antibiotique, évolution, doses définies journalières, indicateur de suivi

ABSTRACT:

Objectives: The main objective was to follow the evolution of the consumption of antibiotics at the University Hospital of Bizerte over five years from 2016 to 2020. The secondary objective was to set up a computerized tool to measure consumption as a monitoring indicator.

Methods: This is a descriptive, cross-sectional and retrospective survey. The doses of antibiotics (oral and systemic route) and anti-

tuberculosis drugs dispensed for hospitalized patients from 2016 to 2020 were included. The defined daily doses (DDD) and DDD per 1000 patient-days (DDD/1000 PD) for all antibiotics were calculated per year, per family and per service. The computerized tool was developed on EXCEL. Trends in antibiotic consumption were expressed by the rate of variability.

Results: The consumption of antibiotics increased by 8,16 % from 49,4 DDD / 1000 PD in 2016 to 531,51 DDD / 1000 PD in 2020. Consumption of macrolides and fluoroquinolones decreased by 46,53 % and 6,56 % respectively. However, the consumption of carbapenems and aminoglycosides increased by 107.57% and 56.98% respectively. The computerized tool automatically generates monitoring indicators in DDD / 1000 PD from data collected from the pharmacy and the care management service.

Conclusion: The implementation of a monitoring indicator will help target interventions to reduce antibiotic resistance. Thus, the computerized tool represents a first step in the establishment of a strategy for improving the use of antibiotics.

Keywords: Antibiotic consumption, evolution, defined daily doses, monitoring indicator

INTRODUCTION :

L'antibiothérapie a constitué à partir de 1941 une véritable révolution. L'âge d'or a duré un demi-siècle, période durant laquelle les maladies infectieuses furent considérées comme définitivement vaincues [1]. Et depuis, les antibiotiques jouent un rôle central dans la diminution du taux de mortalité lié aux maladies infectieuses [2].

Malheureusement, le mésusage et la sur-prescription ont mené à l'augmentation de la consommation des antibiotiques en médecine. Cet usage massif a largement contribué au développement des résistances bactériennes, réduisant ainsi l'efficacité de l'arsenal actuel des traitements anti-infectieux [3–5]. Selon le rapport publié par l'organisation mondiale de la santé en 2019, les infections résistantes aux antibiotiques causent environ 700 000 décès par an dans le monde et peuvent coûter jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050 si aucune mesure n'est prise [6]. Sans action urgente, les infections courantes et les blessures mineures risquent de devenir inguérissables [7]. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la consommation des antibiotiques doit être prudente et raisonnable pour limiter la résistance bactérienne qui, de nos jours, fait partie du « Top Ten » des menaces de la santé mondiale [8]. Selon une étude américaine rétrospective réalisée dans 76 pays de 2000 à 2015, la consommation d'antibiotiques a augmenté d'une façon significative dans le monde entier et notamment en Tunisie classée deuxième pays le plus consommateur des antibiotiques après la Turquie [9]. En effet, la consommation globale des antibiotiques en Tunisie a augmenté passant de 34,8 Doses Définies Journalières par 1000 habitants par jour en 2005 à 54,8 Doses Définies Journalières par 1000 habitants par jour en 2015 [10]. Il est ainsi indispensable de suivre la consommation des antibiotiques afin de rationaliser leur usage et lutter contre l'antibiorésistance. L'objectif principal de notre étude était de suivre l'évolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital

universitaire de Bizerte sur cinq ans de 2016 à 2020. L'objectif secondaire était de mettre en place un outil informatisé de mesure de la consommation comme indicateur de suivi.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

► Descriptif général de l'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive, transversale et rétrospective sur la consommation des antibiotiques à l'hôpital universitaire Habib Bougatfa de Bizerte qui s'étale sur une durée de cinq ans du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2020. L'hôpital universitaire de Bizerte est un hôpital de 351 lits.

► Critères d'inclusion/exclusion

Nous avons inclus dans cette étude les doses d'antibiotiques (voie orale et systémique) et d'antituberculeux dispensées pour les patients hospitalisés de 2016 à 2020 à l'hôpital universitaire de Bizerte. Nous avons exclu de l'étude les doses d'antibiotiques administrés par voie locale (pommade, collyre...).

► Recueil des données

Le nombre annuel de doses d'antibiotiques délivrées aux différents services de soins de 2016 à 2020 a été collecté à partir du logiciel de gestion des médicaments « STKMED » au niveau de la pharmacie. Ce logiciel permet d'obtenir le nombre d'unités fournies par année pour chaque antibiotique. Cependant, il ne permet pas de distinguer les doses dispensées des doses administrées. Nous avons calculé ensuite le nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique en divisant la quantité totale en grammes de l'antibiotique concerné par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même antibiotique. La DDJ est une unité de mesure internationale reconnue établie afin

de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg [11,12]. Nous avons classé les antibiotiques selon le système de classification de l'Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) [13]. Le nombre de DDJ a été additionné par classe ATC. Le nombre de journées d'hospitalisation annuel a été recueilli auprès du service de gestion de soins de l'établissement.

► Critères d'évaluation

La méthodologie ATC/DDJ a été utilisée pour standardiser la collecte des données et la mesure de la consommation d'antibiotiques [14]. Les données recueillies ont été converties en DDJ et en DDJ par mille journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH). Le profil de consommation a été établi par antibiotique, par famille, par service et par année de 2016 à 2020. Nous avons également déterminé le profil de consommation des antibiotiques du groupe « Watch » et « Reserve » selon la classification « AWaRe » de l'OMS car ils présentent un potentiel de sélection de résistance plus élevé que le groupe « Access ». En effet, l'OMS a classé les antibiotiques en trois groupes selon leur potentiel de résistance [15]:

- Le groupe « Access » : comprend les antibiotiques actifs contre un grand nombre de pathogènes sensibles et couramment rencontrés. Leur potentiel de résistance demeure plus bas que les antibiotiques des autres groupes.
- Le groupe « Watch » : comprend les antibiotiques dont le potentiel de résistance est plus élevé. Ce groupe est représenté par les familles suivantes : Béta-lactamines, autres Béta-lactamines (Céphalosporines

3ème génération et carbapénèmes), fluoroquinolones et macrolides.

- Le groupe « Reserve » : comprend les antibiotiques dont l'utilisation doit être réservée au traitement des infections dues à des organismes multi résistants. Ce sont des molécules de dernier recours afin de préserver leur efficacité. Ce groupe est représentée par la tigécycline, la colistine, le linézolide et la fosfomycine.

Mise en place de l'outil informatisé de mesure de la consommation

L'outil informatisé a été développé sur EXCEL. Il permet de générer automatiquement des indicateurs de suivi à partir des données extraites du logiciel « STKMED » et des données recueillies auprès du service de gestion des soins. Ce logiciel permet ainsi la consultation, l'analyse et la comparaison des données telles que la consommation d'un antibiotique exprimée en DDJ et en DDJ /1000 JH, les consommations par famille et par service et la consommation des antibiotiques des groupes « Watch » et « Reserve ». Cet outil informatisé permet aussi de visualiser les graphes par un simple clic sur le bouton correspondant.

► Analyse des données

Toutes les données extraites du logiciel STKMED et recueillies auprès du service de gestion de soins ont été saisies sur un tableau informatique (logiciel EXCEL). Les tendances de la consommation en antibiotique pendant la période de l'étude ont été exprimées par le taux de variabilité entre la valeur de 2020 et la valeur de 2016.

Résultats :

Profil de la consommation globale des antibiotiques en DDJ/1000JH de 2016 à 2020
La consommation globale tous antibiotiques

confondus à l'hôpital universitaire de Bizerte durant les cinq ans était de 513,92 DDJ/1000JH avec une consommation minimale de 461,41 DDJ/1000JH en 2019 et maximale de 606,25 DDJ/1000JH en 2017. La consommation variait de 491,4 DDJ/1000JH en 2016 à 531,51 DDJ/1000JH en 2020, ce qui correspondait à une augmentation de la consommation de 8,16 %. La famille la plus consommée était la famille des pénicillines avec un pourcentage de 31,77 %, suivie de la famille des céphalosporines avec 23,33 %. Le groupe « autres antibiotiques » (J01X) était le troisième groupe d'antibiotiques le plus consommé et il représentait 16,10 % de la consommation globale. La famille des fluoroquinolones représentait 13,59 % de la consommation totale. Les antibiotiques les moins consommés étaient la métronidazole par voie orale et les tétracyclines (la tigécycline et la doxycycline) avec respectivement 0,08 % et 0,67 %.

Evolution de la consommation d'antibiotiques par famille de 2016 à 2020

La consommation de la famille des pénicillines a diminué de 0,26 % passant de 163,4 DDJ/1000JH en 2016 à 162,97 DDJ/1000JH en 2020. La consommation des carbapénèmes, des aminosides et des céphalosporines 3ème génération (C3G) a augmenté respectivement de 107,57 %, 56,98 % et 36,34 % de 2016 à 2020. Cependant, la consommation des familles des macrolides et des fluoroquinolones a diminué respectivement de 46,53 % et de 6,56 %. En effet, la consommation est passée respectivement de 9,77 DDJ/1000JH et de 72,02 DDJ/1000JH en 2016 à 5,22 DDJ/1000JH et 67,93 DDJ/1000JH en 2020. Le tableau I représente la consommation

des antibiotiques en DDJ/1000JH de 2016 à 2020 ainsi que la variabilité en pourcentage entre 2016 et 2020.

