



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO :

Étude de l'effet thérapeutique de l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* contre la néphrotoxicité induite par le méthyl thiophanate chez des rats adultes

Pratiques d'hygiène et de préparation des antibiotiques dans service d'anesthésie réanimation : évaluation des connaissances



Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

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

Société Des Sciences
Pharmaceutiques

Présidents Honoriaires

Feu Radhi JAÏZI
Moncef ZMERLI
Kamel BOUKEF
Chédria FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Najib EL OUED

Secrétaire Général

Kamel Eddine TRAB

Secrétaire Général Adjoint

Khouloud BEN JEDDOU

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taïeb MASSAOUD

Assesseur

Ines FRADI

Aida CHEKIR

Comité de rédaction

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

Pour tous renseignements contacter :

Sécrétaire 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

Décembre 2022

N° 165

- Étude de l'effet thérapeutique de l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* contre la néphrotoxicité induite par le méthyl thiophanate chez des rats adultes

Amal Feki, Intissar Kammoun, Manel Naifar, Rim Kallel, Fatma Makni Ayadi, Tahia Boudawara, Abderraouf Hilali, Ibtissem Ben Amara

P. 3

- Pratiques d'hygiène et de préparation des antibiotiques dans un service d'anesthésie réanimation : évaluation des connaissances

W. Naiet El Gaied, D. Jarraya, M. Anen, I. Kallel, R. Lajnef, D. Ghilila

P. 13

- Les benzodiazépines et interactions médicamenteuses

Amira Braham, Fatma Sellami

P. 21

- *Liycium europaeum L.*

K. Boukef

P. 26

COMITÉ DE LECTURE

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

ÉTUDE DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE DE L'ALGUE ROUGE FALKENBERGIA RUFOLANOSA CONTRE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MÉTHYL THIOPHANATE CHEZ DES RATS ADULTES

Amal Feki¹, Intissar Kammoun¹, Manel Naifar², Rim Kallel³, Fatma Makni Ayadi², Tahia Boudawara³,
Abderraouf Hilali⁴, Ibtissem Ben Amara¹

1 : Unité de Recherche de Chimie Médicinale et Environnementale, Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

2 : Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Universitaire Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

3 Laboratoire d'Anatomie Pathologie à l'Hôpital Universitaire Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

4 : Laboratory of health sciences and techniques, Higher Institute of health sciences, Hassan 1er University, Settat, Morocco

RÉSUMÉ

Pré requis: Actuellement, les algues marines présentent une source potentielle de principes actifs, grâce à leur capacité importante de produire des nombreux métabolites secondaires tels que les polysaccharides.

OBJECTIF DU TRAVAIL:

Dans le présent travail, l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa*, a été évaluée contre la toxicité induite par un fongicide, le Méthyl-Thiophanate (MT) chez des rats de souche Wistar. De ce fait, les paramètres morphologiques, biochimiques, histologiques et le profil oxydant/antioxydant au niveau du tissu rénal ont été déterminés.

Méthodes: Les animaux ont été répartis en quatre groupes de 8 rats chacun: le groupe 1 sert comme témoin, le groupe 2 a reçu le MT, le groupe 3 reçoit à la fois l'extrait de l'algue rouge et le MT et le groupe 4 reçoit uniquement l'extrait de l'algue rouge.

Résultats: Les résultats montrent des perturbations au niveau morphologique objectivées par une diminution du poids corporel des rats suivie d'une diminution

de la consommation en aliments solides et en eau. En effet, ce pesticide entraîne une néphrotoxicité suite à une perturbation au niveau des paramètres biochimiques induisant un dysfonctionnement rénal.

Ces altérations biochimiques sont accompagnées de modifications histologiques au niveau des reins. De plus, le MT induit une modification significative des taux des marqueurs du stress oxydatif objectivée par des taux élevés en malondialdéhyde et une perturbation de la balance pro-oxydant-antioxydant témoignant l'effet déstabilisant du MT. Toutefois, il est important de noter que la supplémentation de l'extrait de l'algue rouge a atténué les dommages rénaux et a entraîné une réduction importante des effets délétères induits par le MT.

Conclusions: En conclusion, l'extrait de *Falkenbergiarufolanosa*, grâce à son pouvoir antioxydant puissant, peut être un agent utile et efficace contre la néphrotoxicité.

Mots clés : Algues rouges; Fongicide; Néphrotoxicité; Stress oxydatif; Antioxydant.

ABSTRACT

Pre-requisites: Currently, seaweed was considered as a potential source of bioactive compounds, due to its capacity to produce numerous secondary metabolites such as polysaccharides.

OBJECTIVE OF THE WORK:

The present study aimed to evaluate the capacity of the red alga *Falkenbergia rufolanosa*, against the toxicity induced by a fungicide, Methyl-Thiophanate (MT), in Wistar rats. Therefore, the morphological, biochemical, histological parameters and the oxidant/antioxidant profile in kidney tissue were determined.

Methods: The animals were divided into four groups of 8 rats each: group 1 served as a control, group 2 received MT, group 3 received both the extract of the red alga and MT and group 4 received only the red alga extract.

RESULTS:

The results showed disturbances in the morphological level objectified by a reduction in the body weight of the rats followed by a reduction in the consumption of solid food and water. Indeed, the pesticide induced nephrotoxicity as noted by a disturbance in the biochemical parameters and confirmed by histological changes in the kidney tissue. In addition, MT induced a significant modification in the oxidative stress markers designed by high levels of malondialdehyde and a disturbance of the pro-oxidant-antioxidant balance proving the destabilizing effect of MT. However, it is important to note that supplementation of red alga extract attenuated kidney damage and resulted in a significant reduction in MT-induced deleterious effects.

Conclusions: In conclusion, *Falkenbergia rufolanosa* extract, thanks to its powerful antioxidant power, can be a useful and effective agent against nephrotoxicity.

Keywords: Red alga; Fungicide; Nephrotoxicity; Oxidative stress; Antioxidant.

1. INTRODUCTION

Les pesticides ont un large spectre d'utilisation, rassemblant les herbicides, les insecticides, les fongicides.... Ces derniers sont apparus d'abord bénéfiques, mais elles posent un véritable problème pour la santé publique.

Le Méthyl-Thiophanate (MT), un fongicide systémique souvent considéré comme approprié pour une utilisation biologique d'après certaines études (1). Le MT est considéré comme un contaminant de l'environnement vue son utilisation courante dans l'agriculture (2-3). Ce produit est classé cancérogène qui affecte divers tissus chez les mammifères (4).

Face à la toxicité induite par divers xénobiotiques, des produits naturels ou synthétiques ont été utilisés pour contrecarrer les effets délétères, parmi lesquels, nous citons les macro-algues qui possèdent de diverses molécules bioactives à effet thérapeutique (3). *Falkenbergia rufolanosa* est une algue rouge autotrophe, annuelle qui se produit entre Décembre et Mars (5). Des études antérieures, ont déclaré que cette algue est dotée d'activités antimicrobiennes et antifongiques (6). Malgré les études avancées sur les algues marines, il y a très peu d'études jusqu'à présent qui s'intéressent à la détermination de la composition et des effets antioxydants et anti-radicalaires du *Falkenbergia rufolanosa*.

L'objectif du présent travail consiste à élaborer les effets de l'exposition des rats au MT, du point de vue morphologique, biochimique et sur l'équilibre oxydant/antioxydant au niveau des tissus rénaux. La deuxième partie consiste à exploiter l'effet de l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* à contrecarrer la néphrotoxicité induite par ce fongicide.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Récolte de l'espèce algale

L'algue rouge « *Falkenbergia rufolanosa* » a été recueillie de la région de Sfax « Sidi Mansour : Tabaroura ». L'extraction méthanolique est réalisée selon la méthode décrite par Çakir et al (7).

2.2. Traitement des rats

Les 32 rats ont été répartis sur 4 groupes de 8 rats chacun :

- **Groupe 1:** des rats témoins injectés par voie intrapéritonéale par l'huile de maïs, comme véhicule ;

- **Groupe 2:** des rats injectés par le MT à une dose de 300 mg/kg de poids corporels par voie intrapéritonéale pendant 7 jours ;

- **Groupe 3:** des rats injectés par le MT à une dose de 300 mg/kg de poids corporels par voie intrapéritonéale et par l'extrait méthanolique de l'algue rouge à une dose de 150 mg/kg d'aliment solide.

- **Groupe 4:** des rats traités par l'extrait méthanolique de l'algue rouge à une dose de 150 mg/kg mélangé avec l'alimentation. Après 7 jours de traitement, les animaux ont été sacrifiés par décapitation dans une salle annexée à l'animalerie. La dose de MT (300 mg/kg/pc) a été choisie selon la littérature, elle provoque une toxicité sans causer de mortalité chez les rats traités (2).

2.3. Prélèvement des échantillons

Après le sacrifice des animaux, le sang et les différents organes sont prélevés pour la détermination ultérieure des taux plasmatiques de quelques paramètres biochimiques, pour la réalisation des dosages des paramètres du stress oxydatifs et pour les études histologiques.

2.4. Détermination des paramètres du stress oxydatif

2.4.1. Dosage des protéines au niveau des reins

Le dosage des protéines est effectué selon la méthode de Lowry et al. (8).

2.4.2. Evaluation de la peroxydation lipidique et protéique

La peroxydation des lipides membranaires est estimée par la mesure du produit de cette réaction, le malondialdéhyde (MDA) (9). L'évaluation de l'oxydation des protéines est estimée par le dosage des produits d'oxydation avancée des protéines (AOPP) (10).

2.4.3. Détermination des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques

La détermination des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques se fait par le dosage du superoxyde dismutase (SOD) (11), de la catalase (CAT) (12), de la glutathion peroxydase (GPx) (13) et du glutathion réduit (GSH) (14-15).

2.5. Détermination des paramètres biochimiques au niveau du plasma

La détermination des paramètres biochimiques au niveau du plasma est réalisée grâce à un automate (DXC) 600. Les dosages de la créatinine (Kit Biolabo, France, Réf 97217), de l'urée (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20141) et de l'acide urique (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20091) ont été réalisés.

2.6. Étude histologique

Après fixation par le formol tamponné à 10%, les morceaux des reins sont mis dans des cassettes et placées dans un automate afin d'assurer la déshydratation suivie d'inclusion des fragments dans la paraffine. Ensuite, des coupes séries sont réalisées puis colorées par l'hématoxyline-éosine

2.7. Analyse statistique

Les valeurs moyennes sont exprimées avec leur écart type, représentées sur les figures par un trait vertical (barre d'erreur). La comparaison des moyennes est estimée en utilisant le Test Student entre les groupes témoins et traités (Excel, 2010). La différence est considérée significative pour $p<0,05$.

