

Assaydali

D E T U N I S I E

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES	
Présidents Honoraires	
Radhi Jazi	
Moncef Zmerli	
Kamel Boukef	
Président	
Amor Toumi	
Vice-Président	
Radhi Darghouth	
Secrétaire Général	
Chédli Fendri	
Secrétaire Adjoint	
Nabil Chouchane	
Trésorier Général	
Mokhtar Belaïba	
Trésorier adjoint	
Zeineb Krichen	
Assesseurs	
Latifa Benzarti Chayata	
Nadia Mankii Fenina	
Comité de rédaction	
K. Boukef	N. Chouchane
R. Jazi	M. Zmerli
F. Asli	B. Louati
Adresse :	
Maison du Pharmacien	
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère	
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847	
Imprimerie :	
Signes Imprimerie - Edition	
13, rue 8612 Chargaia 1 - 2035 TUNIS	
Tél. : 71 797 072 - Fax : 71 771 133	
Tous droits réservés	

Mars 2007 N°102

SOMMAIRE

• Editorial	3
<u>Articles :</u>	
• La brucellose : généralités	5
<i>C. Fendri</i>	
• La brucellose humaine : aspects cliniques et thérapeutiques	7
<i>Dr Badreddine Kilani</i>	
• La brucellose animale : Aspects cliniques, épidémiologiques et prophylactiques de 1989 à 2006	9
<i>H. Bouzghaïa</i>	
• Nouvelles dispositions de la pharmacopée européenne relatives à la contamination microbienne des produits non obligatoirement stériles	11
<i>I. Fliss Jaber et A. Toumi</i>	
• L'ostéoporose	15
<i>I. Hellara, F. Neffati, MF. Najjar</i>	
• Anthropologie du cancer en Tunisie	31
<i>A. Hadj Khelil, T. Tabka, H. Chaabani</i>	
• Syndrome inflammatoire et maladies coronariennes	37
<i>Ellouze Feriel</i>	
• La bronchiolite du nourrisson	44
<i>Essaydali Juridique</i>	
• Audit d'évaluation des erreurs de préparation et d'administration des perfusions de médicaments dans un service clinique	45
<i>E. Zribi Triki, B. Sabatier, E. Thieffry, C. Picketty, S. Sfar</i>	
<u>Pharmacopée traditionnelle tunisienne</u>	
• Centaurea calcitrapa L. - بونفجار	53
<i>K. Boukef</i>	

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, K. Ben Abdallah, N. H. Ben Aribia, C. Ben Rayana, K. Boukef, N. Boujaafar, A. Bouraoui, A. Bouslama, E. Chaker, R. Chemli, N. Chouchane, C. Fendri, J.E. Hila, F. Hila, R. Jazi, F. Jenhani, N. Kaabachi, A. Hedhili, M. Kallel, M. Karoui, H. Khessairi, R. Khojet El Khil, M. Kortas, A. Miled, T. Messaoud, F. Safta, M.R. Sellami, M.F. Saffar, S. Sfar, Slim, A. Toumi, N.H. Toumi, M. Zribi, K. Maaroufi, M. Zili.

Nos syndicats officinaux, SPOT et SPONT, et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, après les biologistes, sont parvenus à un accord, après bien des discussions, des arrêts et des relances, avec la direction de la CNAM ;

Cet aboutissement, au bout de plusieurs années de tractations, vient couronner les efforts des uns et des autres pour rapprocher les points de vue au départ divergents et les appréhensions comme toute légitimes. La convention sera donc signée après avoir été approuvée lors de l'Assemblée Générale Extraordinaire des Syndicats.

Les intérêts de notre profession auront été ainsi préservés et assurance pleine et entière nous a été donnée en vue de l'application de la convention CNAM- pharmaciens dans les meilleures conditions. Ainsi, tant le citoyen que le pharmacien trouveront leur compte.

Il est vrai que cette nouvelle donne va avoir des répercussions importantes sur l'exercice quotidien du pharmacien d'officine, surtout. De nouvelles dispositions organisationnelles et une meilleure application des programmes informatiques facilitera la mise en place de cette réforme, programmée sur 2 années avec 3 étapes principales. Le démarrage, prévu pour le mois de Juillet 2007, verra certainement des problèmes de mise en place et d'adaptation ; mais ces difficultés de départ devront être rapidement aplanies avec une volonté de coopération CNAM- pharmaciens.

Les dispositions d'accompagnement telles que l'arrêté sur la substitution ou la revalorisation des marges des génériques compléteront l'arsenal des moyens de réussite de cette réforme. Les pharmaciens qui ne sont pas encore informatisés ne tarderont pas à acquérir le matériel et les programmes nécessaires en vue d'une gestion moderne et efficace de leur officine.

Il appartiendra, avant la mise en place des nouvelles dispositions, à la CNAM en collaboration avec les syndicats, d'organiser des rencontres ou des séminaires avec les confrères des diverses régions pour les initier aux applications pratiques de cette réforme.

Moncef ZMERLI

LA BRUCELLOSE : GENERALITES

C. FENDRI

Laboratoire de microbiologie – CHU la Rabta - Tunis

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte, d'où le nom de fièvre de Malte donné à cette infection. Les espèces *abortus*/bovins, *melitensis*/ovins et caprins, et *cholerae suis*/porcs sont les principales espèces connues du genre *Brucella*.

La brucellose demeure une zoonose d'importance et de répartition mondiale (incidence mondiale annuelle estimée à environ 500 000) due aux bactéries du genre *Brucella*. Les espèces animales les plus touchées sont les ruminants, essentiellement les bovins, les ovins et les caprins. Du fait de son importance économique et du risque pour la santé humaine, des programmes de lutte contre la brucellose dans les populations animales ont été mis en place dans de nombreux pays. Ils reposent sur la vaccination des animaux jeunes et/ou l'abattage des animaux exposés ou infectés, principalement sur la base d'examens de laboratoire. Le diagnostic de certitude de la brucellose implique l'isolement et l'identification des *Brucella*. Cependant, ces méthodes bactériologiques sont lourdes et les programmes de surveillance reposent au moins en partie sur la sérologie.

La brucellose humaine est une maladie à déclaration obligatoire, inscrite au tableau des maladies professionnelles. La déclaration repose sur les signes cliniques de brucellose, associés à un isolement de *Brucella* ou à une conversion sérologique. Cependant, la brucellose humaine ou animale demeure largement sous-déclarée. Les deux principales professions à risque sont les professionnels de l'agriculture et les vétérinaires. Dans ce cas, le principal mode de contamination reste le contact avec des animaux infectés. Le sexe masculin est plus concerné que le sexe féminin et la tranche d'âge la plus touchée est celle des 40-50 ans. Pour les personnes n'exerçant pas de profession à risque, la consommation de produits laitiers frais non

pasteurisés est la première cause de contamination. Il n'existe pas à ce jour de vaccin anti-*Brucella* efficace et bien toléré chez l'homme. La pasteurisation des produits laitiers et le contrôle de l'infection chez l'animal restent les meilleurs moyens prophylactiques.

La brucellose animale demeure une infection d'importance mondiale. Sur le plan financier, la prophylaxie de la brucellose animale reste des plus coûteuses pour l'état et les éleveurs. Pour les pays ayant adopté un programme de lutte contre la brucellose, la stratégie repose sur la vaccination généralisée des jeunes femelles parmi les bovins, le dépistage et l'assainissement par abattage des troupeaux infectés. Le dépistage de la brucellose bovine est réalisé par un examen du sérum (sérologie à l'antigène tamponné EAT, ELISA ou réaction de fixation du complément) dans les cheptels à viande, et exclusivement par un examen du lait de mélanges dans les cheptels laitiers (épreuve du "ring test").

Sur le plan bactériologique, les *Brucella* sont des cocci bacilles Gram négatif, dont la croissance nécessite l'utilisation de milieux enrichis au sang et 5 à 10% de CO₂ pour certaines d'entre elles. En primoculture, les temps d'incubation des brucelles sont longs (une à trois semaines), cinq jours en cas de systèmes automatisés. Les brucelles sont aérobies strictes, catalase et oxydase habituellement positives. La plupart des souches isolées en pathologie humaine produisent une uréase rapide et intense. La faible réactivité biochimique rend l'identification phénotypique de ces bactéries difficile. Les galeries miniaturisées d'identification peuvent conduire à des réactions croisées.

Le diagnostic non spécifique est basé sur l'absence habituelle de leucocytose, voire d'une neutropénie et d'une thrombopénie, d'un syndrome inflammatoire et d'une élévation modérée des transaminases. Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement en culture de

Brucella. La sérologie n'est utile que lorsque la culture n'est pas réalisée ou est négative, ce qui néanmoins représente la majorité des cas. Les techniques d'amplification génique sont intéressantes mais, présentent comme limite essentielle une sensibilité faible.

La sérologie peut avoir recours à plusieurs techniques : la technique de Wright demeure la référence de l'OMS du fait de sa standardisation. Des faux négatifs peuvent se voir par phénomène de zone en excès d'anticorps, ou du fait de la présence d'anticorps bloquants. Des titres > 1/80 sont considérés positifs. D'autres techniques peuvent être utilisées telles que l'agglutination sur lame ou épreuve à l'antigène tamponné (EAT) dont le test au rose bengale, la réaction de fixation du complément, l'immuno-fluorescence indirecte et les tests ELISA. La détection des anticorps spécifiques se fait en moyenne deux à trois semaines après infection par *Brucella*.

Références bibliographiques :

- Garin-Bastuji B, Delcueilierie F : les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000, situation épidémiologique, programme de contrôle et d'éradication Méd. et Mal. Infectieuses, 2001, 31 Suppl 2, 202- 216
- M Maurin : la brucellose à l'aube du 21e siècle Méd. et Mal. Infectieuses, 2005, 35, 6-16
- Maillot E : la brucellose humaine en France en 1997 In Bulletin épidémiologique annuel N°2 : Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives récentes. Saint Maurice, Institut de veille sanitaire, 1999, 101-103
- Yagupsky P : detection of Brucella in blood cultures J Clin Microbiol, 1999, 37, 3437-42
- Young EJ: an overview of human brucellosis Clin Infect Dis 1997, 3, 213-21

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les articles doivent être adressés dactylographiés en 2 exemplaires qui seront numérotés. Un CD doit être fourni avec le texte

- La première page comportera les initiales du prénom et le nom des auteurs, le titre de l'article, l'indication et l'adresse du centre, de l'établissement ou du laboratoire où a été réalisé le travail, ainsi que l'adresse complétement du premier auteur. Les auteurs devront indiquer quatre ou cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

- Le texte de l'article commence à la page 2. Les sous-titres de même va leur seront signalés d'une façon identique (capitales en milieu de page, puis minuscules soulignées en milieu de page). Les abréviations internationales connues peuvent seules être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèses, la première fois qu'ils apparaîtront dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées. Le nom de tout auteur cité

dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

Un bref résumé ne dépassant pas 15 lignes sera obligatoirement joint au manuscrit. Les résumés en anglais et en arabe seront fournis par l'auteur.

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres romains, par ordre d'apparition dans le texte, leur emplacement doit être placé au-dessus du tableau et les notes au-dessous.

Les figures, graphiques, dessins ou photographies doivent être numérotés en chiffre arabes, par ordre d'apparition dans le texte ; leur emplacement doit être précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des complications dactylographiées.

Tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

Le Comité de rédaction soumettra le texte à deux lecteurs compétents dont il se réserve le choix. Pour toute modification jugée nécessaire, il entrera en relation avec le PREMIER AUTEUR, considéré comme responsable de la publication.

BIBLIOGRAPHIE

Les références bibliographiques qui devront toutes avoir été citées dans le texte, seront numérotées et classées par ordre alphabétique ; pour un même auteur avec différents collaborateurs, dans l'ordre alphabétique des noms des co-auteurs. Elles seront rédigées conformément aux trois exemples suivants :

- Pour un article :
Rasalki S.B.

Récent in clinical enzymatology.

Ann. Clin. Biochem, 1970, 7, 111-117.

Pour un livre a auteur unique.

Schwartz D.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.

Flam-marion. Paris. 1969.

- Pour un article extrait d'un livre

Bates R.G., Robinson R.A.

Acid-base behavior in Méthanol-water solvents, in B.E.

Connay R.G. Barradas Eds.

Chemical physics and ionic solutions.

Wiley, New York, 1966, pp. 211-235.

Une référence de seconde main doit de la même façon renvoyer a la source.

LA BRUCELLOSE HUMAINE : ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Dr Badreddine Kilani
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital La Rabta - Tunis

1- GÉNÉRALITÉS

La brucellose, appelée également fièvre de Malte, maladies aux cent visages, est une anthropozoonose due à des coccobacilles du genre *Brucella*. Elle persiste dans de nombreux pays méditerranéens, au Moyen-Orient, en Amérique centrale et du sud et dans certaines régions d'Afrique. Cette anthropozoonose a des répercussions importantes aussi bien pour la santé publique que pour l'économie de la plupart des pays en voie de développement. Sa survenue chez l'homme dépend en grande partie du réservoir animal. La brucellose humaine est une maladie qui touche des professions exposées et est considérée de ce fait comme une maladie professionnelle à déclaration obligatoire.

2- EPIDÉMIOLOGIE

La brucellose est transmise des animaux à l'homme à partir :

- des ruminants, ovins, caprins : *Brucella melitensis*, de répartition mondiale,
- des bovidés : *Brucella abortus* en Afrique, en Amérique du sud
- d'autre animaux : porcs : *Brucella suis* au nord de l'Amérique, et au centre de l'Europe ; les camélidés au Moyen-Orient et en Afrique

A partir des animaux, la contamination humaine est :

- cutanéomuqueuse (1 cas sur 2), dans certaines professions exposées comme les éleveurs et les vétérinaires à partir des produits d'avortements et de mise bas du bétail : contamination surtout par voie cutanée (peau saine, plaies) ; plus rarement muqueuse (conjonctives) ou par voie respiratoire.

- digestive (1 cas sur 2), en cas de comportements à risques : consommation de lait cru et dérivés, de fromages artisanaux.

Cette situation peut être rencontrée par des touristes qui voyagent en partageant le mode de vie des populations locales, en particulier sur le plan alimentaire. L'OMS estime l'incidence à 500 000 cas par an, l'endémie persistant dans les pays du bassin méditerranéen, comme en Tunisie où on assiste de temps en temps à une recrudescence de la maladie, du Moyen-Orient, d'Amérique du sud et centrale, d'Asie et d'Afrique noire.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Après la contamination cutanéomuqueuse ou digestive, les bacilles se multiplient dans les ganglions lymphatiques, déterminent une septicémie et colonisent le système réticulo-endothélial : ganglions, rate, foie, moelle osseuse, testicules...

Trois périodes se succèdent :

3.1. La période septicémique : brucellose aiguë de primo-invasion.

Cliniquement, c'est une fièvre prolongée, typiquement ondulante, sudoroalgique avec bon état général, sueurs profuses nocturnes, arthro-myalgies erratiques, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, ou une primo-invasion à minima ou silencieuse de diagnostic sérologique, ou, au contraire, une forme dite pseudo-typhoïdique, avec fièvre en plateau, ballonnement abdominal, pouls dissocié, pouvant entraîner la confusion avec la fièvre typhoïde. La fièvre peut revêtir d'autres aspects : rémittente, ou intermittente pseudo-palustre.

Des localisations précoces peuvent se révéler au cours de la brucellose de primo-invasion : spondylo-

discites, sacro-iliites, synovites du genou chez l'enfant, orchite ou orchio-épididymite, méningites ou méningo-encéphalites.

3.2. Brucellose focalisée secondaire et tardive (20 à 40 % des cas)

Après 6 mois, phase dite secondaire ou post-septicémique avec localisations :

- ostéo-articulaires (75% des cas) : surtout spondylodiscites et sacroilites de diagnostic radiologique tardif, d'où l'intérêt du scanner et de l'IRM.,
- neurologique : méningite à liquide clair, méningo-encéphalite, méningo-myélo-radculite, abcès cérébraux plus rarement
- hépatique : élévation des transaminases, images échographiques de granulomatose,
- génitales : orchio-épididymites, salpingites, ovarite
- cardiaque : la localisation la plus préoccupante est l'endocardite dans le cadre de la brucellose poly-viscérale maligne sur terrain débilite, endocardite associée à une insuffisance rénale et une hépatite nécrotique, responsable de la mort dans 80 % des cas.

- Pulmonaires : surtout en cas de contamination par voie aérienne, à type de pneumopathies, pleurésies ou d'images pseudo-tuberculeuses.

La mise en évidence d'un foyer nécessite la recherche d'autres foyers : échographie abdominale, échographie cardiaque, scanner (ou IRM) rachidien et cérébral (si possible).

3.3. Brucellose chronique afocale

Précédée d'une brucellose aiguë, elle associe des manifestations fonctionnelles diverses : asthénie, fièvre, sueurs avec bon état général : c'est la " patraquerie brucellienne " .

4. DIAGNOSTIC :

Il est :

- bactériologique : hémocultures positives en phase septicémique, prélèvements locaux au niveau des foyers si possible.

- sérologique : mise en évidence d'anticorps circulants (séro-agglutination de Wright, l'épreuve à l'antigène tamponné, la réaction de fixation du complément, l'IFI, le test ELISA : IgM, IgG et IgA signant un foyer profond évolutif). L'IDR à la mélinine (IDR de Burnet) n'est plus pratiquée faute de réactif.

5. TRAITEMENT :

Les Brucelles sont des germes intra-cellulaires obligatoires nécessitant une association antibiotique. Les molécules les plus actives sont : les cyclines, la rifampicine, le cotrimoxazole, la streptomycine et les fluoroquinolones.

- Brucellose aiguë : rifampicine 600 mg/j + doxycycline 200 mg/j. (OMS)

Ou doxycycline 200 mg/j + streptomycine : 1 gr/j

Ou cotrimoxazole + rifampicine (femme enceinte)

Ou cotrimoxazole + aminoside (enfant de moins de 8 ans)

Durée du traitement : 45 jours en phase septicémique.

- Brucellose focalisée : même antibiothérapie, durée du traitement : 3 à 6 mois.

- Brucellose afocale : l'antibiothérapie n'a pas sa place et le traitement est symptomatique

La place des fluoroquinolones dans le traitement de la brucellose reste à définir.

6. PROPHYLAXIE

La brucellose est une maladie animale : les mesures vétérinaires et les campagnes de vaccination du cheptel, notamment les jeunes ruminants, dans les pays industrialisés ont fait régresser celle-ci. La prophylaxie humaine repose sur la pasteurisation du lait, le port de gants (milieu rural et vétérinaires), la vaccination, mais le vaccin Mérieux PI très efficace n'est plus fabriqué.

LA BRUCELLOSE ANIMALE : ASPECTS CLINIQUES, EPIDEMIOLOGIQUES ET PROPHYLACTIQUES DE 1989 A 2006

H. BOUZGHAIA

La brucellose (ou les brucelloses animales) sont des maladies infectieuses et contagieuses dues à plusieurs espèces du genre *Brucella*.

Ces maladies sont des zoonoses (communes à l'Homme et à l'animal), qui se transmettent essentiellement à la faveur de l'exercice professionnel ou encore lors de consommation de produits alimentaires contaminés.

L'espèce majeure est *B. melitensis*. Elle affecte essentiellement les petits ruminants et l'homme mais se transmet aussi aux autres espèces. Il existe par ailleurs une inter transmissibilité des différentes espèces de *brucella* aux espèces animales sensibles.

Les brucelloses animales se traduisent dans leur formes aiguës après un phase fébrile de courte durée souvent inaperçue, par des symptômes génitaux exprimés chez les femelles domestiques gravides par l'avortement tardif vers le dernier tiers de la gestation. Dans les formes évoluées qui passent à la chronicité nous observons surtout des signes articulaires sous la forme d'hygroma et d'atteinte des synoviales (mal du garrot chez le cheval). Par ailleurs, des rétentions placentaires lors d'avortement, des troubles de la fécondité, des mammites brucelliques à l'origine d'excrétion mammaire des *brucella*, peuvent être observées de même qu'une multitude d'autres signes comme chez l'homme (méningite, endocardite, ...).

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE 1989 À 2006

Les indicateurs épidémiologiques de la brucellose animale devraient être étudiées sur la base des données animales issues des déclarations officielles sur le cheptel. Or, les avortements ne représentent pas pour les éleveurs un souci majeur et de ce fait ils passent souvent inaperçus aboutissant à une forte restriction des déclarations.

Mais comme la brucellose humaine est exclusivement d'origine animale, l'analyse des données sanitaires recueillies sur l'homme permet d'élaborer certaines informations épidémiologiques sur la brucellose en général en Tunisie.

6158 cas de brucellose ont été déclarés chez l'homme depuis le début de l'épidémie avec un taux d'incidence annuel moyen de 3.81 cas/100 000 habitants et un pic en 1992 à 10.88 cas / 100 000 habitants. Ce taux d'incidence est resté stable ces dernières années. En 2006 il est de 3.6 cas/100 000 habitants jusqu'en octobre.

La brucellose n'a donc jamais disparue même si son incidence a régressé. La maladie touche essentiellement les catégories d'âge de 15 à 45 ans en relation avec l'âge au travail et essentiellement le sexe masculin avec un sex-ratio de 1.5 en moyenne.

L'incidence montre une variation saisonnière nette avec un pic durant les 2ème et 3ème trimestre de l'année en relation avec les saisons de mises bas chez les petits ruminants mais essentiellement chez les chèvres. Ainsi les risques majeures découleraient-ils des troupeaux caprins et mixtes.

La distribution géographique de la brucellose a pendant plus de 15 ans été cantonnée aux régions centre et sud du pays avec une atteinte importante des gouvernorats du centre ouest et sud ouest.

A partir de 2006, la brucellose a montré une évolution géographique vers les gouvernorats du nord et surtout le grand Tunis avec une incidence de 64 cas comparée à une incidence annuelle moyenne de 1989 à 2005 de 2.5 cas/ans. C'est une véritable réémergence que nous observons pour ces régions du pays.

La seule identification des biovar de *brucella* effectuée l'a été en 1993 et a montré une intervention

de *B. melitensis* biovar 3. Ceci corrobore avec la distribution géographique de la brucellose animale et humaine superposable à la distribution du cheptel des ovins et des caprins jusqu'en 2005. A partir de 2006, l'absence d'identification des espèces en cause doit nous inciter à être prudent en ce qui concerne la bactériologie actuelle de la brucellose en Tunisie même si dans les régions du centre et du sud nous retrouvons encore la même distribution géographique. Ainsi, pour les gouvernorats du nord il faudrait vérifier l'intervention de *B. melitensis* et vérifier si *B. abortus* n'est pas en train d'amorcer une épidémie.