Tableau I : Evolution de la consommation des antibiotiques en DDJ par 1000 Journées d'hospitalisation à l'hôpital universitaire de Bizerte de 2016 à 2020

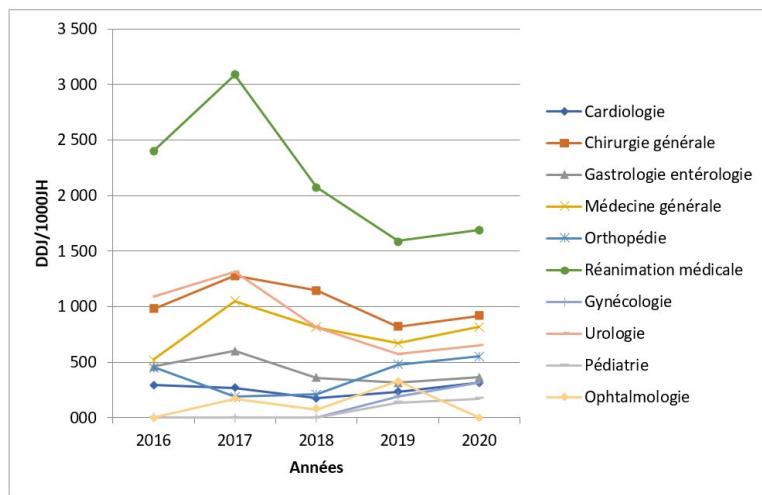
Classe (code ATC)	2016	2017	2018	2019	2020	Variabilité (2016-2020)
Tétracyclines (J01A)	2,18	5,08	3,24	4,48	1,73	-20,87 %
Pénicillines (J01C)	163,40	178,55	155,49	154,09	162,97	-0,26 %
Céphalosporines 1^{ère} génération (J01DB)	23,70	14,59	7,47	13,80	25,84	9,02 %
Céphalosporines 3^{ème} génération (J01DD)	72,73	158,07	93,05	89,39	99,16	36,34 %
Carbapénèmes(J01DH)	16,90	17,85	23,17	0,65	35,08	107,65 %
Sulfonamide et triméthoprim (J01E)	0,53	0,17	0,23	0,72	0,30	-44,22 %
Macrolides et apparentés (J01F)	9,77	5,12	5,10	8,32	5,22	-46,53 %
Aminosides (J01G)	34,94	27,08	32,56	42,32	54,85	56,98 %
Fluoroquinolones(J01M)	72,70	83,02	56,83	66,34	67,93	-6,56 %
Autres antibiotiques(J01X)	83,78	101,06	82,60	70,97	70,23	-16,17 %
Antituberculeux (J04A)	8,57	13,17	13,84	10,05	6,83	-20,25 %
Métronidazole par voie orale (P01AB)	2,20	2,50	2,24	0,28	1,35	-38,54 %
Total	491,40	606,25	475,82	461,41	531,51	8,16 %

DDJ : Doses Définies Journalières, DDD : Defined Daily Dose

► Evolution de la consommation des antibiotiques par service de 2016 à 2020

Le service le plus consommateur des antibiotiques pendant les cinq années de l'étude était le service de réanimation médicale avec un pourcentage de 34,98 % (2128,06 DDJ/1000JH), suivi du service de chirurgie générale avec 16,85 % (1024,95 DDJ/1000JH). Ces deux services consommaient, en moyenne pendant la période d'étude, 51,83 % (3153,01 DDJ/1000JH) de la consommation globale de l'hôpital en antibiotiques. Le service le moins consommateur était le service de pédiatrie avec 0,93 % de la consommation globale (56,58 DDJ/1000JH). La consommation en antibiotiques du service de gynécologie a augmenté de 4,31 DDJ /1000JH en 2016 à 314,26 DDJ/1000JH en 2020. De même, la consommation en antibiotiques du service de pédiatrie est passée de 0,95 DDJ/1000JH en 2016 à 173,27 DDJ/1000JH en 2020. La consommation des antibiotiques dans les services de chirurgie générale, de gastrologie- entérologie, d'urologie et de réanimation médicale a diminué entre 2016 et 2020 respectivement de 6,56 %, 20,41 %, 40,33 % et 29,54 %.

La figure 1 représente l'évolution de la consommation des antibiotiques par service en DDJ/1000JH pendant la période d'étude.



DDJ : Doses Définies Journalières,
JH : Journées d'Hospitalisation,
DDD : Defined Daily Dose

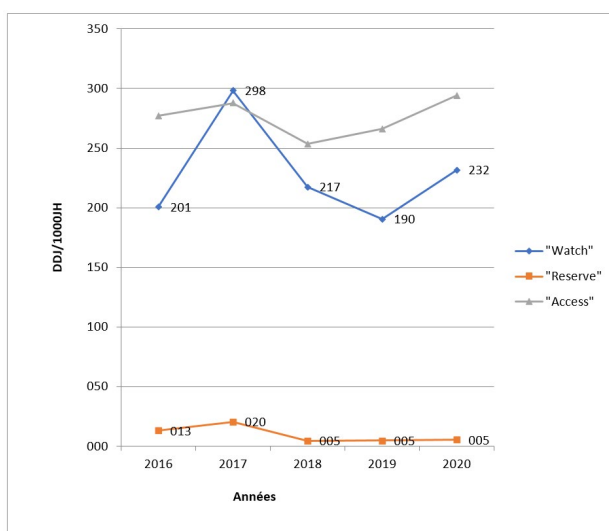
Figure 1 : Evolution de la consommation des antibiotiques par service en DDJ par 1000 Journées d'hospitalisation de 2016 à 2020

► Consommation des antibiotiques des groupes « Watch » et « Reserve » de 2016 à 2020

Les antibiotiques du groupe « Watch » représentaient 40,85 % (200,71 DDJ/1000JH) en 2016 et 43,62 % (231,86 DDJ/1000JH) en 2020 de la consommation totale des antibiotiques à l'Hôpital. La consommation de ce groupe était maximale en 2017 avec 298,16 DDJ/1000JH représentant ainsi 49,18 % de la consommation totale (Figure 2).

Les familles des C3G et des carbapénèmes étaient les plus consommées avec une consommation maximale durant l'année 2017 de 175,92 DDJ/1000JH. La consommation en fluoroquinolones a diminué de 2016 à 2018 en passant de 72,7 DDJ/1000JH en 2016 à 56,83 DDJ /1000JH en 2018 puis a augmenté pour atteindre 67,93 DDJ/1000JH en 2020 (Tableau II). La molécule la plus consommée dans ce groupe était le céfotaxime, sa consommation est passée de 70,94 DDJ/1000JH en 2016 à 154 DDJ/ 1000JH en 2017 puis elle a diminué pendant les années 2018, 2019 et 2020 pour atteindre respectivement 90,78 DDJ/1000JH, 87,1 DDJ/1000JH et 91,15 DDJ/1000JH.

Les antibiotiques du groupe « Reserve » représentaient 2,7 % (13,29 DDJ/1000JH) en 2016 et 1,02 % (5,42 DDJ/1000JH) en 2020 de la consommation globale en antibiotiques de l'hôpital. La consommation était maximale en 2017 avec 20,48 DDJ/1000JH représentant ainsi 3,38 % de la consommation totale (Figure 2). Quatre molécules appartenant au groupe « Reserve » ont été prescrites pendant la période d'étude : la colistine, la fosfomycine IV, le linozélide et la tigécycline. La consommation globale des antibiotiques du groupe « Reserve » était de 10,34 DDJ/1000JH. L'antibiotique le plus consommé était la colistine avec une consommation globale de 8,53 DDJ/1000JH, suivie de la tigécycline avec un maximum de 2,39 DDJ/1000JH en 2017 (Tableau III).



DDJ : Doses Définies Journalières,
JH : Journées d'Hospitalisation,
DDD : Defined Daily Dose

Figure 2 : Evolution de la consommation des antibiotiques des groupes « Watch » et « Reserve » en DDJ par 1000 Journées d'hospitalisation de 2016 à 2020

Tableau II : Evolution de la consommation des antibiotiques du groupe « Watch » en DDJ par 1000 Journées d'hospitalisation à l'hôpital universitaire de Bizerte de 2016 à 2020

Antibiotique du groupe Watch	2016	2017	2018	2019	2020	Variabilité (2016-2020)
Béta-lactamines(J01C)	5,29	5,23	7,72	6,35	8,98	69,75 %
Autres Béta lactamines : céphalosporines 3 ^{ème} génération et carbapénèmes (J01D)	89,42	175,92	116,22	90,04	134,24	50,12 %
Fluoroquinolones(J01MA)	72,7	83,02	56,83	66,34	67,93	-6,56 %
Glycopeptides(J01XA)	21,53	24,36	25,32	15,17	11,39	-47,10 %
Antituberculeux (J04A)	4,82	6,37	9,82	8,94	6,21	28,84 %
Macrolides (J01FA)	6,95	3,26	1,56	3,64	3,11	-55,25 %
Consommation globale du groupe « Watch »	200,71	298,16	217,45	190,49	231,86	15,52 %

DDJ : Doses Définies Journalières, DDD : Defined Daily Dose

Tableau III : Evolution de la consommation des antibiotiques du groupe « Reserve » en DDJ par 1000 Journées d'hospitalisation à l'hôpital universitaire de Bizerte de 2016 à 2020