3. RÉSULTATS

3.1. Etude des paramètres morphologiques

La figure 1 présente l'évolution de la masse corporelle des rats en fonction du temps. Chez le groupe traité pendant 7 jours par le MT à une dose de 300 mg/kg/pc, une perte de 52 % de leur poids a été induite (Figure 1).

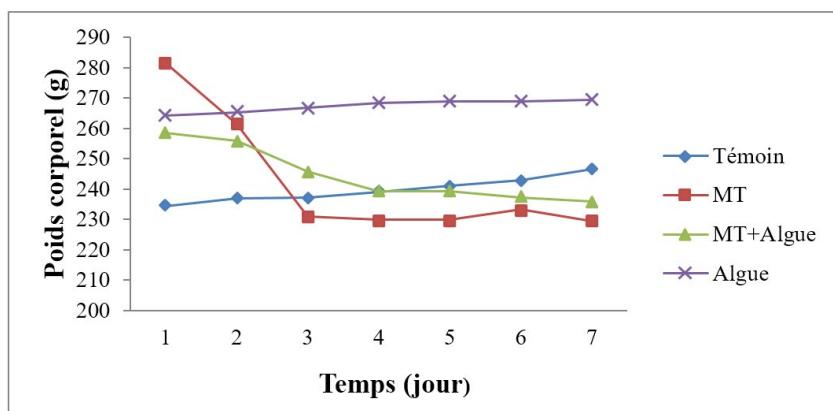


Figure 1: Evolution du poids corporel des rats témoins et traités au MT associés ou non l'algue rouge «*Falkenbergia rufolanosa*».

La diminution du poids corporelle pourrait être expliquée par une consommation moindre en aliment solide et en boisson dû à l'intoxication par le MT (Tableau I).

	Groupes de rats			
	Témoin	MT	MT + algue	Algues
Aliments solides (g/j/rat)	17,15±0,67	13,11±1,73**	16,08±0,53+	16,07±1,052
Eau (ml/j/rat)	15,99±0,87	12,25±0,67*	13,98±1,03+	14,85±1,42

Traités vs témoins : *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$.

Traités vs co- Traités : +: $p<0,05$; ++: $p<0,01$; +++: $p<0,001$

Tableau I : Consommation quotidienne des aliments solides et des boissons par des différents groupes de rats.

Le co-traitement des rats avec le MT et l'algue améliore l'appétit ainsi la perte du poids des rats. Concernant les rats traités par l'algue, on constate un gain de poids de 22% avec augmentation de la consommation en aliments solides (Tableau I).

3.2. Etude des paramètres du stress oxydatif au niveau des reins

3.2.1. Taux en MDA et en AOPP

Le traitement par le MT provoque une forte peroxydation lipidique avec augmentation des taux en AOPP au niveau des reins (Figure 2). Cependant, une diminution du taux de MDA et AOPP, à des valeurs proches à la normale, chez les groupes co-traités par l'extrait méthanolique a été notée (Figure 2).

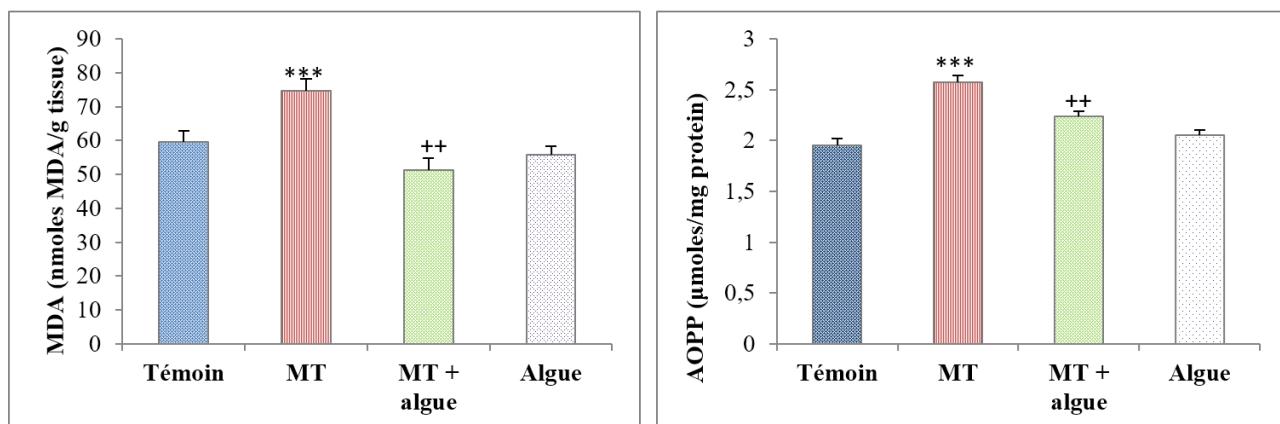


Figure 2 : Taux de MDA et des AOPP chez les différents groupes de rats.

Traités vs témoins : *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Traités vs co-Traités : +: p<0,05; ++: p<0,01; +++: p<0,001

3.2.2. Activité des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques au niveau des reins

Les résultats montrent, suite au traitement avec le MT, une diminution significative de l'activité de la SOD, du catalase et de la GPx (Tableau II). La co-administration de l'algue rouge rétablit efficacement ces activités enzymatiques.

Les paramètres	Groupes de rats			
	Témoin	MT	MT + algue	Algues
SOD (units/mg protéine)	22.39 ± 1.45	20.05 ± 1.63*	20.39 ± 1.17	22.15 ± 1.38
CAT (µmoles de H ₂ O ₂ transformées /min/mg protéine)	4.41 ± 0.22	1.42 ± 0.04***	1.39 ± 0.21++	1.85 ± 0.07
GPx (nmoles de GSH/min/mg protéine)	2.85 ± 0.33	1.67 ± 0.06***	2.49 ± 0.36+++	2.51 ± 0.29
GSH (µg/mg of protéine)	95.32 ± 1.87	90.71 ± 1.44**	92.69 ± 1.73 ⁺	93.78 ± 1.49

Traités vs témoins : *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Traités vs co-Traités : +: p<0,05; ++: p<0,01; +++: p<0,001

Tableau II : Taux des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques chez les différents groupes de rats au niveau du tissu rénal

L'antioxydant non enzymatique, le GSH, subit une perturbation suite au traitement des rats par le fongicide (Tableau II). Cependant, la co-administration de l'extrait méthanolique de l'algue rouge additionné dans l'alimentation des rats traités par le MT rétablit ce paramètre.

3.3. Etude des paramètres biochimiques au niveau des reins

Selon les résultats décrits dans le tableau III, on remarque une augmentation ($p<0,05$) des taux plasmatique en urée et en créatinine avec une diminution en acide urique chez les rats exposés au MT en comparaison avec les rats du groupe témoin (Tableau III).

	Groupes de rats			
	Témoin	MT	MT + algue	Algues
Créatinine (mol/l)	5,78±0,85	6,71±0,21**	6,20±0,71 ⁺	5,74±1,78
Urée (mmol/l)	0,32±0,04	0,5±0,04***	0,40±0,06 ⁺⁺	0,33±0,04
Acide urique (mol/l)	23,5±0,70	19,31±1,24**	20,08±2,94 ⁺	22,85±2,61

Traités vs témoins : *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$.

Traités vs co-Traités : +: $p<0,05$; ++: $p<0,01$; +++: $p<0,001$

Tableau III : Les biomarqueurs rénaux chez des rats témoins et traités par le MT pendant 7 jours associé ou non à l'algue rouge « *Falkenbergia rufolanosa* ».

Le co-traitement des rats avec le MT associé à l'algue « *Falkenbergia rufolanosa* » induit une amélioration des paramètres plasmatiques à des valeurs proches à la normale.

3.4. Etude des paramètres histologiques au niveau des reins

D'après la figure 3, des changements histopathologiques ont été notés chez les rats traités au MT. En effet, les modifications observées au niveau des coupes de reins des rats traités par ce fongicide sont caractérisées par une augmentation de l'espace de filtration glomérulaire, une

congestion vasculaire et une infiltration leucocytaire accompagnée par une altération des tubules rénaux objectivée par l'installation d'une hémorragie (Figure 3B).

Suite à l'addition de l'extrait méthanolique de l'algue rouge dans l'alimentation des rats traités au MT, une amélioration au niveau du tissu rénal a été observée en comparaison au groupe traité par le MT (Figure 3A-C). Pour le groupe soumis à une alimentation riche en algue rouge, le tissu rénal est similaire à celui des rats témoins (Figure 3A-D).

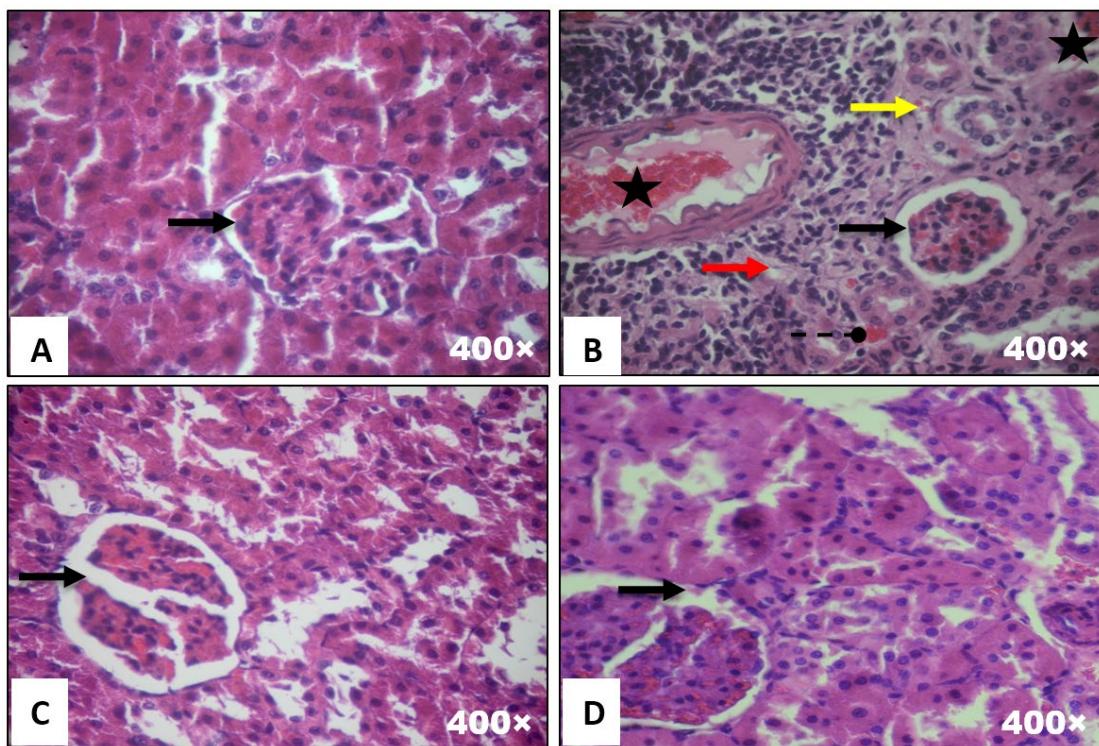


Figure 3 : Structures histologiques des reins des rats témoins (A) des rats traitées au MT (B), des rats traitées au MT associé à l’algue rouge (C), et des rats traitées à l’algue rouge seulement (D). Coloration à l’hématoxyline-éosine. Les flèches indiquent

- Espace de Bowman
- Infiltration leucocytaire
- ★ Hémorragie
- Vascularisation
- Yellow arrow → Nécrose

4. DISCUSSION

La présente étude consiste à étudier la néphrotoxicité induite par le MT chez des rats adultes et l’allévation possible par l’algue rouge *Falkenbergia rufolanosa*. Le MT, administré pendant 7 jours à des rats adultes à raison de 300 mg/kg de poids corporel, provoque un manque d’appétit des rats suite à l’intoxication par ce fongicide (2). Ce résultat est semblable à celui obtenu par Feki et al. (16).