La transmission à l'homme est en tout point semblable à ce qui se décrit dans la littérature, à savoir une exposition professionnelle au réservoir animal pendant les interventions obstétricales essentiellement en zone rurale (éleveur, vétérinaire, boucher, colporteur de lait, ...), de laboratoire et une exposition familiale à l'origine de véritable anadémie en zone urbaine et sub-urbaine par l'intermédiaire des produits animaux contaminés (viande après abattage d'un animal en phase septicémique), du lait et des produits laitiers contaminés ou encore de végétaux cultivés sur des sols enrichis par des fumiers contaminés. De plus, les brucelles dans les produits alimentaires sont bien protégées et ne peuvent être éliminées qu'au moins par une pasteurisation haute (>70°C). En effet, à 56-61°C il faut 4 à 5 heures pour les tuer. Par ailleurs, l'acidité permet de réduire les charges bactériennes des produits contaminés. Dans le milieu extérieur, les brucelles ont une durée de vie conditionnée par leur protection (gangue protéique), l'humidité relative (40% d'optimum) et par la température ambiante (optimum 20 à 25°C). Les UV, les désinfectants usuels, les traitements thermiques industriels, la bonne cuisson permettent de venir à bout des charges microbiennes importantes.

Les habitudes culinaires de consommation des produits laitiers en Tunisie ont favorisé ces transmissions des bactéries à l'homme (consommation de

produits "freshk" dont l'origine et l'hygiène ne correspondent pas toujours aux standards requis en terme de sécurité sanitaire des aliments ...).

Au total, la brucellose animale sévit toujours et est à l'origine des cas humains actuels. La lutte est possible et efficace grâce à une intervention sur le réservoir animal, et dans l'état actuel, seules des campagnes de vaccination bien conçues et bien exécutées permettent de réduire les risques pour l'homme. Les mesures à envisager chez l'homme restent des mesures d'hygiène générale des interventions lors d'intervention sur le réservoir animal ou les produits qui en dérivent, avec une mention particulière pour les produits pathologiques, y compris les produits provenant de patients humains au regard du grand risque au laboratoire de bactériologie médicale. L'éducation pour la santé et une réglementation adéquate relative à la production et la commercialisation des produits d'origine lactée doit permettre d'envisager une réduction massive de l'incidence de cette redoutable zoonose.

En conclusion, il existe une bonne corrélation de la brucellose humaine et celle des petits ruminants en Tunisie [*B. melitensis* biovar 3, superposition de la distribution spatiale et de l'évolution dans le temps] en rapport avec la saison d'agnelage et surtout de chevrotage.

La brucellose humaine sévit essentiellement chez les adultes [35 à 64 ans] de sexe masculin [sex-ratio de 1,22].

La catégorie professionnelle la plus touchée est celle des agriculteurs/éleveurs.

Le taux d'incidence annuel moyen de la brucellose humaine est passé de 5,5 cas pour 100 000 habitants de 1989 à 1993 à 3,7 cas pour 100 000 habitants de 1994 à 1999 et à 3,8 en 2006.

Les campagnes de vaccination des ruminants semblent donner de bons résultats qu'il conviendrait de vérifier.

NOUVELLES DISPOSITIONS DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE RELATIVES A LA CONTAMINATION MICROBIENNE DES PRODUITS NON OBLIGATOIREMENT STERILES

L Fliss Jaber et A. Toumi**

La Tunisie est membre observateur à la Pharmacopée Européenne depuis Novembre 1997. Elle assiste aux 3 sessions annuelles de la Commission européenne de Pharmacopée qui se tiennent à Strasbourg, siège du Conseil de l'Europe, et bénéficie de l'ensemble de la documentation scientifique élaborée par cette institution.

La Pharmacopée Européenne (Ph.Eur) est un recueil scientifique de prescriptions fixant les exigences minimales en matière de qualité auxquelles doivent satisfaire les médicaments. Elle est publiée par la Direction de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe (DEQM).

Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM), chargé de l'évaluation de la conformité de plusieurs produits de santé tels que les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les produits d'hygiène corporelle..., utilise cette pharmacopée comme référentiel majeur pour le contrôle de la qualité des médicaments, et notamment des matières premières entrant dans la fabrication de ces médicaments. La Ph.Eur décrit également quelques essais généraux, comme "l'essai de stérilité" pour les préparations obligatoirement stériles et "le contrôle microbiologique des produits non stériles".

La Pharmacopée en vigueur, en Tunisie, est la 5ème édition de la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.5) et ses addenda. L'addendum 5.6 correspondant à l'harmonisation des chapitres généraux relatifs au contrôle microbiologique des produits non stériles (chapitres généraux 2.6.12 et 2.6.13 de la Ph.Eur) entrera en vigueur le 1er Janvier 2007. Le LNCM se réserve le droit d'énoncer les principaux changements traités dans les chapitres harmonisés afin d'aider les Industriels et les

Professionnels de la Santé à se conformer à la nouvelle approche harmonisée.

L'apparition de nouvelles formes pharmaceutiques non stériles, telles que les préparations oromucosales, les dispositifs transdermiques et les inhalateurs (préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs) a suscité le développement de nouvelles méthodes d'examen et la définition de nouveaux critères d'acceptation. Les organismes de réglementation de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis ont étudié une proposition d'harmonisation préparée par les groupes d'experts de la Pharmacopée Européenne. Les méthodes proposées impliqueront certaines modifications et un certain nombre de validations :

- en ce qui concerne la Ph.Eur., l'un des principaux changements concerne le mode d'expression du dénombrement des microorganismes. A l'heure actuelle, le dénombrement des bactéries est égal au nombre moyen d'unités formant colonies (UFC) dans les cultures en milieu gélosé B (milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja). Le nombre de moisissures et de levures est supposé égal au nombre moyen de UFC dans les cultures en milieu gélosé C (milieu Sabouraud-glucosé-gélosé avec antibiotiques). Le nombre de germes aérobies viables totaux est la somme du nombre de bactéries et du nombre de moisissures et levures ainsi définis. La proposition d'harmonisation inclut la détermination de 2 dénombrements : TAMC (total aerobic microbial count) considéré comme étant égal au nombre de UFC trouvées en utilisant de la gélose Caséine Soja Dextrose, les colonies de champignons sont comptées comme une partie du TAMC, et TYMC (total combined yeast/mould count) considéré comme étant égal au nombre de UFC trouvées en utilisant de

** Laboratoire National de Contrôle des Médicaments -Tunis*

la gélose Sabouraud, les colonies de bactéries sont comptées comme une partie du TYMC. Quand le TYMC dépasse le critère d'acceptation à cause de la croissance de bactéries, il est recommandé d'utiliser de la gélose Sabouraud-Dextrose contenant un antibiotique. Le nombre des germes aérobies viables totaux (TAVC) est considéré comme étant la somme des bactéries et des champignons.

- une autre modification notable se situe au niveau de l'interprétation des résultats du dénombrement. En ce qui concerne les limites actuelles, un produit est considéré non conforme si le dénombrement est supérieur à 5 fois la limite indiquée. Le groupe de travail d'Experts a estimé qu'une plus grande précision peut être obtenue et propose un facteur 2. Si une limite pour la qualité microbiologique est prescrite, elle est interprétée comme suit :

- 10^1 UFC $\Rightarrow$ valeur maximale acceptable = 20
- 10^2 UFC $\Rightarrow$ valeur maximale acceptable = 200
- 10^3 UFC $\Rightarrow$ valeur maximale acceptable = 2000, et ainsi de suite...

- dans les essais des microorganismes spécifiés, une nouvelle méthode est ajoutée pour *Candida albicans* car son contrôle est jugé utile dans le cas de certaines préparations pour application vaginale.

- l'essai "Entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives" a été rebaptisé "Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires" pour mieux décrire la portée de l'essai.

- les conditions d'incubation des différents microorganismes ont été harmonisées ; pour la détection d'*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, la température d'incubation préconisée est de 30-35°C au lieu de 35-37°C. La température préconisée pour la revivification des Entérobactéries est de 20-25°C au lieu de 35-37°C, celle recommandée pour leur détection est de 30-35°C au lieu de 35-37°C.

- certains milieux de culture ont été supprimés tels que le milieu liquide lactosé, milieu sélectif pour la recherche des Entérobactéries et remplacé par le milieu liquide aux peptones de caséine et de soja. D'autres milieux de culture ont été recommandés, tels que le milieu liquide d'enrichissement pour les Salmonelles (milieu Rappaport-Vassiliadis) à la place du milieu au tétrathionate-bile-vert brillant. Pour l'isolement de *Staphylococcus aureus*, le choix est donné pour l'utilisation des milieux gélosés Baird-Parker ou Mannitol-sel.

- un autre changement concerne la réorganisation des critères d'acceptation. En effet, deux ensembles de critères d'acceptation sont recommandés en matière de qualité microbiologique (ci-joint les tableaux correspondant à ces critères) :

* le tableau 1 représente les critères d'acceptation des formes pharmaceutiques non stériles qui seront classées selon la voie d'administration (voie orale, rectale, buccale, gingivale, cutanée, nasale, auriculaire, vaginale, transdermique, inhalation). Les formes pharmaceutiques stériles à usage parentéral et devant satisfaire à l'essai de stérilité, ne feront plus partie de ce même tableau de critères.

Tableau 1 (source : Ph.Eur, Table 5.1.4.1.)

Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles

Voie d'administration	Dénombrement des germes aérobies totaux (UFC/g ou UFC/ml)	Dénombrement des moisissures/levures totales (UFC/g ou UFC/ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10^3	10^2	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml)
Voie orale : préparations aqueuses	10^2	10^1	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml)
Voie rectale	10^3	10^2	-
Voie buccale	10^2	10^1	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml)
Voie gingivale			Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml)
Voie cutanée			
Voie nasale			
Voie auriculaire			

Voie vaginale	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 ml)
Voie transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml)
Disposition spéciale de la Pharmacopée Européenne pour les préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une contamination microbienne des matières premières supérieure à 10 ³ UFC/g ou /ml	10 ⁴	10 ²	Au maximum 102 UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml) Absence de salmonelles 10 g ou 10 ml) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (1 g ou 1 ml)
Disposition spéciale de la Pharmacopée Européenne pour les médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entières, en fragments ou en poudre)	10 ⁷	10 ⁵	Au maximum 102 UFC d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml)
- médicaments à base de plantes dont l'emploi fait intervenir de l'eau bouillante	10 ⁵	10 ⁴	Au maximum 103 UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml) Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml)

Les préparations pour administration par voie orale seront classées en préparations non aqueuses et en préparations aqueuses. Pour ces dernières, les critères d'acceptation seront plus sévères.

Pour les préparations pour administration par voie rectale, aucun microorganisme spécifié ne sera recherché alors qu'à l'heure actuelle, on accorde de l'importance à la présence d'*Escherichia coli*.

La liste de microorganismes spécifiés pour lesquels sont établis des critères d'acceptation n'étant pas exhaustive, la recherche d'autres microorganismes pourra être nécessaire pour un produit donné, selon la nature du produit (la matière de départ), le mode d'administration, la catégorie de patients visée (nourissons, jeunes enfants, personnes fragiles...), l'emploi d'agents immunosuppresseurs...

* le tableau 2 représente les critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stériles (matières premières).

Conformément à l'orientation prise par le LNCM, en matière d'harmonisation de ses critères avec ceux de la Ph.Eur., le calendrier suivant est adopté à l'échelle nationale pour l'acceptation des nouveaux dossiers et la mise en conformité des anciens à ces nouveaux critères :

- pour les produits importés se référant à la Ph.Eur., la mise en vigueur est le 1er Janvier 2007
- pour les produits importés déjà commercialisés, une période de transition est accordée, allant jusqu'à 2010.
- pour les produits fabriqués localement : Janvier 2008
- pour les produits locaux déjà commercialisés : une période de transition est accordée, allant jusqu'à 2010.

Les services du LNCM tiennent, à la disposition des Industriels, les documents et les références pour la mise en conformité de leurs dossiers selon les nouvelles mesures.

Tableau 2 (source : Ph.Eur, Table 5.1.4.2.)

Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutiques non stériles

	Dénombrement des germes aérobies totaux (UFC/g ou UFC/ml)	Dénombrement des moisissures/levures totales (UFC/g ou UFC/ml)
Substances pour usage pharmaceutique	10 ³	10 ²

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

BULLETIN D'ADHESION

Nom :

Prénoms :

Adresse :

.....

.....

Montant : **30 Dinars** (y compris l'abonnement à Essaydali)

Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutiques :

56, rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.

L'OSTÉOPOROSE

I. HELLARA , F. NEFFATI , MF. NAJJAR

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie chronique touchant particulièrement les femmes mais aussi les hommes. Elle constitue un problème considérable de santé publique tant par la proportion croissante des femmes qui en sont atteintes, que par ses répercussions sur la qualité de vie des patients et par le coût élevé de la prise en charge.

Cette pathologie, qu'elle soit primitive ou secondaire, devrait être décelée précocement afin d'éviter les complications devenues fréquentes (fractures vertébrales et/ou de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) et/ou du poignet d'où l'intérêt du dépistage précoce qui repose sur la recherche des facteurs de risque clinique et sur l'utilisation des techniques modernes d'ostéodensitométrie surtout qu'il s'agit d'une affection souvent asymptomatique.

La prévention de l'ostéoporose repose sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (ostéopore post-ménopausique), la correction des carences en calcium et en vitamine D et l'éviction des facteurs de risque.

Le traitement fait appel aux agents anti-ostéoclastiques : les biphosphonates et le raloxifène et sur la correction des déficits.

A- Définitions

Selon la définition classique, "l'ostéoporose est une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux conduisant à une susceptibilité aux fractures" (conférence de consensus de Hon Kong en 1993) (1).

Les sujets ostéoporotiques sont exposés à des fractures touchant principalement les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur et les poignets mais tous les os

peuvent être le siège de fractures ostéoporotiques à l'exception de la face et de la colonne cervicale (1).

Une deuxième définition, devenue depuis 1994 la définition internationale de l'ostéoporose, repose sur le T-score ; ce score est défini comme étant la différence en écart type (ET) entre la valeur mesurée de la densité minérale osseuse du patient et la densité minérale osseuse maximale moyenne du jeune adulte de même sexe (1). Un patient est considéré comme:

- Normal si T-score > -1ET
- Ostéopénique si $-2.5 < \text{T-score} < -1\text{ET}$
- Ostéoporotique si $\text{T-score} \leq -2.5\text{ET}$
- Ostéoporotique sévère si $\text{T-score} \leq -2.5\text{ET}$ avec antécédents de fracture.

B- Microarchitecture et remodelage Osseux

1- Rappel physiologique

L'os est une structure en perpétuel renouvellement. Le tissu osseux se présente sous deux aspects bien distincts: l'os cortical et l'os trabéculaire .

L'os cortical, qui constitue les enveloppes externes des os, est constitué d'un os compact contenant 80 à 90 % de matrice protéique calcifiée (3).

L'os spongieux ou trabéculaire est présent dans les extrémités des os longs, c'est à dire les épiphyses, ainsi que dans la métaphyse, zone de transition entre l'épiphyse et la diaphyse, où il forme un système de lamelles irrégulières, les trabécules. Il est également présent dans les corps vertébraux (2).

L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Pour cette raison l'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire,

c'est à dire principalement au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant bras où, à terme, elle conduit à la fracture (2).

L'équilibre physiologique du tissu osseux, assuré par le fonctionnement harmonieux des deux types de cellules osseuses, les ostéoclastes et les ostéoblastes, au sein de la séquence de remodelage osseux, permet d'assurer l'entretien des qualités mécaniques de la masse osseuse (3-4).

L'ostéoclaste est la cellule de la résorption osseuse. Elle est d'origine hématopoïétique, son précurseur appartient à la lignée mononucléophagocytaire. Il s'agit d'une cellule apparentée aux monocytes/macrophages.

A l'inverse, l'ostéoblaste est la cellule ostéoformatrice. Il s'agit d'une petite cellule cuboïdale mononuclée, très riche en organites témoignant d'une intense activité de synthèse protéique. Les unités ostéoblastiques, formées de plusieurs dizaines d'ostéoblastes jointifs, synthétisent et apposent la matrice protéique qui sera ensuite minéralisée. Le processus de la minéralisation est extrêmement complexe et assure au tissu osseux ses propriétés mécaniques de rigidité mais aussi d'élasticité.

Le fonctionnement des ostéoclastes et des ostéoblastes est parfaitement coordonné dans le temps et dans l'espace au sein de la séquence du remodelage osseux qui assure le renouvellement permanent de la matrice osseuse aussi bien dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical (5,6).

2- Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux

2-1 - Les marqueurs de l'ostéof ormation

2-1-1- Les phosphatases alcalines totales (PAL) et leurs isoenzymes osseuses

Ce sont des ectoenzymes, localisées à l'extérieur de la membrane cellulaire, lieu probable de leurs actions. Elles hydrolysent les esters de phosphate utilisables pour la minéralisation, ainsi que les pyrophosphates qui agissent comme inhibiteurs de la minéralisation et facilitent le transport du phosphore par leur activité phosphotransférase (7).

L'activité sérique totale des PAL est constituée de la somme des activités des trois principales isoenzymes

(8) : Hépatique ($\approx 60-70\%$), osseuse ($\approx 30-40\%$) et intestinale $< 5\%$

Le rôle biologique de l'isoenzyme osseuse (PALo) n'est pas encore clairement établi, mais il semblerait qu'il soit prépondérant dans le processus de la minéralisation osseuse.

Pour la PALo, la partie glucidique représente approximativement un tiers de la masse moléculaire, ce qui la différencie de la PAL hépatique (9).

2-1-2- L'ostéocalcine sérique

L'ostéocalcine est une des plus abondantes protéines non collagéniques de l'os (les autres protéines non collagéniques de l'os sont l'ostéonectine, l'ostéopontine et les sialoprotéines osseuses).

C'est un peptide monocaténaire de 49 acides aminés (aa), comportant trois résidus (en position 11, 17, 24) d'acide gamma carboxyglutamique qui lui confèrent une forte affinité pour l'hydroxyapatite (8).

Elle présente deux structures hélicoïdales antiparallèles et calcium dépendantes situées respectivement au niveau des aa 16-25 et 30-41, stabilisées par un pont disulfure 23-29.

Sa synthèse est assurée exclusivement par les ostéoblastes au cours de la phase de minéralisation de l'ostéoïde sous l'action du calcitriol (vitamine D) et de la vitamine K.

L'effet précis de l'ostéocalcine sur l'os est encore mal élucidé. Elle régularise la minéralisation de la matrice osseuse par sa fixation aux cristaux d'hydroxyapatite grâce à ses résidus glutamiques.

Elle intervient au niveau de la résorption osseuse par 2 mécanismes : chimiotactisme positif vis-à-vis des monocytes et macrophages du sang périphérique d'une part, et différenciation des cellules préostéoclastiques en ostéoclastes avec stimulation de l'activité de ces dernières (8) d'autre part.

2-1-3- Les propeptides d'extension du collagène de type I

Le collagène de type I est le plus abondant des constituants organiques de la matrice osseuse (90 %). Il est synthétisé par les ostéoblastes et se compose de trois chaînes polypeptidiques :

- Deux chaînes peptidiques ($\alpha 1$)
- Une chaîne différente mais homologue ($\alpha 2$)

Lorsque la structure en triple hélice est obtenue, la molécule de procollagène est excrétée dans le liquide extracellulaire où elle est rapidement clivée aux extrémités par des enzymes spécifiques. Les propeptides d'extension sont relargués dans la circulation sanguine dans un rapport stœchiométrique (8).

Les domaines propeptidiques N et C terminaux, encore appelés les PCI-N (Propeptide collagène I -N terminal) et les PCI-C (Propeptide collagène I -C terminal) respectivement, sont donc des entités moléculaires libérées par protéolyse.

Le PCI-N comporte un domaine globulaire, une zone hélicoïdale et une zone linéaire. Il a un poids moléculaire de 35Kd (10).

Le PCI-C ne comporte quant à lui qu'un domaine globulaire avec des chaînes latérales oligosaccharidiques riches en mannose.

Le rôle biologique de ces propeptides n'est pas clairement connu, mais ils sembleraient jouer un rôle essentiel dans la formation des fibrilles de collagène (10). Une fois libérées, ces molécules gagnent le milieu interstitiel puis la circulation sanguine.

2-2- Les marqueurs de la résorption osseuse

2-2-1- Le calcium urinaire

Il est pratiquement abandonné aujourd'hui en raison de son manque de spécificité, et des différents facteurs extra-osseux pouvant modifier sa concentration.

2-2-2- L'hydroxyprolinurie

L'hydroxyproline (aa) est un composant majeur des collagènes ; il représente environ 13 % des aa contenus dans les collagènes (8).

Il résulte de l'hydroxylation enzymatique (prolyl hydroxylase) post-traductionnelle des résidus de proline en présence d'acide ascorbique.

Après dégradation des collagènes tissulaires, il est libéré dans la circulation sanguine sous forme libre pour 90 %. Cette fraction libre ne peut être utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules de collagènes. Au niveau rénal, la presque totalité de l'hydroxyproline libre est réabsorbée : La concentration urinaire totale d'hydroxyproline représente seulement 10 % du catabolisme du collagène (11).

2-2-3- Les glycosides de l'hydroxylysine

L'hydroxylysine est un aa spécifique du collagène, il résulte également d'une hydroxylation enzymatique post-traductionnelle de la lysine (11). Il ne peut donc être utilisé pour la synthèse de novo du collagène. Il subit en outre une glycosylation post-traductionnelle donnant naissance au galactosyl-hydroxylysine et au glucosyl-galactosyl hydroxylysine.

2-2-4- La phosphatase acide tartrate résistante

Les phosphatases acides sont des enzymes lysosomiales présentes dans l'os, la prostate, les plaquettes, les érythrocytes et la rate. L'isoenzyme, sécrétée par les ostéoclastes, présente la caractéristique d'être résistante à l'acide tartrique, contrairement à l'isoenzyme prostatique, ce qui est à la base de la détermination de son activité enzymatique (8).

2-2-5- Les molécules de pontage du collagène et leurs télopeptides associés

Les pyridinolines sont des molécules de pontage trivalent (Crosslinks) qui stabilisent les chaînes de collagène au sein de la matrice extra cellulaire. Elles existent sous deux formes qui se différencient par un groupe ment hydroxyle sur la chaîne latérale :

- La pyridinoline (PYR-hydroxylsyle pyridinoline) qui est présente dans de nombreux tissus comme le cartilage, l'os, les vaisseaux sanguins, les ligaments, l'intestin et le muscle.

- La déoxypyridinoline (DPYR-lysyle pyridinoline) qui a une distribution plus restreinte et elle est présente en quantité importante dans le tissu osseux (12).

Elles sont sans nul doute les marqueurs de la résorption osseuse les plus prometteurs.

Les télopeptides (N et C-terminaux) du collagène I correspondent aux extrémités libres non hélicoïdales, des 3 chaînes peptidiques dont l'association en torsade constitue le tropocollagène I. On distingue :

- Le NTX est fragment du télopeptide N-terminal du collagène I.

