

Essaydali

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
Amor Toumi

Président

Chadlia FENDRI

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb KRICHEN

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belatiba

Trésorier adjoint

Taieb MESSAOUD

Assesseurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil KESRAOUI

Comité de rédaction

K. Boukef N. Chouchane
R. Jazi M. Zmerli
F. Asli B. Louati
C. Fendri

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

Juin 2008

N°107

SOMMAIRE

- Editorial 3
- ESSAYDALI SCIENTIFIQUE
- Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la douleur post opératoire
Z. Triki, E. Zribi, A. Karoui 5
- Etude comparative des normes ISO 9001 - 9004 et des bonnes pratiques de fabrication (réglementation tunisienne, européenne et OMS)
S. Bahri, J.C. Chaumei, S. Sfar 11
- Allergies aux composants parfumants des produits cosmétiques 19
J. Khrouf, R Frikha, A. Ben Jemaa, N Ayed.
- Particularités pharmacologiques du tramadol 30
Z. Triki, E. Zribi, A. Karoui
- ESSAYDALI HISTORIQUE
- Un siècle de pharmaciens du Cap Bon et du Centre Tunisien 33
1888 - 1988 (Nabeul – Zaghouan - Kairouan – Siliana – Kasserine – Sidi Bouzid)
Rached Besbes
- ESSAYDALI JURIDIQUE 43
- PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE TUNISIENNE 45
Arundo donax L.
K. Boukef

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.

Suite à son assemblée générale électorale du 02 février 2008, la Société des Sciences Pharmaceutiques a élu son nouveau bureau. Son objectif principal est de continuer à assurer la promotion des sciences pharmaceutiques en Tunisie à travers une bonne collaboration avec tous les confrères et toutes les structures représentant la profession. Forte de son expérience de collaboration avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et avec la Faculté de Pharmacie de Monastir (Congrès Pharmaceutique National - novembre 2006 à Monastir ; XIII^{èmes} Journées Pharmaceutiques et IV^{èmes} Journées de l'Ordre des Pharmaciens - février 2008 à Tunis), la SSPT souhaite continuer dans cette voie afin de mobiliser la majorité des confrères, leur permettant ainsi de profiter des informations professionnelles et scientifiques.

De parution régulière depuis 1981, la revue Essaydali de Tunisie, qui est à son 107^{ème} numéro, pourrait héberger de nouvelles rubriques destinées à la rendre plus attractive : renforcer le côté professionnel, traiter des exemples de " conseil en officine ", présenter les nouvelles spécialités, reprendre la rubrique " récréation ". **D'ailleurs, je saisis cette occasion pour inviter tous les confrères à se joindre à nous afin de réfléchir ensemble en vue d'une formation et d'une information de qualité.**

Fidèle à son rôle dans la formation continue des pharmaciens, la SSPT a déjà mis en place son programme pour l'année à venir. Parmi les thèmes retenus, figurent : la peau et l'environnement, le développement en officine, l'optimisation financière et comptable de l'officine, la toxicomanie, les pathologies de l'œil, la lutte anti-tabac, l'obésité et les produits amincissants, les compléments alimentaires. En plus des conférenciers tunisiens, nous ferons appel, pour certains thèmes, à des collègues européens ou maghrébins afin de nous enrichir de leur expérience. Notre souhait est de voir les confrères pharmaciens venir très nombreux assister à ces formations continues.

Notre ambition est de contribuer à assurer la meilleure promotion des sciences pharmaceutiques, d'apporter une aide dans le domaine pharmaceutique officinal, industriel et biologique, d'oeuvrer en collaboration avec la faculté de pharmacie et avec tous les partenaires impliqués.

Pour finir, nous sommes à la veille de l'élection du nouveau bureau du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Tout en exprimant nos remerciements au bureau sortant pour toutes les tâches accomplies et pour la bonne collaboration entre nos deux structures, nous souhaitons une bonne chance et beaucoup de réussite au bureau qui sera élu.

Le Président de la S S P

Chédli Fendri

PLACE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POST OPÉRATOIRE

Z. TRIKI (1), E. ZRIBI (2), A. KAROUI (1)

(1) : service d'anesthésie réanimation, CHU Habib BOURGUIBA Sfax

(2) : Faculté de Pharmacie de Monastir

RÉSUMÉ

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les molécules les plus efficaces dans le traitement de la douleur postopératoire avec un effet d'épargne morphinique. Cependant, dans certaines situations en périopératoire et selon le terrain ils peuvent exposer à plusieurs effets indésirables.

Cette étude se propose les objectifs suivants : rappeler le mécanisme d'action et la pharmacologie des AINS et leurs effets indésirables en précisant leur physiopathologie ; et enfin présenter les bénéfices/risques attendus de l'usage des AINS en péri opératoire

Mots clés :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens - analgésie postopératoire - complications

I. INTRODUCTION

L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la douleur à composante inflammatoire n'est plus à démontrer. En effet ces molécules possèdent des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires médiées par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines leurs permettant de lutter contre ce type de douleur. Et de ce fait les AINS sont largement prescrits en péri opératoire pour soulager la douleur post-opératoire et éviter ainsi le recours aux morphiniques.

Toutefois, les AINS, comme tout médicament, présentent des effets secondaires pouvant être responsables d'une morbidité propre durant la période post-opératoire. La crainte de la survenue d'un ulcère gastro-duodénal responsable d'une hémorragie digestive, d'une hémorragie majeure au site opératoire, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une décompensation respiratoire peut conduire à ne pas prescrire les AINS en péri opératoire.

II. MÉCANISMES D'ACTION

Les AINS agissent à la fois au niveau central et au niveau périphérique. L'action analgésique repose essentiellement sur l'inhibition des cyclo-oxygénases (Cox). Expérimentalement, les AINS n'élèvent pas tous les seuils de nociception [1] et ont une action plus importante lorsque la zone stimulée est siège d'une réaction inflammatoire. L'action essentielle des AINS est en fait d'annuler l'hyperalgie provoquée par une réaction inflammatoire [2], ce qui contraste avec les anti-inflammatoires stéroïdiens qui agissent indirectement et moins rapidement en diminuant l'oedème inflammatoire local. Les destructions tissulaires liées à l'acte chirurgical ou traumatique sont à l'origine de la libération des médiateurs de l'inflammation et notamment des prostaglandines (PG) qui vont sensibiliser les récepteurs périphériques et les terminaisons libres aux diverses substances algogènes (sub P, glutamate, H+). Ainsi, les PG jouent donc un rôle d'amplification des stimuli nociceptifs générés par les lésions cellulaires en diminuant le seuil de stimulation des fibres

de transmission de la douleur vers les centres supérieurs (Ad et C).

III. PHARMACOLOGIE

Les AINS forment un groupe hétérogène de molécules, comportant une structure cyclique aromatique et un groupement ayant une fonction acide ou phénol.

L'influence de l'anesthésie et/ou de la chirurgie sur la cinétique des AINS n'est pratiquement pas connue. Les voies d'administration orale, rectale, IM et IV sont les plus souvent utilisées en phase péri opératoire.

L'absorption par voies rectale et IM est difficile à prédire, les délais d'obtention des pics plasmatiques varient de 30 à 180 minutes. L'absorption digestive est quasi complète pour la grande majorité des AINS. Les AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques : 80 à 95 % pour les salicylés, > 95 % pour les autres AINS, ce qui explique leur faible volume de distribution (0,1 à 2 L/kg) [3].

La diffusion dans les différents tissus dépend des propriétés physicochimiques des AINS. Les plus liposolubles passent dans le SNC [4]. Ils passent la barrière placentaire et exercent leurs effets sur le fœtus. La dégradation a lieu dans le foie, par oxydation ou glycoconjuguaison. Les AINS sont en grande majorité excrétés dans les urines sous forme glycoconjuguée.

Afin d'améliorer la tolérance de ces molécules, la recherche s'efforce de développer des molécules capables d'inhiber sélectivement la cyclo-oxygénase de type 2. En effet, la cyclo-oxygénase de type 1 (Cox-1) permet la synthèse des prostaglandines ayant des rôles physiologiques d'homéostasie alors que la cyclo-oxygénase de type 2 (Cox-2) est inductible et participe à la synthèse de prostaglandines liées à l'inflammation. Une sélectivité d'inhibition de la Cox-2 présente un certain nombre d'avantages car elle permettrait de maintenir la puissance antalgique des AINS classiques sans générer certains effets secondaires comme, par exemple, la dysfonction plaquettaire. L'industrie pharmaceutique a développé des AINS de plus en plus sélectifs vis-à-vis de la Cox-2 : les coxibs. Plusieurs molécules ont ainsi été mises sur le marché avec une sélectivité de plus en plus marquée (célécoxib, parécocixib) à la fin des années quatre-vingt-dix et au début des années 2000.

Relation dose-réponse

Une relation grossière mais significative a été notée entre l'effet anti-inflammatoire in vivo chez le rat et le degré d'inhibition de la COX in vitro.

La relation dose-toxicité est plus difficile à démontrer chez l'homme, en dehors des complications digestives. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sédation de la douleur pour un AINS donné, et de nombreux travaux n'ont pas trouvé de différence significative entre "répondeurs" et "non répondeurs" pour les paramètres pharmacocinétiques étudiés, notamment les concentrations plasmatiques. Les AINS semblent avoir un effet plafond défini, et la dose optimale reste à déterminer pour chacun [5].

IV. AINS EN PÉRI OPÉRATOIRE

Bénéfices attendus

Analgesie

Efficacité analgésique selon le type de chirurgie :

1. Chirurgie thoracique

Considérée comme très douloureuse, elle représente un modèle intéressant pour évaluer l'efficacité d'un traitement analgésique. L'acétylsalicylate de lysine IV, l'indométacine intra rectale, le diclofenac IM, ont été évalués après thoracotomie, associés à des morphiniques en analgésie contrôlée par le patient (PCA) [6].

Les AINS avaient permis de diminuer les scores de douleur et la consommation en morphiniques [6,7].

Concernant l'efficacité analgésique des anti-cox2 sélectifs en chirurgie cardio-vasculaire, Ott et al. ont évalué prospectivement l'administration de 40 mg x 2 de parécocixib durant cinq jours chez 462 patients opérés de pontages aorto-coronariens [8] ; l'épargne en morphiniques ou équivalents est significative par rapport au placebo durant toute la période d'étude.

2. Chirurgie orthopédique

L'indométacine, le piroxicam et le diclofenac, évalués en chirurgie orthopédique majeure (arthroplasties de hanche et de genou), ont permis de baisser les scores de douleur et les besoins en morphiniques [5]. Le kétoprofène IV s'est révélé aussi efficace en termes d'analgésie que la morphine péridurale après arthroplastie de hanche et de genou [9].

Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des coxibs dans la chirurgie orthopédique, une étude comparant une administration unique de célécoxib et un placebo pour l'analgésie après chirurgie du rachis montre une épargne morphinique pour cette molécule de 36 % à la quatrième heure post-opératoire [10, 11].

3. Chirurgie abdominale

L'indométacine et le diclofénac ont été évalués en chirurgie abdominale, dans la majorité des études, les scores de douleur et les besoins en morphiniques étaient diminués de manière significative chez les patients traités par AINS.

Effet d'épargne morphinique

Plusieurs études ont montré que l'administration d'AINS permettait de diminuer la consommation post-opératoire de morphiniques d'environ 30% [6, 7].

Cet effet d'épargne morphinique permettrait de réduire le risque de survenue des nausées vomissement en post opératoire.

En effet, les AINS étaient associés à une plus faible incidence des nausées vomissements que les morphiniques.

Risques

Nephrotoxicité des AINS

La forme la plus fréquente des atteintes rénales aiguës liées aux AINS est l'insuffisance rénale aiguë ischémique. Elle se caractérise par une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique, une hyperkaliémie sans acidose, une diminution de la clairance de la créatinine et de la fraction d'excrétion du sodium. Cette insuffisance, d'abord fonctionnelle, est réversible si les AINS sont arrêtés précocement.

Dans le cadre de l'analgésie post-opératoire, Lee et al. ont effectué une méta-analyse sur le risque rénal des AINS. Huit études randomisées réalisées chez l'adulte, en double aveugle, comparées à un placebo ont pu être incluses. La prise d'AINS a entraîné une diminution de clairance de créatinine observée uniquement le premier jour (- 18 ml/min). Pour les valeurs de la créatinémie, les auteurs ont noté une augmentation de celle-ci de 16 $\mu\text{mol/l}$ (IC 95 % ; 2 à 30 $\mu\text{mol/l}$) au deuxième jour. La kaliurie a été aussi significativement diminuée à J1 (- 38 mmol/l ; IC 95 % ; - 56 à - 19) sans

modification de la natriurèse dans cette méta-analyse. Finalement, il n'a pas été observé de réduction significative de la diurèse et aucun patient n'a nécessité de dialyse pour insuffisance rénale aiguë post-opératoire [12, 13]. Par ailleurs, Forrest et al. constatent dix cas d'insuffisance rénale aiguë sur un collectif de 11 245 patients [14], soit une faible incidence de 0,09 %. L'utilisation des AINS en cure courte semble donc sûre pour ce qui concerne la fonction rénale d'un patient initialement normal. Cependant, la diminution de la clairance des AINS doit conduire à ne pas les utiliser chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Les coxibs ont le même retentissement rénal que les AINS conventionnels et donc les mêmes contre-indications que ces derniers. En effet, la Cox-2 est constitutive dans le rein et le défaut de perfusion rénal entraîne une induction des deux types de cyclo-oxygénases, participant toutes deux à la synthèse de prostaglandines régulatrices du débit de filtration glomérulaire [15]. Le blocage pharmacologique du coxib aura donc le même résultat qu'un AINS conventionnel avec une néphrotoxicité potentielle, notamment en cas d'hypoperfusion rénale péri opératoire.

Gastrotoxicité

A coté de troubles mineurs tels que la dyspepsie et les epigastralgies, les AINS entraînent des lésions muqueuses. Celles-ci apparaissent rapidement (4 heures après administration d'etodolac chez le rat) et les effets délétères des AINS varient selon la nature du médicament utilisé [16]. Les AINS provoqueraient les lésions muqueuses par un effet toxique direct au contact de la muqueuse, et un effet médié par l'inhibition de la synthèse des PG.

Bien que l'achlorhydrie ne protège pas contre les ulcères gastroduodénaux induits par les AINS [17], l'inhibition quasi totale de la sécrétion acide par l'omeprazole améliore les lésions induites par l'aspirine [18]. Les lésions muqueuses sont prévenues efficacement par un analogue de la PGE, le misoprostol [19].

Dans le cadre d'une administration péri opératoire, le bénéfice clinique d'un coxib sur les complications gastro-duodénales est loin d'être évident d'autant que l'utilisation d'AINS conventionnels expose à un risque gastrotoxique très faible si les contre-indications sont observées.

Des ulcérations gastriques aiguës apparaissent en endoscopie lors de l'utilisation du kétorolac exclusivement par rapport à un placebo et au parecoxib [20].

Toutefois, les auteurs ne précisent pas le retentissement clinique de ces ulcérations pour ces prescriptions à court terme.

Au même titre que les AINS conventionnels, les coxibs sont contre-indiqués dans le cadre d'une lésion ulcéreuse évolutive.

Finalement, les malades ayant un antécédent d'ulcère gastro-duodénal guéri n'ont pas été inclus dans les études à cause du principe de précaution. Le bénéfice des coxibs chez ces malades n'a malheureusement pas été spécifiquement étudié.

AINS et hémostase

En inhibant la production de thromboxane A2, les AINS exercent un effet antiagrégant plaquettaire, parfois mis à profit pour la prévention des thromboses artérielles, mais plus souvent redouté en périopératoire à cause du risque hémorragique. En effet, Forrest, étudiant prospectivement 11 245 patients prenant des AINS, a montré que la complication la plus fréquente survenant avec les AINS était l'hémorragie au site chirurgical.

Les coxibs n'ont pas d'effets antiagrégants plaquettaires *in vitro* [21] contrairement aux AINS classiques et ne s'accompagneraient donc pas de saignement anormal en périopératoire. Les études d'efficacité analgésique ou de tolérance ne retrouvent pas de saignement anormal chez les patients traités par les coxibs en

administration chronique. La place des coxibs en périopératoire de chirurgie contre-indiquant l'usage d'AINS conventionnels serait alors licite.

Contre-indications

Les contre-indications formelles à l'usage des AINS en phase péri opératoire sont représentés par :

- toutes les situations ou l'hémodynamique rénale dépend des PG (hypovolémie, choc, cirrhose décompensée, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque congestive)
- toute atteinte ulcéreuse évolutive ou récente ;
- l'âge avancé de plus de 75 ans
- la grossesse surtout au troisième trimestre
- les antécédents d'allergie, d'agranulocytose ou d'hépatite médicamenteuse aux AINS
- certaines associations médicamenteuses sont à éviter : les antivitamine K, la digoxine, les diurétiques, les bêtabloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ciclosporine.....