Le stress oxydatif est considéré comme le principal mécanisme responsable de la production des espèces réactives d’oxygène (ERO) dans les cellules causant

un endommagement cellulaire important (17). Le MDA, un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés médiés par les radicaux libres. Dans la présente étude, une augmentation significative du taux de MDA chez les rats exposés au MT a été constatée, généralement liée à la diminution du système de défense antioxydant enzymatique (18). En effet, l’augmentation excessive de la production des radicaux libres peut également conduire à l’oxydation des protéines, ce qui entraîne une augmentation importante des taux d’AOPP dans les tissus rénaux. Toutefois, l’addition de l’algue rouge

rétablit significativement ces paramètres. Les antioxydants constituent le principal système de défense limitant la toxicité induite par les radicaux libres (19). Dans la présente étude, le MT affecte les activités biologiques de certains enzymes antioxydants au niveau des reins tels que la SOD, la CAT et la GPx. La diminution de l'activité de ces enzymes est probablement due à une production accrue de radicaux superoxydes ou à la réduction de leur synthèse suite à la forte toxicité (20). Ces résultats sont en accord avec les travaux antérieurs de Ben Amara et al. (21). En effet, l'addition de l'algue a un effet protecteur puissant contre le stress oxydatif au niveau des reins, comme le montre le rétablissement des taux des antioxydants enzymatiques.

De plus, l'exposition à ce fongicide a induit une déplétion des antioxydants non enzymatiques à savoir le GSH. Ces résultats obtenus sont en harmonie avec ceux de Feki et al. (16) qui ont signalé que le MT peut agir par la surproduction des ERO, inactivant le système de désintoxication et abaissant ainsi toutes les barrières de défenses antioxydantes. Toutefois, l'administration de l'extrait de l'algue chez les rats a provoqué une réparation des lésions tissulaires rénales. Le rétablissement de l'équilibre des antioxydants altérés confirme le rôle antioxydant de cette algue dans la défense contre la génération des radicaux libres. Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie de l'organisme assurant la filtration des déchets toxiques issus de la circulation sanguine et de leur excrétion dans l'urine (22). Les constituants azotés ou non protéiques sont nombreux dans le sérum, mais en pratique courante, seul quatre

d'entre eux sont d'une importance capitale en néphrologie: l'urée, l'acide urique, la créatinine et l'ammoniaque (23). Pour la présente étude, un dosage des marqueurs rénaux tel que la créatinine et l'urée montrent une augmentation chez les rats traités par le MT témoignant une insuffisance rénale, ou encore une défaillance de la capacité de filtrage des reins. D'autre part, les résultats montrent une diminution des taux de l'acide urique généralement attribué à une néphrotoxicité induite par le MT. Cependant, le rétablissement des paramètres rénaux a été observé suite à l'addition de l'algue rouge. Ce résultat est lié à la capacité stimulatrice rénale et à la richesse des algues rouges en antioxydants naturels comme le montre Chan et al. (24). Pour confirmer les données biochimiques, un examen histologique des reins a été réalisé. Le MT a provoqué une hémorragie, une infiltration des leucocytes inflammatoires et une vacuolisation. En revanche, l'addition de l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* dans l'alimentation des rats traités par le MT a provoqué une réduction significative de la lésion des reins. L'amélioration induite par la supplémentation de l'algue rouge peut être liée à la présence de forte teneur en antioxydant phénolique (25). Ces observations se sont produites grâce à la capacité de réabsorption des tubules proximaux, améliorée sous l'effet protecteur des molécules bioactives présentes dans l'algue (26).

En résumé, les résultats précités ont montré que le stress oxydatif induit par le MT développe des lésions rénales avec des changements de divers processus cellulaires et physiologiques. A l'inverse, le co-

traitement avec l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* corrige les dommages tissulaires induits par ce fongicide.

5. CONCLUSION

Le traitement des rats au MT entraîne des perturbations des paramètres morphologiques, biochimiques et au niveau de l'équilibre oxydant/antioxydant au niveau des reins. L'effet correcteur par l'algue rouge *Falkenbergia rufolanosa* est observé par une restauration du poids corporel et une atténuation de l'insuffisance rénale avec stabilisation des paramètres du stress oxydatif au niveau des reins, et ceci comparativement au groupe traité par le fongicide.

6. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hashimoto Y. Some Pharmacologic Properties of a New Fungicide Thiophanate-Methyl. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1972;23(4):616–622; doi: 10.1016/0041-008X(72)90102-0.
2. Ben Amara I, Ben Saad H, Cherif B, et al. Methyl-Thiophanate Increases Reactive Oxygen Species Production and Induces Genotoxicity in Rat Peripheral Blood. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2014;24(9):679–687; doi: 10.3109/15376516.2014.961217.
3. Kammoun I, Bkhairia I, Ben Abdallah F, et al. Potential Protective Effects of Polysaccharide Extracted from *Ulva Lactuca* against Male Reprotoxicity Induced by Thiacloprid. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2017;123(5):334–343; doi: 10.1080/13813455.2017.1347686.
4. Cherif B, Triki H, Sahnoun S, et al. Imipenem Toxicity in Male Reproductive Organs as a Result of Inflammatory Microenvironment and Oxidative Stress in Germinal Cells. *Toxicology* 2019;416:44–53; doi: 10.1016/j.tox.2019.02.001.
5. Paul NA, Cole L, de Nys R, et al. ULTRASTRUCTURE OF THE GLAND CELLS OF THE RED ALGA ASPARAGOPSIS ARMATA (BONNEMAISONIACEAE)1. *J Phycol* 2006;42(3):637–645; doi: 10.1111/j.1529-8817.2006.00226.x.
6. Kladi M, Vagias C and Roussis V. Volatile Halogenated Metabolites from Marine Red Algae. *Phytochem Rev* 2004;3(3):337–366; doi: 10.1007/s11101-004-4155-9.
7. Çakir B, Agasse A, Gaillard C, et al. A Grape ASR Protein Involved in Sugar and Abscisic Acid Signaling. *Plant Cell* 2003;15(9):2165–2180; doi: 10.1105/tpc.013854.
8. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265–275.
9. Draper HH and Hadley M. [43] Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. In: *Methods in Enzymology* Elsevier; 1990; pp. 421–431; doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-I.
10. Witko V, Nguyen AT and Descamps-Latscha B. Microtiter Plate Assay for Phagocyte-Derived Taurine-Chloramines. *J Clin Lab Anal* 1992;6(1):47–53; doi: 10.1002/jcla.1860060110.
11. Beauchamp C and Fridovich I. Superoxide Dismutase: Improved Assays and an Assay Applicable to Acrylamide Gels. *Analytical Biochemistry* 1971;44(1):276–287; doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8.
12. Aebi H. Catalase in Vitro. In: *Methods in Enzymology* Elsevier; 1984; pp. 121–126; doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
13. Flohé L and Günzler WA. Assays of Glutathione Peroxidase. In: *Methods in Enzymology* Elsevier; 1984; pp. 114–120; doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.

- 10.1016/S0076-6879(84)05015-1.
14. Ellman GL. Tissue Sulfhydryl Groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1959;82(1):70–77; doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.
15. Jollow DJ, Mitchell JR, Zampaglione N, et al. Bromobenzene-Induced Liver Necrosis. Protective Role of Glutathione and Evidence for 3,4-Bromobenzene Oxide as the Hepatotoxic Metabolite. *Pharmacology* 1974;11(3):151–169; doi: 10.1159/000136485.
16. Feki A, Ben Saad H, Jaballli I, et al. Methyl Thiophanate-Induced Toxicity in Liver and Kidney of Adult Rats: A Biochemical, Molecular and Histopathological Approach. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2017;63(2):20; doi: 10.14715/cmb/2017.63.2.4.
17. Feki A, Jaballli I, Cherif B, et al. Therapeutic Potential of Polysaccharide Extracted from Fenugreek Seeds against Thiamethoxam-Induced Hepatotoxicity and Genotoxicity in Wistar Adult Rats. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2019;29(5):355–367; doi: 10.1080/15376516.2018.1564949.
18. Swenson TL and Casida JE. Neonicotinoid Formaldehyde Generators: Possible Mechanism of Mouse-Specific Hepatotoxicity/Hepatocarcinogenicity of Thiamethoxam. *Toxicology Letters* 2013;216(2–3):139–145; doi: 10.1016/j.toxlet.2012.11.027.
19. Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, et al. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2002;16(4):233–239; doi: 10.1016/S0985-0562(02)00166-8.
20. Mazmancı B, Mazmancı MA, Unyayar A, et al. Protective Effect of *Funalia Trogii* Crude Extract on Deltamethrin-Induced Oxidative Stress in Rats. *Food Chemistry* 2011;125(3):1037–1040; doi: 10.1016/j.foodchem.2010.10.014.
21. Ben Amara I, Soudani N, Troudi A, et al. Antioxidant Effect of Vitamin E and Selenium on Hepatotoxicity Induced by Dimethoate in Female Adult Rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2011;74(4):811–819; doi: 10.1016/j.ecoenv.2010.11.007.
22. Alvarez-Llamas G, Zubiri I, Maroto AS, et al. A Role for the Membrane Proteome in Human Chronic Kidney Disease Erythrocytes. *Translational Research* 2012;160(5):374–383; doi: 10.1016/j.trsl.2012.06.004.
23. Mathur AK, Gupta BN, Singh A, et al. Renal Toxicity of Nickel, Sodium Lauryl Sulphate and Their Combination after Dermal Application in Guinea Pigs. *Biomed Environ Sci* 1993;6(3):231–236.
24. Chan PT, Matanjun P, Yasir SM, et al. Oxidative Stress Biomarkers in Organs of Hyperlipidaemic and Normal Rats Fed Tropical Red Seaweed, *Gracilaria Changii*. *J Appl Phycol* 2016;28(2):1371–1378; doi: 10.1007/s10811-015-0670-x.
25. Ben Saad H, Nasri I, Elwej A, et al. A Mineral and Antioxidant-Rich Extract from the Red Marine Algae *Alsidium Corallinum* Exhibits Cytoprotective Effects Against Potassium Bromate-Induced Erythrocyte Oxidative Damages in Mice. *Biol Trace Elem Res* 2014;160(1):85–96; doi: 10.1007/s12011-014-0025-5.
26. Khan RA, Khan MR and Sahreen S. Protective Effect of *Sonchus Asper* Extracts against Experimentally Induced Lung Injuries in Rats: A Novel Study. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2012;64(7–8):725–731; doi: 10.1016/j.etp.2011.01.007.