- Le crosslaps est un peptide synthétique de huit acides aminés, sélectionné sur le télopeptide C-terminal du collagène I à la limite de la fraction hélicoïdale.

C- Classification et physiopathologie

1- Ostéoporoses primitives

1-1- Ostéoporose trabéculaire ou de type I ou post-ménopausique :

Au cours du vieillissement, il existe une perte osseuse tant chez la femme que chez l'homme. Chez la femme, après la ménopause, il existe une décroissance plus rapide de la masse osseuse par carence œstrogénique (13). La perte osseuse est estimée à 0.6 % par an en préménopause ; 1.6 % par an dans les deux années qui précèdent puis 2.4% par an dans les 3 ans suivant la ménopause, elle se poursuit ensuite 0.6 % an avec une grande variabilité entre individu (14).

1-2- Ostéoporose corticale ou de type II ou sénile :

Elle survient dans les deux sexes après 70 ans mais elle est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle est due à la fois au vieillissement et à la carence œstrogénique post ménopausique (15).

1-3- Ostéoporose juvénile idiopathique :

L'ostéoporose juvénile idiopathique est une affection très rare, non familiale, d'origine inconnue, qui débute chez l'enfant entre 8 et 12 ans et dont l'évolution est

spontanément favorable en quelques années dans la majorité des cas.

1-4- Ostéoporose masculine :

Elle reste encore mal explorée. Jusqu'à ces dernières années, l'ostéoporose des hommes a moins retenu l'attention que l'ostéoporose féminine en raison de la grande prépondérance de cette dernière.

2- Ostéoporoses secondaires

2-1- Ostéoporose cortisonique :

L'ostéoporose cortisonique est non seulement la plus fréquente complication des traitements cortisoniques au long cours mais aussi la première cause d'ostéoporose secondaire. On la rapproche de la maladie de Cushing. La perte osseuse induite par les glucocorticoïdes est précoce, rapide, et significative dès les six premiers mois de traitement. Son intensité diminue ensuite, au moins en partie du fait de la diminution de la posologie du traitement cortisonique. Il persiste toutefois une perte osseuse significative au delà de la première année de traitement (16) (Tableau I).

Tableau I : Facteurs de risque d'une ostéoporose cortisonique (16)

- Forte dose de glucocorticoïdes (> 10-15 mg), traitement prolongé (> 6mois)
- Administration par voie générale (orale)
- Ostéoporose ou ostéopénie initiale
- Age : sujets âgés (> 65 ans) et sujets jeunes (< 20 ans)
- Hypogonadisme, insuffisance calcique et/ou vitaminique D
- Immobilisation, mobilité/activité physique réduite, amyotrophie, pathologie et/ou traitement ostéopéniant associé.

2-2- Ostéoporoses endocriniennes :

Elles peuvent être liées à l'hypogonadisme (en dehors de la ménopause), à l'hyperparathyroïdie ou à l'hyperthyroïdie.

2-3- Autres

Il existe d'autres types d'ostéoporose ; nous citons :

- L'ostéoporose d'origine médicamenteuse (les anticonvulsifs, le lithium, l'héparine, les hormones thyroïdiennes, les traitements cytotoxiques, les analogues de la GnRH...) (17).

- L'ostéoporose d'origine toxique (le tabagisme, l'alcoolisme, la caféine).

- L'ostéoporose d'immobilisation (cause importante d'ostéoporose)

- L'ostéoporose et le diabète (actuellement discutée).

D- Facteurs de risque

L'ostéoporose est le plus souvent une maladie multifactorielle. Outre la carence œstrogénique secondaire à la ménopause qui joue un rôle déterminant dans la

perte osseuse, il existe de nombreux facteurs de risque qui aggravent la perte osseuse notamment la corticothérapie (tableau II).

L'antécédent familial d'ostéoporose est le facteur majeur entraînant une baisse du DMO au niveau du col

fémoral. Au contraire le surpoids est le facteur de protection majeur pour le maintien d'une meilleure DMO lombaire et fémorale (18).

Tableau II: Facteurs de risque de l'ostéoporose (56)

Génétiques	Race (blanche et jaune >noire) Maladie génétique (Lobstein) Antécédent familial de fracture ostéoporotique Petite taille Faible index de masse corporelle
Gonadiques	Puberté tardive (>15 ans) Anorexie mentale Ménopause précoce Absence de contraception orale, grossesse multiples, allaitement
Environnement	Intoxication tabagique Faible exposition solaire
Nutritionnels	Intoxication alcoolique Apport calcique faible Carence en vitamine D Malnutrition Nutrition parentérale Apports protidiques, phosphatés, sodés élevés (entraînant une hypercalciurie) Café?
Activité physique	Vie sédentaire Immobilisation prolongée
Médicaments	Corticoïdes (y compris les corticoïdes inhalés) Hormones thyroïdiennes Agonistes de la GnRh Héparine Chimiothérapie anticancéreuse Lithium Antidépresseurs (?)

E- Dépistage et diagnostic

1- L'interrogatoire et l'examen clinique

L'interrogatoire recherche principalement des antécédents familiaux d'ostéoporose et des antécédents personnels de fractures ou de douleurs rachidiennes aiguës survenant lors d'un effort, après un traumatisme minime ou même spontanément avec parfois perception d'un craquement. L'interrogatoire recherche aussi

des antécédents d'immobilisation prolongée, d'hyperparathyroïdie ou d'hyperthyroïdie. Il précisera l'âge de la ménopause pour les femmes, la ration calcique alimentaire, la consommation d'alcool et de tabac et la prise de corticoïdes ou de traitements thyroïdiens.

2- Bilan radiologique

Les radiographies les plus utiles sont le cliché du

bassin, de face et les clichés du rachis lombaire et dorsal de face et de profil ; L'analyse de ces radiographies peut montrer :

- Un aspect strié et peigné dans le sens vertical des corps vertébraux, les travées osseuses horizontales disparaissent avant les travées verticales.

Puis, il y'aura un effacement progressif du tissu trabéculaire (aspect deshauté du corps vertébral ou aspect cerné de la vertèbre) avec un amincissement des corticales.

- Des déformations vertébrales : tassement cunéiforme antérieur, vertèbre biconcave, vertèbre en galette, siégeant typiquement à la charnière dorsolombaire et au rachis lombaire.

- Des signes faisant suspecter le caractère malin des fractures : siège au dessus de T₄, effacement puis disparition de la corticale, perte de l'intégrité du mur postérieur, hétérogénéité de l'os trabéculaire (plages d'ostéolyse, d'ostéocondensation). La suspicion d'un myélome conduit à pratiquer des clichés du crâne, face et profil, ainsi que des clichés des os longs (fémur, humérus) (19).

3- La densitométrie

On appelle densitométrie osseuse (ou ostéodensitométrie) la mesure quantitative non invasive du contenu en minéral du squelette. On distingue :

3-1- Absorptiométrie monophotonique osseuse (SPA: Single Photonic Absorptiometry) et monophotonique aux rayons X (SXA)

L'absorptiométrie utilise un faisceau collimaté de photons de basse énergie provenant d'une source isotopique (habituellement de l'iode 125) afin de mesurer le contenu minéral osseux à un site périphérique comme le radius ou le calcanéum.

Le contenu minéral osseux (CMO) est exprimé en grammes par centimètre (g/cm) d'os ou bien en g/cm² (DMO: densité minérale osseuse).

L'absorptiométrie monophotonique peut analyser préférentiellement, en fonction du site de mesure, les compartiments spongieux ou corticaux.

Elle présente les avantages de ne soumettre qu'à une faible irradiation et d'avoir un coût peu élevé.

L'erreur d'exactitude de la technique est faible, de l'ordre de 3 à 5 %.

La reproductibilité est excellente in vivo, de l'ordre de 0,5 à 2 % selon le type d'appareil.

Les performances techniques de l'absorptiométrie monophotonique ont été récemment améliorées en remplaçant la source radioactive par un tube aux rayons X (SXA), ce qui devrait déboucher sur une utilisation plus large de la technique (2).

3-2- Absorptiométrie osseuse biphotonique (DPA : Dual Photonic Absorptiometry)

Cette technique utilise une source de Gadolinium 153 produisant des photons avec deux niveaux d'énergie différents, ce qui permet de prendre en compte l'épaisseur variable des tissus mous lorsqu'on mesure la densité osseuse de la colonne lombaire, de la hanche ou du corps entier.

L'erreur d'exactitude de la DPA, lors de la mesure de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et du col fémoral, est plus élevée que celle de la SPA, de l'ordre de 4 à 10 %.

L'erreur de reproductibilité est aussi supérieure à celle de la SPA (de 2 à 4 %) (2). De plus, le temps d'examen est long, de l'ordre de 20 minutes pour la colonne lombaire ou la hanche et de 40 minutes pour le corps entier. Ceci permet de comprendre que l'absorptiométrie biphotonique n'a réellement pris son essor qu'avec l'avènement des appareils à rayons X.

3-3- Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA : Dual photon X-ray Absorptiometry)

Un progrès majeur a été obtenu avec le remplacement de la source de Gadolinium par un tube à rayons X dont le flux biphotonique est plus élevé. Cette méthode constitue la technique de référence. C'est une méthode extrêmement fiable (erreur < à 3%) (20). C'est la seule permettant de mesurer n'importe quelle pièce osseuse et principalement l'ESF et le rachis.

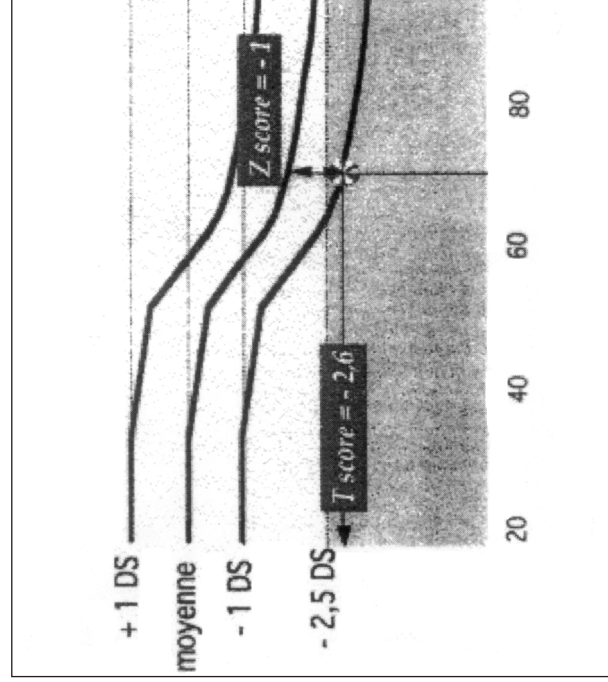
Cet examen, qui utilise de très faibles doses de rayons X, ne nécessite pas de préparation particulière (pas d'injection de produits de contraste) et peut être réalisé chez n'importe quel patient (à l'exception de la femme enceinte). Un balayage de la zone d'intérêt est réalisé sur un sujet en décubitus. La durée de l'examen varie selon la zone de mesure et selon l'appareil utilisé

(mono ou multi-détecteurs). Elle varie de 1 à 3 minutes pour le squelette axial (rachis, fémur) et de 4 à 15 minutes pour une mesure du squelette entier avec étude de la composition corporelle (21).

Le principal résultat obtenu est une "densité osseuse" exprimé, après une calibration propre à chaque appareil, en grammes d'équivalents d'hydroxyapatite par cm^2 d'os balayé (DMO ou BMD, pour Bone Mineral Density). Le contenu minéral osseux, calculé en g par cm (CMO ou BMC pour Bone Mineral Content) est plus rarement utilisé. L'interprétation se fait par comparaison à des valeurs de référence propres à la population mesurée et à l'appareil utilisé, en fonction de l'âge et du sexe.

La différence entre la valeur mesurée et la valeur de référence (adulte jeune et sujet de même âge) peut être exprimée en pourcentage ou le plus souvent en nombre d'écart-types définissant des scores (figure 1) :

Figure 1 : Schéma d'un résultat d'ostéodensitométrie chez un sujet âgé de 70 ans, montrant le principe du calcul du Z score et du score (57)



Cette figure montre un T - score = 2,6 et un Z-score = -1 donc le patient est considéré comme ostéoporotique.

- Le Z-score qui est le nombre d'écart types séparant la valeur mesurée chez le patient de la moyenne des sujets normaux de même âge et de même sexe.

- Le T-score qui est le nombre d'écart types séparant la valeur mesurée chez le patient de la moyenne des adultes jeunes normaux de même sexe.

Le risque fracturaire peut être évalué en utilisant la classification de l'OMS basée sur le T-score (1). Cette classification est surtout valable pour l'interprétation de la mesure par DXA de la DMO du rachis et du fémur (21). Une baisse de 0.1 g/cm^2 de la DMO est associée à une augmentation du risque de fracture de 40 % chez l'homme et 60 % chez la femme (22).

3-4- Tomodensitométrie osseuse (scanner)

En raison de son coût, de l'irradiation importante et de sa faible reproductibilité par rapport à la DXA, la tomodensitométrie de la colonne vertébrale ne constitue pas la technique diagnostique de première intention dans l'ostéoporose (2).

3-5- Les ultrasons

Cette technique a été appliquée à la rotule et au calcaneum et plus récemment au tibia et aux phalanges (2).

3- Explorations biologiques

Quand une ostéopénie sévère ou une ostéoporose est confirmée par la clinique et/ou la densitométrie, des examens biologiques sont indispensables :

- Chez la femme ménopausée, ces examens comprennent la vitesse de sédimentation (VS) ou la C-réactive protéine (CRP), l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines sériques, la créatininémie, la calcémie, la phosphatémie, l'activité des phosphatases alcalines, la calciurie et la créatininurie de 24 heures. Ces examens biologiques sont habituellement normaux au cours de l'ostéoporose, hormis une habituelle, mais transitoire élévation des phosphatases alcalines au décours immédiat d'un tassement vertébral.

L'objectif assigné à ces examens est donc de rechercher les autres ostéopathies fracturaires pouvant mimer au départ une ostéoporose.

- Chez la femme non ménopausée ou chez l'homme, la survenue d'une ostéoporose est inhabituelle et le bilan biologique doit être d'emblée élargi en direction des ostéoporoses secondaires : clairance de la créatinine, enzymes hépatiques, paramètres du bilan martial (fer sérique, transferrine, et ferritine), albuminémie, FT_4 et TSH, testostérone et LH chez l'homme (19).

L'exploration biologique de l'ostéoporose repose également sur le dosage des marqueurs de remodelage osseux :

Marqueurs de l'ostéof ormation

- Phosphatases alcalines totales et leurs isoenzyme osseuse (PAL et PALo)

Plusieurs méthodes de dosage ont été décrites, telles que l'inactivation par la chaleur, la précipitation par la lectine ou l'électrophorèse sur gel d'agarose mais ces techniques manquent de sensibilité pour l'exploration des ostéoporoses. Un progrès réel a été apporté par l'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant l'isoenzyme osseuse; l'isoenzyme osseuse n'étant pas éliminé par le rein, son dosage peut être utilisé comme marqueurs du remodelage osseux, même chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (8). Chez l'adulte, l'activité de la PAL totale est < à 105 U/L chez la femme et < à 115 U/L chez l'homme (23). Les valeurs usuelles de l'isoenzyme osseuse varient de 5 à 20 µg/L(24).

- L'ostéocalcine

Il existe de nombreuses techniques de dosage de l'ostéocalcine dont les résultats divergent. Ces différences sont liées aux manques de standardisation des dosages. Les dosages immunologiques développés, d'abord basés sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'ostéocalcine bovine puis ceux contre l'ostéocalcine humaine utilisant un double système d'anticorps monoclonaux pour déterminer la molécule intacte.

Il est à noter que l'ostéocalcine constitue un marqueur très utile de suivi thérapeutique chez les patients ostéoporotiques puisque sa concentration revient à la normale à la suite d'un traitement hormonal substitutif (8). Les valeurs usuelles sont en moyenne de 3 à 9 µg/L (25).

- Les propeptides du collagène type I

Le PCI-N (peptide amino-terminal) présente deux formes circulantes majoritaires : Le PCI-N intact sous forme trimérique et un peptide de taille plus petite correspondant aux monomères (26).

Les dosages récents reconnaissant le trimère apparaissent plus sensibles que celui du PCI-C (le peptide carboxy-terminal) et de performances comparables à ceux de la PALo et de l'ostéocalcine pour détecter l'augmentation du remodelage osseux qui survient après la ménopause et pour évaluer l'efficacité des traitements antirésorptifs de l'ostéoporose (27).

Les valeurs usuelles du PCI-C sont de 50 à 170 µg/L chez la femme et de 38 à 200 µg/L chez l'homme (28).

Marqueurs de la résorption osseuse

- La calciurie

Son dosage colorimétrique est automatisable et peu cher. Il manque de sensibilité pour être utile à l'échelon individuel dans l'ostéoporose (29), et est actuellement peu demandé. Les valeurs usuelles sont chez l'adulte de 3,75 à 6,25 mmol/24h (30). La calciurie est le plus souvent normale au cours de l'ostéoporose.

- **La phosphatase acide plasmatisque tartrate résistante (31)** L'utilisation de ce marqueur dans l'ostéoporose est limitée par son manque de spécificité, par son instabilité due à la présence d'inhibiteurs dans le sérum et par la difficulté de conserver les prélèvements même congelés. La détermination de son activité est basée sur la résistance de l'isoenzyme sécrétée par l'os à l'acide tartrique. La mise au point d'une méthode immunométrique utilisant des anticorps spécifiques de l'isoenzyme ostéoclastique devrait aboutir dans l'avenir à un test plus performant.

- L'hydroxyproline urinaire

Son dosage est abandonné au profit de marqueurs plus spécifiques dans l'ostéoporose, mais garde sa place dans l'exploration du collagène. Les valeurs usuelles sont de 3,8 à 19 µmol/24h soit 0,5 à 2,5 mg/24h (32). Elle est souvent normale au cours de l'ostéoporose.

- Les glycosides de l'hydroxylisine

Leur dosage peut être réalisé par chromatographie liquide haute pression (HPLC), actuellement réservée à la recherche (8).

- Les pyridinolines

Le dosage des formes totales après hydrolyse acide ou des formes libres sans hydrolyse peut être réalisé par HPLC (méthode de référence). Cette technique sépare les deux composés (PYR et DPYR) mais reste mal adaptée à la routine. Les pyridinolines peuvent être également mesurées par méthodes immunologiques utilisant des anticorps (8) :

* Soit dirigés contre les formes libres

➤ PYR et DPYR (Pyrilinks),

➤ DPYR (Pyrilinks D),

* Soit dirigés contre les formes peptidiques

- N télopeptide croisé (NTX) utilisant un anticorps monoclonal spécifique d'une structure conformationnelle du télopeptide N terminal de la chaîne $\alpha 2$.
- C télopeptide-CTX (Crosslaps) : dosage urinaire permettant la reconnaissance d'un octapeptide d'une séquence C terminale de la chaîne $\alpha 1$ du collagène de type I.

Les valeurs usuelles sont de 2 à 6 nmol/ mmol de créatinine chez la femme et de 2 à 5 nmol/mmol de créatinine chez l'homme (33).

F- Traitements de l'ostéoporose

1-1- Les biphosphonates

Les biphosphonates, anciennement appelés diphosphonates, sont des analogues synthétiques des pyrophosphates (P-O-P), caractérisés par une liaison phosphore-carbone-phosphore (P-C-P) avec deux chaînes latérales distinctes qui font la spécificité de chaque molécule et qui conditionnent leurs propriétés biologiques d'inhibition de la résorption osseuse in vivo (34).

On distingue 3 générations de biphosphonates qui sont résumés dans le tableau III.

Le premier biphosphonate utilisé, l'édidonate, a montré certes un effet de blocage de la résorption

Tableau III : Principaux biphosphonates (34,58-60)

GENERATION ET CHIMIE	EXEMPLES DE MOLECULES	INDICATIONS ET POSOLOGIE
Biphosphonate de première génération	Étidronate disodique DIDRONEL® (LISTE I)	- Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins un tassement vertébral. - En prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée. - Un comprimé de 400 mg par jour, le matin à distance des repas pendant 14 jours et en alternance avec un traitement vitamino-calcique associant 1 g/j de calcium et 800 UI de vitamine D pendant 2 mois et demi.. Ce cycle de 3 mois est ensuite répété pour une durée moyenne de 2 à 3 ans.
Biphosphonate de deuxième génération amino-biphosphonate	Alendronate monosodique FOSAMAX® (LISTE I)	- Prévention de l'ostéoporose et du risque fracturaire. - Inhibition de la perte osseuse (vertèbres et fémurs) en début de la ménopause - Le meilleur rapport efficacité /risque est trouvé pour la posologie de 10 mg/jour.
Biphosphonate de troisième génération pyridinyl-biphosphonate	Risédonate monosodique ACTONEL®(LISTE I)	- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. - Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour réduire le risque de fractures du col du fémur. - Un comprimé de 5 mg par jour pour la première indication et dose $\geq$ à 7.5 mg par jour par voie générale pour la deuxième indication.

osseuse, mais aussi une action inhibitrice sur la minéralisation. C'est pourquoi la recherche s'est orientée vers le développement de substances plus actives sur la résorption.

En effet, les biphosphonates bloquent en général la minéralisation à la même dose, alors que la dose qui bloque la résorption est très variable d'un composé à l'autre (35).

Des biphosphonates ont été ainsi synthétisés avec une activité antirésorptive allant jusqu'à plus de mille fois celle de l'édidonate.

Si l'efficacité clinique des biphosphonates est unanimement reconnue, leurs mécanismes d'action restent encore imparfaitement expliqués et continuent de susciter de nombreux travaux, qui laissent entrevoir de nouvelles propriétés.

L'action des biphosphonates sur le métabolisme osseux peut être considérée à trois niveaux : tissulaire, cellulaire et moléculaire (36).

La puissance de leur action anti-résorption in vitro a augmenté avec le développement des molécules de dernière génération (tableau IV).

Les biphosphonates ont une action au niveau de la première phase en stimulant la sécrétion par les ostéoblastes d'un inhibiteur du recrutement des ostéoclastes.

Au niveau de la deuxième phase, ils ont un rôle direct sur les ostéoclastes : le biphosphonate localisé dans le tissu osseux est largué lors de sa résorption et

Tableau IV : Inhibition de la résorption osseuse par les biphosphonates
(données théoriques in vitro 61,62)

BIPHOSPHONATES	Activité d'inhibition de la résorption osseuse
Etidronate	1
Clodronate	10
Tiludronate	10
Pamidronate	100
Alendronate	500
Risédronate	5000
Zolédronate	10000

une action toxique directe est exercée sur les ostéoclastes diminuant ainsi leur activité (bordure en brosse), et leur survie (apoptose).

Au niveau de la troisième phase, malgré quelques études in vitro, il ne semble pas y avoir d'action notable à ce niveau.

Les principaux effets indésirables des biphosphonates sont des troubles digestifs tels que des nausées, des diarrhées et des douleurs abdominales.

