

Assaydali

D E T U N I S I E

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Taïeb 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

Mars 2009

N°110

SOMMAIRE

- EDITORIAL 3
- ARTICLES**
- Le calendrier officiel de vaccination 5
Dr H. BAYOUDH LAJILI
- Les nouveaux vaccins 7
Pr Chédli FENDRI
- Les otites externes malignes 11
A. BEN HAJ KHALIFA, R. KLEBI, M. MASTOURI, M. KEDHER
- Test de remplissage aseptique pour la préparation des poches 18
de nutrition parentérale : adaptation aux moyens hospitaliers
S. BAHRI, N. VILLERBU, M. CALLANQUIN
- Les antigènes des neutrophiles humains 22
M. OUESLATI, S. ABID, M. ZILI
- Le diabète de type 2 28
- les obligations relatives à l'établissement des factures 30
Ridha LAMINE
- Les plantes citées dans le Coran 39
M. Kamel BOUKEF

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, K. Ben Abdallah, N. H. Ben Arbia, 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.

Les manifestations professionnelles se multiplient avec une décentralisation de plus en plus marquée.

Les Conseils Régionaux de l'Ordre participent pleinement à renforcer les rencontres entre confrères en organisant des conférences, des journées et même des sorties botaniques : Journées du Sud, Journées du Centre, Journées Pharmaceutiques du Nord-Ouest, Journées pharmaceutiques de Sfax...et bien d'autres rencontres régionales sans oublier le Congrès de la Faculté de Monastir. A Tunis, la Société des Sciences Pharmaceutiques, précurseur de ce type de manifestation, organise les JPT (Journées Pharmaceutiques Tunisiennes) qui en seront en Novembre prochain à leur quatorzième édition. Toutes ces manifestations accueillent un nombre important de pharmaciens, aident d'améliorer leurs connaissances et de retrouver une ambiance confraternelle.

Depuis quelque temps nous assistons à une nouveauté : l'organisation de manifestations avec la collaboration de la SSPT et du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ou des Conseils Régionaux de l'Ordre, de Tunis et de l'Ariana, par exemple.

Les programmes de formation continue sont ainsi diversifiés et touchent à tous les aspects, qu'ils soient scientifiques ou professionnels.

Cependant si pour l'organisation de Journées pharmaceutiques annuelles ou biennales il faut recourir à des hôtels, seuls aptes à accueillir un grand nombre de participants (plus de trois cents), le seul problème posé par l'organisation des conférences de formation continue concerne le coût de la location de la salle. Les hôtels, dans la région de Tunis, reviennent très chers pour recevoir une centaine de personnes ou souvent un nombre inférieur. La solution, préconisée depuis longtemps, serait la construction d'une salle de conférences pour 150 à 200 personnes au financement de laquelle pourraient participer la SSPT, les syndicats officinaux et de biologistes. Cette salle serait construite dans les jardins de la Maison du Pharmacien au moindre coût et serait largement rentabilisée.

Ce projet pourrait voir rapidement le jour et contribuer à l'épanouissement de notre profession.

Essaydali de Tunisie

LE CALENDRIER OFFICIEL DE VACCINATION

Dr H. Bayoudh Lajili (CSB Carthage)

Dans le souci de suivre l'évolution des données épidémiologiques, le progrès des connaissances en immunologie et les modifications que connaît le marché mondial des vaccins, chaque pays est appelé à procéder périodiquement à la révision de son calendrier vaccinal.

Pour souligner l'importance de la vaccination, en 2002, l'OMS a estimé que 14% de la mortalité globale des enfants au dessous de 5 ans étaient dus à des maladies qui pourraient avoir été empêchées par la vaccination courante.