Antibiotique du groupe Reserve	2016	2017	2018	2019	2020	Variabilité 2016-2020
Colistine	11,75	17,81	3,31	3,30	3,85	-67,27 %
Fosfomycine IV	0,36	0,28	0,09	0,27	0,00	-100,00 %
Linézolide	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0 %
Tigécycline	1,18	2,39	1,36	1,28	1,57	33,44 %
La consommation globale du groupe « Reserve »	13,29	20,48	4,76	4,85	5,42	-59,24 %

DISCUSSION

Notre étude a montré que la consommation des antibiotiques à l'hôpital universitaire de Bizerte a augmenté de 8,16 % de 2016 à 2020. Pour mesurer cette consommation d'antibiotique, nous avons utilisé comme unité de mesure la DDJ. Cette unité est utilisée à l'échelle internationale et permet de comparer la consommation d'antibiotiques interservices, inter-établissements et entre les pays. De plus, le calcul de la consommation en DDJ permet d'éliminer les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés [16]. La consommation des antibiotiques a augmenté de 491,4 DDJ/1000JH en 2016 à 531,51 DDJ/1000JH en 2020 et elle a atteint son maximum en 2017 (606,25 DDJ /1000JH) puis elle a diminué considérablement en 2018 (475,82 DDJ /1000JH). Cette diminution de la consommation des antibiotiques en 2018 peut s'expliquer par l'arrivée de pharmaciennes hospitalo-universitaires qui ont mis en place plusieurs actions préventives pour rationaliser l'utilisation d'antibiotique au sein de l'hôpital : la validation pharmaceutique de toutes les prescriptions d'antibiotiques, la restriction de prescription et l'exigence d'une lettre nominative pour la dispensation des antibiotiques critiques. Nos résultats sont en discordance avec ceux des études de surveillance de la consommation des antibiotiques réalisées par le réseau ATB-Raisin en France qui ont montré que la consommation globale des antibiotiques a diminué de 3,2 % entre 2012 et 2017 [17]. La consommation des familles d'antibiotiques était variable d'une année à une autre et la famille la

plus consommée était celle des pénicillines avec un pourcentage globale de 31,77 % par rapport à la consommation totale. Dans un rapport basé sur les données extraites du système de surveillance européen de la consommation d'antibiotiques communiquées par 26 états membres de l'Union Européenne (UE) et deux pays de l'espace économique européen (EEE) (Islande et Norvège), la consommation des principales familles d'antibactériens à usage systémique était variable d'un pays à l'autre et les pénicillines étaient la famille la plus fréquemment utilisée dans tous les pays avec une consommation très variée allant de 25 % en Slovaquie à 67 % au Danemark [18]. Nos résultats concordaient également avec les résultats de l'étude de Barchitta M et al. [19] qui ont montré que les pénicillines étaient la famille la plus utilisée en Europe en 2017. Les céphalosporines étaient la deuxième famille d'antibiotique la plus consommée à l'hôpital de Bizerte avec 23,31 % (120,93 DDJ/1000JH) de la consommation totale. Ceci concorde avec une étude multicentrique réalisée dans des hôpitaux turcs qui a trouvé également que les céphalosporines troisième génération étaient la deuxième famille d'antibiotiques la plus consommée avec 19 % [20]. De plus, la consommation de certaines familles d'antibiotiques a augmenté considérablement entre 2016 et 2020, par exemple la consommation des carbapénèmes et des aminosides a augmenté respectivement de 107,65 % et de 56,85 %. Bitterman R et al [21] a rapporté dans son méta analyse que la consommation des carbapénèmes à l'échelle de l'hôpital a augmenté avec le temps (augmentation de 1,12 DDJ/1000 JH

pour chaque année) de 2002 à 2013. Selon l'étude réalisée par Van Boeckel TP et al [22] entre 2000 et 2010, la consommation des antibiotiques à l'échelle mondiale a augmenté de 36 % et les céphalosporines et les pénicillines ont représenté 55 % du total des unités consommées en 2010. Également, la consommation des céphalosporines, des glycopeptides et des fluoroquinolones a augmenté considérablement dans le monde respectivement de 93 %, 233 % et 64 %. Le service le plus consommateur des antibiotiques à l'hôpital de Bizerte était le service de réanimation médicale avec 2127,68 DDJ/1000JH, suivi des services de chirurgie générale et d'urologie. Ceci pourrait s'expliquer par la nature des services et le type d'activité, également par le nombre important d'infections nosocomiales notamment dans les services de réanimation médicale et de chirurgie générale. La consommation des services de réanimation médicale, de gastrologie, de chirurgie générale et d'urologie a diminué grâce à l'instauration du dossier médical informatisé dans les quatre services, la validation pharmaceutique des prescriptions d'antibiotiques par les pharmaciens et la dispensation journalière individuelle et nominative. La consommation des antibiotiques du groupe « Watch » a augmenté de 15,52 % de 2016 à 2020. Par contre, celle des antibiotiques du groupe « Reserve » a diminué de 59,24 % en passant de 13,29 DDJ/1000JH en 2016 à 5,42 DDJ/1000JH en 2020. Cette faible consommation s'explique par le fait qu'ils sont utilisés comme traitement de dernier recours et ne sont dispensés que sur présentation d'une lettre nominative

détaillée et d'un antibiogramme. La famille la plus consommée du groupe « Watch » était celle des céphalosporines, suivie de la famille des fluoroquinolones. Ceci est en discordance avec l'étude de Schweickert B et al. [23] qui a montré que la famille la plus consommée était celle des quinolones. L'antibiotique le plus consommé du groupe « Reserve » était la colistine suivie de la tigécycline. Notre résultat ne concorde pas avec les résultats d'une étude réalisée dans les hôpitaux de l'Allemagne qui ont montré que le linézolide était le plus consommé suivi de la fosfomycine. Notre outil informatisé fournit des informations très importantes sur la consommation des antibiotiques et constitue un indicateur de suivi très performant visant à réduire et améliorer la prescription antibiotique. Néanmoins, nous devons pérenniser cet indicateur en actualisant les données chaque mois pour permettre une rétro-information rapide. La principale limite de notre étude était la méthode de mesure DDJ qui ne donne pas une image exacte sur l'utilisation réelle mais une estimation approximative [24]. De même, la DDJ ne nous permet pas de mesurer la consommation dans le service de pédiatrie car elle est basée sur la dose moyenne utilisée pour l'indication principale chez un adulte de 70 kg [25]. Etant le spécialiste du médicament, le pharmacien joue un rôle primordial pour optimiser la consommation d'antibiotiques à travers la validation pharmaceutique [2]. Dans ce contexte, une étude réalisée dans les hôpitaux français a montré que la validation pharmaceutique est un outil utile pour limiter la consommation d'antibiotiques de - 18 %, surtout si elle couvre tous les lits

de l'hôpital. De ce fait, il est nécessaire de consacrer du temps pour la revue et la validation pharmaceutique afin de rationaliser l'utilisation des antibiotiques et limiter l'antibiorésistance [26].

CONCLUSION

Notre étude a montré que la consommation des antibiotiques a augmenté de 2016 à 2020. Cette surconsommation des antibiotiques expose au risque de sélection de souches bactériennes résistantes et une morbi-mortalité importante. De ce fait, une action urgente poly vectorielle doit être mise en place afin d'éviter les graves conséquences sanitaires et économiques de la résistance aux antibiotiques. L'implémentation d'un indicateur de suivi de la consommation permettra de suivre les tendances et cibler les interventions et les politiques pour réduire la menace de l'antibiorésistance. L'outil informatisé représente ainsi un premier pas dans la mise en place d'une stratégie d'amélioration de l'usage de l'antibiotique au sein de notre établissement de santé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Trémolières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Med Sci*. 2010;26(11):925-9

[2] Bond CM. La gérance des antibiotiques : un rôle important du domaine de la pharmacie? *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(6):443-4.

[3] Prabhavathi F. Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol*. 2017;133: 152-63.

[4] Frenette C, Sperlea D, German GJ, Afra K, Boswell J, Chang S, et al. The 2017 global point prevalence survey of antimicrobial consumption and resistance in Canadian hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):104-12

[5] Vickers RJ, Bassetti M, Clancy CJ, Garey KW, Greenberg DE, Nguyen M-H, et al. Combating resistance while maintaining innovation: the future of antimicrobial stewardship. *Future Microbiol*. 2019;14(15):1331-41.

[6] Organisation Mondiale de la Santé. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens. Genève: OMS ; 2019.

[7] Organisation Mondiale de la Santé. Résistance aux antibiotiques. Genève : OMS ; 2020.

[8] Scheres J, Kuszewski K. The Ten Threats to Global Health in 2018 and 2019. A welcome and informative communication of WHO to everybody. *Public Health Manag*. 2019;17(1):2-8.

[9] Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 ;115(15):3463-70.

[10] Toumi DS. Etats des lieux sur la consommation Nationale des Antibiotiques (DDJ/1000H/J) [En Ligne]. 2017 [consulté le 08/09/2021]. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/images/pdf/>

atelier170317/ws-atr-17-03-2017-cons-atb.pdf

[11] World Health Organisation. Defined Daily Dose (DDD) [En Ligne].2021 [consulté le 18/09/2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>

[12] Organisation Mondiale de la Santé. Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens. Genève:OMS; 2021

[13] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. List of DDDs for 3 years revision. Oslo: WHO Collaborating Center, 2020

[14] Abou-Atmé B, Lupien J, Bussières JF, Thirion DJ. Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journalière aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. *Pharmactuel*. 2006;39(1):37-43.