L'alendronate monosodique peut entraîner des oesophagites, des ulcères et des érosions oesophagiennes, rarement suivis de sténose oesophagiennes (37). Ce risque semble être plus important chez les patients qui s'allongent après la prise et / ou qui n'avalent pas le comprimé avec un grand verre d'eau. Ce médicament est donc contre indiqué lors de maladies de l'œsophage qui retardent le transit oesophagien telles que la sténose et l'achalasie.

L'etidronate disodique à fortes doses (> à 10 mg /kg /jour) peut être responsable d'ostéomalacie (37, 38).

Le risédronate est contre indiqué en cas d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) et en cas de grossesse et d'allaitement.

- Bonnes pratiques d'administration des biphosphonates

Les aliments (laitages, fromages), les boissons (autre que l'eau plate faiblement minéralisée) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tel que Ca, Mg, Al, Fer...) peuvent diminuer l'absorption digestive des biphosphonates administrés per os, donc ces derniers doivent être pris :

- Soit au moins 30 minutes avant la première prise alimentaire ou la première boisson de la journée.
- Soit à tout autre moment de la journée, au moins 2 heures à distance de toute prise d'aliments ou de boissons.

Les comprimés de Fosamax® et d'Actonel® doivent être avalés entiers, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau (de robinet ou minérale faiblement minéralisée en Ca et Mg) pour favoriser le transit jusqu'à l'estomac. Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé. Si la prise a lieu le soir, elle se fera au moins 30 minutes avant le coucher (39).

1-2- Le traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS est le traitement logique des conséquences osseuses de la carence œstrogénique, c'est aussi le traitement le plus anciennement utilisé dans la prévention de l'ostéoporose. Son administration prévient la perte

osseuse naturelle et provoque une augmentation significative de la DMO du rachis et du fémur au début du traitement (40,41). A l'arrêt du THS, la DMO diminue (42). Par ailleurs de nombreux autres effets bénéfiques sont largement admis comme la diminution des bouffées de chaleur, l'amélioration de la trophicité du tractus urogénital et l'action bénéfique sur la peau et le vieillissement tissulaire.

Les doses classiques recommandées sont de 0,625 mg/jour pour les œstrogènes conjugués équins, 1 à 2 mg pour le 17_estradiol par voie orale, 2 mg/jour pour le valérate d'estradiol par voie orale, 50 mg/jour pour le 17β estradiol transdermique et 1,5 mg /jour pour le 17β estradiol en gel. Des doses inférieures peuvent avoir des effets bénéfiques rachidiens (en particulier en cas d'association à la noréthistérone), mais cet effet est incertain pour le fémur (43, 44). Il existe un effet dose, et le rapport des femmes ayant une perte osseuse sous traitement augmente lors de l'administration des faibles doses.

Divers schémas d'administration sont possibles, ce qui permet pour chaque patiente une personnalisation du traitement. Ainsi, différents protocoles peuvent être utilisés (1) : séquentiel ou cyclique (avec hémorragie de privation), continu ou discontinu, ou bien combiné et continu (évitant les hémorragies de privation).

Les principales contre indications sont connues (15) : les antécédents de thrombose veineuse profonde, les antécédents de cancer du sein et les affections hépatiques sévères.

En conclusion, le THS est un traitement préventif efficace de l'ostéoporose, mais ne peut actuellement être considéré comme un traitement préventif sans risque cancérogène et sans risque de pathologies cardiovasculaires, donc les médicaments de ce groupe ne doivent être délivrés qu'en cas d'apparition de symptômes liés à la ménopause et de risques d'ostéoporose (45).

De plus, le problème essentiel demeure toujours celui de l'observance à long terme, problème d'autant plus important que toutes les études soulignent la nécessité d'un traitement prolongé (7-10 ans) pour une pleine efficacité anti-fracturaire.

1-3-Les modulateurs spécifiques des récepteurs oestrogéniques

Les SERMs (Specific Estrogen Receptor Modulators),

antérieurement connus sous le terme "d'anti-œstrogènes" en référence à leur action princeps d'inhibition de la croissance tumorale mammaire, sont des dérivés non stéroïdiens, de structure triphényl éthylène (exemple : le tamoxifène), ou de type benzothiophène (exemple le raloxifène) qui constitue le composé le plus récemment commercialisé.

Cette différence structurale entre ces différents composés sous-tendrait certaines de leurs actions biologiques, en particulier l'absence d'effet sur l'endomètre qui semble être une caractéristique spécifique du raloxifène (46).

L'effet préventif de la perte osseuse en début de la ménopause ainsi que l'efficacité anti-fracturaire du raloxifène ont été mis en évidence par plusieurs études, parmi lesquelles, l'étude MORE (Multiple Outcomes of Raloxifène Evaluation) (47). Cette étude prospective, randomisée contre placebo, et conduite chez 7705 femmes ménopausées ostéoporotiques avec ou sans fracture vertébrale préalable, a montré que le raloxifène à la dose de 60 mg/jour, entraînait une réduction significative de 50 % de l'incidence des fractures vertébrales après 36 mois de traitement dans le sous-groupe de femmes qui avaient déjà eu une fracture vertébrale, avec une diminution de l'incidence des nouvelles fractures de 30 %. Par contre le raloxifène ne permettait pas de diminuer l'incidence des fractures périphériques et notamment celles de l'ESF.

1-4- La calcitonine

C'est une hormone peptidique habituellement produite par la glande thyroïde. Elle inhibe le métabolisme des ostéoclastes, donc inhibe la résorption osseuse. Elle prévient la perte osseuse et augmente la DMO, mais de façon modeste comparativement au THS et aux bisphosphonates.

Sa forme injectable n'est pas indiquée dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. En effet, il n'existe pas d'études contrôlées et randomisées montrant le bénéfice de la calcitonine et elle est surtout utilisée pour diminuer la douleur causée par une fracture vertébrale ostéoporotique (48-49).

Deux types de calcitonine injectable sont utilisés : la calcitonine synthétique de saumon (Cadens Gé® et Miacalcic® dosées à 50 UI/ml et à 80 UI/ml ; Calcitonine Pharmed® et Calsyn® dosées à 50 et 100 UI/ml) et la calcitonine humaine de synthèse (Cibacalcine® dosée à 0,25 et 0,50 mg).

La dose recommandée pour la forme injectable est de 50 à 100 UI par jour ou par deux jours par voie sous cutanée alors que par voie intranasale, elle est d'une vaporisation de 200UI dans une narine une fois par jour, il faut changer de narine chaque jour.

Les effets indésirables de la calcitonine injectable sont les nausées, les vomissements, les bouffées de chaleur, la diarrhée et l'irritation au site d'injection. Ces effets peuvent être atténués en l'administrant au coucher (49-50).

1-5- Les perspectives thérapeutiques

1-5-1- La parathormone

Son utilisation comme agent thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique a été proposée il y a plus de 20 ans (51). Les preuves de son effet sur la réduction du risque fracturaire vertébral et non vertébral n'ont été rapportés que très récemment (52).

1-5-2- La tibolone

La tibolone est un stéroïde à action sélective (SAS) de la famille des dérivés de la 19-nortestostérone. Elle ouvre la voie dans la prise en charge de la carence oestrogénique et donc peut être utilisée dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Contrairement aux SERMs, la spécificité tissulaire n'est pas liée à la présence de tel ou de tel type de récepteur de l'oestradiol mais à son équipement enzymatique (53).

Ainsi ce produit offre un effet équivalent aux oestrogènes à des doses classiques sur les symptômes cliniques et sur l'os, sans effets endométriaux mais avec des effets mammaires potentiellement bénéfiques.

Une étude récente montre que la tibolone induit une augmentation dose dépendante de la DMO lombaire plus faible que celle obtenue avec THS (54).

1-5-3- Le ranélate de Strontium (RS)

C'est un sel divalent de l'acide ranélique contenant deux atomes de Strontium, cet élément étant capturé par le minéral osseux. Le RS a révélé, aussi bien in vitro que chez l'animal, qu'il avait des effets stimulateurs de la formation ostéoblastique et des effets antirésorptifs. Il a donc une action pharmacologique originale sur l'os où il peut être considéré comme un agent " découplant ". Toutes les doses testées ont été bien tolérées et celle

de 200 mg offre le meilleur rapport tolérance/ efficacité (55). Au total, le RS paraît avoir la potentialité de s'ajouter aux thérapeutiques anti-ostéoporotiques actuelles.

2- Prévention de l'ostéoporose

Le rôle important du calcium dans la prévention de l'ostéoporose et la nécessité d'avoir des apports calciques suffisants à tous les âges de la vie sont reconnus depuis longtemps.

En effet, la consommation régulière de calcium est un des points essentiels pour acquérir une masse osseuse optimale et pour prévenir la perte osseuse liée à l'âge. Les deux périodes privilégiées, vis à vis de la prévention de cette pathologie, se situent donc aux deux extrémités de vie :

- L'enfance et surtout l'adolescence, qui est la période clé de la constitution de la masse osseuse.
- La ménopause est les années qui suivront, au cours desquelles se produira une diminution de la masse osseuse.

Pour utiliser le calcium, l'organisme a besoin de vitamine D à raison de 400 à 800 UI/jour (15). Mais, étant principalement fabriquée par l'organisme sous l'effet de rayonnement solaire, la nutrition n'est pas d'un recours déterminant.

Néanmoins, certains poissons gras (Saumon, Sardine, Maquereau) et surtout les huiles de foie de poisson contiennent de bonnes doses de vitamine D. Le lait, le beurre et les œufs en contiennent également mais en plus faible quantité.

En plus de l'apport calcique, l'exercice physique contribue de façon non négligeable à la constitution du capital osseux optimal.

G- Rôle du pharmacien dans l'ostéoporose

Selon le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESSPF) (1), la première mesure applicable par le pharmacien repose donc sur l'information et la sensibilisation de la population par le moyen de brochures et d'affiches, mais surtout par des conseils et des informations orales concernant les facteurs de risque et les conseils hygiéno-diététiques.

En effet, le pharmacien doit rappeler la nécessité d'un apport calcique suffisant tout au long de la vie et

plus particulièrement au cours de la croissance (1200 mg/jour), de la grossesse, de l'allaitement (1000 mg/jour), de la ménopause et chez les personnes âgées (1200 mg/jour). Les sources calciques surtout recommandées sont le lait et ses dérivés, principalement le fromage.

En cas de régime amaigrissant, les produits écrémés et demi-écrémés dont la teneur en calcium est peu modifiée, seront recommandés.

Egalement, le pharmacien doit souligner l'importance d'un apport suffisant en vitamine D, indispensable à l'absorption intestinale du calcium et recommander une exposition solaire suffisante (un quart-d'heure d'exposition solaire journalière du visage et des avant-bras) ainsi que la consommation d'aliments riches en vitamine D (poissons gras, jaunes d'œuf, fromages...).

Le pharmacien doit également recommander les exercices physiques dits " en charge " car ils exercent une pression stimulante sur l'os (marche, course à pied, activités nécessitant de sauter). La marche (une demi-heure par jour) est particulièrement conseillée. L'activité physique présente également l'avantage de renforcer la masse musculaire, efficace dans la prévention des chutes.

Chez les femmes ostéoporotiques, les sports favorisant les chutes de même que les efforts de soulèvement sont contre indiqués.

La consommation excessive d'alcool et de tabac ainsi que les régimes amaigrissants trop restrictifs en produits laitiers et en protéines sont à proscrire.

Les conseils du pharmacien peuvent également porter sur la préservation des chutes et ceci en détectant à l'officine certains facteurs de risque de chute et en délivrant des conseils aux personnes âgées.

En pratique, le pharmacien devra rappeler à ses patients plusieurs points essentiels :

- Le caractère silencieux de la maladie, l'ostéoporose passant souvent inaperçue jusqu'à la survenue de fractures.
- L'impact physique et psychologique important de ces fractures : les fractures vertébrales entraînent une perte de taille (de plusieurs cm), une déformation en cyphose, responsable de douleurs du rachis et de problèmes respiratoires.

- L'existence de moyens de prévention et de traitements efficaces permettant de limiter respectivement les risques de survenue de l'ostéoporose et le risque fracturaire.

Le pharmacien peut également prendre une place primordiale dans le dépistage de la maladie en sachant repérer les personnes à risque par quelques questions très simples sur les antécédents personnels et familiaux.

Lors du dépistage à l'officine de personnes à risque, le rôle du pharmacien consiste à :

- Orienter les personnes concernées vers une consultation médicale spécialisée.
- Les informer sur la technique de diagnostic de référence de l'ostéoporose, la DMO, en les rassurant sur l'innocuité de la méthode utilisée (non invasive et faiblement radioactive).
- Préciser l'existence de traitements efficaces de l'ostéoporose permettant de réduire la perte osseuse et de diminuer le risque de fractures.

Le pharmacien jouera également un rôle dans le traitement. En effet, l'information apportée par le pharmacien, professionnel du médicament, sera essentielle pour l'adhésion des patients à leurs traitements. Les médicaments utilisés dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose ont très souvent des modalités de prise à respecter qu'il est nécessaire de bien les expliquer afin de limiter les effets indésirables et d'optimiser l'observance. Lors de la dispensation, le pharmacien devra essentiellement :

- S'assurer de la bonne compréhension du schéma de prise.
- Rappeler ou faire reformuler par la patiente les modalités de prise.
- Informer sur les éventuels effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets.
 - Traitement par le calcium et la vitamine D
- Le calcium peut être pris à tout moment de la journée ; en cas de traitement par les biphosphonates qui complexent le calcium, espacer les prises de 2 à 3 heures.
- Les effets indésirables possibles sont la survenue de ballonnements abdominaux, de diarrhées, de constipations ou de nausées.

- En cas de constipation, déconseiller l'utilisation de laxatifs lubrifiants qui risquent de diminuer l'absorption de la vitamine D.

- Traitement par les biphosphonates :

- Insister sur la nécessité de respecter strictement les modalités de prise afin d'optimiser leur absorption et donc leur efficacité et de limiter les effets indésirables.
- En cas d'apparition de symptômes digestifs intenses et persistants (brûlures oesophagiennes ou gastriques, dysphagie, douleurs rétrosternales), orienter le patients vers le médecin prescripteur.

- Le traitement hormonal substitutif:

- Insister sur la nécessité d'une observance du traitement sur de nombreuses années pour bénéficier d'une efficacité dans la prévention de l'ostéoporose.

- Détecter les signes de surdosage ou de sous dosage. Conseiller alors aux patientes de consulter leur médecin traitant en expliquant qu'une réadaptation des doses ou du rythme d'administration suffit à corriger ces problèmes.

- S'assurer d'une surveillance médicale régulière : examen clinique (tension artérielle, prise de poids, palpation des seins...) au moins deux fois par an pendant deux ans, puis une fois par an ; examen radiologique (mammographie) et bilan biologique (bilan glucido-lipidique...) à réaliser généralement tous les deux ans.

- Préconiser l'arrêt du tabac en rappelant ses effets néfastes, particulièrement l'effet délétère sur l'os.

RÉFÉRENCES

1. FONTANA A, DELMAS P. Le pharmacien et l'ostéoporose. *CESSPF; Fiche technique mai 2001.*
2. INSERM. Ostéoporose : stratégie de prévention et de traitement. *INSERM 1998 ;1:248.*
3. ORCEL P, DE VERNEJOUL MC. Histologie de l'os normal. *Encycl Med Chir (Paris, France), Appareil locomoteur 1995; 14-002 : 8p*
4. PECK WA, WOODS W. The cells of bone. In: *Riggs BL, Melton LJ, osteoporosis III (eds), Raven Press, New York 1989: 45-95.*
5. DE VERNEJOUL, MARIE PJ. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Med Sci 1993 ; 9 :1192-1203.*
6. PARFITT AM. Bone remodelling : relationship to the amount and structure of bone and the pathogenesis and prevention of fracture. In : *Riggs BL, Melton LJ, osteoporosis III (eds), Raven Press, New York 1989: 45-95.*
7. GOLUB EE. Enzymes in mineralizing systems: state of the art. *Connect Tissue Res 1996; 35; 183-188.*
8. ARDELEAN D, WEUZANI H, EYQUEM A. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux. *Eurobiologiste 1999 : 33 (242) : 195-201.*
9. MOSS DW. Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clin Chem 1992; 38: 2486-92.*
10. FLEISHMAJER R, PERLISH JS, OLSEN BR. Amino and carboxyl propeptides un bone collagen fibrils during embryogenesis. *Cell Tissue Res 1987 ; 247 : 105-109.*
11. GARNERO P, BIANCHI F, CARLIER MC, GENTY V, JACOB N, KAMEL S et al. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux. *Eurobiologiste 1999;33 (242): 195-201.*
12. EYRE DR, PAZ MA, GALLOP PM. Cross-linking in collagen and elastin. *Ann Rev Biochem 1984; 53: 717-748.*
13. MAUGARS Y. Ostéoporose et hypogonadisme secondaire chez la femme en dehors de la ménopause. *Rev Rhum 2001 ; 68 :693-700.*

14. CAULEY JA, ZMUDA JM, WISNIEWSKI SR et al. Mortality after all major type of osteoporotic fracture in men and women. *Osteoporos Int 2004; 15:32-37.*

15. BUXERAUD J, ANGELINE D, BONNET C. L'ostéoporose: la maladie. *Actualités pharmaceutiques 2002 ; 404 :22-27.*

16. ORCEL P, ROUX C. Ostéoporose cortisonique. *Rev Rhum 2001 ; 68 :678-684.*

17. ROCHAT C, BENHAMOU CL. Ostéoporose : épidémiologie, étiologie, diagnostic, prévention. *Rev Prat 2000 ; 50 :85-92.*

18. BAINBRIDGE KE, SOWERS M et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6 year rate of bone loss among perimenopausal women. *Osteoporos Int 2004; 22: 1562-1565.*

19. AUDRAN M, INSALACO P, LEGRAND E. Ostéoporoses secondaires Définition et conduite diagnostique. *Rev Rhum 2001 ; 68 :669-677*

20. LAITINEN, KARKKAINEN N, LALLA M, LAMBERG-ALLARDT C, TUNNINEN R, TAHTELA R et al. Is alcohol an osteoporosis-inducing agent for young and middle-aged women? *Metabolism 1993; 42:875-87.*

21. POUILLES JM. La densitométrie osseuse. *Gynécol Obstét Fertil 2000 ; 28 :467-472.*

22. CAULEY JA, ZMUDA JM, WISNIEWSKI SR et al. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women. *Osteoporos Int 2004; 15:32-37.*

23. DE BROE ME, NOUWEN E. La phosphatase alcaline : du neuf. *Medisearch 1990;44 :30-35.*

24. GARNERO P, DELMAS PD. Assesment of the serum levels alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab 1993; 77(4):1046-1053.*

25. SOUBERBEILLE JC, KINDERMANS C, CORMIER C, SACHS CH. Ostéocalcine. *Feuilles de Biologie 1995 ; 36 (204) :43-49.*

26. BRANDT J, KROCH T, JENSEN LT, FREDERIKSEN JK, TEISNER B. Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to assay technology. *Clin Chem 1999; 45: 47-53.*

27. **GARNERO P, VERGNAUD P, DELMAS PD.** Amino terminal propeptide of type I collagen (PINP) is a more sensitive marker of bone turnover than C-terminal propeptide in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: S497.

28. **DEMAS PD.** Marqueurs biologiques du métabolisme osseux. *Press Med* 1993; **22**(6):263-268.

29. **CORMIER C, SOUBERBIELE JC, KINDERMANS C, MENKES CJ, SACHS C.** Les marqueurs osseux. *Immun Biol Spec* 1993; **8**:348-354.

30. **VASSAULT A, ALABRUN E, BAILLY M.** Calcium total et ionisé dans le sérum, les érythrocytes et les urines: difficultés rencontrées dans les dosages. *Feuilles de Biologie* 1991; **32** (179): 51-62.

31. **TAYLOR AK, LUEKEN SA, LIBANATI C, BAYLINK DJ.** Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin N A.* 1994; 20:589-607.

32. **MEUNIER PJ, SALSONC, DELMAS PD.** Distribution squelettique et marqueurs biologiques de la maladie de paget. *Rev Prat* 1989; **39**(13):1125-1128.

33. **BETTICA P, MORO L, ROBINS SP, TAYLOR AK, TALBOT J, SINGER FR et al.** Bone-resorption markers galactosyl hydroxylsine pyridinium crosslinks, and hydroxyproline compared. *Clin Chem* 1992; **38**(11):2313-2318.

34. **CLEZARDIN P, GLIGOROV J, DELMAS P.** Mécanismes d'action des bisphosphonates sur les cellules tumorales et perspectives d'utilisation dans le traitement de l'ostéolyse maligne. *Rev Rhum* 2000; **67**:28-36.

35. **FLEISH H.** Naissance et développement des bisphosphonates. *Rev Rhum* 1997; **64**:209S-214S.

36. **BREUIL V.** Mécanismes d'action des bisphosphonates. *Rev Rhum* 1999; **66**:391-396.

37. **DICTIONNAIRE VIDAL.** 79^{ème} édition, OVP Paris 2003.

38. **HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF OB et al.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} édition Mc Graw Hill New York 1998.

39. **LABORATOIRE PROTECTOR ET GAMBLE.** Ostéoporose post-ménopausique et maladie de paget. *Actualités pharmaceutiques* 2002; **406**:36-41.

40. **STEVENSON JC, CUST MP, GANGAR KF, HILLARD TC, LEE B, WHITEHEAD MI et al.** Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in post menopausal women. *Lancet* 1990; **335**:265-269.

41. **FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT, KIEL DP, WILSON PW, ANDERSON JJ.** The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; **329**:1141-1146.

42. **TREMOLLIÈRES F, POUILLES JM, RIBOT C.** Withdrawal of hormone replacement therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; **329**:1141-1146.

43. **RECKER RR, DAVIES M, DOWD RM, HEANEY RP.** The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999; **130**:897-904.

44. **LINDSAY R, GALLAGHER J C, KLEERKOPER M, PICKAR JH.** Effect of low-doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone early postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; **297**:2668-76.

45. **AFSSAPS.** Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Available from : <http://agmed.sante.gouv.fr>.

46. **TREMOLLIÈRES F, LOPES P.** Les modulateurs spécifiques des récepteurs oestrogéniques (SERMs). *Press Med* 2002; **31**:1223-8.

47. **ETTINGER B, BLACK D, MITLAK BH, KNICKERBOCKER RK, NICKELSEN T, GENANT HK et al.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomised clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *J Am Med Assoc* 1999; **282**:637-45.

48. **EASTELL R, O'CONNEL MB.** Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; **338** (11):736-46.

49. **SIMINOS KIK, JOSSE RG.** Calcitonin in the treatment of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; **155** (7):962-5.

50. **O'CONNEL MB.** Prevention and treatment of osteoporosis in the elderly. *Pharmacother* 1999; **19**:7S-20S.