PRATIQUES D'HYGIÈNE ET DE PRÉPARATION DES ANTIBIOTIQUES DANS UN SERVICE D'ANESTHÉSIE RÉANIMATION : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES

W. Naiet El Gaièd¹, D. Jarraya¹, M. Anen¹, I. Kallel¹, R. Lajnef¹, D. Ghliha¹
¹service de pharmacie, Hôpital Abderrahmen Mami

INTRODUCTION

Que ce soit avant, pendant ou après leur administration, l'utilisation des antibiotiques injectables est régie par des règles bien précises. Ce qui impose une connaissance des bonnes pratiques et des règles de reconstitution et/ou de dilution du produit pour éviter tout risque iatrogène.

OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'évaluer les pratiques de préparation des antibiotiques injectables ainsi que leurs modalités d'administration, et ce, pour pondérer les risques encourus par une mauvaise manipulation de ces médicaments et d'instaurer un programme de formation du personnel.

MATERIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective de un mois sur la connaissance du personnel soignant quant aux pratiques de préparation des antibiotiques injectables au sein du service d'anesthésie réanimation à l'hôpital « Abderrahman Mami ». L'évaluation des connaissances du personnel soignant a été faite via un questionnaire.

RESULTATS

De l'ensemble du personnel soignant, les infirmiers ont été les plus concernés par cette étude (79%). 52% du personnel seulement ont une parfaite connaissance des différentes pratiques d'hygiène.

Au total, 503 erreurs ont été détectées, soit une moyenne de 2,04 erreurs/manipulateur/antibiotique. L'étape de la préparation de l'antibiotique comptabilise le plus grand nombre d'erreurs : 27.43% et 25.24% des erreurs sont relatives respectivement aux choix du solvant et au volume de reconstitution. Le Cefaxone et la Rifadine ont été les antibiotiques les plus touchés par ces erreurs.

Hygiene and antibiotic preparation practice in an anesthesiology & reanimation department: Knowledge evaluation

W. Naiet El Gaièd 1, D. Jarraya 1, M. Anen 1, D. Ghliha 1

1 pharmacy service, Abderrahmen Mami Hospital

SUMMARY

INTRODUCTION

Whether before, during or after administration, the use of injectable antibiotics is governed by specific rules. This requires knowledge of good practices and rules for reconstitution and / or dilution of the product to avoid any iatrogenic risk.

GOAL

The objective of this work is to evaluate the preparation practices of injectable antibiotics and their methods of administration, and this, to weigh the risks incurred by a bad handling of these drugs and to set up a program of training of the personnel.

METHODS

This is a one-month prospective study on the knowledge of the nursing staff about the preparation of injectable antibiotics within the department of anesthesiology & reanimation at the hospital «Abderrahman Mami». The assessment of the knowledge of the nursing staff was done via a questionnaire.

RESULTS

Of all the nursing staff, nurses were the most concerned by this study (79%). Only 52% of staff had a perfect knowledge of different hygiene practices.

A total of 503 errors were detected, an average of 2.04 errors / manipulator / antibiotic. The antibiotic preparation stage accounts for the largest number of errors: 27.43% and 25.24% of the errors are respectively related to the choice of solvent and the reconstitution volume. Cefaxone and Rifadine were the antibiotics most affected by these errors.

Pratiques d'hygiène et de préparation des antibiotiques dans service d'anesthésie réanimation : évaluation des connaissances

INTRODUCTION

L'iatrogénie médicamenteuse est toute réaction conséquente à un mésusage d'un médicament que ce soit volontaire ou involontaire par méconnaissance ou par erreur comme le définit une directive de la Commission européenne en décembre 2010 (1).

Ces erreurs ont des conséquences directes sur le patient et peuvent survenir à n'importe quelle étape du circuit que suit le médicament, allant de la prescription jusqu'à la préparation et l'administration (2). Cette dernière étape concerne le plus souvent le personnel soignant et spécialement les infirmiers (3).

Ces effets iatrogènes évitables sont potentiellement graves, notamment lorsqu'il s'agit d'un antibiotique injectable et sont parmi les risques majeurs du système de santé vu l'impact sur la morbidité/mortalité d'une part(4) et sur l'économie de santé d'autre part. Une étude nord-américaine a ainsi démontré que 15.6 % des dépenses directes de l'hôpital et 18.6 % des coûts d'hospitalisations seraient imputables aux erreurs médicamenteuses(5).

Dans ce contexte, l'utilisation d'un antibiotique injectable fait appel à des règles bien précises(6). Mais ces règles préétablies ne sont pas toujours suivies et on remarque que plusieurs erreurs se produisent surtout lors de la préparation et l'administration des antibiotiques comme l'a montré, à titre d'exemple, une étude menée séparément dans plusieurs hôpitaux européens où ces erreurs se produisent à des pourcentages variables allant de 13 à 84% (7).

OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'évaluer les connaissances du personnel soignant quant aux pratiques de préparation et d'administration des antibiotiques injectables afin de minimiser la fréquence des erreurs qui en sont relatives pour, in fine, garantir une meilleure prise en charge du patient.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective d'un mois réalisée dans le service d'anesthésie réanimation à l'hôpital « Abderrahman Mami ».

L'étude a consisté en un accompagnement du personnel soignant lors de la préparation et de l'administration des médicaments tout en restant observateur non déclaré et non

intervenant sauf en cas de risque imminent pour la vie du patient.

En complément à ces observations, un questionnaire a été adressé au personnel soignant (19 personnes) pour évaluer leurs connaissances à propos des 11 antibiotiques injectables habituellement prescrits dans le service.

RESULTATS

1. Population cible:

L'étude a ciblé tout le personnel soignant (19 personnes) du service d'anesthésie réanimation:aides-soignants (5%), techniciens anesthésistes (16%) et infirmiers (79%).

2.Pratiques d'hygiène lors de la manipulation:

Les différents actes en relation avec l'asepsie des préparations injectables sont représentés dans le tableau I suivant : Tableau I : Respect des pratiques d'hygiène lors de la préparation et administration des antibiotiques injectables

acte	oui	non
Reconstitution	89%	11%
Dilution	89%	11%
Port de gants	89%	11%
Désinfection du site d'injection	95%	5%
Désinfection du bouchon du flacon	68%	32%

Désinfection du site d'injection	95%	5%
Désinfection du bouchon du flacon	68%	32%
Port de gants	89%	11%

3.Pratiques de préparation:

89% du personnel pensent que la préparation des antibiotiques injectables suit la même procédure standard, c'est-à-dire que peut importe le médicament on peut utiliser n'importe quel solvant et que les volumes de dilution sont les mêmes pour tout les médicaments.

100% des personnes questionnées ont admis qu'ils respectent le protocole d'administration (bonne voie, bonne dose, bon débit).

Néanmoins les résultats de l'étude ont révélé qu'au total 503 erreurs ont été détectées, soit une moyenne de 2,04 erreurs/ manipulateur/antibiotique, comme montré dans le tableau II.

Tableau II : Pourcentage des erreurs pour chaque antibiotique

Antibiotique	Reconstitution		Dilution		
	Solvant	Volume	Seringue	Solvant	Volume
Vaamox® 1g/100mg (Amoxicilline+Acide clavulanique)	0%	79%	79%	10.5%	89.5%
Piperal® 2g (Piperacilline)	73.6%	47.3%	47.3%	31.5%	31.5%
Tygacil®50 mg (Tygecycline)	0%	68.4%	68.4%	0%	94.7%
Synergic® 500mg/500mg (cilastatine+imipénème)	0%	42.1%	42.1%	0%	89.5%
Prizma ® 2g/250 mg (piperacilline+tazobactam)	0%	68.4%	68.4%	57.9%	73.6%
Fortum ® 1g (ceftazidime)	5.2%	36.8%	36.8%	52.6%	100%
Cefaxone® 1g (ceftriaxone)	0%	100%	100%	31.5%	31.5%
Cefotim® 1g (cefotaxime)	0%	94.7%	94.7%	5.2%	5.2%
Vanco ® 500mg (vancomycine)	100%	47.3%	47.3%	52.6%	100%
Rifadine® 600 mg (Rifampcine)	84.2%	31.5%	31.5%	52.6%	21%
Colimycine® 1000000 UI (Colistine)	0%	52.6%	52.6%	10.5%	89.5%

La figure 1 montre le pourcentage de chaque type d'erreur.

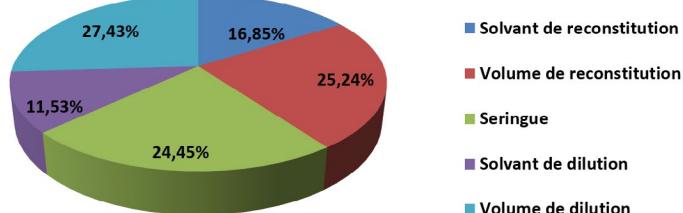


Figure 1 : Répartition des différents types d'erreurs de préparation

Concernant l'étiquetage des préparations, il a été réalisé dans la majorité des cas comme le montre la figure 2.