[15] World Health Organization. 2019 WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use [En ligne]. 2019 [consulté le 20 juillet 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOEMPIAU2019.11>.

[16] Sommet A, Juillard-Cond t B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Méthodes de mesure de la consommation médicamenteuse : application aux antibiotiques. *Thérapies*. 2005;60(6):553-9.

[17] Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins.  tudes et enquêtes surveillance de la consommation des antibiotiques Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. Paris : R PIAS ; 2017.

[18] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA Annual epidemiological report for 2018. Stockholm.2019 ;ECDC

[19] Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, La Rosa MC, La Mastra C, Sessa L, et al. Antibiotic Consumption and Resistance during a 3-Year Period in Sicily, Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13):2253-63.

[20] Guclu E, Ogutlu A, Karabay O, Demirdal T, Erayman I, Hosoglu S, et al. Antibiotic consumption in Turkish hospitals; a multi-centre point prevalence study. *J Chemother*. 2017;29(1):19-24.

[21] Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, Carmeli Y, Paul M. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22:561.e7-19.

[22] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742 50.

[23] Schweickert B, Feig M, Schneider M, Willrich N, Behnke M, Peña Diaz LA, et al. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based

tool for local and national surveillance. J Antimicrob Chemother. 2018;73: 3505-15.

[24] Först G, de With K, Weber N, Borde J, Querbach C, Kleideiter J, et al. Validation of adapted daily dose definitions for hospital antibacterial drug use evaluation: a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2017;72(10):2931-7.

[25] Versporten A, Gyssens IC, Pulcini C, Monnier AA, Schouten J, Milanič R, et al. Metrics to assess the quantity of antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018;73(6):59-66.

[26] Ourghanlian, C. Pharmacists' role in Antimicrobial Stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: an observational multicentre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:131-4.

LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hedil Jbara, Fatma Ben Mbarka
Hôpital Habib Thameur de Tunis

RÉSUMÉ

Les antiagrégants plaquettaires constituent une classe thérapeutique largement prescrite pour diverses indications. Depuis la découverte du premier antiagrégant plaquettaire (aspirine) en 1968 comme un puissant antiagrégant plaquettaire, leur utilisation n'a cessé de croître, parfois avec un mésusage de ces molécules. Leur association avec d'autres médicaments peut être responsable essentiellement des interactions d'ordre pharmacocinétique avec augmentation ou diminution de l'efficacité des antiagrégants plaquettaires ou des molécules associées. Ils exposent également à des effets indésirables pouvant être aggravés par l'association à d'autres médicaments. Afin de limiter les risques liés aux interactions médicamenteuses des antiagrégants plaquettaires, certaines règles doivent être respectées lors de la dispensation des ordonnances.

ABSTRACT

Antiplatelet agents are a widely prescribed therapeutic class for various indications. Since the discovery of the first (aspirin) in 1968 as a potent antiplatelet agent, their use has continued to grow, sometimes with misuse of these molecules. Their combination with other drugs may be responsible for pharmacokinetic interactions with an

increase or decrease in the efficacy of antiplatelet agents or associated molecules. They also expose patients to adverse effects that may be aggravated by the combination with other drugs. In order to limit the risks associated with antiplatelet agents drug interactions, certain rules must be respected, in particular in prescription dispensing.

INTRODUCTION

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments de choix dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle. Ils vont inhiber le fonctionnement des plaquettes et donc empêchent l'agrégation plaquettaire (1). Ces médicaments sont efficaces dans la prévention, essentiellement secondaire, parfois primaire des affections thrombotiques artérielles, cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire d'origine athéromateuse (2). Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs médicaments de mécanismes d'action différents, mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (3). Les quatre molécules commercialisées en Tunisie sont : l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, le dipyridamole et le tirofiban (4).

1.INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE

1.1. AUGMENTATION DU RISQUE THROMBOTIQUE

L'association des antiagrégants plaquettaires avec des médicaments qui augmentent le risque de thrombose engendre une diminution de leur effet avec réapparition du risque thrombotique.

Ces médicaments sont principalement :

- Des traitements hormonaux: les contraceptifs hormonaux, en particulier les contraceptifs estroprogestatifs oraux; l'hormonothérapie substitutive de la ménopause dont la tibolone ; le danazol ; certains antiestrogènes tels que le tamoxifène, le torémifène et le fulvestrant ; les inhibiteurs de l'aromatase : l'exémestane, le létrozole et l'anastrozole ; le diéthylstilbestrol, la cyprotérone ;
- Les cytotoxiques: le bévacizumab, le carfilzomib, le thalidomide, le lénalidomide, le pomalidomide ;
- Un inhibiteur de tyrosine kinases: le ponatinib ;
- Les époétines d'autant plus qu'il y a un excès de correction de l'anémie ;
- Les neuroleptiques ;
- Le ranélate de strontium ;
- Des immunodépresseurs: le sirolimus, l'évérolimus ; etc (5).

1.2. AUGMENTATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE

L'association d'un antiagrégant plaquettaire avec les anticoagulants oraux, les héparines, les AINS et les thrombolytiques augmentent le risque hémorragique par addition d'effets (6).

L'association des antiagrégants

plaquettaires avec des médicaments utilisés dans diverses indications, en dehors de l'hémostase, exposent à des hémorragies et parmi ces médicaments, on cite :

- Certaines prostaglandines, telles que le béraprost, l'époprosténol, l'iloprost, le tréprostinil qui ont un effet antiagrégant plaquettaire.
- La pénicilline à forte dose : Les fortes doses de pénicilline allongent le temps de saignement et causent des anomalies de la fonction plaquettaire.
- Certaines céphalosporines causent une hypoprothrombinémie et des anomalies de la fonction plaquettaire (exemple céfamandole) (7).
- L'acide valproïque a plusieurs effets qui contribuent parfois à des saignements : diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement, thrombopénie dose-dépendante, inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- Certains produits de contraste radiologiques, particulièrement les produits de contraste ioniques qui ont une activité anticoagulante.
- Les perfusions de dextran causent une dilution des facteurs de coagulation. Le temps de saignement est parfois augmenté, surtout chez les patients recevant de grands volumes de dextran.
- L'asparaginase diminue la synthèse de certains facteurs de la coagulation.
- Les cytotoxiques causent souvent des thrombopénies, avec un risque de saignements.
- Les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) augmentent le risque d'hémorragies notamment digestives, ainsi que la venlafaxine, la duloxétine et le

milnacipran.

- L'anagrélide a un effet antiagrégant plaquettaire par inhibition de l'AMP cyclique phosphodiesterase III.
- Et aussi: Le tipranavir ; le déférasirox ; le tocilizumab et certaines plantes telles que l'ail ou le Ginkgo biloba et pour mémoire la sibutramine (5,8).

1.3. MAJORATION DES AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

Cette interaction est observée lorsqu'on associe le dipyridamole avec des médicaments qui causent ou aggravent des troubles du goût qui sont principalement :

- Des médicaments utilisés en cardiologie tels que le captopril; le diltiazem et la nifédipine;
- Des antifongiques : laterbinafine ; le fluconazole, le miconazole ; la griséofulvine ;
- Un hypnotique apparenté aux benzodiazépines : lazopiclone ;
- Un médicament utilisé en rhumatologie : la pénicillamine ;
- Des antibiotiques : des quinolones ; des macrolides : l'azithromycine, la clarithromycine, la télithromycine ; l'aztréonam ; le linézolide ; la clindamycine ; le ceftobiprole/médocaril ;
- Un antithyroïdien : le carbimazole (5).

1.4. RÉDUCTION DE L'EFFET VASODILATEUR

L'association du dipyridamole par voie injectable avec la théine, la caféine et la théophylline diminue son effet vasodilatateur (9)

1.5. RÉDUCTION DES EFFETS DES ANTI-HYPERTENSEURS

Le dipyridamole majore l'effet hypotenseur des bêtabloquants (sauf Esmolol) (9).

2. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE

2.1. LES EFFETS D'AUTRES MÉDICAMENTS SUR LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

2.1.1. Diminution de la concentration plasmatique des antiagrégants plaquettaires

Le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole diminuent les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel et diminuent son effet antiagrégant plaquettaire(5).

2.1.2. Diminution de l'effet des antiagrégants métabolisés par cytochrome P450

- Par le cytochrome P450 CYP 2C19

Puisque le clopidogrel est transformé en son métabolite actif en partie par l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450, il est prévisible que son association avec un inhibiteur de cette isoenzyme diminue la transformation du clopidogrel et expose à une diminution de ses effets antiagrégants. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 sont principalement :

- Un antiagrégant plaquettaire : la ticlopidine ;
- Des antidépresseurs : la fluoxétine, la fluvoxamine, le moclobémide ;
- Des inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole (10);

- Un antihistaminique h2 : la cimétidine ;
- Un antibiotique : la ciprofloxacine ;
- Un antituberculeux : l'isoniazide ;
- Des antifongiques : le fluconazole, le voriconazole ;
- Des antirétroviraux : le fosamprénavir, l'étravirine ;
- Un antiparasitaire : la pipéraquine ;
- Un antitumoral inhibiteur de tyrosine kinases avec un effet anti-vegf (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment le sorafénib ;
- Des antiépileptiques : l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, etc...(5,8).

• Par le cytochrome P450 CYP 3A4:

L'atorvastatine, et peut-être la simvastatine, métabolisées par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, empêchent la transformation du clopidogrel en son métabolite actif et diminuent son activité antiagrégante. Les conséquences cliniques de cette interaction ne sont pas connues (5).