51. **REEVE J, MEUNIER PJ, PARSONS JA, BERNARD M, BIJVOET OL, COUPRON P et al.** Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis. A multi centre trial. *Br Med J* 1980; **28**:1340-4.

52. **NEER RM, ARNAUD CD, ZANCHETTA JR, PRINCE R, GAICH GA, REGINSTER JY et al.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; **344**:1434-41.

53. **JAMIN C.** Le concept de stéroïde à action sélective. *Gynécologie Obstét Fertil* 2000; **28**:931-939.

54. **ROUX C, PELISSIER C, FECHTENBAUM J et al.** Randomized, double-masked, 2 year comparison of tibolone with 17 beta-estradiol and norethindroneacetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002; **13**:241-248.

55. **MEUNIER PJ, ROUX C, SEEMAN E et al.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; **350**:459-468.

56. **DUBOURG G, ORCEL P.** Ostéoporose. Encyclopédie médicale chirurgicale (Elsevier, Paris); *Akos encyclopédie pratique de médecine*, 7-0630, 1998, 6p.

57. **ORCEL P.** Physiologie et architecture du tissu osseux. *Eurobiologiste* 1999; **33** (242):185-189.

58. **TREMOLLIÈRES F.** Les alternatives du traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : les bisphosphonates. *Gynécologie obstét Fertil* 2001; **29**:846-852.

59. **BLACK DM, CUMMINGS SR, KARPFB DB, CAULEY JA, THOMPSON DE, NEVITT MC et al.** Randomised trial of effect of alendronate on risk of vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. *Lancet* 1996; **348**:1535-1541.

60. **CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON DE, APPELGATE WB, BARRET-CONNER E, MUSLINER TA.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Med Assoc* 1998; **280**:2077-82.

61. **GLIGOROV J, CLEZARDIN P.** Bisphosphonates et cancer: mécanismes d'action et indications cliniques dans l'ostéolyse maligne. *Lett Cancérol* 2000; **9**:36-44.

62. **ROUX S.** Les bisphosphonates: utilisation en dehors de l'ostéoporose. *Synoviale* 1998; **74**:41-46.

ANTHROPOLOGIE DU CANCER EN TUNISIE

A. HADJ KHELIL¹, T. TABKA², H. CHAABANI²

1) Laboratoire de Génétique, Institut Supérieur de Biotechnologie de Monastir

2) Laboratoire de Biologie et Physiologie Humaine. Faculté de Pharmacie de Monastir.

RÉSUMÉ

Une étude anthropologique a été effectuée en vue d'analyser la répartition du cancer en Tunisie et d'en dégager d'éventuels facteurs de risque liés au mode de vie.

Au Nord de la Tunisie, l'analyse des données montre une prédominance du cancer du sein en rapport avec un régime alimentaire riche en matières grasses et un manque d'allaitement. Au Centre, nous voyons une apparition plus aiguë des cancers hématopoïétiques et des cancers broncho-pulmonaires. Alors qu'au Sud, le régime alimentaire relativement pauvre en fibres végétales pourrait être en rapport avec une apparition plus importante du cancer du colon-rectum. La comparaison des incidences estimées en Tunisie centrale avec celles estimées dans les autres régions du monde montre que la prédominance des cancers hématopoïétiques est en rapport avec la pollution industrielle. Alors que la prédominance des cancers de la peau est en rapport avec le phénotype clair, l'ensoleillement et certains facteurs industriels. Cette comparaison montre également que la prédominance des cancers du rhino-pharynx pourrait être en rapport avec l'infection par le virus d'Epstein-Barr et certains aspects du régime alimentaire. D'autre part, la Tunisie voit la fréquence de certains cancers s'abaisser par rapport à la moyenne mondiale. Ainsi, les cancers digestifs sont relativement rares en Tunisie probablement en raison de la consommation plus importante d'aliments d'origine végétale (légumes) et en raison de la consommation relativement faible en liqueurs alcooliques.

INTRODUCTION

Les études épidémiologiques descriptives et analytiques du cancer (1,2,5,6,9,14) ont montré que la répartition des tumeurs malignes est différente d'une région à une autre et d'un groupe de population humaine à un autre. Ces différences permettent la mise en évidence d'une éventuelle influence de certains facteurs de risque environnementaux.

MATERIEL ET METHODES

Dans la première partie de ce travail, nous sommes proposés d'étudier la répartition du cancer en Tunisie. Vu l'absence d'un registre complet de cancer

proprement dit en Tunisie, nous avons utilisé des données statistiques que nous estimons les plus crédibles (1,8,10,13). Une synthèse de ces données nous a permis de les comparer avec celles obtenues dans les autres populations mondiales (18).

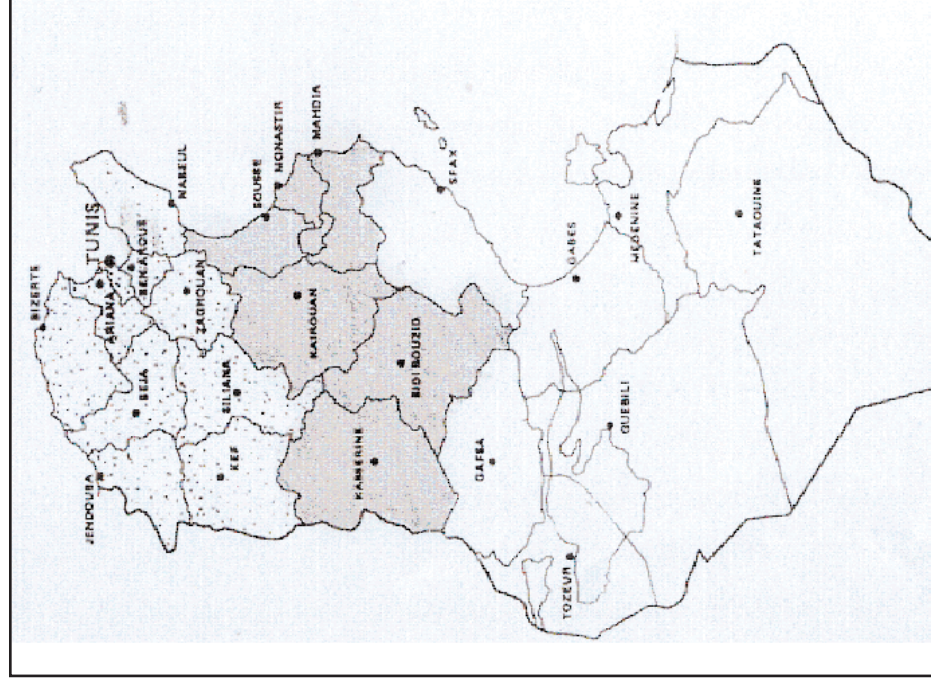
Par la deuxième partie de ce travail, nous avons essayé de réaliser une étude analytique à l'aide d'une enquête anthropologique. Cette enquête, concrétisée principalement par un questionnaire, concerne le mode de vie dans différentes régions de la Tunisie. Ainsi, nous proposons les facteurs influençant la survenue de certains cancers en Tunisie en causant leur prédominance ou leur rareté.

RESULTATS ET DISCUSSION

1-Récapitulation des données épidémiologiques du cancer dans la population tunisienne

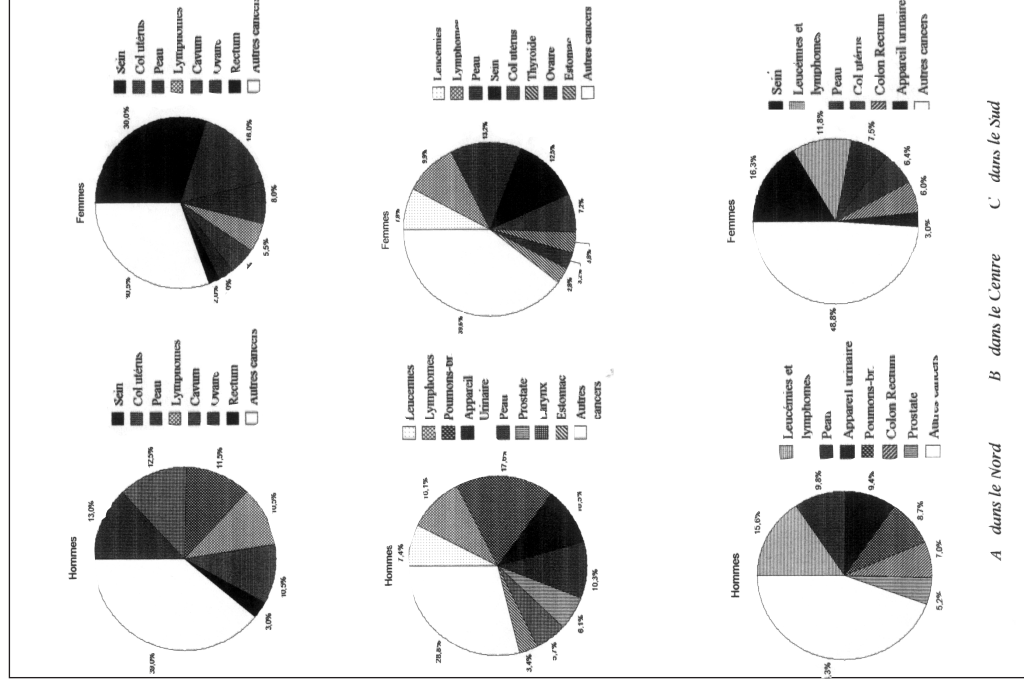
Nous avons rassemblé, dans un aspect synthétique et comparatif, les descriptions de la répartition du cancer dans le Nord, le Centre et le Sud de la Tunisie (Fig.1) pour la période 1987 - 1993. Pour cela, nous nous sommes référés au registre du cancer du Centre tunisien (13), à des statistiques de l'Institut 'Salah Azeiz' et à des travaux sur l'épidémiologie du cancer dans le Nord (10) et dans le Sud (1,8). Nous avons présenté cette comparaison dans les pie-diagrammes (fig.2) qui montrent les proportions des cancers les plus fréquents dans chaque région séparément pour les deux sexes. Ces pie-diagrammes montrent une variabilité dans la répartition des cancers en Tunisie. Certains sont un peu plus fréquents dans le Nord (sein, utérus, larynx et cavum), d'autres le sont dans le Centre (leucémies, lymphomes, peau et poumons), d'autres sont un peu plus fréquents dans le Sud (colon, rectum).

Fig. 1 : Limites du Nord - Centre et Sud sur la carte de la Tunisie



l'espace pointillé représente le Nord, l'ombré représente le Centre et le blanc représente le Sud.

Fig 2 : Proportions des cancers les plus fréquents en Tunisie



2- Etude analytique de la répartition des cancers en Tunisie

Cette étude est basée sur une enquête portant sur certains facteurs environnementaux touchant surtout l'alimentation et l'industrialisation en Tunisie. Cette enquête a été complétée par les résultats d'un questionnaire présenté à 120 étudiants provenant de différentes régions de la Tunisie. L'enquête et le questionnaire ont concerné surtout les habitudes comportementales ou culinaires, la nature et le moyen de conservation des aliments et la fréquence des sociétés industrielles dans la région. Les constatations les plus importantes émanant de cette enquête sont récapitulées dans le tableau 1. Nous avons essayé de coupler la variabilité de l'intensité de certains facteurs environnementaux avec celle des proportions relatives de certains cancers.

Ainsi, nous avons noté que les cancers du sein sont plus fréquents dans le Nord probablement en raison du

régime alimentaire plus riche en matière grasse animale, sucres et cholestérol. L'obésité provoquée par la suralimentation plus observée dans cette région pourrait entrer en jeu. Le cancer du sein est favorisé aussi par le manque d'allaitement. En effet, la réduction du nombre d'enfants et l'utilisation du lait industrialisé pour la nutrition des nourissons sont plus observées chez les femmes du Nord. De plus, ces dernières se marient plus tardivement. Des constatations semblables ont été signalées dans des études effectuées sur d'autres populations (16,5,9,14). La différence observée dans la répartition des cancers de la peau (moins fréquents dans le Sud) pourrait être expliquée par la couleur de la peau plus sombre des habitants de cette région. De plus, le degré d'industrialisation plus faible

dans le Sud (à l'exception de Sfax et Gabès) diminue l'exposition de ses habitants aux radiations ionisantes et aux produits chimiques. En effet, comme il était proposé auparavant (5,9,14), l'exposition lente à ces facteurs, surtout pour des gens à phénotype clair, favorise l'apparition des cancers de peau. Les cancers hématopoïétiques et surtout les lymphomes sont plus fréquents dans le Centre (Sousse, Monastir et Mahdia) et dans le Sud (particulièrement à Sfax et Gabès) là où les usines avec leurs radiations ionisantes et leurs produits chimiques (tels les dérivés du benzène, l'arsenic, le phényl-butazone qui sont connus comme substances cancérigènes (11,15) sont très proches des agglomérations urbaines. A noter aussi l'apparition plus importante des cancers du colo-rectum dans le Sud. En

Tableau I: Comparaison de la répartition des cancers entre le Nord, le Centre et le Sud tunisiens couplée avec les résultats de l'enquête .

	Nord		Centre		Sud	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Régime alimentaire riche en matière grasse	+++	+++	++	++	+	+
Allaitement		+		+++		+++
Cancer du sein		30		12,5		16,3
Phénotype clair	++	++	++	++	+	+
Exposition au soleil	++	++	++	++	+++	+++
Cancer de la peau	13	8	10,3	13,2	9,8	7,5
Régime alimentaire pauvre en fibres végétales	+	+	+	+	++	++
Cancer du colo-rectum	-	-	4,1	5	7	6
Usines très proches des agglomérations urbaines	++	++	+++	+++	++	++
Leucémie	-	-	7,4	7,8	-	-
Lymphomes	10,5	5,5	10,13	9,94	-	-
Leucémie et Lymphomes	-	-	17,53	17,74	15,6	11,8
Pollution industrielle et routière	++ +++	++ +++	+++ +++	+++ +++	++ ++	++ ++
Cancer des poumons-br.	11,5	-	17,6	2,2	8,7	2,1
Promiscuité en ville		+++		++		+
Manque d'hygiène en zone rurale		++		++		++
Cancer du col utérin		16		7,2		6,4

les chiffres indiquent la proportion du cancer par rapport à l'ensemble des cas observés

dans la région, les signes +++: fortement observé, ++: moyennement observé, +: peu observé, les tirets (-) signifient absence de données.

effet, le plat préféré des habitants de cette région se compose essentiellement de dattes, couscous et lait, aliments riches en sucre et pauvres en fibres végétales.

Pour les cancers broncho-pulmonaires, en plus de la consommation de tabac, la pollution industrielle plus marquée dans le Centre explique la hausse observée pour ces types de cancers dans cette région. En effet, le radon (17), le nickel, l'amiante, l'arsenic, le bi-chloro-méthyl-éther, le chrome et les hydrocarbures polycycliques (3,9,11,15) sont tous des produits favorisant l'apparition des cancers broncho-pulmonaires. La fréquence du cancer du col de l'utérus est relativement élevée dans le Nord comprenant entre autre la capitale et les villes environnantes. Cette élévation pourrait être due à la promiscuité et / ou la précocité des premiers rapports et / ou le manque d'hygiène dans certains cités populaires favorisant l'infection par le papilloma-virus.

3- Comparaison avec les données épidémiologiques mondiales

Nous comparons les taux d'incidence des différents types de cancer en Tunisie, durant la période 1987-1993, avec ceux moyennement estimés dans le Monde pendant la même période (1990) par l'OMS (18). Ces taux sont calculés séparément pour les deux sexes (tableau 2). Nous avons choisi de comparer seulement avec les valeurs du Centre car elles nous permettent une comparaison complète pour tous les sites de cancer. A partir de cette comparaison et des résultats de la répartition des cancers en Tunisie, nous pouvons signaler que le cancer de la peau est très fréquent en Tunisie. Son incidence atteint les valeurs les plus élevées observées dans le monde (Australie et îles Hawaïi). En effet, ces pays regroupent des habitants à peau claire dans un climat ensoleillé. Une étude épidémiologique sur le cancer au Maroc (pays nord-africain ayant presque les mêmes conditions climatiques que la Tunisie) a montré aussi la prédominance des cancers de peau occupant la deuxième place avec une proportion de 15,4% (12). Les proportions des lymphomes et des leucémies sont aussi parmi les plus élevées dans le Monde. Ces types de cancers apparaissent surtout dans les pays à faible superficie exposés aux produits chimiques et aux radiations. D'autres cancers tels que ceux du larynx et du rhino-pharynx ont aussi une incidence supérieure à la moyenne mondiale. En effet,

les enquêtes familiales montrent que le cancer du rhino-pharynx est associé à l'infection par le virus d'Epstein-Barr et qu'en Tunisie, plusieurs facteurs pourraient favoriser l'apparition de ce cancer. Tout d'abord, les conditions de vie des familles atteintes sont souvent mauvaises : niveau socio-économique assez bas ce qui facilite la contamination par le virus d'Epstein-Barr. D'autre part, l'abus de certaines plantes médicinales contenant des phorbols diesters pourrait réactiver l'infection virale d'Epstein-Barr latente. Aussi, l'abus de certaines épices contenant du N-nitroso-diméthyl-amine et du N-piperidine et probablement d'autres substances cancérigènes qui résultent d'une mauvaise conservation de certains aliments participent éventuellement au développement du cancer(4 , 9). Nous constatons aussi une apparition plus importante en Tunisie des cancers de la vessie. Ceci est probablement en rapport avec la mauvaise qualité des eaux consommées dans certaines régions encore éloignées des villes. Cette mauvaise qualité pourrait favoriser certaines infections telles que la schistosomiase urinaire liée à l'apparition du cancer de la vessie (9).

Tableau II : Comparaison des taux d'incidence des différents types de cancer en Tunisie et dans le monde.

Localisation des cancers	Centre de Tunisie (d'après Korbi (13))		Moyenne mondiale (d'après Whelan et al. (18))	
	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe masculin	Sexe féminin
Lèvre	0,29	0,6	1	0,2
Langue	0,37	0,3	0,9	0,4
Bouche	0,5	0,45	1,2	0,8
Rhino-pharynx	2,31	1,51	0,9	0,5
Osophage	0,67	0	3,2	1,2
Estomac	3,73	1,96	10,1	5,6
Intestin grêle	0,07	0,15	0,2	0,2
Colon	2,01	1,43	6,4	6,4
Rectum	2,83	2,42	4,7	3,8
Foie	2,09	0,37	2,8	1,2
Pancréas	1,26	0,6	2,8	2,2
Larynx	5,3	0,07	2,7	0,4
Poumons-br.	22,25	1,05	21,3	6,6
Peau	7,6	6,43	1,6	2,1
Sein	0,44	8,32	0,2	22,8
Col utérus		6,35		8,2
Corps utérus		1,28		5,1
Ovaire		1,89		4,8
Prostate	5,67		11	
Testicule	0,29		1,1	
Vessie	9,93	0,68	5,4	1,7
Rein	2,09	1,13	2,4	1,5
Syst. nerveux	1,34	1,12	2,1	2,1
Thyroïde	0,67	1,66	0,6	1,9
Lymphomes	7,08	3,54	3	2,8
Leucémies	4,7	3,17	2,9	2,5
Myélomes	0,89	0,52	1,1	0,9

D'autre part, la Tunisie voit la fréquence de certains cancers s'abaisser par rapport aux autres populations mondiales tel que le cancer de la prostate

qui est fréquent aux Etats-Unis d'Amérique. En effet, les américains ont généralement une alimentation abondante, riche en sucres et matière grasse animale. Ce régime favorise l'apparition des cancers hormono-dépendants. Pour le cancer du sein, bien que sa proportion soit élevée chez les femmes tunisiennes, il n'atteint pas le taux observé en Amérique et en Europe. En effet les Américaines et les Européennes mènent une vie généralement un peu différente du point de vue comportemental (régime alimentaire, fréquence d'allaitement, âge du mariage, nombre de grossesses). Le cancer du col de l'utérus, qui représente le deuxième cancer des femmes tunisiennes, n'atteint pas les fréquences très élevées observées dans certaines régions du Monde comme l'Inde où le surpeuplement, la promiscuité et le manque d'hygiène pourraient favoriser l'infection par le papilloma-virus qui active le processus de cancérisation (9). Dans la population tunisienne nous notons aussi, par rapport à la moyenne mondiale, une baisse importante des

cancers du tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, colon et rectum). Ces cancers sont fréquents en Amérique et en Europe où le régime alimentaire est riche en sucres et relativement pauvre en fibres végétales. Ils sont aussi fréquents en Inde et au Japon (surtout le cancer de l'estomac) probablement à cause de la grande consommation d'aliments, conservés au sel, contenant des nitrosamines et des phorbol diesters [9]. La consommation relativement faible en liqueurs alcooliques en Tunisie pourra être en rapport avec la rareté du cancer de l'œsophage.

Enfin, nous avons pu, à partir des comparaisons des données épidémiologiques et de l'étude analytique, d'une part dégager quelques facteurs qui expliquent la répartition différente des cancers dans le Nord, le Centre et le Sud de la Tunisie. D'autre part, nous avons essayé de déterminer certains facteurs nutritionnels et environnementaux qui sont derrière les différences des fréquences et des répartitions des différents types de cancer dans le monde.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Baklouti H. Epidémiologie du cancer au CHU de Sfax. Thèse de doctorat en Médecine. 1988 ; n° 376. Faculté de Médecine de Sfax.
- 2- Caron F., Chevalier A.. Groupes de populations à haut risque. Impact internat. n° 32, 1980; 201-205.
- 3- Chevalier A., Goldberg M., Godard C., Guenel P., Callet B., Antonini B., Medard A. Coing M. Incidence des cancers dans la population masculine des salariés en activité à Electricité de France Gaz. Rev. Epid. et Santé Pub. 1996; 44:25-36.
- 4- Châabani H., Ellouz R. Immunoglobuline allotypes in patients with nasopharyngeal carcinoma. Hum.Hered.1986; 36:402-404.
- 5- Cohen Solal A., Cohen Solal C. Epidémiologie des cancers. Questions Internat. 1980; 85:27-31.
- 6- Cordier S., Dab W. Epidémiologie des risques liés à l'environnement. Rev. Epid. et Santé Pub. 1995; 43:393-394.
- 7- Decarli A., La Vecchia C., Cislighi C., Mezzanotte G., Marubini E., Carlo L. V. Descriptive epidemiology of gastric cancer in Italy. Cancer. 1986; 58:2560-2569.
- 8- Elloumi M., Frikha M., Bouaziz M., Sellemi M., Suissi J., Triki A., Dammak J., Sellemi F., Ben Hamed Y., Jlidi R. Epidémiologie du cancer dans le Sud tunisien: à propos de 4194 cas recensés de 1989 à 1993. Faculté de Médecine de Sfax. Journées scientifiques. 1994.
- 9- Guy de Thé, Annie H. Mode de vie et cancer. Robert Laffont, Paris, 1988.
- 10 Hechiche M., Tabbane F., Ellouz R., Cammoun M., Ben Attia R., Behi J.