V. CONCLUSION

L'intérêt des AINS dans le traitement de la douleur postopératoire réside dans leur efficacité, leur effet d'épargne morphinique, et leur bonne tolérance chez les sujets sains. Les effets indésirables les plus redoutés sont l'insuffisance rénale aigue ischémique, les complications gastro-intestinales et le risque hémorragique. La prévention de ces effets passe par le respect des contre-indications

VI BIBLIOGRAPHIE

1. Yaksh T.L. - Central and peripheral mechanisms for the antianalgesic action of acetylsalicylic acid. In: Acetylsalicylic acid: new uses for an old drug. Barnett H.J.M., Hirsh J., Mustard J.F. eds, Raven Press, New York, 1982 : 137-151.
2. Chauvin M. - Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post-opératoire. In: Pharmacologie en anesthésieréanimation. Gosgnach M., Chauvin M., Riou B. eds, Arnette, Paris, 1998 : 495-502.
3. Cashman J, McAlinuty G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. Mechanisms of action and rationale for optimum use. Drugs 1995;49:51-70
4. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - Differences and similarities, N En& JMed 1991;324:1716-25

5. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs 1992;44 (Suppl5): 14-30
6. Rhodes M, Conacher I, Merritt G, Hilton C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postthoracotomy pain. A prospective controlled trial after lateral thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:17-20
7. Power I, Bowler GRM, Pugh GC, Chambers WA. Ketorolac as a component of balancedanalgesia after thoracotomy. Br JA1994;72:224-6
8. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, and non acetylatednonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum 1994;37: 1-9

9. Hommeril JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. Br J Anaesth 1994;72:383-7

10. Reuben S.S., Fingerth R., Krushell R., Maciolek H. - Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total kneearthroplasty. *J. Arthroplasty*, 2002 ; 17 : 26-31.

11. Buvanendran A., Kroin J.S., Tuman K.J., Lubenow T.R., Elmofty D., Moric M., Rosenberg A.G. - Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003 ; 290 : 2411-2418.

12. Lee A., Cooper M.G., Craig J.C., Knight J.F., Keneally J.P. - The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesth. Intens. Care*, 1999; 27: 574-580.

13. Lee A., Cooper M.C., Craig J.C., Knight J.F., Keneally J.P. - Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in normal adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001: CD002765.

14. Forrest J.B., Camu F., Greer I.A., Kehlet H., Abdalla M., Bonnet F., and al. - Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2002 ; 88 : 227-233.

15. Abassi Z., Brodsky S., Gealekman O., Rubinstein I., Hoffman A., Winaver J. - Intrarenal expression and distribution of

cyclo-oxygenase isoforms in rats with experimental heart failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2001 ; 280 : F43-F53.

16. Melarange R, Gentry C, Durie M, O'Connell C, Blower P.F.: Gastrointestinal irritancy, antiinflammatory activity, and prostanoïd inhibition in the rat. *Dig Dis Sci* 1994;39:601-8

17. Janssen M, Dijkmans BAC, Vandenbroucke JP, Biemondl 1, Lamers CBHV. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994;39:362-5

18. Scheiman JM, Behler EM, Loeffler KM, Elta GH. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994;39:97-103

19. Silverstein FE, Graham DY. Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 ; 123:241-9

20. Stoltz R.R., Harris S.I., Kuss M.E., Le Comte D., Talwalker S., Dhadda S., Hubbard R.C. - Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002 ; 97 : 65-71.

21. Catella-Lawson F., Crofford L.J. - Cyclo-oxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am. J. Med.*, 2001 ; 110(3A) : 28S-32S.

NOUVEAU BUREAU DE LA S.S.P.

L'Assemblée Générale de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie qui s'est tenue le 2 avril 2008 à la Maison du Pharmacien a procédé à l'élection du nouveau Bureau.

C'est ainsi que le bureau directeur, renouvelé par moitié s'est ainsi constitué :

Président	: Mme Chadlia FENDRI
Vice Président	: M. Radhi DARGOUTH
Secrétaire Général	: Mme Zeineb KRICHEN
Secrétaire Général Adjoint	: Mme Latifa BENZARTI CHAYATA
Trésorier	: M. Mokhtar BELAÏBA
Trésorier Adjoint	: M. Taïeb MESSAOUD
Assesseurs	: Mme Nadia FENINA MANKAÏ M. Souheil KESRAOUI

Par ailleurs M. Amor TOUMI a été nommé Président d'Honneur.

Toutes nos félicitations et nos vœux de réussite.

ETUDE COMPARATIVE DES NORMES ISO 9001- 9004 ET DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (REGLEMENTATION TUNISIENNE, EUROPEENNE ET OMS)

S. BAHRI*, J.C. CHAUMEIL**, S. SFAR*

* Laboratoire de pharmacie galénique - Faculté de pharmacie de Monastir

** Laboratoire de pharmacie galénique - Faculté de pharmacie Paris 5

RESUME

Dans les années quatre vingt, le management de la qualité s'est développé dans tous les secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique n'ayant pas échappé à cette règle.

La publication des normes ISO 9000, relatives au management et à l'assurance de la qualité, a favorisé l'harmonisation des concepts inhérents à la qualité dans les entreprises.

Dans l'industrie pharmaceutique, le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) représente le référentiel réglementaire en application. Les processus de fabrication sont soumis à une législation très stricte, mise en place et contrôlée par les pouvoirs publics.

En Tunisie, dès leur parution, les BPF étaient d'application obligatoire contrairement aux BPF de l'OMS qui représentaient au début des recommandations.

Dans ce travail, nous avons essayé, d'une part de comparer la réglementation tunisienne, européenne et celle de l'OMS en matière de bonnes pratiques de fabrication pour déceler les points forts et les points faibles de chaque référentiel.

D'autre part, nous avons comparé les BPF et les normes ISO 9000 (2000) afin de voir l'intérêt de leur utilisation commune dans l'industrie pharmaceutique.

Mots clés : *Qualité, Management de la qualité, Bonnes Pratiques de Fabrication, Normes ISO*

1. INTRODUCTION

Le système qualité constitue un élément essentiel pour l'industrie pharmaceutique. En effet, pour fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, tout établissement pharmaceutique doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu.

La Tunisie a créé, depuis quelques années, un tissu industriel où la concurrence impose implicitement des règles à suivre pour pouvoir se hisser au niveau mondial. L'industrie pharmaceutique n'a pas échappé à ces règles. Que ces industries travaillent sous licence,

qu'elles soient des succursales de grands laboratoires internationaux ou qu'elles fabriquent des produits génériques, leur point commun est le respect de la qualité afin de pouvoir répondre aux exigences :

- des autorités tunisiennes, soucieuses de préserver la santé des citoyens et la qualité des entreprises formant cette jeune industrie pharmaceutique ;
- des entreprises d'origine qui n'accepteront pas de mettre sur le marché des produits fabriqués par les industries tunisiennes ayant une qualité inférieure au produit d'origine ;

- des consommateurs qui exigent d'être satisfaits par les produits fabriqués en Tunisie.

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication constitue le référentiel réglementaire en application. Chaque pays possède son propre guide. L'application d'un référentiel commun faciliterait les échanges entre les pays.

Les normes ISO relatives au management de la qualité représentent une référence mondiale en matière d'exigence de la qualité dans les échanges entre les entreprises. Elles constituent le fondement des systèmes de management de la qualité.

Afin de prendre en compte tous ces paramètres, l'objectif de ce travail est de comparer les BPF de l'OMS, les BPF européennes et les BPF tunisiennes pour déceler les différences et les similitudes et établir une sorte de schéma d'évolution vers la qualité totale.

La comparaison des BPF et des normes ISO 9001, 9004 permettra de démontrer l'éventuel intérêt de leur utilisation commune, à la fois comme référentiels reconnus et comme outils de gestion de la qualité dans le secteur pharmaceutique.

2. DEFINITIONS

2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

La notion de Bonnes Pratiques de Fabrication apparue au milieu des années 60 est venue codifier la fabrication et le conditionnement des produits dans l'industrie pharmaceutique. Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent le référentiel principal de l'industrie pharmaceutique.

L'objectif des BPF est d'assurer la qualité des médicaments, en termes de **Sécurité** et de **Santé Publique**. Elles se présentent comme un ensemble de recommandations énonçant les principes fondamentaux d'organisation et de travail. Elles permettent de faire l'inventaire des moyens nécessaires pour réaliser la fabrication de produits pharmaceutiques dans de bonnes conditions. Les BPF constituent une référence à laquelle peuvent se rapporter tous ceux qui, à tous les échelons sont responsables de la qualité des médicaments.

L'OMS (organisation mondiale de la santé) a été le point de départ d'un processus de rencontres, de textes et de guides. Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de la qualité, figurant dans le 22ème rapport technique (1) sont à l'origine de tous les guides BPF officiels parus ensuite dans le monde (7).

En janvier 1998, la communauté européenne s'est dotée d'un guide CEE des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (5), résultat des travaux d'experts du domaine pharmaceutique des différents Etats membres. Il permet de disposer dans toute la communauté européenne d'une base commune et reconnue. Une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication vient de paraître (6), elle se substitue à celle du bulletin officiel n° 98/5.

En Tunisie, les premiers textes législatifs et réglementaires sont parus avec la loi n°85-91 du 22 Novembre 1985 (8), réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine. Ils exigent une autorisation ministérielle. Cette loi a été par la suite modifiée par la loi n° 99-73 du 26 juillet 1999 (9).

Le décret n° 90-1400 (3) apparu le 3 septembre 1990 fixe les règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage et la publicité y afférente.

Les BPF OMS sont basées sur les BPF modernes des pays hautement industrialisés et naturellement en accord avec elles (13). Il serait donc irrationnel de faire une inspection spéciale selon les BPF de l'OMS alors qu'une inspection selon les BPF européennes, par exemple, vient d'être faite. Pour cette raison, dans les directives, il est mentionné "ces normes sont pleinement en accord avec celles qui prévalent dans les pays membres de la convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques ainsi que d'autres grands pas industrialisés."

2.2 Les normes ISO

Une norme est une spécification technique approuvée par un organisme reconnu à activité normative, pour application répétitive ou continue, dont l'observation n'est pas obligatoire (2).

L'organisation internationale de normalisation (ISO) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation de quelques 140 pays, à raison d'un organisme par pays. Les travaux de cette organisation non gouvernementale aboutissent à des accords internationaux qui sont publiés sous la forme de normes internationales.

Ces normes sont des normes techniques volontaires qui visent à améliorer l'efficacité de la production et de l'approvisionnement et à les rendre plus sûrs et propres.

Les normes ISO servent également à protéger les consommateurs et les utilisateurs en général des produits et des services, ainsi qu'à leur simplifier la vie.

2.3. La famille des normes ISO 9000 : 2000

Les normes ISO 9000 : 2000 sont une référence internationale en matière d'exigences de la qualité dans les échanges entre entreprises et elles constituent le fondement de plus de 350 000 systèmes certifiés de management de la qualité

La série des normes ISO 9000 : 2000 est constituée de quatre normes avec le titre "Systèmes de management de la qualité."

ISO 9000 : 2000 système de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire (10).

ISO 9001 : 2000 système de management de la qualité – Exigences (11).

ISO 9004 : 2000 système de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances (12).

ISO 10011 : 2000 système de management de la qualité - Lignes directrices relatives aux audits de systèmes de management de la qualité et environnemental.

Ces quatre normes fondamentales articulées selon la logique du principe PDCA (Plan, Do, Check, Act) constituent une "ligne de produits 2000" pour guider les entreprises dans leur projet qualité.

3. ANALYSE COMPARATIVE DES BPF DE L'OMS, BPF EUROPEENNES ET BPF TUNISIENNES

Les BPF de l'OMS, celle de l'Union Européenne et les BPF tunisiennes traitent quasiment des mêmes chapitres mais leur structure est différente.

Cette étude comparative vise à analyser le contenu de chaque référentiel pour mettre en évidence les différences et les points communs et déceler les manquements des BPF tunisiennes en vue de les améliorer.

Le plan adopté au niveau de cette comparaison est celui des BPF de l'OMS. Les lignes directrices et les directives complémentaires ne seront pas traitées dans ce travail. Le tableau 1 récapitule le plan de chaque référentiel avec les correspondances des différents chapitres et l'étude comparative consistera à commenter chaque chapitre.

Tableau 1: Présentation des BPF de l'OMS, BPF européennes et les BPF tunisiennes

BPF DE L'OMS	BPF TUNISIENNES	BPF EUROPEENNES
Première partie : Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels : 1. Assurance de la qualité 2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques 3. Contrôle de qualité 4. Hygiène et propreté 5. Validation 6. Réclamation 7. Rappel des produits 8. Fabrication et analyse en sous-traitance 9. Auto-inspection et audits de qualité 10. Personnel 11. Locaux 12. Matériel 13. Produits 14. Documentation	6. Contrôle : Assurance de la qualité - Pas d'équivalent - Pas d'équivalent - Pas d'équivalent 5. Fabrication 8. Entreposage : Réclamations et produits défectueux - Pas d'équivalent 6. Contrôle : Auto-inspection 1. Personnel 2. Locaux 3. Equipements 5. Fabrication 8. Documentation	Chapitre 1 : Gestion de la qualité - Assurance de la qualité - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments - Contrôle de la qualité - Pas d'équivalent Chapitre 5 : Production : Validation Chapitre 8 : Réclamation et rappels des médicaments Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance Chapitre 9 : Auto-inspection Chapitre 2 : Personnel Chapitre 3 : Locaux et matériel Chapitre 5 : Production Chapitre 4 : Documentation
Deuxième partie : Bonnes pratiques de Production et de contrôle de la qualité 15. Bonnes pratiques de production 16. Bonnes pratiques de contrôle de la qualité	5. Fabrication 6. Contrôle	Chapitre 5 : Production Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

Remarque : Les chiffres indiqués dans le tableau ci-dessus correspondent aux numéros de chapitres tels qu'ils sont représentés dans les textes officiels.

3.1. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels :

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes insistent sur la mise en place d'un système d'assurance de la qualité dans l'entreprise. Celles-ci détaillent le concept d'assurance de la qualité des bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité.

Les BPF tunisiennes ne présentent pas de chapitre "gestion de la qualité", elles abordent de façon sommaire l'assurance qualité au niveau du chapitre "contrôle de la qualité"

3.1.1. Hygiène et propreté

Les BPF de l'OMS présentent au niveau de ce paragraphe les exigences générales relatives à l'hygiène et à la propreté. Ces exigences n'existent pas au niveau des deux autres référentiels. Elles seront reprises au niveau des chapitres "personnel" pour les BPF européennes, OMS et hygiène pour les BPF tunisiennes.

3.1.2. Validation

Pour les trois textes, les procédés doivent être validés.

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes détaillent les opérations à valider alors que les BPF tunisiennes ne sont pas précises.

3.1.3. Réclamations et rappel des produits

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes décrivent les dispositions et les mesures à prendre en cas de réclamations ou de rappels de produits. Les BPF tunisiennes reprennent les principales exigences : la rapidité de l'intervention, l'enregistrement des données et l'information des autorités. Elles n'abordent pas le devenir des produits rappelés.

3.1.4. Fabrication et analyse en sous-traitance

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes définissent les conditions à respecter lors de la fabrication et de l'analyse en sous-traitance. Elles spécifient le rôle et les responsabilités de chaque partie (le donneur d'ordre et le sous-traitant). Ce chapitre n'est pas abordé au niveau des BPF tunisiennes.

3.1.5. Auto-inspection et audits qualité

Les trois référentiels insistent sur la régularité des auto-inspections et l'indépendance des experts responsables de l'auto-inspection.

D'après les BPF de l'OMS et les BPF européennes, un compte rendu ou des rapports d'auto-inspection doivent être rédigés. Ceci n'est pas mentionné au niveau des BPF tunisiennes.

La notion d'audit est plus développée au niveau des BPF de l'OMS. Celles-ci soulignent le rôle des audits fournisseurs.

3.1.6. Personnel

Les différentes BPF insistent sur la définition de l'ensemble du personnel. Cependant, les BPF de l'OMS et les BPF européennes sont plus précises puisqu'elles décrivent les fonctions des trois postes clés. Les BPF européennes définissent les tâches des personnes responsables concernant la libération des lots en fonction de leur provenance (Etat membre de l'union européenne, autres pays...)

Concernant la formation du personnel, les trois textes des BPF demandent une formation spécifique à la tâche et une formation générale sur les BPF. Les BPF tunisiennes manquent de détails et ne traitent pas la formation à l'hygiène et l'établissement de programmes de formation basés sur le concept d'assurance qualité.