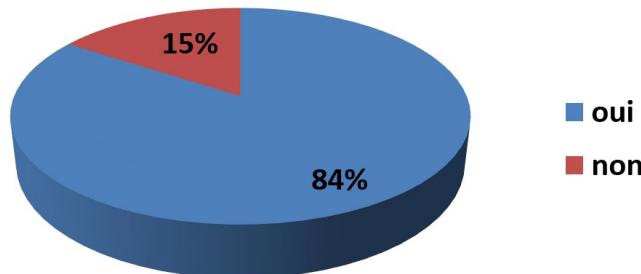


Figure 2 : Réalisation de l'étiquetage des préparations

1. Modalités d'administration :

L'évaluation des connaissances du personnel quant aux définitions des IVD (intraveineuses directe) et IVL (intraveineuse lente) a montré que ces modes d'administration sont connues à un pourcentage respectif de 42% et 37%.

D'un autre côté, les erreurs concernant l'utilisation du volume de seringue adéquate est de 21% comme le montre la figure 3.

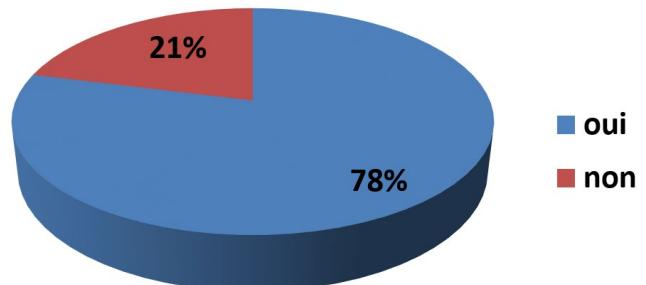


Figure 3 : Utilisation de la seringue adéquate au volume de la préparation

2. Evaluation des prescriptions par le personnel soignant :

52% des personnes interrogées trouvent que les prescriptions d'antibiotiques contiennent des informations précises quant à l'administration du médicament (débit, durée, voie...).

DISCUSSION

Notre étude nous a permis de confirmer la non-conformité d'un grand nombre de préparation d'antibiotiques injectables imputable à une méconnaissance du personnel soignant des bonnes pratiques de préparation et d'administration.

Les infirmiers, étant les plus concernés par la manipulation des antibiotiques injectables, constituent la première cible qui nécessite une formation adéquate sur les bonnes pratiques de préparation et d'administration. Nos résultats sont concordants avec les résultats publiés dans une étude menée en Taiwan, dans un service de réanimation (3) où 39% des erreurs de préparation concernent les antibiotiques injectables.

1. Préparation de l'antibiotique:

a. Pratiques d'hygiène :

Le non respect des pratiques d'hygiène, caractérisé surtout par le non port de gants et la non désinfection du bouchon du flacon, n'est pas exclusif à notre service car elles se reproduisent à des pourcentages importants dans des hôpitaux de pays développés(7). En Finlande par exemple, le non-port des gants ou leur mauvaise utilisation sont parmi les causes les plus fréquentes de contamination des médicaments intraveineux pendant la reconstitution(8). En plus, l'absence de recommandations et d'instructions d'asepsie

claires lors de la manipulation de produits stériles, sont en grande partie à l'origine de ces erreurs (9). Ceci peut être imputé également à la négligence de l'importance de ces pratiques (3).

b. Pratiques de préparation :

Cette étape a comporté des erreurs relatives au choix du solvant et au volume de reconstitution et de dilution.

D'après le Vidal, le RCP et les renseignements fournis par les différents laboratoires, les préparations doivent être réalisées comme indiqué dans le tableau III.

Tableau III : Modalité de préparation des antibiotiques injectables

Antibiotique	Solvant de reconstitution	Volume de reconstitution	Solvant de Dilution	Volume de dilution
Vaamox® 1g/100mg	NaCl 0,9% ou EPPI	20 ml pour IVD et 50 ml si perfusion	-	-
Piperal® 2g	EPPI	10ml	solution pour perfusion veineuse	peu importe
Tygacil®50 mg	NaCl 0,9%	5ml	NaCl 0,9%	100ml
Synergic® 500mg/500mg	SG 5% ou NaCl 0,9%	10ml	SG 5% ou NaCl 0,9%	100ml
Prizma ® 2g/250 mg	NaCl 0,9% ou EPPI	10ml	SG 5% ou NaCl 0,9%	50 ou 100ml
Fortum ® 1g	NaCl 0,9%	10ml	NaCl 0,9%	50ml
Cefaxone® 1g	EPPI), NaCl 0,9%, SG 5%	5ml	-	-
Cefotim® 1g	EPPI), NaCl 0,9%	5ml	-	-
Vanco ® 500mg	EPPI	10ml	SG 5%, NaCl 0,9%	100 ou 200ml
Rifadine® 600 mg	EPPI	10ml	G5%	250ml
Colimycine® 1000000UI	NaCl 0,9%	3ml	NaCl 0,9%	100ml

Concernant les erreurs de volume de dilution, il faut noter que dans certains cas, l'administration de solutions concentrées (comme dans un contexte de restriction hydrique exigeant une concentration des solutions administrées) est parfois nécessaire. D'autre part, on a remarqué que l'erreur quant au choix du solvant de reconstitution représente 16.85% par rapport à l'ensemble des erreurs.

Ces erreurs concernent exclusivement les médicaments dont on exige la reconstitution dans de l'EPPI : Rifadine®, Vanco®, Fortum® et Piperal®.

Le volume de reconstitution comptabilise 25.24% de l'ensemble des erreurs. Cefaxone® et Rifadine® sont les antibiotiques les plus touchés par les erreurs de reconstitution et de dilution à 13.71% et 13.12% respectivement. Ceci peut être expliqué par la fréquence d'utilisation de ces deux antibiotiques.

D'un autre côté, il ressort de l'entretien avec le personnel soignant que le choix de la nature et du volume de solvant de reconstitution d'un antibiotique est largement basé sur leurs habitudes. Le NaCl 0,9% étant le solvant le plus fréquemment utilisé, les infirmiers le préfèrent au solvant fourni avec l'antibiotique.

Deux points critiques ont été identifiés comme pouvant être à l'origine d'erreurs éventuelles :

- l'imprécision de la prescription médicale qui peut conduire à des possibilités de fausses interprétations par les infirmiers: presque la moitié du personnel le pense (48%).
- l'imprécision ou l'absence de l'étiquetage des seringues relatif à l'identification du patient, du médicament et à ses modalités d'administration est aussi une

cause importante. En effet, d'après notre observation 84% des préparation ne sont pas étiquetées, ce qui est aussi le cas dans plusieurs hôpitaux dans le monde (10). Une étude menée à Lyon (11) montre qu'aucune perfusion auditee ne comportait l'ensemble des éléments qui devraient être présents dans l'étiquette (dénomination, dose, identité patient, date et horaire d'administration, voie d'administration, identité de la personne ayant réalisé la préparation et de la personne réalisant l'administration).

Dans le cadre de la sécurisation de l'administration des médicaments injectables, la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) en 2006 a initié la mise à jour des recommandations en collaboration les pharmaciens qui ont travaillé sur la création d'étiquettes préremplies avec les différents éléments d'identification devant être présents surtout pour les patients avec une probabilité de changer de service(11). De même, l'Afssaps en collaboration avec les professionnels de santé et les industriels, a diffusé des recommandations visant à harmoniser la présentation des étiquetages des solutions injectables dans le but de réduire les erreurs de préparation et d'injection (12).

2. Administration de l'antibiotique:

L'oubli de la désinfection du site d'injection qui peut être une porte d'entrée potentielle pour les germes peut être critique pour les patients surtout qu'ils sont hospitalisés dans un service de réanimation.

On trouve également que 21% n'utilisent pas la bonne seringue pour administrer l'antibiotique en question et que cette erreur représente presque le quart (24.45%) de

l'ensemble des erreurs. Une étude brésilienne réalisée dans un service de soins intensifs pédiatriques pour patients cancéreux (13) relève que les erreurs enregistrées à l'étape d'administration représentent 18,2% des erreurs totales; un taux qui s'approche du nôtre.

Mis à part ces erreurs, on trouve d'autres erreurs se rapportant à la modalité d'administration (IVD ou IVL) et qui est inadéquate dans plus que la moitié de l'ensemble des injections. Ces erreurs sont dues à la charge de travail du personnel.

Au final, on a recensé 503 erreurs soit une moyenne de 2,04 erreurs/manipulateur/antibiotique: une moyenne élevée et alarmante.

CONCLUSION

Devant cette moyenne d'erreur assez élevé, le besoin de former le personnel soignant à propos les pratiques d'hygiène et des bonnes pratiques de préparation des antibiotiques injectables est devenu une urgence absolue. Ceci permettra de minimiser d'une façon remarquable le taux des erreurs relatives à la préparation et l'administration des antibiotiques et des médicaments injectables en général (14). Il est nécessaire également de sensibiliser le personnel soignant quant à l'importance du respect des recommandations afin de garantir une meilleure prise en charge du patient en évitant tout risque d'infections nosocomiales associées aux soins infirmiers ou toute iatrogénie due aux incompatibilités physico-chimiques probables entre solvants et antibiotiques.

REFERENCES

1. Bonnet-Zamponi B, Legrain S. 29 - Médicaments: Prévention de la iatrogénie médicamenteuse. In: Trivalle C, editor. Gérontologie Préventive (3e édition) [Internet]. Paris: Content Repository Only!; 2016. p. 410–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746147000295>
2. Caruba T, Jaccoulet E. 21 - Circuit du médicament à l'hôpital. In: Pharmacologie et thérapeutiques (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 160–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746345000211>
3. Tang F-I, Sheu S-J, Yu S, Wei I-L, Chen C-H. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *J Clin Nurs.* 2007 Mar;16(3):447–57.
4. Hassen MF, Ben Sik Ali H, Ayed S, Tilouche N, Gharbi R, Elatrous S. Les évènements iatrogènes en réanimation : incidence, facteurs de risques et impacts sur la morbi-mortalité. *Anesth Réanimation.* 2015 Feb 1;1(1):43–50.
5. Amalberti R, Fichet J. Le coût des erreurs médicamenteuses à l'hôpital. *Prat EnAnesthRéanimation.* 2012 Dec 1;16:S8–10.
6. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on compounding sterile preparations. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2014 Jan 15;71(2):145–66.
7. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *BMJ Qual Saf.* 2005 Jun 1;14(3):190–5.
8. Suvikas-Peltonen E, Palmgren J, Häggman V, Celikkayalar E, Manninen R, Airaksinen M. Auditing Safety of Compounding and

Reconstituting of Intravenous Medicines on Hospital Wards in Finland. *Int J Pharm Compd.* 2017 Dec;21(6):518–29.

9. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, DávilaPousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM, et al. [Recommendations for the safety preparation of sterile medicines in medical wards]. *Farm Hosp Organo Of ExpresionCient Soc Espanola Farm Hosp.* 2014 Jan 1;38(1):57–64.

10. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Administration Errors in Health Care Settings: A Systematic Review of Direct Observational Evidence. *Ann Pharmacother.* 2013 Feb 1;47(2):237–56.