Mourali N..Etude épidémiologique de 10000 cas recensés de janvier 73 à décembre 80. La Tunisie Médicale, Avril 1988 ; 538-545.

11- Henry Amar M., LeBailly P., Bar E., Gauduchon P.,Harduini A., LeTalaer

J.Y. Sichel F. Etude prospective du risque cancérogène lié à l'utilisation des produits phytosanitaires. UFR de Médecine, UFR de Pharmacie. 1994.

12- Kahlain A., Benidder A., Mokaddem A., Ouhajjou A., Semlali R. Approche épidémiologique des cancers au Maroc, A propos de 10856 cas. La Tunisie Médicale Avril 1988; 538-545.

13- Korbi S. & D. Descoteaux Chatti. Le cancer dans le centre tunisien. Registre du cancer du centre tunisien (1 janvier 1987-1 décembre 1993).

14- Leandri R. Histoire naturelle des cancers. Epidémiologie des cancers.

Classification des tumeurs et mode de propagation. La vie médicale. 1982 ; 37:7-24.

15- Moulin J.J., LaFontaine M., Mantout B., Belanger A., Michel M., Wild P.,

Clavel T., Fournier M., Fontana J. M. La mortalité par cancer broncho-pulmonaire parmi les salariés de deux usines sidérurgiques. Rev. Epid. et Santé Pub. 1995; 43:107-111.

16- Stephen B., Kritchevsky D. Serum cholesterol and cancer risk: an epidemiologic perspective. Ann. Rev. Nut. 1992;12:391-16.

17- Tirmarache M. Radon et risque de cancer : études épidémiologiques après exposition professionnelle ou domestique. Rev. Epid. et Santé Pub. 1995; 43:451-460.

18- Whelan S.L, Parkin D.M., Masuyer E. Patterns of cancer in five continents.

Lyon : IARC Scientific Publication. 1990; n°102.

SYNDROME INFLAMMATOIRE ET MALADIES CORONARIENNES

*Ellouze Ferial, Professeur de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Monastir,
Chef de service des laboratoires d'hématologie et de biochimie au C H U Habib Bourguiba SFAX.*

RESUME :

Le syndrome inflammatoire est sous jacent dans l'atteinte athéromateuse qui est le lit des maladies coronariennes.

Nous avons rappelé le rôle de l'inflammation dans l'agression des vaisseaux et la physiopathologie de l'athérosclérose.

Cette athérosclérose commence dès le jeune âge avec la formation de la strie lipidique qui évolue en 6 étapes et ce sont les deux dernières étapes qui se traduisent par des manifestations cliniques.

Les maladies coronariennes sont la conséquence de l'athérosclérose. Elles se manifestent par un angor stable si la plaque rétrécit le diamètre de l'artère de plus de 70 %, la plaque est stable sans thrombose ni rupture, ou un angor instable si la plaque est associée à une thrombose, une vasoconstriction et une microembolisation

La CRP est une protéine de l'inflammation qui est directement impliquée dans la genèse et l'évolution de la plaque d'athérome.

Des études récentes ont montré son intérêt dans la stratification du risque des maladies cardiovasculaires et dans l'instauration du traitement et aussi dans la prévention de ces maladies.

D'autres marqueurs sont à l'étude exemple : l'interleukine 6, CD40 ligand... Ces marqueurs auraient un intérêt pour une meilleure évaluation pronostique et surtout une meilleure stratégie thérapeutique.

INTRODUCTION

- Selon l'OMS, 30 % des décès enregistrés dans le monde (15.3 millions) sont dus à des maladies cardiovasculaires
- Les cardiopathies coronariennes font 7.2 millions de victimes
- Aux USA, la fréquence des maladies coronariennes est de 42 %
- En France, 38% des décès sont dus aux MCV

- En Tunisie, les maladies cardiovasculaires constituent la 1ère cause de mortalité: 28.2 %
- Dans le monde l'incidence :
 - élevée en Europe et Amérique du nord
 - plus faible dans la zone méditerranéenne
- Maladies cardiovasculaires : 1ère cause de décès dans le monde et surtout dans les pays développés et c'est l'atteinte coronaire qui domine par sa fréquence et sa sévérité

- Elle se caractérise par le rétrécissement d'une ou plusieurs artères du cœur (coronaires) sous l'effet de l'athérosclérose.
- L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses et moyennes artères à localisation intinale: l'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire est le LDL OX
- Le syndrome inflammatoire intervient à tous les stades de l'athérosclérose.
- Il joue un rôle important dans la genèse et l'évolution des affections coronariennes.
- Récemment, il a été démontré expérimentalement que la CRP, protéine de l'inflammation, a des effets directs pro-inflammatoires et pro-athérosclérotiques
- Des cellules endothéliales de la veine saphène incubées avec la CRP recombinante humaine secrètent des cytokines (ET1 et IL6)
- La CRP stimule la production de MCP-1, elle active le recrutement des monocytes et la phagocytose des LDL par les macrophages
- La CRP stimule la production de thromboplastine qui est un activateur de la coagulation

EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

Etant donné la fréquence des pathologies cardiovasculaires, l'évaluation du risque global de ces maladies s'est imposée.

La prédiction du risque cardiovasculaire global concerne les sujets qui n'ont aucune pathologie cardiovasculaire cliniquement exprimée et pour lesquels le dépistage et la prise en charge de facteurs de risques permettraient de prévenir, d'éviter, et limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardiovasculaire.

Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la survenue des accidents cardiovasculaires :

Les facteurs de risque non modifiables

Age et sexe, Héritéité (antécédents familiaux)

Les facteurs de risque modifiables

Tabagisme, sédentarité, HTA, hypercholestérolémie, Diabète, Obésité, hyperhomocystéinémie

Les facteurs de risque conditionnels C R P ultrasensible

LES FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

L'âge et sexe

- Risque cardiovasculaire augmente avec l'âge.
- L'homme est + exposé aux accidents CV que la femme à partir de 45 ans chez l'homme à partir de 55 ans chez la femme

L'hérédité

- Hypercholestérolémie familiale
 - Lp(a): F R indépendant
- un taux élevé de Lp (a) est associé à un athérome prématuré

LES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Le tabagisme

- * nicotine: rétrécissement brusque des artères
 - * fumée diminue l'apport d'O₂ aux tissus et maintient un taux excessif CO dans le sang
- La suppression du tabac entraîne une diminution 50 % de mortalité d'origine vasculaire

La sédentarité

En rapport avec le mode de vie

Le taux de cholestérol

- * Hypercholestérolémie: élévation permanente (ou transitoire) du C-LDL
- * Rôle néfaste de la présence AG polyinsaturés dans les LDL

L'hypertension artérielle

- * L'augmentation de la TA augmente le risque CV
- * Facteur accélérateur de l'athérosclérose

L'obésité:

- * L'importance de la surcharge pondérale est associée à la surmortalité par un événement CV

Le diabète

Touchant 1 à 2% de la population générale, facteur majeur des macroangiopathies (cardiopathies ischémiques x2)

L'homocystéine

L'hyperhomocystéinémie est un facteur prédictif de l'accident CV indépendant

Le fibrinogène

Un taux élevé de fibrinogène augmente le risque CV et influence le développement de la plaque d'athérome

La sérum amyloïde A

L'association SAA - CLDL : nouveau marqueur prédictif des accidents cv

FACTEUR DE RISQUE CONDITIONNEL: CRP US

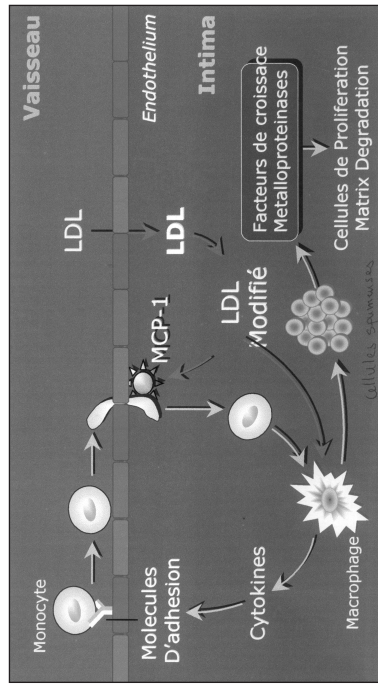
- Les maladies cardiovasculaires sont la conséquence de l'athérosclérose, elle même due à une inflammation chronique des vaisseaux. Et de ce fait, on peut mesurer dans le sang, des concentrations légèrement augmentées de la protéine inflammatoire: CRP
 - Il s'agit de très faibles augmentations que l'on peut uniquement détecter au moyen de méthode ultrasensible
 - Le rôle des facteurs de risque "classiques" est insuffisant pour expliquer la complexité des maladies coronariennes c'est pourquoi de nombreuses études ont rapporté le rôle de certaines protéines de la réaction inflammatoire
 - La CRP n'est pas seulement un marqueur sensible de l'inflammation, elle est aussi un indicateur du risque d'événements cardiovasculaires → **L'intérêt de la CRP us**
- ## RÉACTION INFLAMMATOIRE, FACTEUR ESSENTIEL DE LA PROGRESSION DES LÉSIONS ATHÉROMATEUSES
- L'inflammation intervient à plusieurs niveaux du processus athéromateux:
 - activation de l'endothélium et recrutement mono-lymphocytaire
 - production de cytokines pro-inflammatoires
 - production de protéases et déstabilisation de la plaque

- induction de l'apoptose des cellules de la plaque et formation du noyau lipidique procoagulant

ATHÉROSCLÉROSE : DÉFINITION DE L'OMS

" l'athérosclérose est une association variable de **remaniements** de l'**intima** des artères de gros et de moyen calibre consistant en une **accumulation locale** de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires; le tout s'accompagnant de modification de la **média**."

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHÉROSCLÉROSE



- L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire de la paroi artérielle qui résulte d'une agression initiale de l'endothélium vasculaire par une multitude d'agent dont principalement les lipoprotéines athérogènes
- Ainsi, il y a pénétration et accumulation des LDL dans l'intima, suivi de leur oxydation (LDL-ox) et de modification enzymatiques déclenchant le recrutement et la margination des monocytes sous l'effet de facteurs chimiotactiques dont la MCP-1 et les monocytes vont ainsi s'activer en macrophages. Ces derniers vont capter les LDL modifiées et les internaliser par l'intermédiaire des récepteurs "scavenger" et se transformer ainsi en cellules spumeuses au niveau de la paroi artérielle
- Ainsi, les macrophages qui pénètrent dans la paroi pour épurier l'intima de la surcharge en cholestérol entretiennent un cercle vicieux en activant les cellules endothéliales et en augmentant la perméabilité aux LDL, par le biais de la production de cytokines pro-inflammatoires

LES DIFFÉRENTES LÉSIONS ATHÉROMATEUSES

Selon les résultats de l'"American Heart Association", 6 phases successives d'évolution identifiées histopathologiquement par 6 types de plaques:

1. **Lésions de type I ou lésions initiales** : l'absorption des OX-LDL par les macrophages sous endothéliaux et la formation de cellules spumeuses

2. **Lésions de type II ou stries lipidiques** : L'accumulation de cellules spumeuses

3. **Lésions de type III ou préathéromateuses** : La mort des cellules spumeuses soit par apoptose ou par nécrose qui provoque le dépôt de cholestérol dans l'intima artérielle de façon diffuse

4. **Lésions de type IV ou athéromateuses** : dépôt de cholestérol dans l'intima artériel sous forme de collections pour constituer un corps lipidique

5. **Lésions de type V ou fibroathéromateuses** : Augmentation du volume de la plaque. Réduction significative de la lumière du vaisseau : c'est la sténose et la plaque est dite stable

6. **Lésions de type VI dites compliquées** : plaque instable susceptible de se rompre ou de subir une érosion de son revêtement endothélial

ATHÉROSCLÉROSE ET MALADIE CORONARIENNE

- Les 1ers stades sont asymptomatiques mais les stades V et VI ont une traduction clinique qui est la maladie coronarienne

- D'emblée on peut distinguer :

- l'angor stable, correspondant anatomiquement à une plaque athéromateuse rétrécissant le calibre de l'artère de plus de 70 % et entraînant une angine de poitrine d'effort par une diminution chronique de l'apport en oxygène au myocarde en aval de la sténose. La plaque est stable sans thrombose, ni rupture de la plaque, de bon pronostic

- des syndromes coronariens aigus, dus à une diminution aiguë de l'apport en oxygène au myocarde provoquée par la rupture d'une plaque athéromateuse associée à une thrombose, une vasoconstriction et/ou une microembolisation

Parmi ces coronariens aigus, on distingue 2 catégories de patients :

- les patients présentant une insuffisance coronarienne aiguë et un sus décalage du segment ST témoignant de la constitution d'un infarctus transmurale avec onde Q correspondant à une occlusion coronaire totale : le traitement repose sur la repermeabilisation rapide par traitement fibrinolytique ou angioplastie

- les patients présentant une insuffisance coronarienne aiguë sans sus décalage de ST, correspondant aux infarctus sans onde Q ou les angors instables qui correspondent à des ruptures de plaques et des thromboses incomplètes et nécessitent une prise en charge différente

- On note ainsi l'importance de la stratification du risque chez le coronarien dont le pronostic demeure imprévisible afin d'approcher la vérité du risque chez un patient donné pour répondre à chaque cas de la façon la plus appropriée possible.

- Plusieurs marqueurs biologiques aident au diagnostic et pronostic chez ces patients.

- n Plusieurs investigations ont montré que la CRP évalue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'Angor stable et Angor instable et lors de la phase chronique d'IDM et chez les malades revascularisés.

CRP

• Historique

1930, Tillet: découvre la précipitation du polyoside C du pneumocoque "**précipitine**"

1941 Macleode: une protéine de la phase aigue de l'inflammation

1979, Oliviera: détermine la structure

• Origine

Synthèse hépatique sous l'influence de l'interleukine-6

• Cinétique

1/2 vie 8 à 12 heures

Maximum 24 à 48 h

Décroît vers 72^e heure

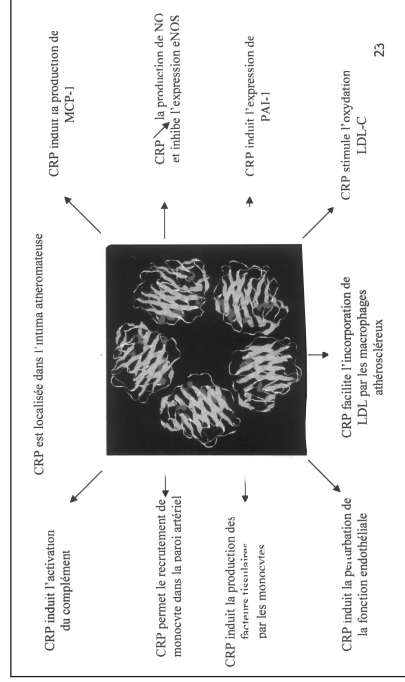
Catabolisme mal connu

STRUCTURE DE LA CRP

- Protéine de la phase aigue de l'inflammation
- Holoprotéine (non glycosylée)
- 5 ou 6 sous unités
- chaque sous unité: chaîne de 187 AA

Méthodes de dosage : classique pour le diagnostic des infections
ultrasensible pour le pronostic des SCA

FONCTIONS DE LA CRP



- La fonction physiologique de la CRP est principalement de déclencher des mécanismes de défense non spécifiques contre les infections. Elle initialise l'opsonisation, la phagocytose. Elle est chimiotactique pour les granulocytes neutrophiles et active le complément

- Présente dans les parois vasculaires à un stade très précoce de la formation de la plaque

- la CRP est répartie de façon diffuse :

- * Sur le pourtour des cellules spumeuses
- * Dans l'espace sous endothélial
- * Au niveau de la couche élastique profonde
- * Dans la couche fibromusculaire adjacente à la media

- La CRP stimule l'expression des molécules endothéliales d'adhésion cellulaire, stimule la production de MCP-1 qui joue un rôle important dans le recrutement des monocytes et la phagocytose des LDL par les macrophages
- La CRP se lie aux CLDL OX et LDL partiellement décomposé par des enzymes présents dans les plaques athéromateuses

- La CRP réduit de façon active l'expression et la bioactivité de l'enzyme eNOS (oxyde nitrique synthétase endothéliale) l'oxyde nitrique provenant de l'eNOS, inhibe l'oxydation des LDL, l'adhésion des plaques, l'aggrégation et l'adhésion des monocytes à l'endothélium

- Il existe aussi un rapport entre la CRP et la formation de caillots de sang : la CRP incite les cellules

endothéliales de l'aorte à produire de grandes concentrations de l'inhibiteur-activateur du plasminogène (PAI-1). Et de fortes concentrations de PAI-1 dans le sang empêchent une bonne dégradation du caillot sanguin qui va obstruer le vaisseau et abîmer le tissu sous-jacent, ce qui ramène à la formation de plaque

POURQUOI LA CRP US ?

- Quand la CRP est utilisée en tant que marqueur d'inflammation, le cutoff se situe entre 5 mg/l et 10 mg/l. Au moyen des méthodes de routine traditionnelles et des techniques de néphélogéométrie classiques, on peut mesurer avec une précision acceptable des concentrations jusqu'à environ 1 mg/l

- Cependant, les méthodes de routines ne sont pas assez sensibles pour pouvoir mesurer la concentration en CRP de la plus grande partie de la population saine. Des techniques hautement sensibles qui utilisent des méthodes renforcées de particules et ont une sensibilité jusqu'à environ 0.1 – 0.2 mg/l ont permis de détecter des teneurs en CRP beaucoup plus faibles que les cutoff utilisés: c'est la CRP us

- Ainsi des valeurs normales en CRP mais élevées en CRP us sont corrélées avec un risque élevé de maladies cardiovasculaires

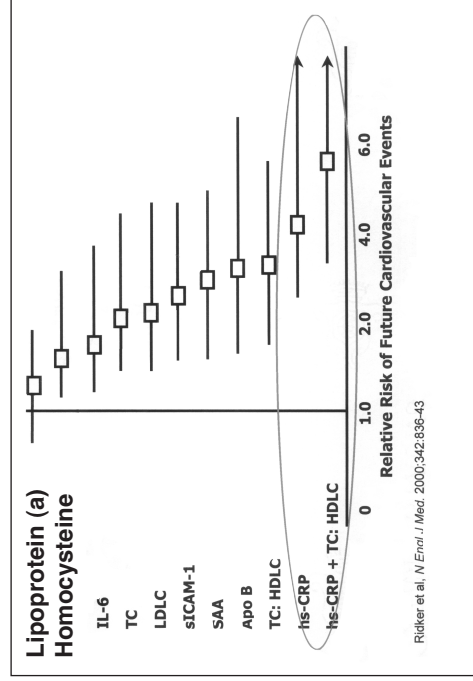
CHEZ QUI DEVRAIT-ON MESURER LA CRP US?

- Les dosages de la CRP us sont recommandés pour détecter un risque élevé absolu chez des personnes ayant un score de risque Framingham moyen ou intermédiaire (10 % à 20 %) c.à.d indiquant le développement d'une maladie coronaire pendant les 10 années à venir

- Chez les patients avec une maladie coronaire stable, ou des syndromes coronaires aigus, la CRP us peut être utile en tant que marqueur indépendant pour estimer le risque d'incidents récurrents (Infarctus du myocarde, la resténose après intervention coronaire ou même la mort)

- La CRP us est ajoutée aux facteurs de risque classiques afin d'obtenir plus d'indications sur le risque absolu de maladies cardiovasculaires et pour réaliser une meilleure prévention primaire

CRP US ET PRÉVENTION D'ACCIDENTS CORONARIENS FUTURS



CRP US ET PRÉVENTION D'ACCIDENTS CORONARIENS FUTURS (COMMENTAIRE 1)

- Les lignes horizontales représentent un intervalle de confiance de 95 % (95% CI) pour l'effet.
- La ligne 95 % CI de LP(a) coupe l'axe vertical avec un risque relatif de 1. De point de vue statistique, cela signifie que ce paramètre est un moins bon marqueur de risque pour les événements cardiovasculaires futurs

- Cette diapositive montre que:

- la CRP us est le meilleur marqueur d'incidents cardiovasculaires: la concentration en CRP est un facteur de risque d'événements cardiovasculaires futur plus élevé que les autres facteurs de risque classiques suivie du ratio (TC: HDLC)

- De plus, la CRP us et le ratio (TC: HDLC) sont indépendants de sorte qu'il peuvent être utilisés ensemble pour calculer un risque cumulé —> ainsi, un ratio (TC: HDLC) élevé combiné à une CRP us élevée donne un risque plus élevé d'avoir une maladie coronarienne dans le futur

- ainsi, la CRP us améliore la valeur prédictive du ratio (TC: HDLC)

TAUX DE LA CRP US ET STRATIFICATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- La détection de CRP est une étape importante pour la prédiction d'accidents cardiovasculaires futurs, et le test CRP de routine peut être utilisé comme une

1ère approche rudimentaire ou un screening pour évaluer le risque cardiovasculaire

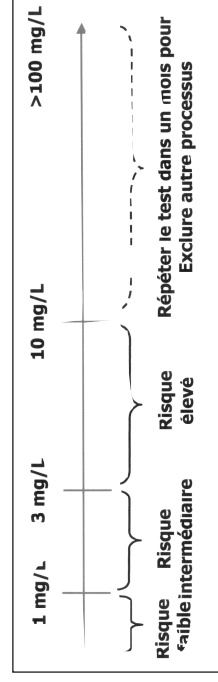
- La CRP us doit être dosée deux fois, avec un intervalle de 2 semaines, chez des patients métaboliquement stables. La moyenne est calculée et exprimée en mg/l
- CRP us Risque de maladie coronaire
 - < 1 mg/l Bas
 - 1-3 mg/l Moyen
 - > 3 mg/l Haut

Taux de la CRP us et stratification du risque cardiovasculaire: CRP us comme indicateur pronostic

- Un taux de CRP > 3 mg/l à l'admission est associé à une incidence accrue d'accidents coronariens chez les patients hospitalisés pour angor instable sévère sans infarctus
- Un taux de CRP > 3 mg/l à la sortie de l'hôpital est associé à un taux plus élevé de réadmission pour rechute d'angor instable ou pour infarctus
- Un taux de CRP > 5 mg/l à l'admission pour syndrome coronarien aigu sans élévation de ST est associé à une incidence accrue d'événements cardiaques majeurs dans les 6 mois indépendamment des valeurs de la troponine

• Un taux de CRP > 10 mg/l chez des patients atteints de pathologies cardiaques signent un risque accru de complications futures

- Un taux de CRP us de 3 à 10 mg/l peut mener à:
 - l'intensification de la thérapie pour réduire le risque
 - motiver les patients à améliorer leur mode de vie et les inciter à une meilleure compléance au traitement



CONCLUSION

1- Un grand nombre d'études épidémiologiques prospectives ont démontré le lien entre les manifestations cliniques de la maladie coronarienne et les marqueurs systémiques de l'inflammation.