Quant à l'hygiène, les BPF tunisiennes réservent un chapitre entier à l'hygiène. Elles précisent les exigences relatives à l'hygiène personnelle ainsi que les instructions relatives à l'hygiène générale que nous rencontrons plus loin au niveau du chapitre " Matériel " .

On retrouve les mêmes exigences au niveau des trois référentiels, mais l'hygiène générale n'est pas abordée au niveau des BPF de l'OMS et des BPF européennes.

Nous notons que les BPF tunisiennes sont bien détaillées au niveau de ce chapitre.

3.1.7. Locaux

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes détaillent les exigences auxquelles doivent répondre les locaux comportant les zones de production, de stockage et de contrôle qualité. Les contaminations sont les préoccupations de l'industrie pharmaceutique. Ces deux textes décrivent les recommandations pour les éviter.

Les BPF tunisiennes sont incomplètes, elles insistent sur la propriété des locaux et la nécessité de la maîtrise des contaminations uniquement au niveau de la zone de production.

3.1.8. Matériel

Seules les exigences relatives aux équipements ont été présentées pour les BPF tunisiennes. En réalité, celles-ci décrivent dans les détails les dispositions à prendre pour chaque type d'appareils au niveau d'une partie intitulée "interprétation" qui suit le principe.

Les BPF tunisiennes sont plus complètes que les deux autres BPF.

3.1.9. Produit

On retrouve au niveau des trois référentiels les mêmes produits : les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les vrac et les produits rejetés.

Les BPF de l'OMS développent en plus de ces produits, les exigences relatives aux réactifs et milieux de culture, aux étalons de référence et aux déchets.

Les BPF de l'OMS et les BPF européennes décrivent le devenir de chaque produit. Les BPF tunisiennes sont sommaires.

3.1.10. Documentation

Les trois référentiels insistent sur la disponibilité et la maîtrise de la documentation. Les BPF de l'OMS et les BPF européennes décrivent la rédaction et la gestion des documents. Elles détaillent le contenu de chaque document. Les BPF tunisiennes sont incomplètes, les documents nécessaires se résument au dossier de fabrication du lot et aux dossiers de conditionnement du lot.

3.2. Bonnes pratiques de production et de contrôle qualité

3.2.1. Bonnes pratiques de production

Les différents procédés de production sont mentionnés au niveau des BPF tunisiennes mais ils sont traités de façon globale. Les BPF de l'OMS et les BPF européennes sont plus détaillées. Les BPF tunisiennes ont signalé le problème de la contamination croisée au niveau des procédés de fabrication. Elles n'ont pas réservé de chapitre tel que l'ont fait les deux autres référentiels.

3.2.2. Bonnes pratiques de contrôle qualité

Au niveau de ce chapitre les BPF tunisiennes sont plus proches des BPF européennes. Les instructions relatives au contrôle qualité sont citées dans les trois référentiels, mais les BPF européennes sont plus détaillées. Les BPF de l'OMS insistent sur les études de stabilité alors que celles-ci ne sont pas mentionnées dans les deux autres référentiels.

3.3. Conclusion

La comparaison des BPF de l'OMS, BPF européennes et montre que ces trois référentiels traitent de tous les aspects garantissant la qualité du médicament.

Les BPF de l'OMS et celles européennes sont similaires et ne diffèrent quasiment que par le plan.

Les BPF tunisiennes sont régies de façon globale, elles ne sont pas aussi détaillées que les deux autres référentiels au niveau de certains chapitres ("assurance qualité", "personnel").

Cependant, les détails sont précisés par des arrêtés ministériels qui complètent les BPF tunisiennes et permettent aux industries pharmaceutiques, en pratique, de se conformer aux exigences des BPF européennes et celles de l'OMS.

4. COMPARAISON DES NORMES ISO 9001/9004 ET DES BPF

Au premier abord, les normes ISO9001/9004, référentiels à application volontaire et le guide des BPF référentiel réglementaire obligatoire, semblent assez différents.

Toutes les deux concernent le management de la qualité, mais leurs perspectives sont différentes. Les normes ISO traitent de l'assurance, de la maîtrise, du contrôle et du management de la qualité afin de limiter les non conformités dans un but économique. Les normes ISO ont une portée générale, elles englobent tous les aspects de la satisfaction des clients, tandis que les BPF s'attachent à la maîtrise du produit dans un souci de sécurité d'utilisation des médicaments (7).

Cependant il est possible de mettre en évidence les analogies et les différences de leur contenu en étudiant les cinq blocs principaux des normes ISO 9001/9004 et en juxtaposant à l'intérieur de ces blocs les rubriques et les chapitres correspondants des BPF.

Ces blocs sont : "Système de management de la qualité", "Responsabilité de la direction", "Management des ressources", "Réalisation du produit" et "Mesure, analyse et amélioration".

L'étude comparative entre la norme ISO 9001 et la norme ISO 9004 montre que cette dernière donne des conseils sur une gamme plus large d'objectifs du système de management de la qualité que ne le fait la norme ISO 9001.

La norme ISO 9004 propose des conseils et approfondit les thèmes abordés dans la norme ISO 9001. Environ 40% des recommandations de la norme ISO 9004 reproduisent les paragraphes de l'ISO 9001. En effet chaque paragraphe est précédé d'une introduction générale dont le but est de fournir des informations supplémentaires sur la norme ISO 9001.

Cependant ces recommandations ne développent pas toujours des concepts clés de la norme ISO 9001 (5).

La comparaison entre les BPF et le couple des normes ISO 9001/9004 démontre que leurs intérêts communs sont le management de la qualité des produits, mais que leur langage est légèrement différent et que leurs perspectives ne sont pas exactement les mêmes.

Pour chaque paragraphe étudié au long de cette comparaison, les BPF et les normes ISO 9001, 9004 ne sont jamais contradictoires et se chevauchent sur plusieurs points.

L'approche générale qui caractérise les normes ISO confère à leurs exigences et recommandations un caractère moins détaillé vis à vis des médicaments que celle des BPF. Il est normal de ne pas trouver une parfaite superposition du contenu de ces référentiels, même pour les thèmes communs.

Cette comparaison met en évidence les points forts du couple de normes ISO 9001/9004 et des BPF (tableau II).

Tableau II : Points forts de chaque référentiel

Points forts du couple de normes ISO 9001/9004	Points forts des BPF
- Planification de la qualité - Revue de la direction - Représentation de la direction - Communication interne - Manuel de qualité - Maîtrise de la conception et du développement - Propriété du client - Mesure de la satisfaction du client - Programme d'audit et suivi - Mesure et surveillance des processus - Analyse des données : données statistiques - Amélioration continue - Actions préventives	- Attribution des postes clés - Hygiène du personnel - Contaminations croisées - Fabrication des médicaments stériles - Dossier de fabrication de lot - Dossier de conditionnement de lot - Validation des procédés - Service de contrôle de la qualité - Modalités de contrôle

5. CONCLUSION

Pour une entreprise pharmaceutique, l'introduction des BPF et des normes ISO est à l'origine de la prise de conscience du management de la qualité dans le domaine du médicament.

Les BPF, quelle que soit leur origine (OMS, européennes, tunisiennes), représentent un cadre réglementaire et

obligatoire pour garantir une assurance de la qualité et une sécurité des médicaments fabriqués et commercialisés. On peut dire que sur le plan réglementaire, le médicament a connu la mondialisation avant l'ouverture douanière.

L'approche générale qui caractérise les normes ISO ne permet pas de les prendre en compte directement dans l'industrie pharmaceutique.

Cependant, cette dernière a tout intérêt à répondre aux exigences des normes ISO relatives au système de management de la qualité en respectant le guide des BPF. Cette assimilation aux normes ISO et BPF permettrait :

- En interne, de développer une amélioration continue du système de management de la qualité.

- En externe, de répondre aux besoins et attentes des clients.

La publication des BPF tunisiennes marque l'introduction du management de la qualité dans un système spécifique. Elles ont prévu une certaine souplesse, mais devront être précisées au fur et à mesure de la montée en charge des entreprises dans le domaine de la qualité.

REFERENCES

1. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques OMS. Série de rapports techniques N° 823. Genève. 1992.
2. Chemtob C.
Harmonisation technique et reconnaissance mutuelle en Europe. STP Pharma pratiques, 1993, 3, 149 -155.
3. Décret N° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente. Ministère de la santé publique tunisien.
4. Lamprecht J.
ISO 9001 : Commentaires et conseils pratiques. AFNOR. 2000, 5 (4), 260-279.
5. Les Bonnes Pratiques de fabrication BPF. Direction Générale de la santé, Agence du médicament, bulletin officiel n° 98/5 bis. 1998.
6. Les Bonnes Pratiques de fabrication BPF. Direction Générale de la santé, Agence du médicament. bulletin officiel n° 2007/1 bis. 2007.

7. Le Hir A.

Norme ISO 9000 et BPF. STP Pharma Pratiques, 1993, 3, 388-385.

8. Loi N° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine. Ministère de la santé publique tunisien.

9. Loi N° 99-73 du 26 juillet 1999 portant modification de la loi N° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine. Ministère de la santé publique tunisien.

10. Norme NF EN ISO 9000 (2000) Système de management de la qualité- Principes essentiels et vocabulaire. AFNOR. 2000.

11. Norme NF EN ISO 9001 Système de management de la qualité- Exigences. AFNOR. 2000.

12. Norme NF EN ISO 9004 Système de management de la qualité- Lignes directrices pour l'amélioration des performances. AFNOR. 2000.

13. Wherli A.

Le système OMS de certification STP Pharma Pratiques 1993, 3, 399-404.

INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

NOUVEAU CONSEIL RÉGIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DE TUNIS

L'assemblée Générale électorale du 13/04/2008 a procédé à l'élection du nouveau Conseil Régional de Tunis qui a été ainsi constitué :

Président	: Brahim GHABAROU
Vice Président	: Moufida BOUZOUITA ép. GHANEM
Secrétaire Général	: Abdelhamid CHELFOUH
Trésorier	: Maha BOUSNINA
Assesseurs	: Abdelmagid OUERGHI Hichem DHAOUI Mongi MADIOUNI

Nos félicitations.

ALLERGIES AUX COMPOSANTS PARFUMANTS DES PRODUITS COSMETIQUES

J KHRouF*, R FRIKHA, A BEN JEMAA, N AYED.

*35, rue Mosbah Jarbou. El manar 3 - 2092

INSAT- UR de chimie industrielle 1201.

Centre urbain nord de Tunis - B.P.676 Cedex Tunis – 1080

المنتجات التجميلية مستعملة كثيرا في أيامنا هذه. لكن، مشاكل كثيرة يمكن أن تنجر عنها. من بين العيوب المتقابلة، الحساسية من عناصرهم الشامة متكررة ومكتشفة في هذه السنوات بسبب الإهتمام الزائد الذي يدفع لهم. تشخيص هذه الحساسية يستند على الإستجواب الدقيق وإختبارات الإبيكتانيوس، عامة تلك لبطارية المقياس الأوروبي. تتضمن هذه البطارية 23 مكونا مستعملا بالجرعة المنخفضة لتحديد وجود حساسية تجاه واحد منهم. من بين هذه المكونات، الفركرانس ميكس ويوم البيرو يستعملا لإستكشاف عدد كبير من الحساسيات لبعض العطور. هدف هذا العمل هو تقدير إنتشار الحساسية، خصوصا التي تسببها العطور ورسم صورة جانبية للناس ذات الحساسية إليها من بين مرضى قسم الأمراض الجلدية وطب الشغل لمستشفى الرابطة بتونس.

RESUME

Les produits cosmétiques sont de plus en plus utilisés de nos jours. Toutefois, de nombreux problèmes peuvent survenir suite à leur emploi. Parmi les inconvénients rencontrés, les allergies à leurs constituants parfumants sont de plus en plus fréquentes et révélées ces dernières années en raison de l'attention accrue qui leur est portée. Le diagnostic de ces allergies repose sur l'interrogatoire minutieux et les tests épicutanés, généralement ceux de la "batterie standard européenne". Cette dernière comprend 23 molécules allergisantes utilisées à faible dose en vue de déterminer si la personne est sensibilisée vis-à-vis de l'une d'entre elles. Parmi ces molécules, le fragrance mix et le baume de Pérou servent à dépister un grand nombre d'intolérances aux parfums. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des allergies, plus particulièrement celles causées par les fragrances et d'étudier le profil des personnes sensibilisées aux parfums testés dans les services de dermatologie et de médecine de travail de l'hôpital la Rabta de Tunis.

Mots-clés : allergie, parfum, cosmétique, fragrance mix.

Cosmetic products are very used nowadays. However, many problems can occur because of their employment. Among the disadvantages met, allergies to their scenting components are frequent and revealed these last years because of the increased attention which is paid to them. The diagnosis of these allergies rests on the meticulous interrogation and the epicutaneous tests, generally those of the "European standard battery". This battery includes 23 allergical molecules used with low dose in order to determine if the person is sensitized to one of them. Among these molecules, fragrance mix and balsam of Peru are used to detect a great number of intolerances to the perfumes. The objective of our study is to evaluate the prevalence of the allergies, particularly those caused by the fragrances and to study the profile of the people sensitized with the perfumes tested in the services of dermatology and medicine of work of the hospital La Rabta of Tunis.

INTRODUCTION

On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ ou d'en corriger les odeurs corporelles et/ ou de les protéger ou de les maintenir en état (19).

La classification des cosmétiques tient compte de deux facteurs : la composition et l'utilisation proposée du produit. La norme tunisienne NT 18-01 les classe en 3 groupes, à savoir les produits de soins capillaires, les produits d'hygiène corporelle et les produits de parfumerie ainsi que les produits de maquillage, de démaquillage et produits divers (12).

Dans les produits cosmétiques, les composants des parfums et des conservateurs représentent des allergènes fréquemment rencontrés (7, 8, 18). D'autres ingrédients peuvent être en cause. Il s'agit des anti-oxydants, des excipients, des colorants capillaires, des résines, des émulsionnants, des filtres solaires ainsi que des nouveaux allergènes : shellac, huile de soja, hydrolysat de blé, ricinoléate de zinc et henné (5).

REGLEMENTATION

En Europe, la réglementation sur les produits cosmétiques a été mise en place depuis plus de 20 ans par la directive 76/ 768/ CEE qui concerne l'innocuité des cosmétiques, l'exactitude de l'information, la responsabilité du fabricant ou de l'importateur ainsi que la libre circulation des produits grâce aux règles d'étiquetage qui doivent assurer la sécurité du consommateur. Cette réglementation n'a pas cessé d'évoluer et de se complexifier en se précisant au fil des amendements.

Depuis décembre 2000, les fabricants, les responsables de la mise sur le marché et les importateurs de produits cosmétiques ont l'obligation de mentionner sur l'étiquette de leurs produits la formule qualitative, en désignant les ingrédients par leur nom INCI (International Nomenclature Cosmetics Ingredients) à l'exception des substances parfumantes et aromatiques qui doivent être notées sous le terme générique "parfum" ou "aroma" (19, 1).

La nouvelle directive de l'union européenne 2003/ 15/ CE concernant les produits cosmétiques impose aux producteurs de lister les allergènes les plus communs s'ils sont présents au-dessus d'un certain niveau dans leurs produits (11, 1). En effet, une liste de 26 substances porteuses de parfums a été établie. Celles-ci devront obligatoirement être portées sur l'étiquetage commun à partir de 10 ppm pour les produits non rincés et de 100 ppm pour les produits rincés (19). Cette obligation est une mesure de santé publique qui ne vise pas à interdire ces substances mais à informer le consommateur de leur présence dans le produit afin de faciliter le diagnostic des allergies de contact et de permettre aux consommateurs qui se savent allergiques à certaines de ces substances parfumantes, d'en éviter l'utilisation (1).

En Tunisie, la norme NT 18-08 précise les mentions obligatoires sur l'emballage du produit cosmétique, à savoir sa dénomination, les coordonnées du fabricant, le poids ou le volume net du produit, la date limite d'utilisation pour les produits dont la durée de stabilité est inférieure à 3 ans, les conditions de conservation, le numéro du lot de fabrication et les précautions particulières d'emploi mais aucune attention n'est portée aux composants allergènes pouvant être incorporés dans ces produits (13).

DIAGNOSTIC DES ALLERGIES

Bien que les études toxicologiques portant sur l'évaluation de la réactivité cutanée aux matières premières et aux produits finis de l'industrie cosmétique soient obligatoires, les accidents allergiques ne sont pas bannis pour autant.

Les parfums sont souvent responsables de ces allergies. Parfois, ils ne sont pas allergisants par eux-mêmes mais par l'intermédiaire de leurs produits de dégradation ou de leurs contaminants (4).