2.2. LES EFFETS DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES SUR LES MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

2.2.1. Augmentation des effets indésirables des médicaments métabolisés par CYP 2C8

Le clopidogrel, par son métabolite glucuronide, est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450. Il expose à l'accumulation de médicaments métabolisés par cette isoenzyme et à une augmentation de leurs effets indésirables. Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 sont principalement :

- Des hypoglycémiantes: lerépaglinide, la rosiglitazone, la pioglitazone ;

- Des antitumoraux : lepaclitaxel, lecabazitaxel ;
- Unantiandrogène : l'enzalutamide ;
- Unantiarythmique : l'amiodarone ;
- Un antiépileptique : la carbamazépine ;
- Un agoniste de la thrombopoïétine utilisé dans les thrombopénies : l'eltrombopag ;
- Un hypo-uricémiant : le fébuxostat (5).

2.2.2. Diminution de la concentration plasmatique des médicaments associés
L'association de clopidogrel (ou de ticlopidine) avec la phénytoïne expose à un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne, par inhibition du métabolisme de la phénytoïne (5).

CONCLUSION

Les antiplaquettaires, notamment l'aspirine et le clopidogrel, font partie des médicaments les plus prescrits au monde. Les molécules de cette classe médicamenteuse, peuvent 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. Une meilleure connaissance de ce type d'interactions est essentielle pour une meilleure prise en charge du patient par son pharmacien.

RÉFÉRENCES

1. Gabrielli DA. A. Gabrielli Y. Bouatou P. Saudan. Antiagrégants plaquettaires chez les patients avec insuffisance rénale chronique: quelles sont les évidences concernant leur utilisation? Rev Médicale Suisse. 2014;5.
2. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H,

- Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *EurHeart J*. 1 déc 2011;32(23):2922-32.
3. Picard F, Camus M. Gestion des antiagrégants et des anticoagulants lors d'une hémorragie digestive : le point de vue croisé du cardiologue et de l'hépatogastroentérologue. *Presse Médicale Form*. 1 nov 2021;2(5):522-31.
4. DPM [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/index.php/medicaments-a-usage-humain/mms-par-classe-therapeutique>
5. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire*. 2017;778.
6. Bertoletti L. Le risque hémorragique : antiplaquettaires et anticoagulants : liaisons dangereuses. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 mars 2022;47:S22-3.
7. Buxeraud J, Faure S. Les céphalosporines. *Actual Pharm*. juin 2021;60(607):S24-7.
8. ANSM. Thésaurus des interaction médicamenteuses. 2020;257.
9. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245911.htm>
10. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®) : une liaison dangereuse ? *Rev Médecine Interne*. févr 2013;34(2):99-104.

ECBALLIUM ELATERIUM (L.) RICH.

Kamel Boukef



- **Famille** : Cucurbitaceae

- Noms arabes (3) : قثاء الحمار , خيارزة , (الأندلس) علقم

- أطريون - شري - قثاء بري - ليفية

Nom français : concombre d'âne, concombre sauvage

COMPOSITION CHIMIQUE

L'élaterium est le suc obtenu par incision et expression des fruits.

BOTANIQUE

Plante vivace poussant sur des terrains incultes ; rencontrée un peu partout en Tunisie. Elle est recouverte de poils raides ; les tiges couchées, épaisses, portent des feuilles triangulaires à limbe sinueux et denté. C'est une plante monoïque avec des fleurs jaunes, veinées de vert, unisexuées. Les fleurs femelles plus courtes et souvent solitaires ; les fleurs males regroupées en grappe.

Le fruit est ovoïde, charnu, verdâtre et hérissé de poils, penché à maturité, il se détache brusquement de son pédoncule et par sa base en projetant à l'extérieur les graines qui s'y trouvent.

Racine (14)

- Glucosides des cucurbitacines B, D, G, H, J.
- Cucurbitacine D (47).
- Acides gras : laurique, myristique, palmitique
- Sterols: elasterol, dihydroelasterol, tetrahydroelasterol, allantoin.

Fruit

- Composés triterpeniques tétracycliques : cucurbitacine E, D, B, I, L, R.
- Glucosyl cucurbitacine B et D
- Composés phénoliques
- Résine
- Enzymes : élaterase ou beta glucosidase, protease et amylase

HUILE ESSENTIELLE

- Feuille : octanoate d'octyle (30,0 %), le 3-(6,6-diméthyl-5-oxohept-2-ényl)-cyclohexanone (20,4 %) et l'hexahydro farnesyl acétone (19,1 %) sont les principaux composants de 21 constituants caractérisés dans l'huile foliaire.
- Fruit : Vingt et un composés ont également été identifiés dans l'huile des fruits, le E-anéthol (31,6 %) et le 3-(6,6-diméthyl-5-oxohept-2-ényl)-cyclohexanone (8,8 %) en étant les principaux constituants (48).

HUILE DES GRAINES

Acides gras : myristique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, punicoïque, arachidique. Acides gras saturés, acides gras mono insaturés, acides gras polyinsaturés. Tocophérols : α -Tocophérols, β -Tocophérols, γ -Tocophérols, δ -Tocopherols
Phytosterols: Desmosterol, Campesterol, Stigmasterol, Delta-7 Campesterol, β -sitosterol, Sitostanol, Delta-5-Avenasterol, Delta-7-Stigmastanol, Delta-7-Avenasterol (29).

PHARMACOLOGIE

Sur modèle animal, des données suggèrent qu'*Ecballium elaterium* exerce des effets protecteurs contre l'encéphalopathie associée à la septicémie en partie en atténuant l'accumulation des cytokines pro inflammatoires (20).
Une autre étude a permis d'évaluer les effets antimicrobiens de la plante, appliquée topiquement comme en médecine traditionnelle pour le traitement de la rhino sinusite induite par *Streptococcus pneumoniae* et ce sur un modèle animal.

Sur un autre modèle animal, les données suggèrent que l'extrait d'*E. elaterium* pourrait être utilisé comme agent anti-inflammatoire et peut être utilisé dans le traitement de la rhino sinusite (18).

L'expérience a révélé les effets anti-inflammatoires et a montré une réduction de la fibrose (17).

L'extrait éthanolique de fruits d'*E. elaterium* a une activité antimicrobienne contre *S. aureus* et *C. albicans* et qu'il est possible d'utiliser simultanément la pénicilline et l'extrait d'*E. elaterium* en combinaison dans le traitement des infections causées par *S. aureus* résistant à la methicilline (25).

La plante peut jouer un rôle protecteur dans la prévention et le traitement de la septicémie en diminuant la production d'IL-6 et en réduisant les dommages au foie et peut influencer la translocation bactérienne en renforçant la fonction de la barrière intestinale (33).

Des auteurs sont arrivés à la conclusion que l'utilisation intra pleurale de la plante, est au moins aussi efficace que la streptokinase pour traiter l'empyème pleural (10).

Du fait de ses propriétés anti-inflammatoires ; le grade et la sévérité de l'adhérence postopératoire seraient considérablement réduits par *Ecballium elaterium* (32).

La cucurbitacine B a une activité anti-inflammatoire importante (24).

Les cucurbitacine D, E et I purifiées à partir des fruits d'*E. elaterium*, induisent l'arrêt du cycle cellulaire sous-G1 et la mort cellulaire de la lignée de cellules cancéreuses gastriques humaines AGS. L'effet de la cucurbitacine I sur l'expression de l'ARNm LC3 est, significativement plus important que

celui des cucurbitacine E et D (39).

Comparativement à D et à I, la cucurbitacine E a montré une plus grande activité à cet égard (40).

Dans une note, l'auteur rappelle que la plante a été utilisée par le passé notamment Hippocrate dans le traitement du cancer de l'estomac (22).

La composition chimique de l'huile des graines pourrait expliquer sa puissante activité anticancéreuse, en particulier l'inhibition des lignées cellulaires du cancer colorectal (HT29) et celles du fibrosarcome (HT1080) (29).

La cucurbitacine B, à des concentrations allant jusqu'à 500nM, a montré un effet anticancéreux et une activité anti-intégrine sur une lignée cellulaire humaine du glioblastome U87, sans être cytotoxique (28). L'effet immunomodulateur de la cucurbitacine E, a été testé sur des lymphocytes humains périphériques. Ces lymphocytes ont été co-cultivés avec des cellules cancéreuses et une cytotoxicité lymphocytaire intéressante a été observée (21).

Aucune réaction confirmant l'effet potentiellement allergique sur les rats de laboratoire n'a été observée ; par contre, son effet hépato protecteur et anti-inflammatoire a été confirmé sur un modèle de lésion hépatique aiguë (23).

L'activité anti hépatotoxique de l'élatérium (jus séché des fruits d'Ecballium elaterium) et de la cucurbitacine B (isolée du jus) a été étudiée. L'étude a montré des effets préventifs et curatifs contre l'hépatotoxicité induite par le CCl4 (1).

La cucurbitacine E, en diminuant la mort neuronale et le flux autophagique aurait un rôle neuroprotecteur (7).

TOXICITÉ

La plante est connue pour sa toxicité respiratoire et oculaire. Un cas d'hépatite cholestatique aiguë due à Ecballium elaterium chez un patient de 39 ans, sans antécédents médicaux a été rapporté (49). L'utilisation de l'extrait d'Ecballium elaterium comme remède peut causer des effets indésirables graves qui ne doivent pas être ignorés. L'œdème uvulaire est l'un des plus fréquents et peut conduire, à l'hypoxémie, condition potentiellement mortelle (44) (26). Il est rapporté qu'un homme de 39 ans, a consulté pour une douleur dans les narines et une obstruction nasale sévère, apparu deux heures après instillation d'Ecballium elaterium dans les narines. À l'examen physique, un œdème uvulaire a été observé. Le patient a été traité avec succès par voie intraveineuse avec de la bétamétase et de la chlorphénamine (16).