11. Lalande L, Rochefolle A, Maison O, Parat S, Cabelguenne D, Rioufol C, et al. Identification des médicaments jusqu'à l'administration au patient : évaluation des pratiques et propositions d'améliorations. *PharmHosp Clin.* 2018 Jan 1;53(1):10–8.

12. Benhamou D, Nacry R, Journois D, Auroy Y, Durand D, Arnoux A, et al. Évaluation de l'impact auprès des professionnels de la mise en œuvre de la seconde vague du plan d'harmonisation de l'étiquetage des injectables. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2012 Jan 1;31(1):15–22.

13. Belela ASC, Peterlini MAS, Pedreira MLG. Medication Errors Reported in a Pediatric Intensive Care Unit for Oncologic Patients. *Cancer Nurs.* 2011 Sep 1;34(5):393–400.

14. Abbasinazari M, Zareh-Toranposhti S, Hassani A, Sistanizad M, Azizian H, Panahi Y. The effect of information provision on reduction of errors in intravenous drug preparation and administration by nurses in ICU and surgical wards. *Acta Med Iran.* 2012;50(11):771–7.

LES BENZODIAZÉPINES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Amira Braham, Fatma Sellami

Résumé

Les benzodiazépines sont les hypnotiques et les anxiolytiques les plus couramment utilisés. Elles possèdent également des propriétés anticonvulsivantes et relaxantes musculaires qui expliquent leur large prescription dans différentes indications. Leur usage prolongé est associé à des dépendances et à des symptômes désagréables à l'arrêt. Ces benzodiazépines peuvent être responsable d'interactions médicamenteuses avec plusieurs médicaments, réduisant ainsi l'efficacité du traitement ou provoquant une accumulation des effets indésirables.

Abstract

Benzodiazepines are the most commonly used hypnotics and anxiolytics. They also possess anticonvulsant and muscle relaxant properties. Thus properties can explain their wide prescription for various indications. Prolonged use is associated with dependency. Drug interaction is possible if benzodiazepines are used in association with several medications. This interaction can induce reducing the effectiveness of the treatment or increasing adverse effects.

Mots clés: Bénzodiazépine, interaction médicamenteuse, pharmacocinétique, pharmacodynamique, médicaments.
Keywords: Benzodiazepine, drug interaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics, medications.

Introduction

Depuis la commercialisation du chlordiazépoxide (Librium®) en 1960, suivi du diazépam (Valium®) en 1963, nous estimons que plus de 3000 benzodiazépines ont été synthétisées(1). Les BZD sont les anxiolytiques et hypnotiques les plus couramment utilisés chez le sujet âgé (2,3). Ils potentialisent la transmission gabaergique par fixation sur la sous-unité β dont l'acide γ -aminobutyrique (GABA) est le principal agoniste endogène. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Lors de leur fixation, les benzodiazépines entraînent l'augmentation de la probabilité d'ouverture du canal ionophore chlore (Cl^-). Ce sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A. Les benzodiazépines ne sont actives qu'en présence du GABA (4). L'action sédatrice de ces molécules est limitée à la quantité de GABA disponible, à la différence des barbituriques qui agissent directement sur le flux des ions chlorure (5). Ceux sont des molécules ambivalentes: d'un côté elles sont efficaces dès les premières minutes suivant la prise, mais d'un autre l'usage peut induire des effets indésirables importants dont la dépendance (6). Leur utilisation impose une surveillance stricte du traitement, d'autant plus qu'ils sont responsables de plusieurs interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique.

1. Interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique

1.1. Les effets d'autres médicaments sur les benzodiazépines

1.1.1. Modification de l'absorption digestive des benzodiazépines

La modification de l'acidité gastrique avec les antiacides peut diminuer le taux mais pas le temps d'absorption des benzodiazépines, notamment du diazepam. Ce facteur peut provoquer une baisse des effets thérapeutiques en cas de dose unique. Cette association est à prendre en compte (7).

1.1.2 Modification de la liaison aux protéines plasmatiques

Les benzodiazépines et leurs métabolites se lient fortement aux protéines plasmatiques et toute condition qui réduit la disponibilité des protéines peut augmenter la fraction libre de médicament dans le plasma, soit la fraction libre active. Entre autres, l'âge avancé, la malnutrition et la cirrhose hépatique. L'administration conjointe de médicaments qui rivalisent pour un même site de liaison aux protéines, par exemple l'acide valproïque, peut également augmenter la fraction libre de benzodiazépine plasmatique(3). Il semble cependant qu'aucune conséquence clinique d'importance n'ait pu être démontrée jusqu'à maintenant en lien avec ce phénomène (8).

1.1.3 Modification du métabolisme

1.1.3.1. Augmentation de l'effet des benzodiazépines

- Par inhibition du cytochrome P450 CYP3A4

Les risques d'interactions médicamenteuses concernent principalement les réactions d'oxydation médiées par le CYP3A4(Tableau I)

(1). De ce fait,l'administration concomitante des benzodiazépines avec des inhibiteurs de CYP3A4 comme la kéroconazole ,l'érythromycine ,les corticostéroïdes ainsi que certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs spécifiques durecaptage de la sérotonine (ISRS) tels le fluoxétine, provoquent une accumulation des benzodiazépines (1,9).De même, trois à quatre verres de jus de pamplemousse suffisent pour inhiber significativement dans l'intestin l'oxydation médiée par le CYP3A4 (5).

La cimétidine (à plus de 800 mg/j) augmente les concentrations plasmatiques de l'alprazolam et du diazepam également par inhibition de leurs métabolismes (8). Tableau I: Les substrats et les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (9)

SUBSTRAT CYP3A4	INHIBITEURS CYP3A4
Alprazolam	Les antibiotiques :
Bromazepam	Clarithromycine,érythromycine,Kétoconazole
Clonazepam	Bloqueurs calciques :
Diazepam	Diltiazém,Vérapamil
Midazolam	Inhibiteur de la protéase :
Triazolam	Indinavir, Ritonavir
	Autres :
	Cimétidine, Contraceptifs oraux,
	Corticostéroïdes
	Jus de pamplemousse

-Par inhibition des cytochromes P450 CYP2C19 ,CYP1A2

D'autres isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme de certaines benzodiazépines, notamment le CYP2C19 (diazepam)et le CYP1A2 (alprazolam) (5).

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 diminuent le métabolisme du diazepam et exposent à son accumulation avec augmentation des effets indésirables dose dépendante. Nous citons dans cette catégorie: la fluoxétine , la fluconazole,

la voriconazole, la ciprofloxacine et l'isoniazide (10).

- Par association aux inhibiteurs

de la glucuroconjugaison

Le lorazepam, le lormétabzepam, l'oxazepam et le témozepam sont glucuroconjugués. Un inhibiteur de la glucuroconjugaison, comme le tacrolimus, la clarithromycine, les antifongiques azolés et le naproxéne, expose à leur accumulation et à une augmentation de leurs effets dose dépendants(10).

1.1.3.2 Diminution de la concentration plasmatique des benzodiazépines

Les inducteurs enzymatiques vont diminuer l'effet des benzodiazépines, principalement de l'alprazolam, le diazépam, le midazolam, zolpidem et zopiclone, par augmentation de leur métabolisation hépatique. Lorsque l'inducteur est stoppé, le risque de surdosage en Benzodiazépines devient important. Les principaux inducteurs sont les antirétroviraux (éfavirenz, névirapine, étravirine, lopinavir, nelfinavir, ritonavir), les antiépileptiques (carmabazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne) et certains antibiotiques (rifabutine et rifampycine). L'aprénaline et le millepertuis peuvent également induire une augmentation du métabolisme de certaines benzodiazépines (1).

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la fumée de la cigarette accélèrent le métabolisme des médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP1A2(clozapine, alprazolam) (9) mais augmenteraient aussi le métabolisme du diazépam, du lorazépam et de l'alprazolam, quoique la voie métabolique reste à être précisée (11).

1.2. Les effets des benzodiazépines sur d'autres médicaments

1.2.1. Cas de clonazepam et carbamazépine :

La prescription de clonazepam avec la carbamazépine entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du métabolite actif de la carbamazépine et une diminution des concentrations plasmatiques du clonazepam. Par précaution, cette association nécessite une surveillance clinique, des dosages plasmatiques et une adaptation posologique éventuelle des deux anticonvulsivants (8,10).

1.2.2. Cas de diazépam et kétamine

Un traitement préalable par la diazépam modifie la pharmacocinétique de la kétamine, un agent anesthésique, en inhibant la N-déméthylation de la kétamine. Cela entraîne un allongement de la demi-vie et de la durée du sommeil induit par la kétamine. En présence de diazépam, une concentration réduite de kétamine est requise pour produire une anesthésie adéquate (12).

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

2.1 Majoration des effets sédatifs

Les benzodiazépines sont sédatives/hypnotiques et donc responsables de somnolence, de baisse des capacités à la conduite et de troubles de la concentration. Elles augmentent le risque de confusion, d'ataxie et de chutes, en particulier chez la personne âgée (3). Ceci est potentiellement amplifié par les anti H1 sédatifs (hydroxyzine), les opiacés, les barbituriques

et l'alcool, les antidépresseurs à effet sédatif marqué : clomipramine, amitriptyline, doxépine, trimipramine et certains inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la paroxétine. Il est donc préférable d'éviter, si possible, de les joindre aux benzodiazépines car le risque d'effets indésirables augmente (8,13).

2.2. Majoration de la dépression respiratoire

Les benzodiazépines exposent à des dépressions respiratoires. L'association avec un médicament ayant cet effet majore ce risque. Parmi ces médicaments on note : Les dérivés morphiniques et les traitements de substitution (buprénorphine et méthadone), les gabapentinoides : la prégabaline, la gabapentine, les antiépileptiques barbituriques : phénobarbital et primidone, les neuroleptiques : surtout avec la clozapine, les antidépresseurs imipraminiques (8,13).

2.3. Collapsus

L'instauration d'un traitement par la clozapine chez un patient sous benzodiazépine expose à un risque de collapsus pouvant entraîner dans de rares cas un arrêt cardiaque (10).

2.4. Antagonisme de l'effet d'autres médicaments

Les benzodiazépines aggravent les troubles cognitifs des patients âgés (3). Les benzodiazépines peuvent diminuer les effets thérapeutiques de la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Le mécanisme est encore inconnu. Ainsi, les patients recevant cette combinaison doivent être surveillés pour une réponse clinique altérée (14).

Conclusion

Les benzodiazépines sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être une source d'inefficacité thérapeutique ou d'accumulation d'effets indésirables. La compréhension de leurs mécanismes permet aux cliniciens d'éviter le risque iatrogène médicamenteux et d'assurer ainsi la sécurité des patients.