Le diagnostic de l'allergie commence par un interrogatoire minutieux. Ensuite, la confirmation se fait par le moyen de tests cliniques épicutanés. Ces tests utilisent de faibles doses d'allergènes en vue de déterminer si la personne est sensibilisée vis-à-vis de l'un d'entre eux. Ils sont pratiqués lorsque la poussée d'eczéma n'est plus aiguë et sur un dos sain. Le médecin évalue par la suite les intensités des réactions aux différents allergènes utilisés (9, 14).

Il s'agit essentiellement de la "batterie standard européenne" qui comprend les molécules les plus souvent responsables d'allergies. Il s'agit de 23 molécules d'usage quotidien retrouvées aussi bien dans les produits cosmétiques que médicamenteux ou même professionnels (14).

Parmi ces molécules, le "fragrance mix" est un mélange de huit substances dont sept parfums chimiques et un produit naturel (la mousse de chêne) (11). Il est destiné à dépiéster un grand nombre d'intolérances aux parfums (4, 3).

D'autres mélanges de fragrances naturelles peuvent être utilisés tels que le baume de Pérou ou le colophony. Certains constituants (cinnamal, alcool cinnamique, eugénol...) sont communs au baume de Pérou et au fragrance-mix, d'où l'existence de réactions partiellement croisées (20)

Pour compléter la recherche de l'éventuel allergène, des tests à l'aide d'une "batterie orientée" sont possibles, elle comporte des molécules spécifiques à certaines professions (14).

Des tests épicutanés peuvent également être réalisés à l'aide du produit cosmétique suspect. Ceci peut même s'avérer indispensable pour détecter avec une plus grande fiabilité une allergie aux parfums.

En Tunisie, seule la "batterie standard européenne" est utilisée.

ENQUETE AUPRES DU SERVICE DE MEDECINE DE TRAVAIL DE L'HOPITAL LA RABTA

Les allergies représentent un problème de santé publique. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des allergies, plus particulièrement celles causées par les fragrances et d'étudier le profil des personnes sensibilisées aux parfums testés.

1/ Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant les patients ayant consulté entre janvier 2001 et décembre 2005 dans le service de médecine de travail et des maladies professionnelles de l'hôpital la Rabta et ayant bénéficié des tests épicutanés avec la batterie standard européenne.

Nous avons choisi de nous adresser à ce service parce que le recrutement des patients n'est pas axé

uniquement sur la pathologie due au travail. En effet, plusieurs malades sont dirigés vers ce service en vue d'effectuer les tests épicutanés et de diagnostiquer leurs allergies.

2/ Résultats

a- Caractéristiques des patients

Nos résultats montrent une majorité de patients âgés de 30 à 39 ans avec une prédominance masculine (65,1% d'hommes).

b- Manifestations cutanées

L'étude de la date de début des manifestations cutanées montre que pour la plupart des patients (40,2%), ces manifestations sont apparues depuis 1 à 5 ans, voire même depuis plus de 5 ans pour 27,2% d'entre eux. Seuls 17,8% des malades ont des manifestations cutanées depuis moins de 3 mois, 7,1% depuis 3 à 6 mois et 7,7% depuis 6 mois à 1 an.

La topographie de ces manifestations est variable d'un patient à l'autre. Toutefois, certains endroits sont privilégiés, tels que les mains (62,1%), les bras et les avant-bras (20,7%), les pieds (13,6%), les jambes et les cuisses (11,2%) ainsi que le visage et le cou (20,1%).

Plusieurs types de lésions ont été observées : prurit, vésicules, lésions eczématiformes, érythème, suintement, papules, kératose et lésions sèches. Les manifestations les plus souvent rencontrées sont l'érythème (67,5%) suivi du prurit (39,1%) et des vésicules (30,8%) (Figure 1).

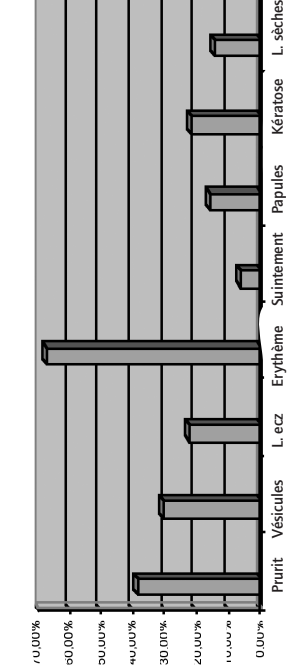


Figure 1 : Types de lésions observées

c- Résultats des tests épicutanés

Les résultats des tests épicutanés des 169 patients étudiés ont montré une prédominance de l'allergie au chrome (23,7%) suivie de près du nickel (21,9%) et du

cobalt (15,4%). Seuls 5,3% des patients se sont révélés positifs au test par le fragrance-mix. (Figure 2).

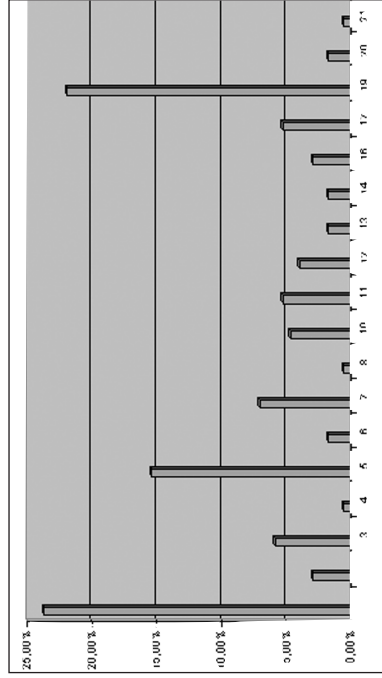


Figure 2 : Pourcentage des tests épicutanés positifs de la batterie standard européenne chez les patients étudiés

1-Dichromate de potassium, 2- Sulfate de néomycine, 3- thiuram-mix, 4- Phénylène diamine, 5- Chlorure de cobalt, 6- Benzocaïne, 7- Formaldéhyde, 8- Colophane, 9- Clioquinol, 10- Baume de Pérou, 11- N isopropyl- N-phényl paraphénylène diamine (IPPD), 12- Lanoline, 13- Mercaptomix, 14- Résine époxy, 15- Parabènes mix, 16- Résine butyl phénol formaldéhyde paratertiaire, 17- Fragrance mix, 18- Quaternum 15, 19- sulfate de nickel, 20- Chlorométhyl isothiazonilone aqueux, 21- Mercaptobenzothiazole (MBT).

d- Profil des personnes allergiques aux fragrances

Dans les tests épicutanés de la batterie standard européenne, les fragrances sont représentées par le fragrance mix et le Baume de Pérou. Les personnes allergiques aux fragrances entrant dans notre étude sont au nombre de 17.

Age et sexe

L'étude de l'âge de ces patients montre que l'âge moyen est de 42,58 ans. La tranche d'âge la plus concernée est celle qui a entre 30 et 39 ans (47,05%), elle est suivie par les patients de 50 à 59 ans. Aucun malade de moins de 30 ans n'était allergique aux fragrances.

La prévalence des allergies aux fragrances est à peu près la même chez les hommes et les femmes. En effet, sur 17 patients allergiques aux parfums, nous avons trouvé que 8 sont des hommes et 9 sont des femmes.

Antécédents d'allergie

L'étude des antécédents médicaux d'allergie chez les patients allergiques aux fragrances a montré que

les antécédents d'allergies cutanées sont les plus répandus (29,41%), viennent ensuite les antécédents respiratoires (17,64%). Les antécédents familiaux ne sont pas rares non plus (17,64%).

Topographie des lésions

Les lésions cutanées dues à l'allergie aux fragrances sont essentiellement situées au niveau des mains (64,7%). Les pieds sont également concernés (35,52%) ainsi que les bras et les avant-bras (23,52%) (Figure 3).

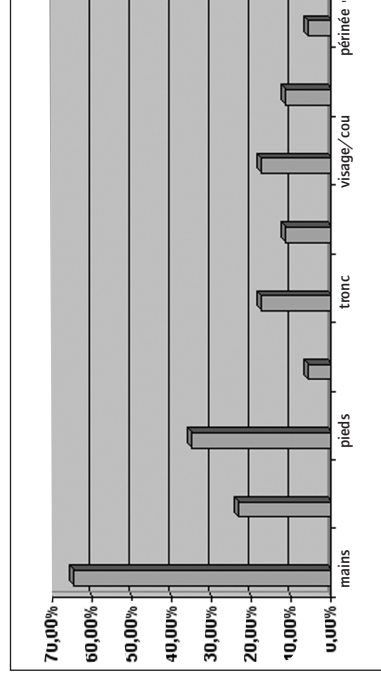


Figure 3 : Topographie des lésions dues à l'allergie aux fragrances

Secteur d'activité

L'étude de la répartition des patients par catégories professionnelles fait apparaître la prédominance des secteurs d'activités suivants : les activités de soins (infirmiers), les personnes sans profession, le secteur du transport (chauffeur ou contrôleur) et celui de l'enseignement. D'autres secteurs d'activités sont également retrouvés, à savoir le secteur administratif, les activités de ménage, la fabrication de produits cosmétiques, la métallurgie, le secteur touristique, la couture et le bobinage électrique.

Exposition professionnelle aux produits chimiques

Sur les 17 patients allergiques aux fragrances, seuls 2 sont exposés à des produits chimiques dans leur milieu professionnel. La première est une infirmière allergique au Baume de Pérou qui manipule des antiseptiques dans le cadre de son travail. Le deuxième patient est un ouvrier qui travaille dans une société de fabrication de produits cosmétiques, il manipule donc dans son milieu professionnel tous les constituants des produits cosmétiques, dont les parfums.

3/ Discussion

Les affections dermatologiques constituent une source importante de morbidité. Parmi elles, les allergies occupent une place prépondérante tant par leur fréquence que par la diversité des agents étiologiques. A Tunis, une étude multicentrique menée dans le but d'évaluer la pathologie cutanée en consultation de dermatologie a trouvé que 13,6% des patients présentent une dermatose allergique (16).

Nos résultats montrent que la population allergique est essentiellement masculine. Ceci est probablement dû au mode de recrutement au sein de ce service qui favoriserait les hommes.

Les manifestations cutanées observées sont le plus souvent apparues depuis plus d'un an. Ce retard de consultation peut être en relation avec la persistance des lésions qui s'étendent et s'aggravent parfois, amenant le patient à consulter.

Ces dernières années, le nombre d'allergies aux constituants parfumants a pris une grande importance. Une étude réalisée au Danemark sur des volontaires sains a trouvé que 1% de la population réagissait positivement au fragrance mix et 1% au baume de Pérou (15).

D'après les résultats de notre étude, les hommes sont autant sensibilisés aux fragrances que les femmes. Ces résultats ont également été retrouvés dans la plupart des pays (15).

L'étude des antécédents personnels et familiaux des patients permet d'avoir une idée sur l'éventuel terrain atopique qui pourrait les prédisposer aux allergies. Sur les 17 patients allergiques aux parfums, 8 ont des antécédents d'allergie, soit 47,05%. Ceci est en faveur d'une prédisposition liée à un terrain atopique.

Nos résultats montrent que ce sont les mains qui sont les plus concernées par ces lésions, suivies par les pieds, les bras et les avant-bras. C'est en effet la partie sur laquelle est appliqué le produit contenant l'agent parfumant allergène qui développera l'allergie. D'où l'importance de l'anamnèse dans le diagnostic qui permettra de savoir si le produit incriminé a bien été appliqué à l'endroit où sont observées les lésions.

L'étude des secteurs d'activités des patients permet de savoir s'il y a une relation entre l'allergie développée

et l'activité professionnelle. Uter et al. affirment que certaines professions exposent à un risque élevé de sensibilisation à un certain nombre d'allergènes. Il s'agit des infirmiers, des coiffeurs, des cosmétologistes, des caissiers, des boulangers, des femmes de ménage, des travailleurs forestiers et des ouvriers agricoles (17). Ceci est partiellement vérifié dans notre étude puisque nous avons trouvé que 17,64% des patients allergiques aux parfums sont des infirmiers. Toutefois, la sensibilisation aux composants parfumants peut ne pas se faire en milieu professionnel mais plutôt suite à l'application de produits parfumés. Dans ce cas, il n'y aurait pas de relation entre le secteur d'activité et l'allergie développée.

ENQUETE AUPRES DU SERVICE DE DERMATOLOGIE DE L'HOPITAL LA RABTA

Plusieurs personnes sont exposées tous les jours aux composants des parfums provenant de diverses sources notamment des produits cosmétiques. L'objectif de notre étude est d'évaluer le profil des personnes allergiques aux fragrances dans le service de dermatologie de l'hôpital la Rabta de Tunis.

1/ Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant les patients ayant consulté entre octobre 1995 et janvier 2005 dans le service de dermatologie de l'hôpital la Rabta pour des lésions éczématiformes et dont les tests épicutanés étaient positifs au fragrance mix et/ou au baume de Pérou.

2/ Résultats

a- Caractéristiques des patients

Les patients sont âgés majoritairement de plus de 50 ans (37,5%). Leur moyenne d'âge est de 42 ans. Par ailleurs, il y a une répartition équitable entre les deux sexes. Concernant la profession de ces patients, la majorité d'entre eux travaille dans le secteur administratif (25%) et dans celui de la santé (16,67%). D'autres secteurs d'activités ont également été retrouvés, à savoir le secteur de transport, les activités de ménage, la coiffure, la métallurgie, le tourisme et la couture.

b- Topographie des manifestations cutanées

Nous constatons la prédominance des lésions au niveau des membres (66,7%), surtout les mains. Par ailleurs, une forte proportion de patients (20,8%) se plaignent de lésions sur tout le corps. Le visage (12,5%) et le cou (8,3%) sont également des endroits privilégiés (Figure 4).

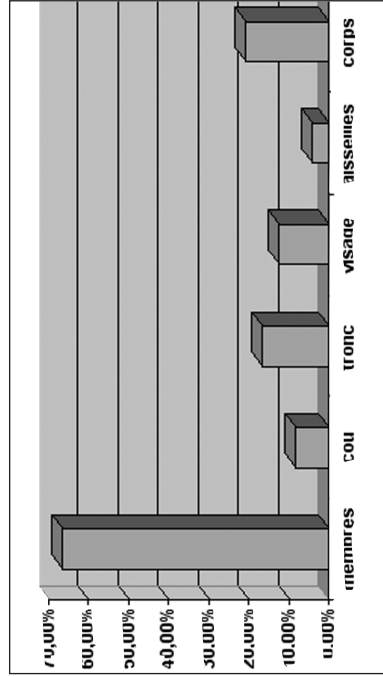


Figure 4 : Topographie des manifestations cutanées

c- Résultats des tests épicutanés

En plus de la positivité du test au fragrance mix et/ou au baume de Pérou, nous constatons que plusieurs patients sont sensibilisés à d'autres allergènes, à savoir le nickel (20%), le cobalt (20%), la colophane et le N isopropyl- N- phényl paraphénylène diamine (figure 5).

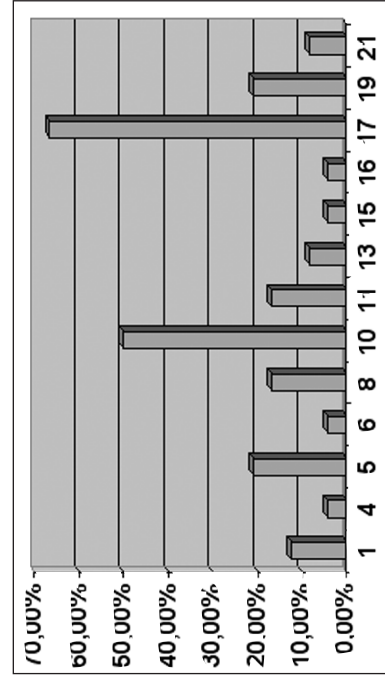


Figure 5 : Pourcentage des tests épicutanés positifs de la batterie standard européenne chez les patients étudiés

1-Dichromate de potassium, 4- Phénylène diamine, 5- Chlorure de cobalt, 6- Benzocaïne, 8- Colophane, 10- Baume de Pérou, 11- N isopropyl- N- phényl paraphénylène diamine (IPPD), 13- Mercaptomix, 15- Parabènes mix, 16- Résine butyl phénol formaldéhyde paratertiaire, 17- Fragrance mix, 19- sulfate de nickel, 21- Mercaptobenzothiazole (MBT).

d- Conduite adoptée et évolution

Nous constatons que la conduite adoptée se base essentiellement sur la prescription médicamenteuse. En effet, 41,7% des patients se sont vus prescrire des antihistaminiques et des corticoïdes. Par contre, 33,3% des malades n'ont reçu aucun traitement. Le recours aux antiseptiques (20,8%) et aux antibiotiques (12,5%) s'est fait à un moindre degré (Tableau I).