Pour Bellakhdar (11), la plante est toxique même à faible dose. Elle provoque chez l'homme, la salivation, des diarrhées violentes, des céphalées, des convulsions (Charcot 1945). L'application, par le nez peut même entraîner la mort, par arrêt cardiaque.

USAGES TRADITIONNELS

► Tunisie (14)

Nom vernaculaire : فقوس حمير

Le concombre d'âne jouit d'une grande réputation en médecine traditionnelle tunisienne. L'indication majeure signalée sur l'ensemble du territoire est le traitement de l'ictère quel qu'en soit l'origine. Pour cela on préconise l'utilisation du suc du fruit frais en gouttes nasales à raison de 2 gouttes dans chaque narine ; il s'en suit un

écoulement d'humeur jaunâtre, entraînant l'amélioration de l'état du patient. D'autres ont pu obtenir des résultats favorables par simple inhalation des fruits coupés, mais le traitement, dure plus longtemps. Signalons également l'utilisation du concombre d'âne dans les mêmes conditions pour traiter les sinusites (43)

Les maladies dermatologiques et la relaxation des muscles sont traitées, par application sur les zones touchées, d'une décoction standard préparée à partir de 50 gr de racines dans 1 litre d'eau ou du macérât, pendant 15 jours de 200 gr de racines dans 1 litre d'huile d'olive,

Le floc'h (31) rapporte les propos données suivantes : à son propos Bouquet (1921), note un traitement curieux de l'ictère. Il s'agit de faire éclater des fruits murs de façon à ce que le liquide soit projeté dans le nez du malade qui doit aspirer fortement pour que le liquide pénètre profondément. Une humeur jaune s'écoule alors des narines. A la fin des écoulements, avaler un œuf cru puis remplir la coquille d'huile d'olive et boire ; le traitement devant être continué durant 6 jours. Si l'époque du traitement, l'Ecballium ne porte pas de fruits à maturité, il faut prendre sa racine fraîche, y creuser un trou qu'on emplit de lait de chamelle. Après bouchage de l'orifice avec de l'argile on fait cuire le tout dans des cendres chaudes puis le malade doit boire le lait. Cette recette est signalée par Gattefossé (1921) qui note également l'emploi du fruit comme purgatif.

► Algérie

Nom vernaculaire : Fegous lehmir,

(بيت الغول، فقوس الحمار، أومان، اوفادية، سفروس، ققاء الحمار 53)

Le concombre d'âne est couramment utilisé

en Algérie dans le traitement traditionnel de l'ictère sous forme d'instillations nasales du suc du fruit, comme anti-hémorroïdaire, en application directe du suc ou de la décoction des graines ou encore en administration par voie rectale du fruit râpé. Les racines sont employées comme antirhumatismal et antalgique, en application sur les endroits douloureux après macération dans l'huile chaude. Malgré sa toxicité connue comme purgatif drastique, on note souvent des accidents allergiques graves.

En Kabylie, le jus du fruit mélangé à du henné est utilisé localement pour traiter les mycoses des orteils. En gouttes nasales le concombre d'âne soigne l'ictère.

Le fruit en suppositoire serait utile en cas d'hyperplasie de la prostate (34).

Les fruits insufflés traitent les maladies hépatiques (6)

Les feuilles en infusion soignent les maladies dermatologiques (13)

► Libye

Noms vernaculaires : بلحة الصفيير، بزيق، بلحة جحا، ققاء جحا، تفاحة جحا، ققاء حمير

Le jus du fruit frais est utilisé en Libye dans le traitement de la jaunisse Kotb Hussein (1979) d'après Le floc'h (31).

L'ictère est traité par gouttes nasales, une humeur jaune s'écoule du nez, et le malade guérit et reprend petit à petit ses forces.

En usage externe, et en application locale, la plante cuite et écrasée soigne les hémorroïdes. L'acné est traitée par le jus des fruits en application sur la zone affectée.

En plus du traitement de l'ictère tel qu'indiqué plus haut, Kotb (30) signale le traitement des parasites du cuir chevelu et de la calvitie.

► Maroc (11)

Noms vernaculaires : feggûs lehmîr, feqqûs lehmîr.

La drogue représentée par le fruit et son suc, est un remède très utilisé dans toute l'Afrique du Nord.

Partout au Maroc, la plante est employée comme anti-ictérique, purgatif et émétique : généralement, on prend la racine fraîche, on fait un trou, on remplit de lait, on renferme puis on fait cuire sur des cendres ; c'est ce lait ainsi préparé qui constitue le remède. Dans l'oriental marocain le concombre d'âne est utilisé dans le traitement de l'ictère de la manière suivante : on fait éclater les fruits mûrs de façon à ce que le liquide soit projeté dans le nez du malade, qui doit aspirer fortement, pour que le liquide pénètre profondément ; une humeur jaunâtre s'écoule alors des narines (cette humeur est considérée par les « fqjhs » comme l'excès de bile ; à la fin des écoulements on fait avaler au malade un œuf cru et de l'huile d'olive. Ce traitement est poursuivi six jours. Il est utilisé également contre les céphalées et les affections du nez : coryzas, rhinites etc.

A Casablanca, le fruit est introduit en tampon dans le vagin comme abortif. La pulpe de deux fruits est consommée par les femmes dans le même but. D'après Mathieu et Maneville (1952), à Casablanca, la décoction de la pulpe est bue dans le traitement du bûmezwi (palpitation de l'aorte abdominale accompagnée d'angoisse).

► Egypte

Le floc'h (31) cite Ducros (1930) et rapporte que la racine est employée en Egypte à l'intérieur comme drastique et vomitif. Etant

très acre et très irritante, on utilise aussi cette drogue en frictions ou en applications dans les cas d'affections douloureuses des articulations.

► Palestine

Nom vernaculaire : Qitha al-Hameir, fagus al-Hameir, Ketha' alhemar, Qitha al-Hamir, (فقوس حمير)

La plante est utilisée comme diurétique, et pour traiter la rétention d'urine, les hémorroïdes, les testicules gonflés et la fièvre jaune (8)

Le macérât dans l'eau des fruits et des graines pressés, soigne la rétention urinaire, les infections des voies urinaires, la fièvre jaune et les infections hépatiques (9)

L'hépatite est une indication de cette plante (37).

Le jus de la pulpe des fruits frais (environ 25g) doit être administré par voie orale cinq fois par jour pour traiter le cancer de la gorge et celui du foie (41)

Une goutte de jus du fruit inhalée dans chaque narine soigne les maladies du foie, l'ictère et la sinusite (42)

Une décoction standard préparée à partir de 50 g de racines dans 1 litre d'eau et ou 200 g de racines macérées dans 1 l d'huile d'olive pendant 15 jours sont utilisés en usage externe pour soigner les maladies dermatologiques et pour la relaxation musculaire (42)

► Jordanie

Noms vernaculaires : faqos el hamir (قثاء الحمير)

L'hépatite est soignée en utilisant le jus du fruit en gouttes nasales (2)

La décoction des fruits soigne l'ictère (4)

En gouttes nasales (1 goutte dans chaque

narine) la plante soigne, les maladies hépatiques, l'ictère et la sinusite (35) (38). A Wadi As-Sir à l'ouest de Amman, la plante est reconnue toxique et soigne l'ictère en gouttes nasales (46).

A Jal'd – Salt, Nord-Ouest d'Amman, le jus en gouttes nasales est préconisé pour l'ictère, l'épilepsie et les maux de tête (46). Toujours, le jus de fruits, en gouttes nasales est recommandé en cas d'ictère chez les enfants (52).

► Liban

Nom vernaculaire : قثاء الحمار, Faqous al himar , Khiyar al himar

Les indications suivantes ont été rapportées Pour l'ictère et la sinusite, le jus d'un fruit dilué dans une tasse d'eau, est utilisé en gouttes nasales et inhalées (51).

C'est un contraceptif pour les hommes et soigne l'ictère (19)

On utilise le fruit pour la sinusite (jus en instillation nasale). Le jus du fruit ou celui des racines par voie orale soigne l'ictère, la constipation et le rhumatisme (45).

C'est un purgatif, un diurétique et soigne le rhumatisme (50)

► Syrie

Nom vernaculaire (قثاء الحمار) Kithaa Alhimar عجبور الجقل (Ajour eljacal)

Le jus de la plante entière ou celui des tubercules est utilisé comme anticancéreux (38). Le jus des fruits, soigne par voie orale, l'ictère, le cancer et la constipation (5)

Le jus de fruits frais est utilisé pour soigner les maladies du foie, l'ictère et la sinusite et ce par administration nasale (une seule goutte de jus est inhalée dans chaque narine). En usage externe, c'est une indication dans

l'eczéma (27).

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

► Kachf arroumouz (55)

C'est un cicatrisant ; son jus est emménagogue et un abortif ; soigne l'ictère en inhalation ainsi que les maux de tête. Utile contre les tumeurs de la gorge.