2- Un nouvel objectif dans le traitement et la prévention de l'infarctus du myocarde et d'autres maladies coronaires est la détection précoce de cette inflammation.

3- Grâce à l'amélioration de la sensibilité des méthodes de dosage, la mise en évidence d'un état inflammatoire chronique à bas bruit est devenue possible grâce à la CRP us.

La CRP us est un marqueur additionnel qui, ajouté au bilan lipidique, s'utilise pour le dépistage d'individus ayant un risque élevé de maladie coronarienne.

5- L'implication de la CRP us dans **la genèse de l'athérosclérose** a permis d'établir des **corrélations** entre ce marqueur et les marqueurs de risque classiques (âge, sexe, les HTA, les ATCD, tabagisme, diabète, obésité, hyperhomocystéinémie, Lp (a) et dyslipidémies).

6- Le dosage de la CRP us pourrait être intéressant pour inciter les personnes à risque moyen ou élevé à corriger et améliorer leur mode de vie (arrêt du tabac, modification de l'alimentation, exercice physique, perte de poids) ou à mieux respecter un éventuel traitement en cours.

CONCLUSION : VALEUR PRONOSTIC DES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION

7- la CRP us peut être utilisée pour mieux orienter la thérapie lors de la prévention primaire

8- la CRP us a une valeur pronostique pour les syndromes coronariens aigus : De nombreuses études comme l'étude FRISC ont démontré que la présence d'une CRP élevée au décours d'SCA non ST est un élément de mauvais pronostic et de rechute.

Cette valeur pronostique de la CRP est indépendante de celle de l'élévation de la Troponine.

9- D'autres marqueurs ont été évalués ex. les cytokines : IL6, IL7 et IL10, le CD40 ligand.

Ce dernier fait le lien entre l'inflammation au niveau de la plaque et l'activation des plaquettes.

Une élévation du taux CD40 L est corrélée avec une augmentation du risque d'événements coronariens (intérêt du traitement par les anti G2b 3a)

- Une étude plus détaillée de ces marqueurs apportera un éclairage supplémentaire sur ces pathologies et permettra une évaluation pronostique et la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques mieux adaptées.

AMOR TOUMI A L'OMS

Le professeur Amor Toumi, Président de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, et directeur du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments et ancien directeur de la DPM a été recruté par l'OMS et a quitté Tunis pour Genève.

Il a été chargé d'un programme de soutien aux autorités réglementaires sur le plan international.

Nos félicitations à M. Toumi et nos meilleurs vœux de réussite dans cette nouvelle mission. Cette désignation ne pourra qu'avoir des répercussions intéressantes et profitables pour la santé en Tunisie.

En son absence, M Radhi Dargouth, vice président, assurera ses responsabilités à la tête de la SSP.

La bronchiolite du nourrisson est un problème de santé publique qui revient chaque année de septembre à avril. Dans les pays industrialisés, c'est la plus fréquente des manifestations respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans. Le plus souvent bénigne, cette maladie touche chaque hiver, en France, près d'1 nourrisson sur 3, les moins de 6 mois étant les plus touchés. Comme, actuellement, aucun vaccin n'est disponible pour parer cette maladie, la prévention permet de lutter contre la transmission du virus.

DÉFINITION

La bronchiolite est une infection banale des petites bronches, bronchioles, due, dans 70-80% des cas, à un virus répandu et très contagieux : le VRS (virus respiratoire syncytial). L'infection se caractérise par une obstruction des bronchioles accompagnée de sibilants (sifflements caractéristiques se produisant lors de la respiration).

CAUSES

Le VRS est l'agent pathogène respiratoire le plus commun responsable de l'infection chez les nourrissons et les jeunes enfants. Extrêmement contagieux, le virus se transmet par inhalation (toux, éternuements) ou contact cutané (mains, objets contaminés). D'autres virus tels que les adénovirus, les rhinovirus, les virus influenzae et parainfluenzae peuvent également transmettre l'infection mais ils sont beaucoup plus rares. Les collectivités (écoles, crèches, garderies...) et les transports en commun sont des lieux propices à la contamination.

SYMPTÔMES ET DIAGNOSTIC

Les 1ers signes laissant suspecter une bronchiolite sont un rhume et une toux sèche, sans fièvre pendant environ 2 jours. Puis, une fièvre soudaine apparaît accompagnée de toux avec gêne respiratoire. Les symptômes suivants, pouvant parfois s'aggraver, sont caractéristiques de l'infection :

- nez qui coule
- difficultés à respirer (polypnée et distension thoracique),
- sifflements bronchiques lors de la respiration (frein respiratoire avec sibilances),
- Toux,
- accélération de la respiration,
- agitation, sommeil perturbé,
- difficultés pour boire le biberon.

La bronchiolite se reconnaît facilement chez un nourrisson qui présente les symptômes décrits ci-dessus. La présence de VRS peut toutefois être confirmée par un examen ELISA des sécrétions nasopharyngées ou par immunofluorescence. Aux urgences, la mesure de la saturation en O2 est l'examen le plus important : les valeurs seuils nécessitant une hospitalisation sont comprises entre 92 et 95%.

La bronchiolite évolue de manière favorable. En général, elle dure 8 à 10 jours mais une toux résiduelle peut persister pendant une quinzaine de jours.

TRAITEMENTS

Les antibiotiques n'ayant pas d'action sur les virus, le traitement repose principalement sur la kinésithérapie respiratoire quotidienne. Elle permet de désencombrer les bronches obstruées par les sécrétions provoquées par le virus. Du sérum physiologique peut être prescrit afin de désobstruer le nez. En cas de fièvre trop élevée, des antipyrétiques (paracétamol, aspirine) sont prescrits.

Si des complications cliniques, de type otites, sont détectées, des antibiotiques sont alors recommandés mais ils n'auront pas d'effets sur le VRS ou les autres virus.

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Afin de minimiser les risques de contraction de la maladie pour le nourrisson :

- éviter les transports en commun, les lieux publics, les salles d'attente...
 - Si l'adulte a un rhume, ne pas embrasser l'enfant sur le visage,
 - se laver les mains (eau + savon) avant et après les soins prodigués au bébé,
 - aérer quotidiennement la chambre de l'enfant, la température ne doit pas excéder 19-20°C,
 - ne pas fumer à proximité du bébé, cela accentue la bronchiolite.
- Toutes ces mesures ne suppriment pas le risque de contagion mais elles le diminuent.

En cas d'infection, il est indispensable de surveiller le nourrisson sur différents points :

- l'hydratation : les apports hydriques recommandés sont de 100-110 ml/kg/j pour un bébé de moins de 6 mois et de 80 ml/kg/j au-delà,
- la nutrition : désobstruer les voies pharyngées avant le repas, le fractionnement des repas ainsi que l'épaississement des biberons sont préconisés,
- penser à découvrir le nourrisson en cas de fièvre,
- préconiser un humidificateur ou un diffuseur d'huiles essentielles dans la chambre de l'enfant.

Sites web

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/pediatric/bronchiolite.asp>
<http://www.bronchio.org/>

Arrêté du ministre de la santé publique du 12 décembre 2006, modifiant l'arrêté du 6 janvier 1990, portant fixation des horaires d'ouverture et de fermeture des officines de détail.

Le ministre de la santé publique,

Vu la loi n°73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques, l'ensemble des textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n°92-75 du 3 août 1992,

Vu le décret n°92-1206 du 22 juin 1992, relatif à l'organisation de l'exploitation des officines de détail, l'ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété et notamment le décret n°2004-1058 du 3 mai 2004,

Vu l'arrêté du 6 janvier 1990, portant fixation des horaires d'ouverture et de fermeture des officines de détail, l'ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété et notamment l'arrêté du 28 juin 2000,

Sur proposition du conseil national de l'ordre des pharmaciens.

Arrête :

Article unique. - Les dispositions des articles 2 et 3 de l'arrêté du 6 janvier 1990 susvisé, sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

Article 2 (nouveau). - Les horaires d'ouverture et de fermeture des officines de détail de la catégorie -A- sont fixés, pour les jours de la semaine, conformément au tableau ci-dessous :

Période	Séance	Horaires	
		Ouverture	Fermeture
Du 1er octobre au 30 novembre 2006	Matin	8h.30	13h.00
	Après-midi	15h.00	19h.30
Du 1er décembre 2006 au 28 février 2007	Matin	8h.30	13h.00
	Après-midi	15h.00	19h.00
Du 1er mars au 31 mai 2007	Matin	8h.30	13h.00
	Après-midi	15h.00	20h.00
Du 1er juin au 31 août 2007	Matin	8h.30	13h.30
	Après-midi	16h30	20h.30
Du 1er septembre au 30 septembre 2007	Matin	8h.30	13h.00
	Après-midi	15h.00	20h.00

Durant la période d'été, du 1er juillet au 31 août, il peut être dérogé aux horaires fixés à l'alinéa précédent pour les officines de détail de la catégorie -A- qui peuvent fonctionner en séance unique selon les modalités fixées à l'article 6 du présent arrêté.

Des permanences sont assurées par les officines de détail de la catégorie -A- entre les séances du matin et de l'après-midi.

Le tableau de permanence des officines, susvisées, est fixé par décision du ministre de la santé publique sur propositions du conseil national de l'ordre des pharmaciens.

Article 3 (nouveau). - Les horaires d'ouverture et de fermeture des officines de détail de la catégorie -B- (exclusivement de nuit) sont fixés, pour les jours de la semaine, conformément au tableau ci-dessous :

Période	Séance	Horaires	
		Ouverture	Fermeture
Du 1er octobre au 30 novembre 2006	unique	19h.30	8h.30
Du 1er décembre 2006 au 28 février 2007	unique	19h.00	8h.30
Du 1er mars au 31 mai 2007	unique	20h.00	8h.30
Du 1er juin au 31 août 2007	unique	20h.30	8h.30
Du 1er septembre au 30 septembre 2007	unique	20h.00	8h.30

Tunis, le 12 décembre 2006.

Le ministre de la santé publique

Mohamed Ridha Kechrid

AUDIT D'EVALUATION DES ERREURS DE PREPARATION ET D'ADMINISTRATION DES PERFUSIONS DE MEDICAMENTS DANS UN SERVICE CLINIQUE

E.ZRIBI TRIKI(1,2), B.SABATIER(1), E.THIEFFRY(3), C.PICKETTY(3), S.SFAR(2)

(1) service de Pharmacie, Hôpital Européen Georges Pompidou paris

(2) Faculté de Pharmacie de Monastir TUNISIE

(3) Service d'Immunologie clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou Paris

RÉSUMÉ :

L'objectif de l'étude était d'estimer le type, la fréquence et les conséquences cliniques des erreurs de médication lors des étapes allant de la reconstitution à l'administration des médicaments par voie IV. Un recueil de 100 perfusions a été effectué sur une période de 3 mois à l'aide d'une fiche comportant les items suivants : qualification du manipulateur, choix du médicament, du solvant de reconstitution et de dilution, dose, débit de perfusion, respect des règles d'asepsie, étiquetage et stockage, péremption, heure d'administration, contrôle au lit du patient. 96 erreurs ont été relevées sur un total de 100 perfusions.

Dans 96% des cas aucun effet clinique sur le patient n'a pu être décelé. Une manifestation indésirable sévère a toutefois été observée, à la suite d'un surdosage par confusion entre 2 dosages d'un même médicament. Chez un patient (3% des perfusions) un sous-dosage en antibiotiques a provoqué un allongement de la durée d'hospitalisation et par conséquent une augmentation des coûts.

Ces résultats et ceux d'autres études à peu près similaires démontrent qu'il existe une fréquence relativement élevée d'erreurs dans les étapes allant de la reconstitution à l'administration des perfusions dans certaines unités de soins ; il semble cependant que les risques de survenue de conséquences fâcheuses pour les patients soient extrêmement rares.

Il ne faudrait pas que ce constat débouche sur des conclusions trop pessimistes quant à un manque de compétence et de sérieux dans les services hospitaliers mais permette plutôt de prendre des mesures appropriées visant à réduire des risques évitables.

INTRODUCTION

Les publications sur la iatrophathologie consécutive à une hospitalisation montrent que celle-ci est responsable d'accidents prévisibles et donc tout à fait évitables pour certains d'entre eux (1,14,15,5,16,6). La mise en place à l'hôpital d'une structure de prévention, de détection et de gestion des accidents liés à la iatrophathologie semble indispensable, non seulement pour apprécier la fréquence et la gravité du phénomène

mais aussi pour mettre en place des actions préventives et correctives, dans un souci constant de qualité.

Une telle structure ne doit pas simplement se contenter d'enregistrer des faits mais s'efforce également de coordonner des actions visant à obtenir une plus grande sécurité dans la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments.

Son évaluation ne peut être efficace que par le biais d'indicateurs mis en place lors d'enquêtes de pratiques

professionnelles. 20% des patients hospitalisés peuvent être confrontés à une erreur de médication au cours de leur hospitalisation (3). Selon Meier et coll, le taux d'erreurs atteint 22% quand ce sont des infirmières qui réalisent les calculs de dose et de débit pour des médicaments administrés par voie injectable (7). Les erreurs de médication et les effets indésirables des médicaments conduisent à 140.000 décès par an (3) pour un coût de \$4.0 billion.

L'objectif de cette étude consistait en une observation directe des étapes de reconstitution et d'administration des perfusions dans un service d'immunologie clinique afin de :

- Vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication et d'administration
- détecter les erreurs de médication survenant au cours de la préparation des perfusions et identifier le mésusage du médicament
- proposer des solutions permettant de minimiser le risque de survenue de ces erreurs

Les bonnes pratiques sont définies par :

L'administration : _ du bon médicament

- _ Au bon patient
- _ à la bonne dose
- _ par la bonne voie d'administration
- _ Au bon moment
- _ Et par la bonne personne.

MATERIEL ET METHODES

A l'hôpital européen Georges Pompidou, le service d'immunologie a été choisi en raison du nombre important de malades qui y sont perfusés.

Le recueil des données a été réalisé du 1er mars au 30 mai 2002, du lundi au vendredi. Un observateur était présent dans le service de 9h à 16h15, période au cours de laquelle la majorité des perfusions était préparée et administrée.

Ressources humaines

L'observation a été le fait d'un seul observateur, l'externe en pharmacie.

Seuls le chef de service et le cadre supérieur du service ont été informés de l'objectif de l'étude, cela pour éviter toute influence sur la pratique habituelle de préparation et d'administration des perfusions par les infirmières.

Il a été décidé que, si une erreur était constatée, l'observateur devait se garder d'intervenir afin de ne pas biaiser les résultats de l'étude, sauf pour des motifs d'ordre éthique, si l'erreur décelée pouvait, par exemple, avoir des conséquences graves sur la santé des patients.

L'observation directe a porté sur la partie du circuit du médicament qui va de l'étape de préparation à celle de l'administration des médicaments.

Elle a été réalisée grâce à la mise en place d'une fiche de recueil portant sur les points suivants :

1. la qualification du manipulateur.
2. l'adéquation du médicament à la prescription.
3. la vérification des dates de péremption avant le commencement de la préparation.
4. le respect des règles d'asepsie : en particulier, le respect du lavage des mains avant toute manipulation, la mise en place d'un champ de travail stérile, la désinfection des flacons utilisés et des sites d'injection des poches, la vérification de la non contamination des surfaces stériles des ampoules ou flacons doivent être assurés.
5. le choix du solvant de reconstitution (vérification de sa compatibilité avec le médicament et utilisation d'un volume suffisant pour garantir une dissolution complète du produit).
6. le choix du solvant de dilution.
7. l'agitation.
8. la conformité de l'étiquetage des poches. La réglementation en vigueur est-elle respectée : nom du patient ou initiales, nom du médicament, dosage, date, heure d'administration ?
9. le stockage des médicaments et des solvants de dilution a-t-il été effectué de manière correcte ?
10. le double contrôle de la préparation.
11. la dose administrée. Correspond-elle à la dose prescrite et aux recommandations décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

12. le débit de perfusion. Correspond-il au débit prescrit et/ou au débit recommandé par le fabricant ?
13. l'heure d'administration correspond-elle à l'heure prescrite.
14. le respect de la durée de stabilité du médicament reconstitué : le temps de la durée de stockage après reconstitution et celui de la durée d'administration ne doit pas dépasser la durée de stabilité du médicament reconstitué indiquée par les RCP.
15. l'administration au bon patient.
- Après avoir procédé au recueil des données, les erreurs commises ont été décelées par comparaison des modalités de préparation et d'administration avec les procédures standards établies par les bonnes pratiques de fabrication, les données du Trissel (19) et le Résumé des Caractéristiques du Produit.
- Les bonnes pratiques en matière d'administration recommandent que le bon médicament soit donné au bon patient, à la bonne dose, suivant la bonne voie d'administration, au bon moment et par la bonne personne.
- Les erreurs ont ensuite été classées selon leurs conséquences :
- aucune imputabilité possible
 - manifestations cliniques indésirables
 - réduction d'efficacité et/ou augmentation du coût

Traitement informatique des données

Les erreurs constatées ont été saisies sur le logiciel Méd-error, mis au point par Baxter pour permettre un traitement statistique des données.

Le calcul estimé des erreurs par rapport au nombre total de perfusions a été fait à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

RESULTATS

A partir des 100 perfusions recueillies dans le service, 96 erreurs affectant les étapes de préparation et d'administration du médicament ont été relevées.

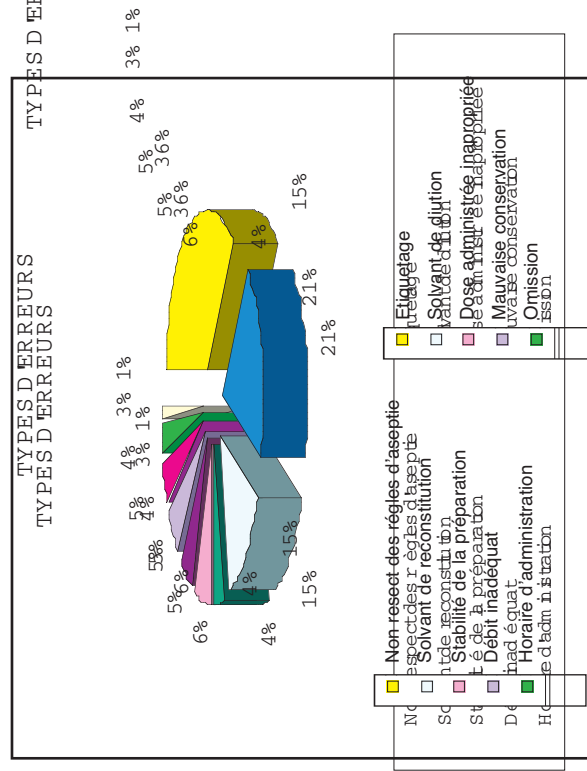
Dans 100% des cas, le bon médicament a bien été administré au bon patient. Les erreurs constatées ont concerné essentiellement l'étape de reconstitution, avec plus particulièrement un non respect des règles

d'asepsie (34%), une non conformité de l'étiquetage (20%), une incompatibilité des solvants de reconstitution et de dilution (18%), une mauvaise stabilité de la préparation (6%), des erreurs dans la dose administrée (5%) et le débit de perfusion (5%), des conditions de conservation inappropriées (4%), un horaire d'administration non respecté (3%) et une omission (1%) (Tableau I, figure 1).

TABLEAU I : NOMBRE ET TYPES D'ERREURS

TYPES D'ERREURS	NOMBRE
Non respect des règles d'asepsie	34
Etiquetage	20
Solvant de reconstitution	14
Solvant de dilution	4
Stabilité de la préparation	6
Dose administrée inappropriée	5
Débit inadéquat	5
Mauvaise conservation	4
Horaire d'administration	3
Omission	1
Total des erreurs	96
Nombre de perfusions recueillies	100

Figure 1 : Nombre et types d'erreurs de médication



L'analyse des erreurs d'asepsie montre qu'elles représentent 36% du nombre total des erreurs observées avec, dans 28% des cas, une absence d'application des règles d'hygiène élémentaires comme le lavage des mains ou la mise en place d'un champ de travail (figure 2).

Figure 2 : Classification des erreurs d'asepsie

L'étape d'étiquetage des poches a constitué la deuxième source d'erreur avec 13% des poches qui ne sont pas nominatives (figure 3).

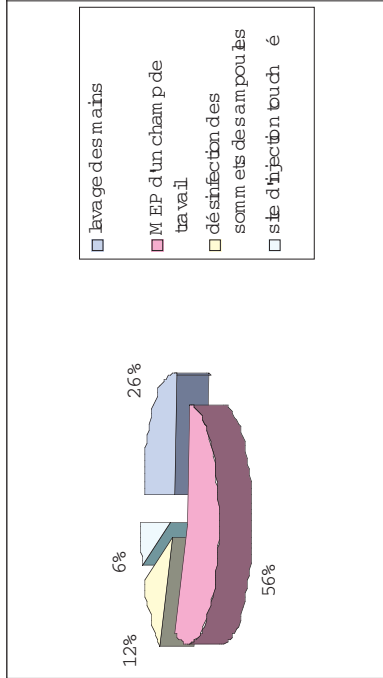
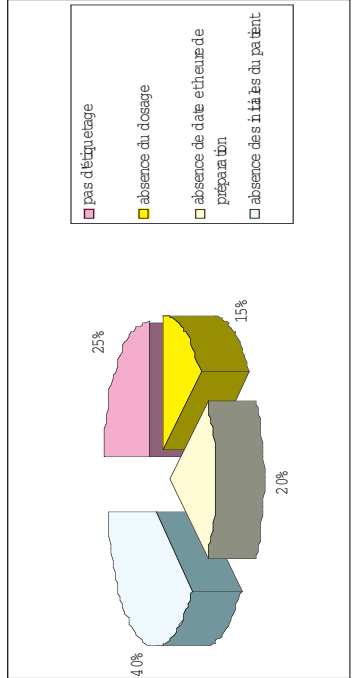


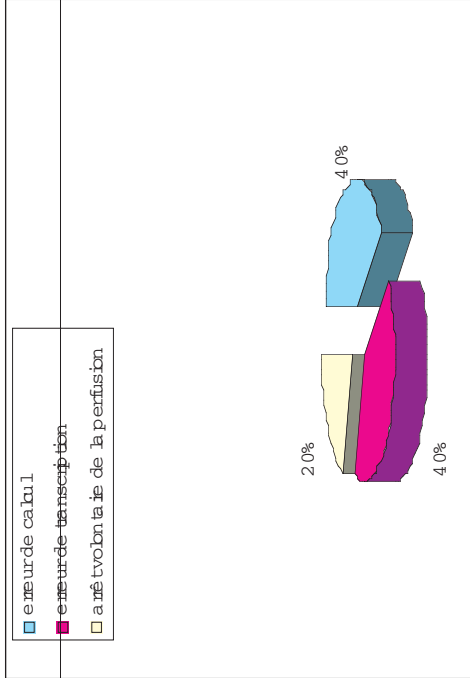
Figure 3 : Classification des erreurs d'étiquetage

CLASSIFICATION DES ERREURS D'ETIQUETAGE



Dans 5% des cas, une mauvaise dose du médicament a été administrée au patient (tableau I). Compte tenu des conséquences cliniques sérieuses sur le malade ainsi que sur l'augmentation du coût d'hospitalisation, une recherche des causes possibles de ces erreurs de dose administrée a été réalisée. Elle a révélé une implication majoritaire des erreurs de calcul (40%) et de transcription (40%) (figure 4).