Tableau I : Conduite adoptée

Conduite adoptée	Pourcentage
Antihistaminiques	41,7%
Corticoïdes	41,7%
Abstention	33,3%
Antiseptiques	20,8%
Antibiotiques	12,5%

Par ailleurs, 70,8% des patients ont vu leurs problèmes s'améliorer, 20,8% d'entre eux ont récidivé 8,3% ont vu leur état s'aggraver.

3/ Discussion

Le diagnostic de l'eczéma de contact allergique repose sur l'anamnèse minutieusement recueillie s'intéressant aux antécédents des patients, à leurs habitudes de vie, aux circonstances d'apparition de la dermatite et à son évolution.

Les tests épicutanés sont utilisés pour préciser un diagnostic et identifier les allergènes responsables. Une étude réalisée par Lachapelle entre janvier 1991 et mai 1992 à la consultation de dermatologie professionnelle de l'université de Louvain a montré la prédominance de l'eczéma de contact allergique (27,4%) (10).

On a noté une forte recrudescence des allergies aux parfums ces dernières années. Ceci est probablement dû au fait que les parfums deviennent ubiquitaires dans les sociétés modernes et que même les enfants sont exposés dès leur jeune âge à des produits parfumés (15).

Les tests épicutanés coûtent cher. A l'heure actuelle, seuls quelques patients en bénéficient. En effet, la plupart des dermatologues sélectionnent leurs patients qui seront soumis à ces tests en fonction de leurs antécédents cliniques et de la manifestation cutanée (2).

La plupart des patients sont âgés de 50 ans et plus (37,5%). Ceci pourrait être en relation avec l'augmentation de la prévalence des allergies avec l'âge. Ces résultats ont déjà été trouvés par Mangelsdorf et al (17).

Nous avons trouvé que les hommes et les femmes sont autant concernés par les allergies aux parfums. En effet, sur 24 patients allergiques aux fragrances, 12 étaient des femmes et 12 des hommes. Scheiman a affirmé qu'il n'y a aucune prédisposition selon le genre pour l'allergie aux parfums, les différences étant uniquement en relation avec les usages et les expositions différentes aux produits parfumés (17).

L'étude des différentes professions des patients allergiques aux fragrances a montré que les personnes les plus concernées sont celles qui travaillent dans le secteur administratif, suivies de celles de la santé. Toutefois, les patients sans profession sont également assez nombreux. En effet, certains secteurs d'activités sont connus pour être plus à risque que les autres pour développer des allergies aux parfums à cause de l'exposition fréquente aux allergènes. Il s'agit des coiffeurs (qui manipulent les teintures, les shampooings et divers produits parfumés), des professionnels de la santé (qui sont amenés à manipuler des solutions irritantes, à se désinfecter souvent les mains et à appliquer des produits de soins parfois parfumés) et des masseurs (qui utilisent des huiles aromatisées) (17). Toutefois, nos résultats ne concordent pas parfaitement avec ceux de la littérature. En effet, le secteur administratif n'est pas connu pour être particulièrement exposant au risque d'allergie aux parfums. Les patients ont donc probablement été en contact avec l'allergène en dehors de leur milieu professionnel.

Selon Goossens, le visage, le cou et les mains sont les principaux sièges d'une éventuelle allergie aux

fragrances. Cependant, toute partie du corps qui entre en contact avec un produit contenant des composants parfumés, peut développer une allergie (17). D'après notre étude, toutes les parties du corps sont concernées, avec une nette prédominance des membres (66,7%) surtout les mains et avec un moindre degré pour le visage (12,5%) et le cou (8,3%).

Selon Goffin et al., les patients allergiques aux fragrances présentent souvent des tests positifs pour d'autres substances (4).

La positivité des tests épicutanés aux fragrances mix et au baume de Pérou nous interpelle sur le niveau de pertinence de tels résultats. Cette positivité pourrait-elle se justifier par l'exposition professionnelle et/ou extraprofessionnelle, par la topographie, le suivi et par l'histoire clinique ?

Seuls 6 patients proviennent du milieu de travail exposant aux fragrances et/ou aux baumes de Pérou. En effet, outre la coiffure qui est connue par l'usage fréquent des parfums et des cosmétiques, d'autres activités professionnelles exposent à des produits généralement parfumés : écrans topiques en milieu de soin, les détergents pour les agents de ménage, les huiles de refroidissement des moteurs pour les ouvriers du transport.

Bien entendu, notre intérêt doit s'étendre aux circonstances extra professionnelles, où l'usage à titre personnel de produits parfumés ne peut être repris par une énumération cosmétique, produits de ménage... Ce caractère ubiquitaire de tels allergènes rend de facto pertinent et acceptable tout résultat du test épicutané.

Nous constatons que bien que le résultat établi par le test épicutané permette de cerner l'allergène suspect, la prescription médicamenteuse demeure en premier ordre. La notion d'éviction de l'allergène suspect est absente. Ceci peut expliquer les nombreuses récurrences et aggravations de l'état des patients. On se demande alors si l'éviction constitue la meilleure alternative pour minimiser les allergies.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Directive européenne n° 2003/15/EEC du 27 février 2003
- 2) Fleming CJ, Burden AD, Forsyth A.
Accuracy of questions related to allergic contact dermatitis.
Am J Contact Dermat., 2000 Dec, 11(4), 218-21.
- 3) Frosch PJ, Johansen JD, Menne T, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Gimenez Arnau E, Pirker C, Goossens A, White IR.
Lyréal is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances.
Br J Dermatol., 1999 Dec, 141(6), 1076-83.
- 4) Goffin V, Nikkels A F, Cornil F, Deleixhe-Mauhin F, Piérard-Franchimont C, Piérard G E.
L'allergie aux arômes et aux parfums : anathème sur un attrait épicurien ?
Rev med liège, 2002, 57 (9), 605-9
- 5) Goossens A, Lepoittevin JP.
Allergie de contact aux cosmétiques et aux composants de parfums : aspects cliniques, chimiques et diagnostiques nouveaux.
Rev Fr Allerg Immunol clinique, 2003, 43, 294-300
- 6) Goossens A.
Fragrance allergy: clinical and diagnostic aspects.
Dermatology, 2002, 205(1), 88.
- 7) Jansson T, Lodén M.
Strategy to decrease the risk of adverse effects of fragrance ingredients in cosmetic products.
Am Jour of Contact Dermatitis, 2001, 12 (3), 166-169
- 8) Johansen JD, Rastogi SC, Menne T.
Contact allergy to popular perfumes; assessed by patch test, use test and chemical analysis.
Br J Dermatol, 1996 Sep, 135(3), 419-22.
- 9) Krob H A, Fleischer A B, D'Agostino R, Haverstock C L, Feldman S.
Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens : a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E test data.

- J Am Acad Dermatol., 2004 Sept, 51 (3), 349-53
- 10) Lachapelle JM.
Guide introductif à la batterie standard des tests épicutanés, selon l'ICDRG (1984- 1987). Editions Brocades- Belga sa., 1985
- 11) Matura M, Goossens A, Bordalo O, Garcia Bravo B, Magnusson K, Wrangsjö K, Kalberg A T. Oxidized citrus oil (R-Limomene): a frequent sensitizer in Europe. J am acad dermatol. 2002, 47 (5), 709-14
- 12) Norme tunisienne N.T 18-01
- 13) Norme tunisienne NT 18-08
- 14) Pons-Guiraud A.
Les cosmétiques et la peau. Editions du Rocher
- 15) Scheinman PL
Prevalence of fragrance allergy.
Dermatology, 2002, 205(1), 98-102.
- 16) Souissi A.
Thèse. Faculté de médecine de tunis. Profil de la pathologie cutanée vue en consultation de dermatologie à Tunis : Etude multicentrique à propos de 28244 cas.
- 17) Uter W, Schnuch A, Geier J, Pfahlberg A, Gefeller O; IVDK study group.
Association between occupation and contact allergy to the fragrance mix: a multifactorial analysis of national surveillance data.
Occup Environ Med., 2001 Jun, 58(6), 392-8.
- 18) Vie K, Pons-Guiraud A, Dupuy P, Maibach H.
Tolerance profile of a sterile moisturizer and moisturizing cleanser in irritated and sensitive skin.
Am J Contact Dermat. 2000 Sep, 11(3), 161-4.
- 19) Vigan M.
Réglementation européenne des cosmétiques.
Dermatol Cosmétol., 2004, 1, 154-163
- 20) Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R.
The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy.
Br J Dermatol., 2001 Aug, 145(2), 268-73.

LISTE DES ANNONCEURS

ACTAVIS
AVENTIS
BOIRON
CHATEAU ROUGE
GSK

Labo Cosrophar Suisse
PORRELO
SAIPH
SIPHAT

PARTICULARITÉS PHARMACOLOGIQUES DU TRAMADOL

Z. TRIKI (1), E. ZRIBI(2) , A. KAROUJI(1)

(1) : Service d'anesthésie réanimation, CHU Habib BOURGUIBA Sfax

(2) : Faculté de Pharmacie de Monastir

RÉSUMÉ

Une meilleure connaissance du profil pharmacocinétique du tramadol a largement contribué à son utilisation de plus en plus fréquente en pratique clinique. Le tramadol est composé de deux énantiomères qui ont le même profil pharmacocinétique, et il en est de même de leur principal métabolite actif, le O-déméthyl tramadol (M1). Ce dernier métabolite dépend du cytochrome P450 et notamment de l'enzyme CYP2D6. Cependant, le polymorphisme génétique qui atteint le cytochrome P450 expliquerait la variabilité interindividuelle observée au niveau du profil pharmacocinétique du tramadol ainsi que la variabilité de ses effets pharmacodynamiques.

Mots clés

Pharmacocinétique - Tramadol - Métabolisme - Cytochrome P450

1. INTRODUCTION

Le tramadol (T) est un antalgique de puissance modérée, introduit en pratique clinique il y a environ 30 ans en Allemagne et dans les pays de l'ancien bloc de l'Est. C'est un analgésique classé en palier 2 qui a une structure proche de celle de la codéine et de la morphine. Le tramadol est un mélange racémique de deux énantiomères dont les effets pharmacologiques sont synergiques [1]. La forme dextrogyre présente une affinité plus élevée avec les récepteurs opioïdes de type μ et inhibe principalement la recapture de la sérotonine, tandis que la forme lévogyre inhibe essentiellement la recapture de la noradrénaline [2] ce qui renforcerait les effets inhibiteurs sur la transmission nociceptive au niveau de la moelle épinière. Le tramadol est métabolisé au niveau hépatique. Un de ses métabolites, le O-déméthyl-tramadol (M1), est pharmacologiquement actif et présente une affinité pour les récepteurs opioïdes de type μ deux cents fois plus importante que la molécule mère [2]. La production de M1 est sous le contrôle de l'iso enzyme polymorphique CYP2D6. Le polymorphisme génétique affectant le cytochrome P450 et plus précisément l'enzyme CYP2D6 qui serait

absente chez 5 à 10 % des individus de race caucasienne expliquerait donc la variabilité interindividuelle observée au niveau pharmacocinétique. Une étude récente a montré que, chez ces patients qui métabolisent faiblement le tramadol en dérivé M1, la consommation post-opératoire de tramadol était accrue et le recours à une analgésie complémentaire était plus fréquent [3]. Ainsi, le métabolite M1 semble jouer un rôle majeur dans l'action analgésique du tramadol.

Le tramadol est disponible sous différentes formulations, en gouttes, comprimés, formulation à libération prolongée, suppositoires pour la voie rectale et en solution pour injection intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée. Le tramadol se caractérise par une très large variabilité au niveau des propriétés pharmacocinétiques du fait d'une part du polymorphisme du cytochrome P450 qui intervient comme catalyseur au niveau du métabolite M1 et d'autre part, par un volume de distribution très variable chez l'enfant en fonction de l'âge. Ceci expliquerait une certaine variabilité interindividuelle observée au niveau du profil pharmacocinétique ainsi que celle des effets pharmacodynamiques.

2. PHARMACOCINÉTIQUE DU TRAMADOL ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE

Après administration orale d'une dose unique de tramadol, la biodisponibilité est de l'ordre de 70 % et approche les 100 % après des prises multiples, probablement par saturation du métabolisme de premier passage hépatique. Le tramadol est rapidement absorbé, il est décelable 15 à 45 minutes après l'ingestion et son pic plasmatique maximal est atteint au bout de 2 heures [4, 5]. Le tramadol en gouttes est aussi d'absorption extrêmement rapide avec une biodisponibilité de plus de 95 %. La concentration sérique maximale mesurée se faisant dans les 30 minutes après son absorption [6]. Cette biodisponibilité élevée est également observée suite à l'administration de comprimés à libération prolongée qui libèrent la forme active sur une période de 12 heures avec un pic de concentration sérique atteint après 4,9 heures. Après absorption, le tramadol est rapidement distribué dans l'organisme avec un taux de fixation aux protéines d'environ 20 %. Il traverse la barrière hémato-placentaire et environ 0,1 % de la dose maternelle est excrétée dans le lait. Le tramadol est principalement métabolisé par O- et N-déméthylation et par des réactions de conjugaison formant ainsi des glucuronides et des sulfates. La réaction de O-déméthylation du tramadol qui conduit à la formation du métabolite M1 est catalysée par le cytochrome P450 (CYP) CYP2D6 alors que la N-déméthylation est catalysée par le CYP2B6 et le CYP3A4. Le tramadol ainsi que ses métabolites sont excrétés par la suite par le rein [7].

La pharmacocinétique du tramadol dépend aussi de l'âge. Chez le prématuré et le nouveau-né, la clairance du tramadol atteint vers la 44e semaine d'âge postconceptionnel 84 % de la valeur observée chez l'adulte et une certaine activité du CYP 2D6 existe dès la 25e semaine d'âge postconceptionnel [8]. Après absorption orale, la durée de demi-vie est de $3,6 \pm 1,1$ heures avec un volume de distribution de $4,1 \pm 1,2$ l/kg. En revanche, la durée de demi-vie de M1 était de $5,8 \pm 1,7$ heures, ce qui explique que la durée d'action du tramadol est souvent rapportée à six-sept heures. Chez le sujet sain âgé de plus de 75 ans, la biodisponibilité et la demi-vie d'élimination du tramadol sont augmentées. Enfin, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie d'élimination du tramadol est prolongée. Par conséquent, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises chez ces patients. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, il est conseillé de ne pas utiliser le tramadol car seulement 7 % sont éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse [9].

3. PHARMACOCINÉTIQUE DU TRAMADOL ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Chez l'adulte, après l'injection IV de 100 mg de tramadol, le pic plasmatique à 15 min et 2 heures est respectivement de 613 et 409 ng.mL⁻¹ [10]. L'augmentation des doses accroît bien entendu la biodisponibilité. Chez des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'injection de 2 mg/kg intraveineuse de tramadol fait apparaître une durée de demi-vie de $6,4 \pm 2,7$ heures, un volume de distribution de $3,1 \pm 1,1$ l/kg et une clairance plasmatique totale de $6,1 \pm 2,5$ ml/kg par minute [11]. Plus récemment, une très large étude pharmacocinétique chez un groupe de 100 enfants âgés de deux à huit ans a montré une très grande variabilité interindividuelle dans l'évaluation du volume de distribution ainsi que de la clairance plasmatique après administration intraveineuse de 1 mg/kg de tramadol [12]. Cette grande variabilité interindividuelle pourrait être rapportée au polymorphisme au niveau du CYP450 et donc au faible potentiel de métabolisation du tramadol. Par ailleurs, la clairance plasmatique qui détermine la durée de demi-vie du tramadol a été estimée à 0,77 l/h par kilo, une valeur très similaire à celle observée chez les nourrissons ($0,51$ l/h par kilo) et chez l'adulte ($0,34$ – $0,5$ l/h par kilo) [8, 11].

4. PHARMACOCINÉTIQUE DU TRAMADOL ADMINISTRÉ PAR LA VOIE RECTALE ET INTRAMUSCULAIRE

Chez l'adulte, la biodisponibilité du tramadol est également bonne par voie rectale ou IM [13]. Mais, chez l'enfant son absorption est plus importante, probablement du fait d'un pH plus alcalin au niveau de la muqueuse rectale avec une concentration sérique maximale atteinte après $2,4 \pm 1$ et $3,9 \pm 1,1$ heure pour le tramadol et M1 respectivement [14].

Le pic de concentration sanguine est bien entendu obtenu beaucoup plus rapidement après administration intramusculaire chez l'adulte, $0,75 \pm 0,38$ h [15], mais cette voie d'administration n'a pas été étudiée chez l'enfant chez qui une telle voie ne peut absolument pas être envisagée en pratique clinique.

5. MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE/ PHARMACODYNAMIQUE DES EFFETS ANALGÉSQUES

Du fait de la présence d'une grande variabilité interindividuelle, d'une grande variabilité dans les concentrations de tramadol entre le compartiment sanguin et

au niveau du site d'action, ainsi que de la présence d'interactions pharmacodynamiques entre les deux énantiomères de tramadol et de leurs métabolites actifs, il est extrêmement difficile de corréler les propriétés pharmacocinétiques aux propriétés pharmacodynamiques [7]. Les études chez l'adulte avaient démontré la présence d'un seuil thérapeutique pour le tramadol avec la nécessité d'une concentration sanguine minimale de 100 ng/ml [16]. De même, le seuil thérapeutique pour le métabolite M1 est établi à 15 ng/ml. La posologie des voies parentérales (I.V., I.M., S.C.) est identique à celle de la voie orale [2]. Pour la voie per os, il est conseillé de débiter le traitement avec une dose d'attaque de 100 mg, suivie de 50 ou 100 mg toutes les quatre à six heures, sans dépasser 400 mg/24 heures (300 mg/24 heures chez le sujet âgé). Pour la forme à libération prolongée, la posologie est de 100 à 200 mg deux fois par jour. Pour la voie intraveineuse, la dose d'attaque est de 100 mg poursuivie par des doses additionnelles de 50 mg toutes les 10 à 20 minutes jusqu'au soulagement effectif, sans dépasser une dose totale de 250 mg. Par la suite, des

doses de 50 à 100 mg toutes les six heures sont administrées. Ces seuils thérapeutiques ont été récemment corrélés chez l'enfant avec un effet analgésique efficace dans plus de 95 % des cas [12]. Ces seuils sont largement atteints avec une durée de plus de six heures après administration de 2 mg/kg de tramadol qu'il s'agisse de la voie orale, rectale ou intraveineuse.

6. CONCLUSION

La meilleure connaissance des propriétés pharmacocinétiques explique l'augmentation croissante de l'utilisation du tramadol dans la prise en charge de la douleur post opératoire et en particulier en pédiatrie. Les effets pharmacodynamiques sont grandement influencés par les propriétés pharmacocinétiques et plus particulièrement par le polymorphisme du cytochrome P450 et par les effets du métabolite M1. La prescription du tramadol en routine clinique doit se baser sur ces propriétés pharmacocinétiques et notamment sur l'obtention d'un seuil thérapeutique qui est corrélé avec une analgésie efficace.

7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-40.
- [2] Scott LJ, Perry C.M. - Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000 ; 60 : 139-176.
- [3] Stamer U.M., Lehnert K., Hothker F., Bayerer B., Wolf S., Hoeft A., Stuber F. - Impact of CYP2D6 genotype on post-operative tramadol analgesia. *Pain*, 2003 ; 105 : 231-238.
- [4] Lee C.R., McTavish D., Sorkin E.M. - Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 1993; 46: 313-340.
- [5] Raffa R.B. - A novel approach to the pharmacology of analgesics. *Am. J. Med.*, 1996; 101: 40S-46S.
- [6] Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years-a pilot study. *Anesth Prog* 2002; 49:109-12.
- [7] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:879-923.
- [8] Allegaert K, Anderson BJ, Verbesselt R, Debeer A, de Hoon J, Devlieger H, et al. Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P450 2D6 activity. *Br J Anaesth* 2005; 95:231-9.
- [9] Gaynes B.I., Barkin R.L. Analgesics in ophthalmic practice: a

review of the oral nonnarcotic agent tramadol. *Optom. Vis. Sci.*, 1999; 76: 455-461.

[10] Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:643-652

[11] Murthy BV, Pandya KS, Booker PD, et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000; 84:346-9.

[12] Garrido MJ, Habre W, Rombout F, Troconiz IF. Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharmacol Res* 2006; 23:2014-23.

[13] Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethylation, on serotonin (5-HT) e flux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Brit J Anaesth* 1997; 79:352-356.

[14] Zwaveling J, Bubbers S, Van Meurs AH, Schoemaker RC, Van Heel IR, Vermeij P, et al. Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth* 2004; 93:224-7.

[15] Lintz W, Beier H, Gerloff J. Bioavailability of tramadol after i.m. injection in comparison to i.v. infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 175-83.

[16] Lehmann KA, Kratzberg U, Schroeder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol : analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin J Pain* 1990; 6:212-20.

UN SIÈCLE DE PHARMACIENS DU CAP BON ET DU CENTRE TUNISIEN*

1888 - 1988

(NABEUL – ZAGHOUAN - KAIROUAN – SILIANA – KASSERINE – SIDI BOUZID)

Rached BESBES, Pharmacien Spécialiste _ Hôpital REDEYEF

RÉSUMÉ :

On entend par le Cap Bon : les gouvernorats de Nabeul et Zaghouan, par le Centre Tunisien : les gouvernorats de Kairouan, Kasserine, Sidi Bouzid et Siliana. Comme toute la Régence de Tunis, cette région a connu le médicament et la pharmacie au sens moderne du mot depuis 1850, avec les Mahallahs du bey de ramassage des impôts ou de recrutement des soldats. En effet à partir de cette date Ahmed Pacha Bey (1^{er} monarque de la Régence de Tunis de 1837 à 1855) avait institué l'affectation d'un médecin à la Mahallah. Celui-ci préparait lui-même les médicaments (pilules, pommades, etc....) pour ses malades ou il les faisait faire par un jeune sous sa responsabilité.

Au Cap Bon, Nabeul a connu un pharmacien toléré depuis 1900, son premier Pharmacien diplômé en 1927, Gromballa en 1935 tandis que pour Zaghouan ce fut le tunisien Nouredine EL HAJRI en 1939.

Kairouan et Makthar ont connu des pharmaciens tolérés depuis 1900.

Kairouan : avait depuis 1914, deux pharmaciens diplômés : Giacomo ADRAGNA de la Faculté de Palerme et Rolland de la Faculté de Montpellier. Parmi les premiers pharmaciens tunisiens établis à Kairouan on cite Salaheddine KECHRID en 1953. Il a réalisé et publié une traduction du Coran. Les 3 autres villes n'ont connu l'établissement de leur première pharmacie que bien après l'indépendance, au début des années 70 : pour **Kasserine**, Béchir GAËLOUL qui a monté par la suite la société Adhels de pansements adhésifs et de fils de suture à Sousse, pour **Sidi Bouzid** Mohamed EL KOTTI et enfin pour **Siliana**, Bahri CHERIF qui a poursuivi ses études pour devenir biologiste, et qui est actif dans le domaine associatif de cette discipline.

INTRODUCTION :

La Pharmacie au sens moderne du mot n'a été introduite en Tunisie qu'au XIX^{ème} siècle qui fut marqué par l'ouverture du pays par les beys de Tunis sur le monde moderne, c'est à dire l'Europe.

Le bey Mustafa (1835-1837) a institué depuis le

19/11/1835 "le Conseil Sanitaire" (مجلس التحفظ العمومي) qui réglementait "la quarantaine" pour contrôler la transmission des épidémies.

Ahmed Pacha Bey 1^{er} (1837-1855) a tenté des réformes de modernisation du pays (1).

Il avait aussi réorganisé la santé publique en introduisant un exercice médical de type occidental d'où

* Communication présentée aux XIV^{èmes} Journées Médicales IBN EL JAZZAR le 2-3 novembre 2007 à Kairouan

l'accroissement du nombre du personnel médical italien, maltais, français et autres. Ce bey avait institué l'affectation d'un médecin à la Mahallah. Dans le temps le médecin préparait lui-même les médicaments (pilules-pommade - etc.) pour ses patients et parfois, il les faisait faire par un jeune apprenti sous sa surveillance. (5)

La majorité des premiers médecins et pharmaciens exerçant en Tunisie étaient des juifs livournais (يهود الليرنة) * (5)

Abramo Lumbroso, juif tunisien d'origine livournaise, d'une famille d'oculistes sur plusieurs générations, était recruté 1^{er} chirurgien, du bey du camp (ولسي العهد) en 1840 ; il occupera par la suite le poste de **médecin personnel de Ahmed Pacha Bey 1er** à partir de 1851 et il le restera pour trois beys successifs jusqu'en 1882 (Ahmed Bey 1er, M'hamed Bey et Sadok Bey). (5,19)

NABEUL (NÉAPOLIS)

Au temps du protectorat, c'était un Caïdat faisant partie du contrôle civil de Grombalia pour l'importance coloniale de cette dernière dans la culture et la production vinicole.

A l'indépendance, en 1956, elle devient chef lieu du Gouvernorat du Cap Bon qui réunit les délégations de Soliman, Menzel Temime, Grombalia, Menzel Bouzelfa, Kélibia, Hammamet et Korba.

Le Cap Bon et particulièrement Nabeul sont connus par leur artisanat (poterie et nattes), l'agriculture (agrumes et cultures maraîchères) ainsi que la distillation des plantes aromatiques.

1900 à 14 :

Mohamed MABROUK, pharmacien toléré.

1927 :

Jean CASANOVA, né à Ajaccio, Pharmacien diplômé de la faculté d'Alger ; il s'établit d'abord à Nabeul (Place Romdhane Bey) et en 1935, il cède sa pharmacie à Robert HADDAD pour se réinstaller à Ferryville (Menzel Bourguiba) qu'il quitte pour Tunis, au 83, Avenue F. Hached (naguère rue du Portugal) où il

exerce de 1939 à 1961 en association avec Charles CASANOVA. Jean CASANOVA soupçonné de faire partie de l'organisation terroriste " La Main Rouge ", responsable de l'assassinat de certains nationalistes, sa pharmacie fut mise sous séquestre en 1961 et gérée par Moncef BELKADHI pour une courte période avant d'être rachetée en 1963 par Nabila Enneifer.

En 1931 :

le caïdat de Nabeul comptait 91 843 hab. dont 1819 israélites et 568 européens.

1935 :

Maurice TERCINOD, Pharmacien diplômé de la faculté de Rome, s'installe à Nabeul qu'il quitte pour se retrouver à Tunis en 1939.

1939 :

Robert HADDAD, Pharmacien diplômé de la faculté de Toulouse s'installe à Nabeul puis en tant que grossiste (gérant de DRO.PHAR.) au 31, rue Bab El Khadra à Tunis de 1943 à 1962.

1940 :

Hachem DJAÏBI fût le 1^{er} pharmacien tunisien à s'installer à Nabeul, à la rue Carnot ; il y exerce jusqu'en 1963, date du transfert de sa pharmacie à El Menzah.

En juillet 1959 le chef lieu du gouvernorat fût transféré à Grombalia pour des raisons politiques (les 1^{ères} élections municipales, de mai 1957, avaient été remportées par la liste indépendante). Le Président Bourguiba a alors fait transférer le chef lieu du gouvernorat à Grombalia. Ceci durera jusqu'en 1963. Ce déclassement administratif de la ville de Nabeul devait avoir un effet défavorable sur son activité économique et commerciale sans pour autant profiter à Grombalia.

1942 :

Roger-Prosper GIAOUI ; Pharmacien tunisien de confession israélite s'y installe en 2^{ème} position, au 5, avenue Farhat Hached (naguère avenue du Président Carnot).

** Des juifs chassés de l'Andalousie par les chrétiens au XVIème siècle, un bon nombre d'entre eux s'est installé à Livourne (Toscane - Italie). Nombreux sont ceux qui ont ensuite immigré à Tunis où ils se sont regroupés autour de l'actuel Souk El Grana dans la vieille ville, constituant la classe aristocratique des juifs qui exercent les métiers nobles : avocats, médecins, pharmaciens, négociants de commerce, etc.*

En 1989 il décède et sa pharmacie est reprise par sa fille : Mme Margaret Béatrice GIAOUI ép. KARA.

En 1956 :

le gouvernorat de Nabeul comptait 240 353 hab. dont 1 302 israéliètes et 6 290 européens.

1963 :

Radhi DARGOUTH acquiert la pharmacie de Hachem Djaibi et s'installe à Nabeul. Il n'y reste pas longtemps et cède en 1967 à **Kamel BACCAR**. Il se réinstallera au 37, rue Chedly Kallala (naguère avenue Marcelin Berthelot) à Tunis Belvédère. Cette période a vu le départ de nombreux pharmaciens israéliètes de Tunisie, et pour la petite histoire, Radhi DARGOUTH avait acquis un local commercial délaissé et y installa sa pharmacie pour une somme modique en contre partie des clefs du local.

Il a été élu président du CNOPT en 1999 pour un mandat.

GROMBALIA

Au temps du protectorat, c'était un contrôle civil qui comptait en 1931 : 134 833 hab. dont 2 119 israéliètes et 5779 européens.

Grombalia était connue à cette période pour ses vignobles et sa production de vins.

Après avoir appartenu au gouvernorat de Nabeul en 1956, elle devient le chef lieu du même gouvernorat, renommé gouvernorat du Cap Bon de 1959 à 1963.

1935 :

Salvator NAGAR, Pharmacien diplômé de la faculté de Rome.

1939 :

Corrado SPARTA, Pharmacien diplômé de la faculté de Palerme.

1950 :

Jim Samuel COHEN-HADRIA Pharmacien tunisien de confession israéliète s'y était installé en 1950. En 1961 il est soupçonné d'être membre de l'organisation terroriste " La Main ROUGE ". Sa pharmacie a été alors mise sous séquestre et gérée par un jeune pharmacien tunisien, Hassouna DARGOUTH qui l'acquiert après quelques mois.

1962 :

Ainsi **Hassouna DARGOUTH** fût le 1^{er} pharmacien tunisien à s'installer à Grombalia. En 1972 il transfère au 54, Rue Al Jazira à Tunis.

HAMMAMET

1953-56 :

Mme ICARD-BEBON Paulette y était installée à la rue de la Gare.

1959 :

Youssef BEN DEBBA sera le 1^{er} Pharmacien tunisien installé à Hammamet.

1966 :

La ville d'Hammamet compte 25.432 hab. Elle commence à connaître l'essor hôtelier et touristique et la multiplication des officines.

1973 :

Mokhtar SALAH crée une pharmacie d'officine en deuxième position, à l'avenue des Etats-Unis d'Amérique.

1980 :

Farouk Djedidi, qui était installé à Dar Chaabane depuis 1974, procède au transfert de son officine, à l'avenue de la République à Hammamet.

SOLIMAN

C'était un Caïdat au temps du protectorat faisant partie du contrôle civil de Grombalia. Il comptait en 1931 : 37 211 hab. dont 300 israéliètes.

1953-56 :

Mme Simone CORCOS qui quitte à l'indépendance du pays.

1974 :

Noureddine HAMDANI, fût le 1^{er} pharmacien tunisien qui s'y installe après la fermeture de l'agence de la PCT

KORBA

1966 :

La ville de Korba compte 29. 064 hab. et une agence de la PCT

1973 :

Elle a connu l'établissement de sa 1^{ère} pharmacie par **Houcine M'RAD** qui se réinstalla 2 ans plus tard à Makthar.

1975 :

Férid **HECHIRI**, s'installe à son tour.

MENZEL TEMIME & MENZEL BOUZELFA

1956 :

La ville de Menzel Temime compte 11..350 hab.

La ville de Menzel Bouzelfa compte 7.615 hab.

Ces deux localités ont connu un curieux mouvement d'installations et de départs. En effet, en 1953, **Abdelhamid KOBBI**, Pharmacien originaire de Menzel Bouzelfa s'est installé à *Menzel Temime* en 1953. C'était la première pharmacie de la localité.

De son coté, **Richard HADDAD**, tunisien de confession israéliite était installé à Hammam lif depuis 1950, tandis que sa soeur, **Denise HADDAD**, l'était à Menzel Bouzelfa.

En 1963 **Abdelhamid Kobbi** abandonne Menzel Témime et procède à une création en deuxième position à Menzel Bouzelfa.

Fait curieux, Mme **Denise HADDAD** abandonne Menzel Bouzelfa et se réinstalle immédiatement en association avec son frère Richard, qui lui même ferme son officine à Hammam Lif, à Menzel Temime.

Pendant l'été de 1965 **Richard HADDAD** demande à Radhi DARGOUTH, installé à Nabeul, de le remplacer officiellement pour un congé annuel; celui ci accepte après avoir reçu l'armoire des stupéfiants, mais les deux pharmaciens, frère et sœur partent sans retour. La pharmacie fût fermée et ce n'est qu'en 1973 que Menzel Témime voit un pharmacien, **Ahmed ABDELMOULA**, s'y installer.

Ahmed ABDELMOULA, Pharmacien diplômé de la faculté de la Marseille : il exerce à Menzel Temime pendant 6 ans et se réinstalle à la Nouvelle Ariana en 1979.