En pratique, le choix d'une benzodiazépine s'appuie sur les données de pharmacocinétique. Les phénomènes de tolérance et de pharmacodépendance sont une des justifications de l'utilisation sur une courte période des benzodiazépines. Le bon usage nécessite alors le respect de recommandations en termes de durée de prescription et d'association médicamenteuse. Ce respect passe notamment par la prévention et la prise en charge des effets indésirables et la mise en place dès la prescription avec le patient, d'une démarche de régression des doses jusqu'à arrêt de la prescription.

Références

1. Landry P, Gervais M. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. K.P. O'Connor. 2008;166(7).
2. Bourin M. Faut-il encore utiliser les benzodiazépines ?.PSN. 2014;2(2):7-17
3. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie. 2016;16(95):246–257.
- 4.Camille C. Déviance d'utilisation des benzodiazépines : étude comparative entre la France et le Vietnam. Sciences

pharmaceutiques. 2019.

5. Amélie Reysset. Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2010.

6. Camargo BMO, Ziliani MJGF, Alvarenca AL, Calciolari B, Nagao RS, Michelin LFG, Antunes AA, Garcia DM. Benzodiazepine dependence and genetic factors: a literature review. São Paulo. 2023 .

7. Résumé des Caractéristiques du Produit [En ligne]. 2023. Disponible sur:<http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rpc/R0229389.htm>

8. Thériaque [En ligne]. 2023. Disponible sur:<http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.

9. ANSM [En ligne]. 2023. Disponible sur : [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

10. Benzodiazépines et apparentés-interactions médicamenteuses. Rev Prescrire. 2023.

11. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications pharmacokinetic perspective. CNS Drugs. 2001;15:469–94.

12. Monographie[En ligne]. 2023. Disponible sur : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049454.PDF

13. ANSM. Thesaurus des interaction médicamenteuses. 2020;257.

14. Drugs.com[En ligne]. 2023. Disponible :<https://www.drugs.com/drug-interactions/diazepam-with-sinemet-862-0-515-250.html?professional=1>

LIYCIUM EUROPAEUM L.

K. Boukef



Famille : Solanaceae

Synonyme : Lycium mediterraneum Dunal

Noms arabes (2) : Enneb Edhib, Äkoud عناب الذيب عقود

Aouseg عوسج pour L. arabicum SCHWF., afrum L.

Nom français : lyciet d'Europe, parfois appelé couronne du christ ou jasmin batard.

Botanique

Le lyciet est un arbrisseau touffu, à rameaux raides très épineux.

Les feuilles, un peu charnues, lancéolées, sont longuement atténues à la base.

Les fleurs blanchâtres ou rosées, veinées en réseau, sont brièvement pédonculées.

Le fruit est une baie subglobuleuse rouge ou orangé.

Composition chimique

- Feuille

La composition de la feuille de lyciet et les informations sur le contenu minéral sont limitées. Ont été isolés :

- Fe, Cu, Mn et Zn, Ca, Mg, Na et K) (16)

• Par ailleurs on a identifié :

- Pigments : chlorophylle, β-carotène et lycopène (16)
- Vitamine C
- Acide caféïque et acide gallique, naringenine et 9 autres composés
- Alcaloïde (harmine)
- 4 sesquiterpènes (15)

Fruit (16)

- Anthocyanines,
- Caroténoïdes,
- Lycopène
- Tannin

Racine

- Alcaloïde (harmine).
- 4 sesquiterpènes (14).
- Huile (5).
- Acides gras dont les principaux sont, les acides : linoléique (52 %), palmitique (18 %), oléique (13 %) et α-linolénique (6 %).
- Triglycérides dont les principaux sont : la trilinoléine et la palmitodilinoléine/oléodilinoléine (5).

- Trans-zéaxanthine.
- Trans β-carotène.
- α-tocophérol.
- Phénols totaux (13,6 mg d'équivalents d'acide gallique/g d'huile).
- Flavonoïdes totaux (6,8 mg d'équivalents de quercétine/g d'huile) (5).

Pharmacologie

Peu d'études ont été menées sur de *L. europaeum*. Les résultats obtenus à partir d'un extrait d'éthanol à 80 % ont démontré les effets cytoprotecteurs contre le carcinome pulmonaire humain et les cellules cancéreuses médullaires surrénales chez le rat. Il a été également démontré que les extraits de feuilles de *L. europaeum* ont des effets anti nociceptifs (15).

L'huile de fruit *L. europaeum* possède une grande activité antioxydante. En outre, des recherches ont révélé que les feuilles de *L. europaeum*, pourraient protéger contre les lésions hépatiques et rénales induites par le CCl₄ chez les souris. En effet, l'administration d'un extrait méthanolique a montré la normalisation des paramètres biochimiques rénaux (urée, créatinine, acide urique) et hépatiques (ASAT, ALAT, LDH) (16).

Les résultats d'une autre étude appuient l'utilisation traditionnelle du lyciet. Cette plante peut être utilisée comme un bon agent de protection contre les maladies inflammatoires et les lésions hépatorénales chez les patients atteints de cancer (15).

Les extraits éthanoliques et les alcaloïdes, des racines et des feuilles ont été testés pour leurs activités antioxydante et inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE). Les alcaloïdes étaient les plus actifs en tant qu'antioxydant et inhibiteur de l'AChE (13).

L'huile inhibe la croissance cellulaire de Caco-2 (lignée cellulaire d'adénocarcinome

colorectal) (5).

L'extrait de fruit hydro-alcoolique de lyciet, réduit la viabilité des cellules cancéreuses, inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules cancéreuses du poumon humain A549 et des cellules cancéreuses médullaires du rat PC12, cette activité est à la fois dose et temps dépendante. Les résultats ont également montré que l'extrait de fruit de *Lycium* protégeait les lipides, les protéines et l'ADN contre les dommages dus au stress oxydatif induits par H₂O₂ (29).

Usages traditionnels

► Tunisie

Nom vernaculaire : عوسج سکوم

La décoction des tiges feuillées fraîches, en lavage, serait efficace dans le traitement de l'eczéma suintant et entraînerait une guérison rapide (8).

Lycium europaeum est surtout en usage pour les soins dans les cas d'ophtalmies ; pour les soins des ophtalmies purulentes et pour que les yeux ne soient pas atteints en cas de variole, on emploie une décoction concentrée de tiges, fleurs et fruits de cette espèce ; que l'on mélange à du blanc d'Espagne afin d'obtenir une pâte dont on couvre les yeux des malades (19).

► Algérie

La plante n'est pas citée par (22).

► Libye

Nom vernaculaire : Awsaj عوسج

Non cité par El Kadhi (33) (34)

Le lyciet soigne le rhumatisme, la constipation, les blessures et les dermatites (10).

► Maroc (7)

Noms vernaculaires : l-gerdêg, l-gerdeq, l-gerteg, l-gerteq, 'awsej

Les espèces citées : *Lycium intricatum* Boiss., *Lycium barbarum* (Mumb) Batt. (= *L. halimifolium* Mill.), *L. europaeum* L.

La drogue est constituée par le bois (ûd l-gerteg), disponible chez tous les herboristes. Mais là où la plante pousse, on utilise les feuilles et les baies. On emploie les trois espèces indifféremment.

A Salé, le bois de lyciet est utilisé en poudre, par voie vaginale, dans le traitement de la stérilité des femmes.

A Marrakech, on emploie les cendres, triturées dans de l'huile, dans le traitement du prurit, de l'eczéma et de la gale.

Dans le Sous et chez les Tekna, le jus des feuilles et l'infusé du *L. intricatum* sont utilisés comme collyre dans l'albugo et diverses autres ophtalmies.

Dans le Sahara occidental, la décoction du bois passe pour posséder des propriétés antituberculeuse et antitussive, à l'intérieur ; antirabique et antivenimeuse, à l'extérieur, en frictions sur l'endroit de la morsure.

De plus, les baies sont mâchées pour fortifier les gencives. En gargarisme la décoction, soigne, l'amygdalite et les aphtes. Elles sont aussi anti diarrhéiques. Bellakhdar poursuit, d'après Charnot (1945), la décoction de la racine serait utilisée contre les maladies vénériennes.

Les baies rouges de ces trois espèces, sortes de tomates minuscules, sont comestibles. On mange aussi les jeunes pousses du lyciet comme succédané du thé. Ceux des arbustes sont très broutés par le bétail.

► Afrique du nord

Trabut (29), cite les espèces *europaeum*,

barbarum, *arabicum*, *intricatum*.

Tous sous le même vernaculaires ; Aouçedj, ghardeq, غردق عوسج

Bouquet (9) cite l'espèce *L. mediterraneum* (Aousedj) qui est employée en décoction concentrée de tiges, fleurs et fruits, mélangé à du blanc d'Espagne (Biada) pour obtenir une pâte, dont on couvre les yeux des malades atteints de variole ou parfois d'ophtalmies purulentes.

► Arabie saoudite

Nom vernaculaire : Awsag, عوسج

Lycium shawii Roem, les fruits soignent les ulcères buccaux (11).

Les fleurs et pousses de la même espèce, sont utilisées pour soigner le diabète et comme hypotenseur (3)

► Bahrain

Nom vernaculaire : Awsaj, عوسج

Lycium Shaniî Roem et Shutlt, la tige bouillie est laxative, tonique et diurétique (18)

► Iraq

Nom vernaculaire : Auosage, عوسج

Lycium barbarum L. La décoction des parties aériennes est utilisée comme laxatif doux, antispasmodique, diurétique, et aussi comme aphrodisiaque (18).

Autres propriétés rapportées : antispasmodique, diurétique, laxative, toxique. Les baies possèderaient des propriétés aphrodisiaques (4).

► Jordanie

Nom vernaculaire : Awsej, عوسج

Lycium shawii : les feuilles en décoction, trouvent leur indication dans les ulcérations buccales, comme tonique capillaire, et dans l'infection oculaire (1).

► Liban

Nom vernaculaire : عوسج

Lycium barbarum L. Les hémorroïdes, les vaisseaux sanguins, la perte de cheveux et l'inflammation sont traités par l'infusion orale standard, à raison de 150 ml 3-4 fois/jour (27).

► Oman

Nom vernaculaire : gharqad, غرقد

La décoction de la tige de *Lycium shawii* est un détoxifiant, anti-inflammatoire et soigne les yeux endoloris (20).

Palestine

Noms vernaculaire : A'wsaj, عوسج

Une décoction d'un demi-kilogramme de fruit bouilli avec 500 ml d'eau est préparée pendant une heure ; 50 ml de cette décoction doit être donné une fois par jour. Utile en cas de cancer de la vessie, de la prostate et du sein (24).