► Ihyaa attadhkira (56)

Purgatif drastique, utilisé en cas d'hydropisie du cœur et des reins et en cas de paralysie. C'est un dépuratif pulmonaire, mucolytique, antitussif et antiasthmatique. Elimine le hoquet et dissout les calculs rénaux. En application locale avec du vinaigre, utile contre les démangeaisons et la gale.

► Al mootamed (54)

Ibn albaytar : Le jus est utile pour soigner l'ictère, l'impétigo, la gale, l'hydropisie et l'hémicrânie. C'est un vomitif, un mucolytique, un diurétique, un emménagogue et un abortif.

Attaflissi : le fruit est mucolytique et son jus, soigne l'ictère

► Hadikat al azhar (58)

Le jus est emménagogue et abortif. En inhalation il soigne l'ictère et les céphalées. Le jus mélangé à du miel et de l'huile vieillie, en gargarisme, est utile pour la gorge. Soigne les douleurs articulaires. Le décocté par voie rectale serait utile pour la sciatique. En cataplasme avec du vinaigre, traite la goutte. Utile en cas de céphalée chronique. Utilisé en goutte auriculaires pour les otalgies. Autre indication l'hydropisie et la gale.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) A Agil, M Miró, J Jimenez, J Aneiros, M D Caracuel, A García-Granados, M C Navarro
Isolation of anti-hepatotoxic principle from the juice of *Ecballium elaterium*
Planta Med. 1999 Oct;65(7):673-5.
- 2) 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.
- 3) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes - Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition, 1981 Beirut Lebanon
- 4) Al-Qura'n
Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan S.
Journal of Ethnopharmacology 123 (2009) 45-50.
- 5) Amal Alachkara, Ahmad Jaddouh, Muhammad Salem Elsheikh, Anna Rita Biliad and Franco Francesco Vincierid
Traditional Medicine in Syria: Folk Medicine in Aleppo Governorate
Natural Product Communications 2011 Vol. 6 No. 1 79 – 84.
- 6) 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 2, 9 July 2013, Pages 395-402.
- 7) Anne-Marie Arel-Dubeau, Fanny Longpré, Julie Bournival, Cindy Tremblay, Julie Demers-Lamarche, Pavlina Haskova, Everaldo Attard, Marc Germain, Maria-Grazia Martinoli.
Cucurbitacin E has neuroprotective properties and autophagic modulating activities on dopaminergic neurons
Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:425496.
- 8) Aref Abu-Rabia
Herbs as a Food and Medicine Source in Palestine
Asian Pacific J Cancer Prev, 2005 6 (3), 404-407.
- 9) Aref Abu-Rabia
Urinary diseases and ethnobotany among pastoral nomads in the Middle East
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine volume 1, 2005 Aug 2; 1:4.
- 10) A Sahin, M Oruc, F Meteroğlu, A Erbey, U Alabalik, I Kaplan.
Study of Aqueous *Ecballium Elaterium* as fibrinolytic in the rabbit model of intrapleural empyema
Niger J Clin Pract. 2021 Sep; 24(9):1326-1331.
- 11) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 12) Ben Merabet, Abed L.
Le pharmacien du Maghreb Octobre 1982

spécial N°2 18-28

13) Boughrara Boudjema

Inventaire et étude ethnobotanique et chimique des plantes à intérêts thérapeutique et nutritif du Parc national El-kala

Thèse présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences Option : phytochimie 2016 Faculté des Sciences Département de Chimie Badji Mokhtar-Annaba University.

14) Boukef K

Ecballium elaterium L. Rich.

Essaydali de Tunisie N° 13, 35-37

15) Bouquet J

Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord

Vigot frères 1921

16) Caiozzi G, Cabrera D, Mardonez JM, Saldias F.

[Herbal medicines and severe adverse effects: uvular angioedema caused by Ecballium elaterium]

Rev Med Chil. 2002 Dec; 130(12):1407-10

17) Can Mehmet Eti, Yusuf Vayisoğlu, Berkan Kardaş, Rabia Bozdoğan Arpacı, Elif Şahin Horasan, Arzu Kanık, Neslihan Eti, Serap Yalın, Derya Ümit Talas

Histopathologic evaluation of Ecballium elaterium applied to nasal mucosa in a rat rhinosinusitis model

Ear Nose Throat J. 2018 Jun; 97 (6):E14-E17.

18) Celil Uslu, R Murat Karasen, Fikrettin Şahin, Seyithan Taysi, Fatih Akçay

Effect of aqueous extracts of Ecballium elaterium rich, in the rabbit model of

rhinosinusitis

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Mar; 70(3):515-8.

19) Charles I Abou-chaar

Medicinal plants of Lebanon

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

20) Demet Arslana , Aysun Ekincib , Akgul Aricic , Eda Bozdemird , Esref Akila And Hasan Huseyin Ozdemir

Effects Of Ecballium Elaterium On Brain In A Rat Model Of Sepsis-Associated Encephalopathy

Libyan journal of medicine, 2017 vol. 12, 1369834

21) E Attard I, M P Brincat, A Cuschieri

Immunomodulatory activity of cucurbitacin E isolated from Ecballium elaterium

Fitoterapia 2005 Jul; 76(5):439-41.

22) Elias E Mazokopakis

Ecballium Elaterium for Gastrointestinal Cancer

Asian Pac J Cancer Prev . 2018 Mar 27; 19(3):583-583.

23) El Moataz Bellah El Naggat, Marta Chalupová, Gabriela Pražanová, Tomáš Parák, Emil Švajdlenka, Milan Žemlička, Pavel Suchý.

Hepatoprotective and proapoptotic effect of Ecballium elaterium on CCl4-induced hepatotoxicity in rats

Asian Pac J Trop Med. 2015 Jul; 8 (7):526-31.

24) E Yesilada I, S Tanaka, E Sezik, M Tabata

Isolation of an anti-inflammatory principle from the fruit juice of *Ecballium elaterium* J Nat Prod. May-Jun 1988; 51(3):504-8.

25) Ghaleb Adwan, Yousef Salameh, Kamel Adwan

Effect of ethanolic extract of *Ecballium elaterium* against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*

Asian Pac J Trop Biomed. 2011 Dec; 1(6):456-60.

26) G Kloutsos I, D G Balatsouras, A C Kaberos, D Kandiloros, E Ferekidis, C Economou

Upper airway edema resulting from use of *Ecballium elaterium*

Laryngoscope 2001 Sep; 111(9):1652-5.

27) Hassan Azaizeh , Bashar Saad, Khalid Khalil and Omar Said

The State of the Art of Traditional Arab Herbal Medicine in the Eastern Region of the Mediterranean: A Review

Evid Based Complement Alternat Med. 2006 Jun; 3(2): 229–235.

28) Imen Touihri-Barakati, Olfa Kallech-Ziri, Wiem Ayadi, Hervé Kovacic, Belgacem Hanchi, Karim Hosni, José Luis.

Cucurbitacin B purified from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich from Tunisia inhibits $\alpha 5\beta 1$ integrin-mediated adhesion, migration, proliferation of human glioblastoma cell line and angiogenesis

Eur J Pharmacol. 2017 Feb 15; 797:153-161.

29) Imen Touihri, Olfa Kallech-Ziri, Abdennacer Boulila, Saloua Fatnassi Naziha Marrakchi, Jose´ Luis, Belgacem Hanchi

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. seed oil: Chemical composition and antiproliferative effect on human colonic adenocarcinoma and fibrosarcoma cancer cell

Arabian Journal of Chemistry Volume 12, Issue 8, December 2019, Pages 2347-

30) Kotb F.

Medicinal plants in Libya

1985 – Arab Encyclopedia House Beirut – Liban

31) Le floc'h E.

Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

32) Mehmet Hanifi Okur , Bahattin Aydogdu, Mehmet Serif Arslan, Ulaş Alabalik, Serkan Arslan, İbrahim Kara, Fethiye Canpolat, Atalay Şahin, Selçuk Otcu Intra-peritoneal administration of *Ecballium elaterium* diminishes postoperative adhesions

Acta Cir Bras. 2014 Oct ; 29(10):639-43.

33) Mehmet Serif Arslan, Erol Basuguy, İbrahim İbiloglu, Eda Bozdemir, Hikmet Zeytun, Atalay Sahin, İbrahim Kaplan, Bahattin Aydogdu, Selcuk Otcu.

Effects of *Ecballium Elaterium* on Proinflammatory Cytokines in a Rat Model of Sepsis

J Invest Surg.2016 Dec; 29(6):399-404.