Il a été chargé de plusieurs responsabilités professionnelles telles que : Trésorier adjoint du CNOPT en mars 1980, Secrétaire adjoint de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie en décembre

1981. Il avait été réélu en 1983 au Conseil de l'Ordre, mais a présenté sa démission.

En 1987, il faisait partie du bureau provisoire qui avait préparé les statuts du **syndicat des pharmaciens**. Les statuts étant signés et visés, le Syndicat National des Pharmaciens d'Officine de Tunisie organisera son congrès en juin 1987 et Abdelmoula fût reconduit dans le bureau exécutif à 2 reprises. On le retrouve enfin comme Secrétaire Général du CNOPT de 1999 à 2002.

Ahmed Abdelmoula, épris de musique, spécialisé dans le petit tambourin, (الطار والدف), a dirigé la troupe Al Farabi de musique arabe pendant plusieurs années.

1980 :

Mme **Rafika Ben Youssef épouse Chaari, diplômée** de la faculté de Chatenay Malabry, s'installe à son tour à Menzel Bouzelfa en 1980.

KELIBIA (CLYPÉA)

1973 :

Mostefa OUAHCHI, Pharmacien diplômé de la faculté de Marseille (1967), Docteur d'Université en Pharmacie s'installe à Kélibia.

En 1979, Il cède sa pharmacie et ouvre la deuxième pharmacie de nuit de Tunis, au 47, Avenue Ali Belhaouane - Bab Souika.

Il a été trésorier du CNOPT pendant 2 mandats, en 1990 et 1993.

1979 :

Mohamed BEN HADID, qui avait démarré une carrière hospitalière en 1973 à l'Hôpital de Menzel Bourguiba, s'installera en tant qu'officiel après le départ de Mostefa Ouahchi.

ZAGHOUAN (VILLE DES ÉGLANTIERS)

C'était un Contrôle civil au temps du protectorat, qui comptait en 1931 : 47 291 hab. dont 7 israéliites et 3 581 européens.

A l'indépendance, elle devient une délégation faisant partie du gouvernorat de Tunis-Banlieue ; puis en 1970, elle sera le chef lieu d'un nouveau gouvernorat (réunissant les délégations de Fahs, Nadhour,etc...) qui comptait en 1986 une population de 126.400 hab.

1939 :

Noureddine EL HAJRI, Pharmacien diplômé de la faculté de Paris, fût le 1^{er} pharmacien installé à Zaghouan. En 1961, il acquit la Pharmacie de Noël LYLAP installé depuis 1953 au 17, Avenue de France à Tunis. Après des déboires, il ferme son officine et acquiert l'Agence pharmaceutique de La Manouba en 1976.

1956 :

Hédi BEN ROMDHANE crée une pharmacie d'officine qu'il abandonne en 1961 pour la Pharmacie Centrale de Tunisie comme sous directeur. En 1965 il s'installera à El Ouardia.

La ville de Zaghouan sera desservie en médicaments par une agence de la PCT jusqu'à l'installation de **Mohamed Lotfi EL KARA** en 1980.

PONT DU FAHS

La délégation du Fahs, rattachée pendant le protectorat au contrôle civil de Zaghouan, fera partie du gouvernorat de Tunis et banlieues en juin 1956, puis à celui de Béja en juillet 1959, puis celui de Tunis Sud, enfin au gouvernorat de Zaghouan.

1935 :

Alexandre ROUQUIE, Pharmacien diplômé de la faculté de Toulouse y était installé.

1939 :

Robert FAUGERE, Pharmacien diplômé de la faculté de Toulouse

1950-62 :

Mohamed SOUMER, né à Béja en 1909, pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Paris (1939), fût le 1^{er} pharmacien tunisien qui y était installé au Boulevard des Italiens (ce qui prouve la présence d'une colonie italienne dans la localité). Il était membre du comité administratif du dispensaire d'El Fahs (Décret du 26 janv.1957).

Il se réinstallera 9, Rue Du Guesclin, au Belvédère à Tunis. C'était un militant nationaliste depuis la période estudiantine à Paris. Membre de l'AEMNA (Association des Etudiants Musulmans Nord Africains), il a présenté en 1934 à la salle de la Khaldounia à Tunis, les revendications des Zeitouniens pour l'amélioration de leurs conditions matérielles et la modernisation des études à l'Université de la Zeitouna.

Dans les années 1936-1937, il écrivait des articles dans le journal " l'Action Tunisienne ".

1956 :

La population communale de la ville compte 3.121 hab. dont 13 israéliètes et 351 européens. 1963 :

La ville du Fahs était desservie en médicament par une agence de la PCT.

1973- 75 :

Mme **SARRAI Radhia** s'était installée et avait l'unique pharmacie de la ville.

KAIROUAN

Capitale des Agglabites et centre islamique du pays

Contrôle Civil – 1957 → Gouvernorat

1900 :

Athenosy, Pharmacien toléré. (8)

1914 :

ROLLAND, Pharmacien diplômé de la faculté de Montpellier. (8)

1914-1935 :

ADRAGNA Giacomo, Pharmacien diplômé de la faculté de Palerme. (8, 9, 10)

1927-35 :

STRETTA Hyacinthe, Pharmacien diplômé d'Aix. Il se retrouve à Bellevue de 1950 à 1953. (9,10)

ZANZURI Abramo, Pharmacien diplômé de la Faculté de Pise (Italie).

En 1921 il était installé à Tunis, et on le retrouve à Sousse, au Troadéro en 1935. (8, 9, 10)

1931 :

La population du contrôle civil compte 163.937 hab. dont 376 israéliètes et 5.615 européens. (13)

1939 :

LODATO Gaetano, Pharmacien diplômé de la faculté de Palerme. (11)

1946 :

La ville de Kairouan se dote de son 1^{er} pharmacien tunisien : **Habib MBAREK** qui a ouvert sa pharmacie à Bab Ejjaladine, 4, av. H. Bourguiba (naguère rue

Saussier). Il y exerce jusqu'en 1976 date à laquelle il la cède à **Taoufik DHIB**.

1950 :

Rachid BEL AJOUZA, fût le 2^{ème} pharmacien tunisien qui s'installe à Kairouan.

En 1953 il se réinstalle au Kram.

1953 :

Salaheddine KECHRID, diplômé du Collège Sadiqi, pharmacien diplômé en 1951 de la Faculté de Pharmacie de Paris, interne des hopitaux de Paris.

Il s'installe à la rue Sidi Abdesslem, où il exerce jusqu' en 1961. Il acquiert alors "*La Pharmacie Universelle*", au 27 rue El Jazira à Tunis*. *C'est une des plus vieilles pharmacies de Tunis. Fondée en 1884, elle était détenue en 1922-28 par F. BALDOCCI, Pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Cagliari (Sardaigne) ; d'ailleurs ce quartier était en majorité occupé par des Italiens et on y dénombrait plusieurs pharmaciens italiens, aussi bien diplômés que tolérés. De 1956 à 61 elle était la propriété de Jean Baptiste CASANOVA, diplômé de la Faculté d'Alger(16).*

Dr Salaheddine KECHRID, a publié une traduction annotée d'" al-Qur'an al Karim ", éditée en 1984 à Dar El Gharb El-Islami (Beyrouth) ainsi que d'autres documents se rapportant à la religion.

En 2000, **Mohamed Mounir KECHRID**, Pharmacien diplômé en 1986 de la Faculté de Pharmacie de Reims, prend la suite de son père.

En 1956 :

La population du gouvernorat de Kairouan était de 205.039 hab. dont 1.061 européens et 82 israéliètes. La ville de Kairouan était dotée d'un hôpital régional (l'actuel Hôpital Ibn Al Jazzar).

En 1972, **Mohamed JEMMALI** crée une pharmacie au Centre Commercial à Kairouan. Il a cédé sa pharmacie en 1986 à **Mohamed ATALLAH**. Ce dernier assurera la présidence de la Jeunesse Sportive de Kairouan en 1982.

Taoufik DHIB s'est installé en 1976. Il rachètera la Pharmacie Mbarek en 1986.

Khaled ALLANI s'est installé en 1978. Il a été le promoteur de la société King Flex d'industrie d'accès-soires pharmaceutiques (Bandes de crêpe, cotons tige, biberons...).

La première femme pharmacien installée à Kairouan fût Mme **Hind BARRAK** épouse **KILANI** en 1978.

En 1987, Mme **Hind BARRAK** épouse **KILANI** faisait partie du bureau du syndicat des pharmaciens.

Pharmacien Hospitalier : **Léonardo RIZZUTO**, dernier pharmacien biologiste italien qui exerçait en 1974 à l'Hôpital Ibn Jazzar de Kairouan. Il avait travaillé auparavant à l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis (de 1964 à 1969).

SILIANA

Au temps du protectorat elle faisait partie du **contrôle civil de Makthar** (Caïdat de Oulad Aoun) qui comptait en 1931: 30.923 hab. dont 96 israéliètes). (13)

A l'indépendance elle a été une délégation rattachée au gouvernorat du Kef, pour devenir, le 12 juin 1974 chef lieu d'un nouveau gouvernorat qui abrite 236.900 habitants en 1988.

Elle n'a pas connu de pharmacien pendant le protectorat.

1974 :

Siliana qui était desservie en médicaments par une agence de la PCT, a connu son 1^{er} Pharmacien, **Bahri CHERIF**, né le 25 mars 1948 à La Chebba.

Diplôme de Pharmacien (option biologie) en 1973 de la Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry, Université Paris Sud

1973-74 : Fonction d'interne en pharmacie à l'Hôpital de Créteil puis celui de Tenon dans la région parisienne

Il s'installe donc à Siliana en **1974**, et il cède la pharmacie à **Mohamed El Habib BEN AÏSSA** qui y exercera jusqu'à son décès en 2004.

** En cette période de début de l'indépendance, un pharmacien installé à l'intérieur du pays ne pouvait obtenir du ministère de la santé publique l'autorisation de se réinstaller à la capitale que s'il trouvait un remplaçant qui lui prenait la pharmacie, pour éviter de vider l'intérieur en pharmacies.*

De juin 1978 à mars 1985 : **Bahri CHERIF** exerce en tant que pharmacien de nuit à Tunis, 20 av. de la liberté (17). Pendant cette période il prépare les C.E.S. de biologie.

En 1985 il vend la pharmacie de nuit et se consacre à la biologie.

C'est ainsi qu'en juin 1986 il installera un LAM à Zarzis. Il transférera son activité de Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale à Tunis au 92 av. de la liberté, (22) puis à Zahrouti (Cité Ezzouhour III) (23) et enfin à Nasr II.

Responsabilités Professionnelles :

1983 – 89 : assesseur puis secrétaire adjoint du bureau de l'ordre. (7)

1983 – 85 : membre du bureau exécutif de la Fédération des Pharmaciens du Maghreb Arabe

1985 – 88 : membre du bureau exécutif de la Société des Sciences Pharmaceutiques

1989 – 91 : membre du bureau exécutif du Syndicat National des Biologistes de Libre Pratique de Tunisie

1996 – 99 : secrétaire général du bureau de l'ordre.

1998 à ce jour : secrétaire général du Syndicat National des Biologistes de Libre Pratique de Tunisie

2005 à ce jour : Président fondateur de Tunisie Bio Transformation

Organisateur des Journées Internationales de Biologie à Paris, avec La Tunisie comme invitée d'honneur (Novembre 2006)

Le 15 janvier 2004, l'Association des Laboratoires d'Analyse Médicales d'Algérie lui a décerné une Médaille du Mérite en tant que Secrétaire Général du Syndicat des Pharmaciens Biologistes de Tunisie.

1984 : Habib CHOUCANE y ouvre une officine en 2^{ème} position, à l'av. Bourguiba. En juin 2007 il se réinstalle à Monastir.

MAKTHAR

Elle était pendant le protectorat **un contrôle civil** réunissant Ouled yar (Makthar) et Ouled Aoun (Siliana), devenue à l'indépendance une **délégation** appartenant au gouvernorat du Kef et sera en 1974 rattachée à celui de **SILIANA**.

1900 :

Pharmacien toléré : El HADJ Hamadi Ben El HAJ SALAH (8)

1931:

Sa population compte 65.559 hab. dont 107 israéliques et 347 européens. (18)

1975:

Houcine M'RAD, 1^{er} Pharmacien à s'installer en 1975, venant d'une 1ère installation à Korba en 1973.

BOU ARADA

Contrôle Civil de Mejez El Bab –1956 Délégation du Gouvernorat de Béja

Rattachée au Gouvernorat de Siliana lors de sa création en 1974.

La région de Bou Arada est connue pour ses terres fertiles, expropriées par les colons français à des prix dérisoires en 1909 auprès de la tribu des Riahs. (34)

1953-56 :

Bou Arada connut la pharmacie de **Mme Audette TUNAER FABRE** qui est partie à l'indépendance ; une agence de la PCT y a été ouverte jusqu'en 1980 quand **Mondher GHANNOUCHI**, Pharmacien diplômé de l'Université Libre de Bruxelles en 1979, vient y rétablir une officine.

Il la cède en 1990 à **Mohamed Hédi LAOUITI** et devient Grossiste répartiteur, à SERPHARMA à Sousse.

REMARQUE :

Certaines localités ont connu des pharmaciens européens pendant le protectorat à cause de la *viabilité économique et sociale* qu'elles offraient. Après le départ de ceux-ci à l'indépendance et le manque de pharmaciens tunisiens, des agences de la PCT gérées par des préparateurs-vendeurs ont été créées et desservait les populations de ces villes en médicaments.

KASSERINE

C'est la région des steppes moyennes, reliée à l'Atlas dorsal. Thala était le siège de son contrôle civil pour son importance stratégique (altitude) ; formée par le Caïdat des Frachich (Kasserine) et le Caïdat de Ouled Majer (Sbeitla). En 1931, le chef lieu du contrôle civil

était à Thala, elle comptait 108.663 hab. dont 844 européens et 273 israéliites.

A l'aube de l'indépendance, la loi beylicale du 21 juin 1956 sectorisait cette région en gouvernorat ayant Sbeitla pour chef-lieu ; trois ans plus tard, le règlement paru le 21 juillet 1959 au JORT avait changé le chef lieu à Kasserine. Cette ville a connu dans les années soixante l'implantation de la Société Nationale des Industries de Cellulose.

En 1956, le gouvernorat de Sbeitla comptait 164.395 hab. dont 664 européens et 136 juifs.

Cette région n'a pas connu de pharmaciens pendant la colonisation et ce n'est que dans les années soixante dix qu'il y a eu l'implantation des premiers pharmaciens tunisiens.

1973 :

Abdelaziz OUESLATI, 1^{er} Pharmacien installé à **THALA**, par la suite il acquiert la Pharmacie M'hamed BEN OSMAN au 11, rue Charles DE GAULLE, Tunis.

1974 :

Béchir GALOUL, 1^{er} Pharmacien installé à **KASSERINE**. Par la suite il se réinstalle à la rue de la République à Sousse. Il monte ensuite la société **MEDICASE** (vente d'articles orthopédiques) et enfin la société **Adhels**, dans les années quatre vingt. C'est une société de fabrication des pansements adhésifs et de fils de sutures.

1975 :

Abdelhamid SAHNOUN, 1^{er} Pharmacien installé à **SBEITLA**.

1980 :

Hamdi CHAABOUNI, fût le 1^{er} Pharmacien qui s'installa la FERIANA. Il transfère son activité à Radès en 1984.

SIDI BOUZID (TAGAMUD)

C'est une ancienne cité romaine qui portait le nom de Tagamud, d'où l'appellation Gammouda, à laquelle les notables de la localité ont préféré Sidi Bouzid lors de l'instauration du gouvernorat en 1974, avec une population d'environ 250 000 habitants.

Sidi Bouzid est un Walii saleh originaire du Maroc et enterré dans la ville, probablement un pèlerin installé dans la région lors du retour de pèlerinage à La Mecque.

C'est une région agricole connue pour ses lacs montagneux, pendant le protectorat, elle était le caïdat d'El Hammama, avec une population d'environ 59 000 habitants en 1931.

Elle connue en 1973, l'installation de son 1^{er} pharmacien **Mohamed EL KOTTI** diplômé de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Slimène SALHI, Pharmacien diplômé de la 1^{ère} promotion de la Faculté de Pharmacie de Monastir en **Juin 1979**, y établit sa pharmacie en **3ème position en 1980**. Il fût **député au parlement** pour 2 mandats successifs (1995 et 1999 jusqu'à son décès en 2002).

REMERCIEMENT :

J'adresse mes remerciements aux confrères Radhi Dargouth, Med Mounir Kechrid, Radhi Jazi, Moncef Zmerli, Med Salah Ouslati, Habib Chouchene et les autres confrères qui m'ont fourni des informations pour réaliser ce travail historique.