Figure 4 : Origines des erreurs de dose administrée



La majorité des erreurs détectées (72%) ont été commises par des infirmières diplômées : 30,5 % d'entre elles avaient de 0 à 3 ans d'ancienneté, 30,8 % de 4 à 10 ans d'ancienneté et 38,7 % plus de 10 ans d'ancienneté. Les étudiants en soins infirmiers étaient, quant à eux, responsables de 28% des déviations constatées (tableau V). Ce chiffre peut paraître assez inquiétant dans la mesure où tout élève doit, en principe, manipuler sous le contrôle d'un infirmier chevronné, qui joue le rôle de formateur, ce qui aurait du, a priori, réduire le risque d'erreur.

Tableau V : REPARTITION DES ERREURS SELON LA QUALIFICATION DU MANIPULATEUR

QUALIFICATION	NOMBRE D'ERREURS	ERREURS EN %
Infirmier DE	69	71,88%
Etudiant en soins infirmiers	27	28,13%

Dans 96% des cas, il n'y a eu aucun effet clinique chez les patients. Une manifestation indésirable sévère a été observée suite à un surdosage, dû à une confusion entre 2 dosages d'un même médicament (tableau VI, figure 6).

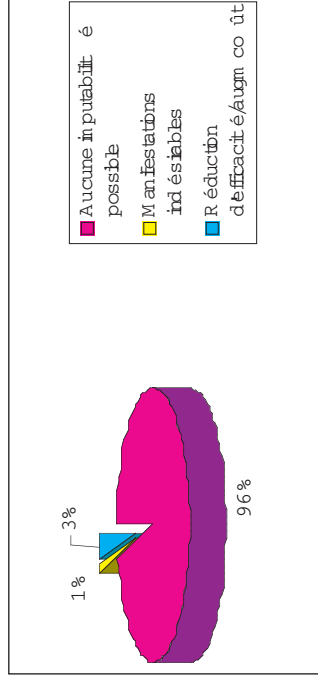
Sur un même patient (3% des perfusions), l'erreur de doses administrées a consisté à sous-doser des antibiotiques, ce qui a eu pour effet d'augmenter le temps et les coûts d'hospitalisation.

TABLEAU VII : CONSEQUENCES DES ERREURS RECUEILLIES SUR LE PATIENT

CONSEQUENCES	Nombre
Aucune imputabilité possible	92
Manifestations indésirables	1
Réduction d'efficacité/ augmentation du coût	3
Nombre d'erreurs	96

CONSEQUENCES DES ERREURS SUR LE PATIENT

Figure 7 : conséquences des erreurs sur le patient



DISCUSSION

Le choix de la méthode d'observation directe s'explique par le fait qu'elle est la meilleure en terme d'objectivité et d'efficacité par rapport à toutes les autres techniques de recueil (interview des infirmières, report sur carte...) comme le démontrent certaines études comparatives réalisées entre différents procédés de détection d'erreurs (9)-(13).

Comparée à une enquête similaire réalisée par plusieurs observateurs (20), notre étude, basée sur le recueil par un seul et unique observateur, ne présente pas les inconvénients de variabilité de recueil interindividuel.

Cela a eu néanmoins pour inconvénient de limiter le nombre de perfusions recueillies sur une même période (100 versus 425).

L'analyse des résultats montre que les erreurs d'asepsie représentent le pourcentage le plus élevé : 36% du total des erreurs observées. Ce chiffre, certes important, est pourtant assez faible en regard de la littérature qui rapporte une absence de lavage des mains dans 97% des cas (20) contre 9% dans notre étude. On peut penser que ces erreurs augmentent le risque infectieux pour le malade hospitalisé ainsi que la fréquence des infections nosocomiales. L'organisation d'une formation à destination des infirmières concernant, le respect des règles d'asepsie lors de la reconstitution et de l'administration des perfusions et la mise à leur disposition d'une documentation standardisée relative à toutes les étapes d'asepsie, paraît nécessaire.

Les erreurs d'étiquetage, 20% des cas dans notre enquête avec seulement 9% de poches non nominatives représentent des pourcentages plus faibles que dans la littérature où l'on note une absence du nom du patient dans 100 % des cas à l'origine de confusions (16). Une étude montre l'importance de cette étape afin d'assurer la sélection du bon médicament pour le bon patient. Elle conclut que la probabilité d'erreur est multipliée par 100 en absence d'un étiquetage à la fois correct et clair (18). Ces erreurs peuvent être facilement réduites par l'utilisation d'étiquettes pré-remplies représentant les mentions obligatoires.

Le pourcentage, dans notre étude, de 5% d'erreurs liées à l'administration d'une mauvaise dose est important par rapport à celui retrouvé dans la littérature où le risque d'erreur de dose ne dépasse pas 3% (13). Or, de telles erreurs peuvent avoir des conséquences

sérieuses sur la santé des patients ainsi que sur leur coût d'hospitalisation : prolongation de la durée de traitement avec augmentation du nombre de flacons consommés.

L'implication des fautes de calcul dans les erreurs médicamenteuses a déjà été évaluée lors d'une étude expérimentale consistant à déterminer le taux de ces mêmes erreurs commises par les infirmières : on retrouve un taux de 27% comparativement à celui de 40% dans notre étude (17).

Ces erreurs de calcul sont évitables par :

- la mise à disposition de protocoles de reconstitution standardisés et de contrôles
- l'entraînement spécifique des infirmières au calcul de volumes et de dilutions.
- la mise en place d'une information sur le bon usage des médicaments.

L'erreur de transcription apparaît également comme une cause importante d'administration d'une mauvaise dose au patient. Elle pourrait disparaître avec la mise en place d'une informatisation de la prescription permettant d'éliminer cette étape manuelle de recopie dans le circuit du médicament qui de fait est génératrice d'erreurs (4). La prescription informatisée permet la réduction de 55% du taux des erreurs graves (12) car elle structure chaque prescription (dose, route, fréquence) et résout les problèmes de lisibilité d'ordonnances (8). De nombreuses retranscriptions sont ainsi supprimées. La prescription informatisée associée ou non à la dispensation journalière individuelle et nominative (DIJIN), facilite la mise en place d'une validation pharmaceutique. Les études menées sur le sujet ont montré une capacité d'interception des erreurs médicamenteuses allant de 31% à 77% (2).

Les erreurs touchant au débit ou à la vitesse de perfusion ont été observées dans 5% des cas. Elles sont généralement liées à des prescriptions incomplètes (absence de précision du débit ou de la durée de perfusion par le médecin) où à des erreurs de calcul. Ce résultat (6%) est similaire à celui retrouvé dans la littérature (20). La nécessité de prendre des mesures préventives permet d'éviter les erreurs liées à une mauvaise vitesse d'administration.

On peut citer :

- la mise en place d'un livret thérapeutique informatisé, permettant lors de la prescription, le choix d'un médicament libellé avec son dosage et sa forme.

- l'informatisation de la prescription permettant au prescripteur de préciser le débit recherché.

- la mise en place de procédures d'administration validées, faisant référence, par exemple, au débit recommandé par le RCP.

- L'utilisation d'une table ou d'une règle indiquant le débit de perfusion en fonction de la durée et du volume, ceci afin d'éviter les erreurs de calcul.

Les erreurs liées au retard d'administration des perfusions n'ont été observées que dans 3% des cas (tableau I). Ce type d'erreur est en relation avec l'absence de la mention de l'heure d'administration par le prescripteur. L'informatisation de la prescription ainsi qu'un programme de formation des infirmières pourrait y remédier efficacement.

L'instabilité des médicaments après reconstitution représente 5 % des erreurs observées : 6 perfusions ont été administrées après péremption. Ce pourcentage est plus faible que celui rencontré dans la littérature où la péremption après reconstitution n'est pas respectée dans 16 % des cas (20).

Ce non respect de la stabilité de la préparation réduit l'efficacité thérapeutique et peut être à l'origine d'une précipitation du médicament, d'où la nécessité de mettre en place des protocoles d'administration précisant la durée de conservation maximale du produit reconstitué et d'une sensibilisation des infirmières au bon usage du médicament.

Enfin, le choix du solvant de reconstitution ou de dilution a été inadéquat dans 18 % des préparations réalisées. Ce risque d'incompatibilité est moins important que celui constaté dans des études similaires où un mauvais solvant avait été retenu dans 50 % des cas (10).

Enfin, dans 3% des cas, l'erreur a été classée comme ayant eu des conséquences sur le coût des traitements et de l'hospitalisation. Ces chiffres sont difficiles à

comparer avec ceux de la littérature car les méthodologies utilisées sont très différentes. On peut citer un exemple du sous-dosage d'un antibiotique à la suite d'une erreur de calcul qui a été à l'origine d'un taux plasmatique inefficace motivant par la suite une augmentation de posologie par le médecin : changement du Claventin 3g trois fois/jour par du Claventin 4g 3fois/jour. Toutefois, même si cette erreur a été à l'origine d'une augmentation de la dose prescrite, on ne peut pas affirmer qu'il y ait eu augmentation du coût du traitement puisqu'on ne dispose dans le livret thérapeutique de l'hôpital que d'un seul dosage de Claventin à 5g

CONCLUSION

Ces résultats montrent qu'il existe une fréquence relativement élevée d'erreur dans les étapes allant de la reconstitution à l'administration des médicaments en unité de soins. Il ne faut pas pourtant que cet état des lieux amène à conclure à un manque de compétence mais il faut, au contraire, qu'il pousse à prendre des mesures visant à réduire le risque évitable (11).

L'informatisation de la prescription avec mise en place d'une validation pharmaceutique, l'organisation d'une formation du personnel infirmier concernant la reconstitution et l'administration des perfusions, la rédaction de procédures de reconstitution validées pour toutes les perfusions préparées au niveau du service, la mise en place d'une documentation permettraient d'améliorer la qualité de ces diverses étapes. Une bonne documentation joue en effet un rôle majeur dans la réduction du risque d'erreur médicamenteuse : ainsi, le risque d'omission d'une instruction est divisé par 10 lorsque l'activité est guidée par une procédure (18).

La diffusion de recommandations ainsi que la mise en place d'un module de formation va être organisée dans le service suite aux résultats de cette étude et une nouvelle enquête est d'ores et déjà prévue afin d'évaluer leurs impacts respectifs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medications errors, adverse drug events and adverse drug reactions. 1998 ; 55 : 165-166.
- 2 - B Dean, E Allan, N Barker, K Barker. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. Am.j Health-syst Pharm, 1995 ; 52 : 2543-2546.
- 3 - B Meier, P Garnerin, P Chopard, R Muller, et al. Estimation of dispensing errors made by nurses in an experimental pharmacy. Postervortrag, EAHP-Kongress, Amsterdam 2001.
- 4 - B Meier. Dispensation des médicaments : évaluation des erreurs de préparation. Thèse d'université, Hôpitaux universitaires de Genève, 1998-2001.
- 5 - C C Hyniman, W Conrad, W Urch and coll. A comparison of medication errors under the university of Kentucky unit dose system and traditional distribution systems in four hospital. American Journal of Hospital Pharmacy, 1970 ; 27 : 803-14.
- 6 - D C Classen, S L Pestotnik, R S Evans, J F Lloyd, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA, 1977; 277: 301-6.
- 7- DW Bates, N Spell, DJ Cullen, E Burdick, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277:307-11.
- 8 - DW Bates, L L Leap, DJ Cullen, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. Jama, 1998 ; 280 :1311-6.
- 9- EA Flynn, N Barker, G A Pepper, D W Bates and R L Mikeal. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. 2002, 59.

- 10- EA Flynn, R E Pearson and K N Barker. Observational study of accuracy in compounding IV admixtures and five hospitals. Am.j Health-syst Pharm, 1997, 54 : 904-912.
- 11 - E Tissot, C Cornette, P Demoly, M Jacquet et coll . Medication errors at administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med . 1999 ; 25 : 353-359.
- 12 - H Bontemps, J Fauconier, J L Bosson. Evaluation de la qualité de la prescription des médicaments dans un CHU, J. Pharm. Clin., 1997 ; 16 : 49-53.
- 13 - K Barker, W Mc Connell. The problems of detecting medication errors in hospitals. Am. J. Hosp. Pharm. 1962, 19 : 360-369.
- 14 - M Koska. drugs errors : dangerous, costly and avoidable. Hospitals, 1989, 63 : 24.
- 15 - P Queneau., J.M Chabot, H Rajaona, C Boissier, P Grandmottet. Iatrogénie observée en milieu hospitalier : à propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. Bull. Acad. Nat. Med. 1992 ; 4 : 511-529.
- 16 - P Queneau, P Grandmottet. Prévention de la iatrogénie évitable : le devoir de vigilance. La presse médicale, 1998 ; 27 (25) : 1280-1282.
- 17 - P Michael, W Thur, A Miller, J Clifton, I Atiolois. Am J Hosp Pharm. 29, 298 - 304.
- 18 - P Bonnapry. Assurance qualité de la dispensation des médicaments. Thèse Pharmacie des HUG Genève, 1998.
- 19 - Trissel. A.. Injectable drugs. Edition 1987.
- 20 - T Hoppe, S Noe, A Wahlig. and K Taxis. Krankenhauspharmazie. Medication errors in parenteral drug administration : a contribution to quality assurance on the ward. 2002, 1, 11-17.

ordre-pharmaciens.org.tn

CENTAUREA CALCITRAPA L.

K. BOUKEF

FAMILLE : ASTERACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : BOUNAGGAR

ALGERIE (1)(12)

HASSAK

ABOUCHAOUKA

HAKECHAKAR

LIBYE (9) non signalée

MAROC (4) : BEJJA N NHAL

HASAK

NOMS ARABES (2) MOURRAR

AD DARDARIA

NOM FRANCAIS : CHARDON ETOILE , CHAUSSE-TRAPE



BOU NEGGAR

NAOUAR BELLAREJ

NEGGIR

BU NEGGAR

HESIKA

MOURRAIR

CHAOUKA MGHAILA

BOTANIQUE :

C'est une plante bisannuelle à rameaux divergents, naissant juste en dessous des capitules floraux.

Les feuilles sont toutes à dents pointues, épineuses, les inférieures pétiolées et profondément découpées en lobes étroits, les supérieurs sessiles, lancéolées et entières.

Les fleurs, purpurines, forment des capitules latéraux ou terminaux, sessiles ou brièvement pédonculées.

Les bractées externes de l'involucre sont coriaces à épines médiane plus ou moins longue, étalée, jaune ou blanchâtre.

Le fruit est un akène comprimé par le coté, sans aigrette.

CHIMIE : (4) (6) (13)

Le genre centaurea contient des lactones sesquiterpéniques du groupe germacranolides et des guaïanolides du type de la sostitiline et de la répine.

Dans la composition chimique du chardon étoilé on trouve

- Glucoside amer : la cnicine retrouvé dans le chardon bénît.
- Acide calcitropique
- alcaloïdes
- présure

PHARMACOLOGIE (4) (6) (13)

La cnicine pourrait être le support de l'activité fébrifuge qu'on attribue à la plante depuis longtemps.

La plante s'est montrée hypoglycémiante.

La cnicine possède une activité antibactérienne ce qui explique l'immunité des chèvres méridionales (France) à l'égard de la brucellose.

Une activité antitumorale in vitro est attribuée à cette substance.

TOXICOLOGIE

Bellakhdar (4) rapporte qu'une maladie nerveuse des chevaux par la consommation de *C. solstitialis* L. et *C. repens* L. a été décrite sous le nom E.N.E. (equine nigropallidal encephalomania) ; seuls les jeunes chevaux sont atteints.

Après quelques semaines sans signes apparents, apparaissent brusquement les premiers symptômes de la maladie ; l'animal manifeste un comportement d'errance, il est constamment en état de somnolence, ses mouvements sont difficiles , il n'a plus d'appétit et ne s'abreuve plus. Il n'arrive plus à mastiquer car les muscles de la face sont hypotoniques, sa bouche est à moitié ouverte, avec une langue pendante. Dans les états graves l'animal succombe à la déshydratation ou meurt d'inanition.

Les troubles seraient dus à la déficience d'un neurotransmetteur, la dopamine, suite à la destruction de la zone striée.

La nature du toxique n'est pas connue. Il est possible que ce soit la solstitialine et son acétate dont les produits de transformation par la microflore du tube digestif du cheval entraîneraient la formation de métabolites toxiques qui pourraient expliquer le fait que les autres animaux qui n'ont pas la même flore ne soient pas atteints.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (7)

La plante est employée per os comme fébrifuge. On nous a signalé, à Borj Messaoudi, l'utilisation du macérât des racines dans l'eau pour traiter l'ictère des animaux.

ALGERIE

Non signalé ni par Ben Merabet (5) ni par Brette (8)

Pour Beloued (1) feuilles et fleurs sont toniques et fébrifuges. Les racines et les graines sont diurétiques

Il précise que la décoction des sommités fleuries et des feuilles à raison de 60 g par litre est indiquée contre les fièvres intermittentes. Prendre 2 tasses par jour.

La racine et les graines s'emploient contre la gravelle et dans les cas d'hydropisie. On prépare à cet effet une décoction à la dose de 50 g par litre d'eau à raison de 2 tasses.

LIBYE

Non signalé par El gadi (18) ni par Kotb (9)

MAROC (4)

Bellakhdar signale qu'à Marrakech et dans la région de Kalaa des sraghna, les somités fleuries en décoction sont employées contre les palpitations

ARABIE SAOUDITE (20)

Non signalée

EGYPTE

Non signalée par Batanouny (3)

Le Floch rapporte qu'en Egypte la plante est connue pour ses propriétés diurétiques, vulnéraires et fébrifuges. Elle est utilisée contre la "pierre" et les douleurs néphrétiques.

AUTRES INFORMATIONS

Dans son précis de phytothérapie, Leclerc (10) signale que le chardon étoilé est un succédané du chardon bénit ; et c'est un des meilleurs fébrifuges.

Selon Leclerc, le chardon bénit (*Cnicus benedictus*) est utilisé dans les migraines, les palpitations et pour certains c'est la panacée des pères de famille et un vrai trésor des pauvres.

Pour Leclerc, c'est un bon amer qui possède toutes les propriétés de ce genre de médicament : stimulant très actif de l'appétit, combat la fièvre ondulante, puisant sédatif de douleurs rhumatismales et des névrites.

Chorée et zona sont également soignés par cette plante.

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (16)

L'auteur rapporte que le vernaculaire correspond au Hassek.

IHYAA ATTADHKIRA (17)

Le vernaculaire "Mourrai" est utilisé pour designer plusieurs espèces dont le chardon étoilé.

Le C. alexandrina est utilisé pour renforcer l'estomac, en cas d'insuffisance hépatique, pour soigner les palpitations, les nausées et les vomissements.

AL MOOTAMED (15)

Le nom vernaculaire utilisé est "Marrar"

IBN ALBAYTAR : la plante est cholérétique et cholagogue, elle possède des propriétés fébrifuges et dépuratives. La plante soigne l'inflammation de la plèvre, les démangeaisons et la gale.

En cataplasme, elle est utilisée pour soigner le trachome.

HADIKAT AL AZHAR (18)

L'espèce n'est pas signalée

BIBLIOGRAPHIE

1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 - Algérie

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

3) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt - IUCN
Switzerland 1999

4) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.

5) Ben Merabet K, Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.

6) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.
Maloine S.A. 1980 Paris.

7) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne
Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.

8) Brette JP.
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.

9) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut - Liban

10) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
5ème edition Masson - Paris 1994

11) Le Floch E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

12) Ouertani S.
Plantes à Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village Tunisien. Thèse de Diplome d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 - Paris..

13) Paris R.R. Moyse M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

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

15) المعتمد في الأدوية
تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمين.
الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت.

16) كشف الرموز في بيان الأعشاب
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

17) إحياء التذكرة
تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

18) إستعمال بعض النباتات في الطب الليبي
تأليف د. عبد الله الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي

19) حديقة الأزهار في ماهية العشب والعقار
تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985

20) النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

التوسعة

المدير المسؤول: محمد المنصف الزمرلي

ملابس 2007

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

عمر التومي
مراجعة

شاذلیۃ فندری
الأمین العام

نیل شو شان
امین عام مساعد

اختار بالعامة
أعني مال

آمین مال مساعدا
زینب کیشان

أعضاء
لطفة بنزري شياتة
نادية منقعي فنية

هَيْئَةُ التَّحْقِيرِ

العنوان

دار الصيدلي
56 نهج ابن شرف - 1002 تونس - البليدير
الهاتف: 71 795 722 / الفاكس: 71 790 847

مطبوعة

جميع الحقوق محفوظة
الهاتف : 71 797 072 / الفاكس : 71 771 133
13، نهج 8612 الشرقية 1 - تونس
علامات للطباعة والنشر

س. عبید. ر. عزیز. ف. بیاً. خ. بن عبد الله. م. أ. بن عمر. ن. ف. بن عربیہ. س. بن ریان. ک. بوکاف. ن. بو جعفر. أ. بوسلامه. أ. شاکر. ر. شملی. ن. شوشان. ش. فندری. ح. أ. هیله. ف. جازی. ف. جنحانی. ن. کعباشی. ع. هذيلي. م. قلال. م. قروي. ح. خوجه الخيل. ر. کرتاس. ع. میلاد. ت. مسعود. م. ف. نجار. ف. صفطه. م. ر. سلامی. م. ف. صفار. س. صفار. س. صفار. سلیم. ع. تومی. ن. ف. تومی. م. زرببی. ک. معروفی. م. زبلی.

المقالات العلمية³

۳۔ فنڈی

ج. کیلائی

من 1989 إلى 2006

३. च

التريبات الجديدة في دستور الأدوية الأوروبي المتعلقة بالتلوث 11

15 - تخلخل العظام.....
أ. فليس جابر وع. التوموي

أ. هلاّرة، ف. النفّاتى، و. ف. النجار

31 السرطان في تونس : دراسة بشرية

حاج خليل، ت. طبقة، ح. شعباني

37 المتلازمة الالتهابية والأمراض الكلilانية

فريال الموز

44 التهاب القصيبات عند الرضيع

■ الصيدلي التشريعي

دراسة تقديرية للأخطاء عند تحضير وإعطاء أدوية التروية في قسم المصحة

أ. الزبيبي التركي، ب. صباتي، أ. تيفري. س. بكتي، س. صفر.

■ الصيدلة التوتسية التقليدية

53 بنات بونقار

آمال پو لائف