Une décoction est préparée à partir de 10 g de racines, bouillies dans 1 l d'eau pendant 15 min. la décoction soigne l'hypertension et le diabète, à raison de 4 tasses/jour, et ce jusqu'à ce que l'amélioration se produise. L'irritation de la peau et des yeux ainsi que les blessures, sont soignées par un décocté de 100 g de feuilles dans 1 l d'eau bouillie, pendant 15 min et appliquée à l'extérieur et au besoin sur les zones touchées (25).

La racine soigne l'hypertension et le diabète, pour cela on utilise une décoction à raison de 10gr de racines/1litre d'eau pendant 15 mn., à raison de 4 tasses/j.

Les feuilles soignent, la perte de cheveux, l'irritation cutanée, on préconise une décoction à raison de 100gr de feuilles/1litre d'eau. On applique par voie locale au niveau des zones affectées (12).

► Qatar

Nom vernaculaire : Awsaj, عوسج

Lycium shawii Roem. & Schult. Commune au

Qatar et également enregistrée au Bahreïn, au Koweït, en Arabie Saoudite et aux Émirats Arabes Unis. La plante est utilisée en médecine traditionnelle, comme diurétique, laxative et tonique (26)

► Syrie

La décoction des racines, soigne les maladies de la peau, l'hypertension artérielle et le diabète (13).

► UAE

Nom vernaculaire : (قصد)

La tige de *Lycium shawii*, est diurétique, laxative et tonique (6).

► Yemen (17)

Nom vernaculaire : 'usij, عوسج

Espèce citée : *Lycium schawei* Roem. And Schult., sans autre information.

Usages traditionnels dans les écrits anciens

► Kachf Arroumouz (31)

L'eau du lyciet élimine l'albugo, refroidit le trachome. Mâché soigne les affections buccales (aphtes etc....)

► Ihyaat adhkhira (32)

Cite les noms vernaculaires selon les auteurs : Ibn Al Baytar (Ghardeq) utilisé en Algérie, Kahl khaoulane (certaines régions du Yemen), hadhadhe (Yemen).

On retrouve les mêmes indications que celles citées par Ibn Al Baytar et la même remarque à propos de l'Alliq tel que cité par Ibn Jazla

► Al Mootamed (30)

Molecules 2021, 26, 742.

Nom vernaculaire : Aousej, عوسيج

Ibn Albaytar : soigne l'érysipèle, on dit que les branches accrochées à la porte, éloignent la magie. Plusieurs indications sont signalées l'albugo des enfants, le trachome, la gale, le prurit. Il signale que le vernaculaire I-alliq est une autre drogue.

► **Ibn Jazla : cite L- alliq**

Préconisé en cas d'ictère. Les feuilles mâchées soignent l'aphte et les ulcères buccaux.

Attaflissi : pour lui certains disent c'est l-alliq, Utile en cas d'ictère et les feuilles soignent l'érysipèle.

► **Hadikat al azhar (35)**

Lycium afrum

Nom vernaculaire : Aousej, عوسيج

Utile contre les aphtes ; écrasé et en cataplasme soigne l'érysipèle ; effrite les calculs rénaux. Utile en cas de tumeur de l'estomac. Le macérât soigne l'albugo.

Bibliographie

1) Abeer Abdelhalim, Talal Aburjai, Jane Hanrahan, and Heba Abdel-Halim
Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Jordan, the Tafile Region
Pharmacogn. Mag. 2017 Jan; 13(Suppl. 1): S95–S101.

2) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème edition ,1981
Beirut Lebanon.

3) Alaa M. Abu-Odeh 1 and Wamidh H. Talib
Middle East Medicinal Plants in the Treatment of Diabetes: A Review

4) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation Staet Board for agricultural and water resorces research.
National Herbarium second edition Baghdad 1988

5) Antonella Rosa, Andrea Maxia, Danilo Putzu, Angela Atzeri, Benedetta Era, Antonella Fais, Cinzia Sanna, Alessandra Piras

Chemical composition of *Lycium europaeum* fruit oil obtained by supercritical CO₂ extraction and evaluation of its antioxidant activity, cytotoxicity and cell absorption
Food Chem. 2017 Sep 1; 230:82-90.

6) Anwar Sajjad, Syed Adnan, Hasnain Alam, Elyasa Abdel Razig Mohamed
Ethno Botanical Study of Traditional Native Plants in Al Ain UAE
Journal of Advanced Research in Biological Sciences Volume 4, Issue 2 – 2017.

7) Bellakhdar J.
La pharmacopée Marocaine Traditionnelle
Editions IBIS PRESS 1999 PARIS.

8) Boukef MK
Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne
Agence de cooperation technique française 1986 Paris.

9) Bouquet J
Matière médicale indigène d'Afrique du Nord Imprimerie L. Maretreux Paris (1921)
10) Farag. M. El-Mokasabi, Manal. F. Al-Sanousi and Raja. M. El-Mabrouk

- Taxonomy and Ethnobotany of Medicinal Plants in Eastern Region of Libya
Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology..Volume 12, Issue 8 Ver. I (August. 2018), PP 14-23
- 11) Gamal E. El-Ghazali, Khalifa S. Al-Khalifa, Gameel A. Saleem and Emad M. Abdallah
Traditional medicinal plants indigenous to Al-Rass province, Saudi Arabia
Journal of Medicinal Plants Research Vol. 4(24), pp. 2680-2683, 18 December 2010.
- 12) Ghannam Mouna
Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine
Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, 2012
Faculté de pharmacie de Monastir
- 13) 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.
- 14) Houaria Bendjedou, Luciano Barboni, Filippo Maggi, Malika Bennaceur , Houari Benamar.
Alkaloids and sesquiterpenes from roots and leaves of *Lycium europaeum* L. (Solanaceae) with antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities
Nat Prod Res. 2021 Aug; 35(16):2784-2788.
- 15) Ilhem Rjeibi, Anouar Feriani, Anouar Ben Saad, Sana Ncib, Jazia Sdayria, Issam Saidi, Sami Souid, Najla Hfaiedh, Mohamed Salah Allagui
Phytochemical characterization and bioactivity of *Lycium europaeum*: A focus on antioxidant, antinociceptive, hepatoprotective and nephroprotective effects
Biomed Pharmacother. 2017 Nov; 95:1441-1450.
- 16) Ilhem Rjeibi, Anouar Feriani, Anouar Ben Saad, Sana Ncib, Jazia Sdayria, Najla Hfaiedh, Mohamed Salah Allagui.
Lycium europaeum Linn as a source of polysaccharide with in vitro antioxidant activities and in vivo anti-inflammatory and hepato-nephroprotective potentials
J Ethnopharmacol. 2018 Oct 28; 225:116-
- 17) Jacques Fleurentin and Jean Marie Pelt
Additional information for a repertory of drugs and medicinal plants in Yemen
Journal of Ethnopharmacology, 8 (1983) 237-243
- 18) Jameel A. Abbas , Ahmed A. El-Oqlah et Adel M. Mahasneh
Herbal plants in the traditional medecine of Bahrein
Economic Botany volume 46, pages158 - 163 (1992).
- 19) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 20) Madhu. C. Divakar, Amani Al-Siyabi, Shirley. S. Varghese and Mohammed Al-Rubaie

The Practice of Ethnomedicine in the Northern and Southern Provinces of Oman
Oman Medical Journal [2016], Vol. 31, No. 4: 245–252.

Arabian Desert
Journal of Traditional and Complementary Medicine Volume 6, Issue 3, July 2016, Pages 209-218.

- 21) Michel Thouzery abdellahi ould mohamed Vall
Plantes medicinales de Mauritanie remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au fleuve Sénégal Association Plantes et Nomades, Le Paquetayre, F09300 Montferrier Imprimerie 34 toulouse 2011
- 27) Rjeibi I, Feriani A, Ben Saad A, Sdayria J, Saïdi I, Ncib S, Souid S, Allagui MS, Hfaiedh N.
Lycium europaeum Extract: A New Potential Antioxidant Source against Cisplatin-Induced Liver and Kidney Injuries in Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Sep 5; 2018:1630751
- 22) Mohamed Aït Youssef
Plantes médicinales de Kabylie
Ibis Press 2006 Paris
- 28) 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.
- 23) Nedhal A. Al-douri (2000)
A Survey of Medicinal Plants and Their Traditional Uses in Iraq,
Pharmaceutical Biology, 38:1, 74-79.
- 29) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 24) Nidal Amin Jaradat , Ramzi Shawahna , Ahmad Mustafa Eid , Rowa Al-Ramahi , Maes Kasem Asma , Abdel Naser Zaid
Herbal remedies use by breast cancer patients in the West Bank of Palestine
Journal of Ethnopharmacology, Volume 178, 3 February 2016, Pages 1-8.
- 30) Wafa Ghali, David Vaudry, Thierry Jouenne, Mohamed Nejib Marzouki
Lycium europaeum fruit extract antiproliferative activity on A549 human lung carcinoma cells and PC12 rat adrenal medulla cancer cells and assessment of its cytotoxicity on cerebellum granule cells
Nutr. Cancer. 2015; 67(4):637-46.
- 25) 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.
- 31) كشف الرموز في بيان الأعشاب تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري 1874
- 32) المعتمد في الأدوية المفر تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن. الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت
- 33) Révélation des énigmes des drogues et) (des plantes
- 26) Prakash C. Phondani , Arvind Bhatt, Esam Elsarrag, Yousef A. Horr
Ethnobotanical magnitude towards sustainable utilization of wild foliage in

- 32 - إحياء التذكرة
تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة
- 33 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي
تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي
- 34 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي
تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1989 - الجزء الثاني-دار الكتب الوطنية - بنغازي
- 35 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي
تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1990 - الجزء الثالث - دار الكتب الوطنية - بنغازي
- 36 - حدائق الأزهار في ماهية العشب و العقار
تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985
- 37 - النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمن الشنوا尼 بحث د عبد الرحمن العقيل
د جابر سالم موسى د محمد عبد العزيز اليحيى د محمد طارق
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز للعلوم و التقنية 1996

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
للسّعْلوم الصيَّدلية**

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : contact@sciencespharmaceutiques

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية

المصري

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية

في هذا العدد :

دراسة التأثير العلاجي للطحالب الحمراء

ضد السمية الكلوية FALKENBERGIA RUFOLANOSA

التي يسببها ميثيل ثيووفانات في الجرذان البالغة

ممارسات النظافة وتحضير المضادات الحيوية في

قسم التخدير بالعناية المركزة: تقييم المعارف