BIBLIOGRAPHIE :

1. ABDELWAHEB H.H. Résumé de l'Histoire la Tunisie (en arabe) Tunis 2001
2. BEN AZZOUNI R. Mémoire de fin d'études pharmaceutiques Déc.2005
3. LUCIANI P. Ouvrez cette porte de l'islam Ed° 1948
4. NACHTIGAL G. Tabib El Mahalla (La Tunisie 1863-1868) Traduit de l'allemand par M.FENDRI C.E.U. Tunis 2003 (en arabe)
5. PLAT Monique Droit et Déontologie Pharmaceutique Cours universitaire Paris 1975
6. ZITOUNA M.M. La Médecine en Tunisie (1881 - 1994)

Ed° SIMPAC

7. ZMERLI M. M. Histoire de la Pharmacie en Tunisie
8. J.O. T. du 26/01/1901
9. J.O. T. du 11/04/1914
10. J.O. T. du 08/02/1922
11. J.O. T. du 09/03/1927
12. J.O. T. du 09/04/1935
13. J.O. T. du 25/05/1939
14. J.O. T. du 21/03/1950
15. J.O. T. du 19/05/1953
16. J.O. T. du 26/06/1956

17. J.O. R.T. du 2 - 5/04/1968

18. Recensement général de la population de Tunisie 1931

19. Recensement général de la population de Tunisie 1956

20. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1961

21. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1964

22. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1969

23. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1974

24. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1975

25. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1976

26. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1980

27. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1983

28. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1985

29. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1986

30. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1993

31. Tableau de l'ordre des pharmaciens de Tunisie 1999

32. JAZI R. & ZMERLI M. Revue Essaydali de Tunisie n° 97
Déc. 2005

33. FINZI Silvia Métiers et professions des Italiens en Tunisie
(en italien) Finzi édition Tunis 2003 pp.220-243

34. Paul VIGNE d'OCTON : La sueur du burnous. Cahors
2001

Homage

LE PÈRE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAGRÉBINE N'EST PLUS

Si Abderrahim Bennis s'est éteint à Casablanca, vendredi 25 janvier 2008, à l'âge de 80 ans. Pharmacien

Biologiste, membre correspondant de l'Académie Nationale de Pharmacie Française (Paris), il a été Président Délégué et fondateur des Laboratoires LAPROPHAN (Laboratoires Pharmaceutiques de l'Afrique du Nord) qui depuis leur création en 1949 sont l'un des phares de l'industrie pharmaceutique du Maroc, disposant d'un éventail de médicaments couvrant la plupart des pathologies.



A côté de son rôle de pionnier au service de la santé et des sciences de la vie, Si Abderrahim Bennis a mené, depuis les années soixantes, différentes actions citoyennes, grâce au développement de nouvelles spécialités pharmaceutiques spécifiques, dans le cadre de la recherche et du développement pour la lutte contre les maladies endémiques telles que le trachome, le paludisme, la teigne et la tuberculose, très répandues dans notre région. Cette longue expérience dans le domaine de la Recherche et du Développement (trente années) a été consacrée, aujourd'hui, par le dépôt et l'obtention de brevets Internationaux d'invention et d'innovation. C'est grâce à son rôle de pionnier, de bat-

tant et de novateur, que le Président Abderrahim Bennis a laissé un patrimoine riche dans le domaine de la santé, pour tous les citoyens de la région du Maghreb. Mais son rôle et son influence ne se sont pas limités à la seule région du Maghreb, Si Abderrahim a défendu farouchement la légitimité du médicament arabe à travers l'AUPAM (Union Arabe des Fabricants de Médicament), dont il est l'un des fondateurs, connu pour ses positions nationalistes, il a plaidé pour la promotion du médicament arabe dans le monde. Tout ceux qui ont connu et approché Si Abderrahim saluent en lui l'Homme au grand cœur, l'Homme de culture, l'Homme qui a construit pour les générations futures. Son patrimoine sera certainement bien conservé et développé sous la conduite et grâce à l'impulsion de ses enfants Ali, Farid et Hassen. Que Dieu le Tout Puissant accueille Si Abderrahim dans son éternel Paradis et l'entoure de son infinie Miséricorde.

Nous sommes à Dieu et à lui nous retournons.

Toutes la famille pharmaceutique tunisienne, consternée par sa disparition, présente ses plus vives et sincères condoléances à la famille du défunt.

Mahmoud Bach-hamba

*Vice-Président du Syndicat des pharmaciens
d'officines de nuit de Tunisie.*

SUBSTITUTION

Loi n°2008-32 du 13 mai 2008, modifiant et complétant la loi n°73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques.

Au nom du peuple,

La chambre des députés et la chambre des conseillers ayant adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article premier - Les dispositions de l'article 22 de la loi n°73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

Article 22 (nouveau) : La spécialité pharmaceutique s'entend de tout médicament préparé à l'échelle industrielle dans un établissement pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. Elle peut être soit une spécialité de référence soit une spécialité générique d'une spécialité de référence.

La spécialité de référence s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché conformément à la législation et à la réglementation en vigueur, au vu d'un dossier comportant l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

La spécialité générique s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par arrêté du ministre de la santé publique.

Art. 2 - Il est ajouté à la loi susvisée n°73-55 du 3 août 1973, l'article 26 (bis) et l'article 31 (bis) comme suit :

Article 26 (bis) : Dans le cadre de la rationalisation et de la maîtrise des dépenses de santé, le pharmacien est autorisé à procéder à la substitution d'une spécialité pharmaceutique prescrite par une autre spécialité ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs.

Toutefois, le pharmacien ne peut procéder à la substitution lorsque, pour des raisons particulières tenant au patient, le médecin prescripteur inscrit sur l'ordonnance médicale de manière manuscrite, la mention "non substituable" pour la spécialité concernée.

Les modalités de la substitution sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

Article 31 (bis) : Les associations légalement constituées peuvent recevoir des dons de médicaments provenant des associations, des organisations caritatives et des établissements locaux ou étrangers, et ce, sous la responsabilité d'un pharmacien.

Les médicaments collectés dans ce cadre sont distribués à titre gratuit et sous la responsabilité d'un pharmacien, aux indigents, aux personnes à revenu limité et aux catégories à besoins spécifiques, par l'intermédiaire des structures sanitaires publiques ou par les associations visées à l'alinéa 3 du présent article.

Les associations chargées à ce titre de la collecte et de la distribution des médicaments doivent être autorisées à cet effet par le ministre de la santé publique, et ce, après avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens. Elles sont soumises, concernant leur activité dans ce domaine, au contrôle des services compétents du ministère de la santé publique.

Les conditions et les modalités d'application des dispositions du présent article sont fixées par décret.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

ordre-pharmaciens.org.tn

ARUNDO DONAX L.

K. BOUKEF

FAMILLE : POACEAE

SYNONYMES : Arundo sativa Lam.

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : قصب KSAB

ALGERIE (16) قصب KSAB

LIBYE (11) غاب GHAAB

قصب KSAB

MAROC (4) : القصبية L-GESBA

القصب L-QSEB

BOUCE FRISI بوض فريزي

GHAAB BALDI غاب بلدي

القصب L-GSEB

NOMS ARABES (2) أباءة ABAA

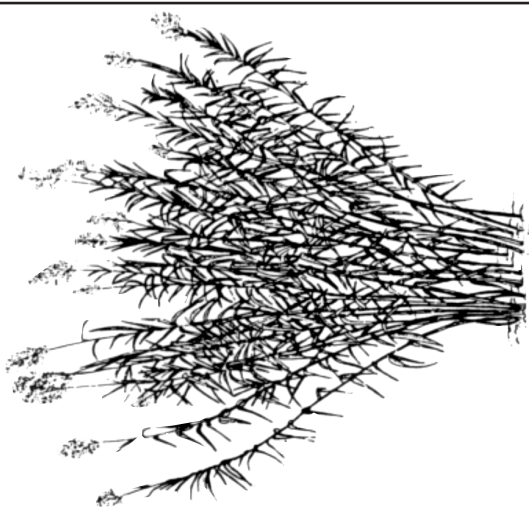
قصب KSAB

GHAB ROUMI غاب رومي

أبأ ABA

قنى KANA

غاب GHAB



Arundo donax L.

NOM FRANCAIS : Canne de Provence

BOTANIQUE :

C'est une plante vivace pouvant atteindre jusqu'à 5 mètres de hauteur. Les tiges sont ligneuses, très épaisses et plus grosses que le doigt. Les feuilles sont larges de 2 à 5 cm, très grandes, lisses, engainantes et dont le limbe offre à sa base 2 longues oreillettes. La ligule est courte et brièvement ciliée. La panicule est grande pouvant atteindre 60 cm ; elle est ellipsoïde, compacte et formée d'épillets violacés ou jaunâtres brièvement pédonculés. Chaque épillet est entouré de 2 glumes glabres, acuminées, égalant les fleurs. Les glumelles entourant les fleurs sont trifides à longs poils égalant les glumes.

Le fruit est un caryopse ellipsoïde glabre.

CHIMIE (17) :

Plante

- 2-O-(4-O-méthyl-alpha-glucopyranoside-uronic-A) - D-xylose
- 5-méthoxy-n-méthyltryptamine

Feuille

- Alpha-amyirin-acétate
- bêta-amyirin-acétate
- bufoténine
- campestérol
- flavone-c-glycosides

- bêta-sitostérol
- alcaloïdes dont un ayant une structure indolique : la donasine (9)
- carbohydrates
- donaxaridine
- glucose
- gramine-n-oxide
- stigmastérol
- triacontane
- triacontanol
- tricin
- protéine

- friedelin
- lupéol
- n,n-diméthyltryptamine

Fleur

- 3,3'-bis(indolyl-méthyl)-diméthyl-ammonium-hydroxide
- éléagnine
- gramine-méthohydroxide
- n,n-diméthyltryptamine-méthohydroxide

Ecorce

- Galactose
- glucuronic-acid
- l-arabino-d-glucurono-d-xylan
- l-arabino-d-glucurono-d-xylan
- l-arabinose
- Pentosans
- résine
- xylose

Rhizome

- Bufoténidine
- Déhydrobufoténine
- donaxérine
- donaxine
- gramine
- Nacétyl D glucosamine lectine (10)

PHARMACOLOGIE (15)

La plante est réputée antilaiteuse et diurétique.

C'est un médicament populaire, antilaiteux, sudorifique et diurétique ; cette dernière propriété a été scientifiquement confirmée (6). La donasine aurait une action fébrifuge (9)

La lectine posséderait une activité antiproliférative vis-à-vis des cellules cancéreuses humaines et une activité mitogénique vis-à-vis des cellules mononucléées du sang humain périphérique.

L'alcaloïde donaxine extrait de la plante est utilisé comme stimulant dans les cultures du coton.

La canne de Provence est riche en cellulose et pourrait trouver des débouchés dans l'industrie.

TOXICOLOGIE

Des allergies dues au contact de la canne de Provence ont été observées au Maroc (4) chez les

artisans en vannerie ; Ces manifestations apparaissent au niveau de la peau et des yeux.

Les allergies et accidents cutanés sont provoqués par une toxine sécrétée par un champignon du genre sprotrichum dont les sclérotas se développent sur les tiges après qu'elles aient été coupées, mises à macérer dans l'eau puis séchées. Ces allergies sont traditionnellement traitées par l'huile d'olive et le henné.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (7)

Des propriétés diurétiques ont été signalées pour les parties aériennes de cette plante.

ALGERIE

La plante n'est pas citée ni par Beloued (1) ni par Brette (8)

LIBYE

El gadi (21) ne signale pas cette plante

Kotb (11) rapporte que les feuilles sont utilisées pour leur propriétés diaphorétique et diurétique

Sous forme d'infusion la plante diminue la sécrétion lactée. La plante aurait une action vasopressive et l'ajout de miel augmente l'effet diaphorétique

MAROC (4)

La canne de Provence est utilisée par les tradipraticiens pour faire des canules, des bistouris et des qalam (stylos à écriture) ; la plante est recherchée pour les travaux de vannerie.

ARABIE SAOUDITE (23)

Connue sous le nom vernaculaire de GHAB. La partie utilisée est le rhizome qui est préconisé pur adoucir la peau du visage.

Les autres propriétés rapportées : diurétique, antilaiteux et facilite les règles :

EGYPTE

Non signalée par Batanouny (3),

AUTRES INFORMATIONS

La plante n'est pas citée par Leclerc (12).

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (19)

Les cendres soignent le vitiligo. La plante est utilisée comme diurétique et antiscorpionique. Les feuilles

écrasées et en cataplasme soignent l'érysipèle. La même préparation facilite l'extraction des épines de la peau.

IHYAA ATTADHKIRA (20)

Non citée

AL MOOTAMED (18)

Ibn Al Baytar : en cataplasme les feuilles écrasées facilitent l'extraction des épines. En association avec le vinaigre la plante calme les douleurs des entorses. Les feuilles pilées et en cataplasme soignent l'érysipèle et les tumeurs. La plante est diurétique, facilite les règles et serait antiscorpionique

Ibn Jazla : plante diurétique, antiscorpionique et facilite les règles.

HADIKAT AL AZHAR (22)

La plante facilite les règles et serait diurétique. L'écorce est préconisée pour soigner le vitiligo. Les feuilles sont indiquées dans les tumeurs chaudes, l'érysipèle et les hématomes.

On l'utilise également comme antirhumatismal, antiscorpionique, comme lavement purgatif et pour calmer les douleurs des entorses.

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) Batarouny 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) Jia AL, Ding XQ, Chen DL, Chao ZZ, Liu ZY, Chao RB.
A new indole alkaloid from Arundo donax L
J Asian Nat Prod Res. 2008 Jan-Feb;10(1-2):105-9
- 10) Kaur A, Singh J, Kamboj SS, Sexana AK, Pandita RM, Shamnugavel M
Isolation of an N-acetyl-D-glucosamine specific lectin from the rhizomes of Arundo donax with antiproliferative activity.
Phytochemistry. 2005 Aug;66(16):1933-40

- 11) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut - Liban
- 12) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
5ème édition Masson - Paris 1994
- 13) Le Floch E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 14) Ouertani S.
Plantes a Intérêt Dermatologique Enquête d'Ethno pharmacosie dans un Village Tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 Paris.
- 15) Paris R.R. Moyse M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
- 16) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 17) Dr. Duke's
Phytochemical and Ethnobotanical Databases
<http://www.ars-grin.gov/duke/>

(18) المعتمد في الأدوية

- تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن.
الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت.
- (19) كشف الرموز في بيان الأعشاب
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري
- (20) إحياء التذكرة
تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة
- (21) إستعمال بعض النباتات في الطب النبوي
تأليف د. عبد الله الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي
- (22) حديقة الأزهار في ماهية العشب والعقار
تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985
- (23) النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

المجلة

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدليّة

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمري

عدد 107

جوان 2008

الفهرس

3 الإفتتاحية

الصيدلي العلمي

5 مكانة الأدوية المضادة للإلتهاب الغير استيريويدية في معالجة الألم بعد الجراحة

7 تريكي، أ. الزريبي، أ. القروي

11 دراسة مقارنة للمقاييس أيزو 9001 - 9004 وشروط الجودة في الصناعة (التنظيم التونسي والأوروبي والمنظمة العالمية للصحة)

19 س. البحري، ج. س. شو ماي، س. صفر

19 الأرجيات بالنسبة للمكونات العطرية للمواد التجميلية

ج. خروف، ر. فريخة، أ. بن جمعة، ن. عباد

30 الخواص الفرماكولوجية لدواء «ترامادول»

ز. تريكي، أ. زريبي، أ. القروي

الصيدلي التاريخي

33 صيادلة الوطن القبلي والوسط التونسي مدة قرن (1888 - 1988)

33 ولايات نابل، زغوان، القيروان، سليانة، القصرين، سيدي بوزيد)

رشاد بسباس

43 الصيدلي القانوني

45 الصيدلة التقليدية التونسية

القصص

ك. بوكاف

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلية

الرئاسة الشرفية
الرازي الجازي
محمد المنصف الزمري
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس
شاذلية الفندري
نائب الرئيس
الرازي درغوث

الأمين العام
زينب كريشان

أمين عام مساعد
لطيفة بنزتي شيانة

أمين مال
مختار بالعباية

أمين مال مساعد
الطيب مسعود

أعضاء
نادية منقعي فينية
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير
ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري
ن. شوشان
م. الزمري
ب. اللواتي

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

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

الهيئة العلمية

س. عبيد، ر. عزيز، ف. بيا، خ. بن عبد الله، م. أ. بن عمر، ن. ف. بن عربي، س. بن ريان، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، أ. بوسلامة، أ. شاكر، ر. شمل، ن. شوشان، ش. فندري، ح. أ. هيلة، ف. هيلة، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كباشي، ع. هذيلي، م. قلال، م. قروي، ح. خصايري، ر. خوجة الخيل، م. كرتاس، ع. ميلاد، ت. مسعود، م. ف. نجار، ف. صفطة، م. ر. سلامي، م. ف. صغار، س. صغار، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زريبي، ك. معروف، م. زلي.