34) Mohamed Aït Youssef

Plantes médicinales de Kabylie

Ibis Press 2006 Paris

35) Mohammad Hudaiba, Mohammad

- Mohammada, Yasser Bustanji b, Rabab Tayyema, Mohammed Yousef c, Mustafa Abuirjeie d, Talal Aburjai
Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area
Journal of Ethnopharmacology 120 (2008) 63–71.
- 36) Mohammad S. Abu-Darwish and Thomas Efferth
Medicinal Plants from Near East for Cancer Therapy
Frontiers in pharmacology January 2018, volume 9, article 56.
- 37) Mohammed S.Ali-Shtayeh ZoharaYaniv JamalMahajna Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants
Journal of Ethnopharmacology
Volume 73, Issues 1–2, November 2000, Pages 221-232.
- 38) Muhammed Alzweiri, Ali Al Sarhanb, Kamal Mansi, Mohammad Hudaiba, Talal Aburjai,
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region
Journal of Ethnopharmacology, 137, (2011), 27-35.
- 39) Naser Jafargholizadeh, Seyed Jalal Zargar, Younes Aftabi
The cucurbitacins D, E, and I from Ecballium elaterium (L.) upregulate the LC3 gene and induce cell-cycle arrest in human gastric cancer cell line AGS
Iran J Basic Med Sci. 2018 Mar; 21 (3):253-259.
- 40) Naser Jafargholizadeh 1, Seyed Jalal Zargar, Narguess Yassa, Saeed Tavakoli
Purification of Cucurbitacins D, E, and I from Ecballium Elaterium (L.) A. Rich Fruits and Study of Their Cytotoxic Effects on the AGS Cell Line
Asian Pac J Cancer Prev. 2016 Oct 1; 17(10):4631-4635.
- 41) Nidal Amin Jaradat , Rowa Al-Ramahi, Abdel Naser Zaid, Ola Ibrahim Ayesh and Ahmad Mustafa Eid
Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank-Palestine
BMC Complementary and Alternative Medicine (2016) 16:93.
- 42) O. Said, K. Khalil, S. Fulder, H. Azaizeh
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region.
Journal of Ethnopharmacology 83 (2002) 251/265.
- 43) Ounissi mounir
Etude bibliographique de quelques plantes medicinales utilisées dans le sud tunisien
Mémoire de fin d'études pharmaceutiques
13 Mai 2005
- 44) Pappas Apostolos, Panoutsopoulos Athanasios, Gemenetis Georgios, Seretis Charalambos, Lagoudianakis Emmanouil, DimitriadisIoannis, ChrysikosIoannis, Kaperoni Anastasia, Andrianopoulos Georgios
Severe uvular edema and resulting hypoxemia due to single use of Ecballium elaterium extract

Am J Case Rep. 2012; 13:11-3.

45) Safaa Baydoun a,n , Chalak Lamisb , Dalleh Helenaa , Arnold Nellya
Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon
Journal of Ethnopharmacology 173 (2015) 139–156.

46) Sawsan AS Oran, Dawud MH Al-Eisawi
Ethnobotanical survey of the medicinal plants in the central mountains (North-South) in Jordan
J. Bio. & Env. Sci. 2015 Vol. 6, No. 3, p. 381-400.

47) Seger C, Sturm S, Haslinger E, Stuppner H.
A new cucurbitacin D related 16, 23-epoxy derivative and its isomerization products.
Org Lett. 2004 Feb 19; 6(4):633-6

48) Seyed Mehdi Razavi, Samad Nejad-Ebrahimi
Phytochemical analysis and allelopathic activity of essential oils of Ecballium elaterium A. Richard growing in Iran
Nat Prod Res. 2010 Nov; 24(18):1704-9.

49) Sondès Bizid, Mériam Sabbah, Issam Msakni, Baha Ben Slimene, Ghanem Mohamed, Riadh Bouali, Hatem Ben Abdallah, Nabil Abdelli
Cholestatic hepatitis due to Ecballium elaterium ingestion
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 Oct; 39(5):e61-3

50) Sukhdev Swami Handa Dev Dutt

Rakesh Karan Vasisht

Compendium of Medicinal and Aromatic Plants ASIA

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

51) 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., 45(2): 543-555, 2013.

52) 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 110 (2007) 294–304.

53) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

54 المعتمد في الأدوية

تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن.
الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت

55 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

56 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

57 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي

58 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985
النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي 59
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز



X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

1ère annonce

MONASTIR



20-21-22
OCTOBRE 2022
À LA FACULTÉ

THÈMES

- Biotechnologie et intelligence artificielle
- L'officine de demain
- Sécurité des produits de santé
- Infectiologie



TABLES RONDES
& ATELIERS

COMMUNICATIONS
LIBRES





X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

Sous le patronage de Monsieur le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et Monsieur le Ministre de la Santé



PROGRAMME



Samedi 22 Octobre 2022

Session 4 : L'officine de demain Modérateurs : Mansour S, Gastli G, Chehbani T, Kacem B		Symposium Teriak	Ateliers
09h00-09h15	Etat des lieux en Tunisie. Bsila A	Anti coagulants oraux directs Sassi M, Chouchene S	6 Data integrity dans l'industrie pharmaceutique Abdellatif F, Arab A, Safta F
09h15-09h30	Digitalisation de l'officine. Amira N		7 Rédaction scientifique Ben Abdelaziz A, Sakly N
09h30-09h50	Développement professionnel continu en officine. Grison G		8 Prise de parole en public Douki W, Mastouri M
09h50-10h10	Nouvelles missions du pharmacien d'officine. Zibi H		9 Antibiotogramme : les pièges de l'interprétation Benlamine Y, Tilouche L
10h10-10h30	Discussion		
10h30-11h00	Pause-café		
Table ronde 2 : Stérilisation Modérateurs : Ben Cheikh MH, Sfar S, Ben Rayena MC			
11h00-12h30	Etat de lieux de la stérilisation en Tunisie. Harzallah I		
	Penser la stérilisation autrement. Redissi A		
	Formation des technologues en dispositifs médicaux en Suisse : le choix de l'apprentissage en 3 ans. Ney H		
12h30-13h00	Présentation des 3 meilleurs posters du X ^{ème} Congrès de la FPhM Remise des prix du projet PAQ-DGSE Modérateurs : Messaoud T, Sakly N		
13h00	Clôture du congrès		




X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

Sous le patronage de Monsieur le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et Monsieur le Ministre de la Santé




PROGRAMME

Jeudi 20 Octobre 2022	
	Ateliers
10h00-12h00	1 Soft skills « L'esprit d'entreprendre », Aouni M
	2 Contrôle des médicaments par CLHP. Zribi K, Safta F
	3 Sécurisation du circuit des dispositifs médicaux. Cherif A, Chedly M
	4 Conseil en Cosmétologie à l'officine. Miled M, Kalboussi N, Ben Jeddou I.
	5 L'insuffisance cardiaque: Education thérapeutique et accompagnement du patient. Hasni N, Ben Jeddou K
13h00-14h00	Déjeuner libre
14h00 -15h00	OUVERTURE OFFICIELLE DU CONGRÈS
	Session culturelle
15h00 -15h45	<i>Modérateurs : Kortas M, Najjar MF</i> Conférence culturelle " Les produits cosmétiques dans la tradition tunisienne " <i>Amamou A</i>
	Session projets de la faculté
15h45 -16h15	<i>Modérateurs : Hassine M, Seve M</i> Les projets de la Faculté <i>Ben Amor MA</i>
16h15-16h30	Discussion
16h30 - 17h00	Pause-café
	Conférence inaugurale
17h00 -18h00	<i>Modérateurs : Trabelsi A, Aouni M, Benlamine Y</i> Histoire de l'ARNm et ses applications en vaccinologie <i>Carlioz P</i>
18h30	Cocktail de bienvenue



X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

Sous le patronage de Monsieur le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et Monsieur le Ministre de la Santé



PROGRAMME



Vendredi 21 Octobre 2022

Session 1 : Sécurité des produits de santé Modérateurs : Bouzouita A, Zribi E, Said N, Mokni J

09h00-09h20	Informatisation et robotisation du circuit des médicaments Gloulou O, Zribi K
09h20-09h40	Les compléments alimentaires : réglementation et sécurité d'utilisation Bsila A, Cherif D
09h40-10h00	Les vigilances sanitaires Kacem B
10h00-10h30	Discussion
10h30-11h00	Pause-café

Session 2 : Le bon usage des antimicrobiens Modérateurs : Barguellil F, Hedhili A, Mastouri M, Slim LN

11h00-11h15	Stratégie nationale de bon usage des antimicrobiens " Antimicrobial stewardship " Turki M
11h15-11h30	Etat des lieux, opportunités de bon usage des antimicrobiens en Tunisie Toumi S
11h30-11h50	Surveillance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans le monde et en Tunisie Zribi M
11h50-12h10	Antibiothérapie dans la prise en charge du choc septique en milieu de réanimation Labbene I
12h10-12h30	Discussion
12h30-14h00	Déjeuner

X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR
VALORISATION PARTENARIAT EXCELLENCE

20-21-22
OCTOBRE
A LA FACULTÉ

2



X^{ème} CONGRÈS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONASTIR

Sous le patronage de Monsieur le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et Monsieur le Ministre de la Santé



PROGRAMME

Vendredi 21 Octobre 2022

Session 3 : Biotechnologie et intelligence artificielle Modérateurs : Azaiez R, Bouslama A, Cherif A, Boujbel I

14h00-14h30	Généralités sur les médicaments innovants Tibi A
14h30-15h00	Intelligence artificielle dans le domaine pharmaceutique Karray M
15h00-15h30	Exemples de médicaments innovants : CAR T-cells Mebarki M
15h30-16h00	Discussion
16h00-16h30	Pause-café
16h30 -18h00	Table ronde 1 : Les nouveaux métiers du pharmacien Modérateurs: Fenina N, Bsila A, Laouiti K, Safta F
	Evolution de la formation à la faculté de pharmacie à l'ère des nouveaux métiers. Douki W
	Le pharmacien hospitalier de demain. Drira C
	L'implication du pharmacien dans les nouveaux métiers. Said N
	Place du pharmacien dans les métiers de service. El Kaara S
	Les opportunités en biotechnologie pour les nouveaux diplômés en pharmacie. Boujbel L

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.org.tn

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

- تطور تعاطي المضادات الحيوية

في احد المستشفيات التونسية وتطوير نموذج متابعة

- قائمة أساتذة كلية الصيدلة بالمنستير الناجحين

في مناظرة 2021