Pour la Tunisie, et sous les directives du Ministère de la Santé Publique, le Comité Technique de Vaccination (CTV), lors de sa réunion du 1er août 2005, a arrêté des modifications à propos de 4 vaccins :

MISE À JOUR DU 20 JUILLET 2006

_BCG : 1 seule prise à la naissance ou le plus tôt possible après la naissance (OMS)

_VHB : 1ère dose à la naissance, 2ème dose à 2 mois, couplée au DTCp1, 3ème dose à 6 mois couplée au DTCp3. Programme appliqué à tous les nouveaux nés (sauf cas particuliers)

_DTC : 1ère prise à 2 mois afin d'immuniser précocement les nourrissons contre la coqueluche

_DT : 1er rappel en milieu scolaire dont l'âge a été retardé à 7ans au lieu de 6ans (selon les recommandations du fabricant du lot disponible actuellement).

L'application de cette mise à jour a débuté aux enfants nés après le 14 septembre 2006.

Le nouveau calendrier :

EN AGE PRÉSCOLAIRE

A la naissance	BCG + VHB1
Age : 2 mois	DTC1 + VPO1 + VHB2
Age : 3 mois	DTC2 + VPO2
Age : 6 mois	DTC3 + VPO3 + VHB3
Age : 15 mois	Vaccin de la ROUGEOLE
Age : 18 mois	DTC + VPO (Rappel)

EN AGE SCOLAIRE

1ère année école de base 6 ANS	VPO +
Vaccin de la ROUGEOLE	
2ème année école de base 7 ANS	DT
6ème année école de base 12 ANS	DT + VPO +
Vaccin de la RUBEOLE (filles)	
3ème année secondaire 18 ANS	DT + VPO

LES FEMMES EN AGE DE PROCRÉER, ENCEINTES ET EN POST PARTUM

Dès le premier contact avec la structure de santé	dt1
Un mois après le dt1	dt2
Un an après le dt2	dt3
Cinq ans après le dt3	dt4
Tous les dix ans après le dt4	dt5
En post partum : femmes non immunisées contre la rubéole	Vaccin de la RUBEOLE

Cas particuliers :

- NN de mère connue Hbs +:

VHB à la naissance (24h) + Immunoglobuline anti-HBS 100 UI en IM

2ème à 1 mois

3ème à 6 mois et un examen sérologique de contrôle 1 à 3 mois après

• **Prématuré et poids à la naissance < 2000g :**

Le VHB est administré à la naissance, à 2 mois, à 3 mois et à 6 mois

• **Le rattrapage des défaillants**

- VHB : si un enfant est né à domicile : respecter les intervalles minima entre les différentes prises et administrer les 3 doses.

Si un enfant se présente à 2 mois : combiner avec les 3 premières doses de DTC

- BCG : 1 dose si absence de preuve de vaccination

• **Vaccination anti tétanique en cas de blessure :**

Utiliser le DT (vaccin antitétanique et antidiphtérique, forme pour adulte et grand enfant)

• **Vaccination dans le secteur privé:**

- Les 2 secteurs se complètent

- Les vaccins combinés anti viraux (ROR) et antituberculeux plurivalents (TCDH +/-P inactivé) vendus dans le privé sont adaptés au calendrier du PNV et aux prises de 2 , 3 et 6 mois.

- Pour les prises > 6 semaines on peut utiliser les vaccins combinés avec le VHB sauf à la naissance (VHB monovalent) => 4 doses de VHB

Au total

• Plusieurs schémas sont utilisés aussi bien sur le plan national qu'international. Pour la Tunisie le respect du calendrier national est fortement recommandé.

• Certaines règles sont à respecter quelque soit le schéma utilisé :

• L'intervalle minimum entre 2 prises:

* lors d'une primo vaccination : ≥ 28 jours

* entre 2 rappels : ≥ 6 mois

• En cas d'oubli ou de retard dans le calendrier : ne pas recommencer mais reprendre le programme des vaccinations là où il s'est arrêté et atteindre le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

VACCINATION ANTIGRIPPALE :

Il s'agit d'une vaccination assurée par les structures de santé sous forme de campagnes de vaccination entre : mi-octobre et fin décembre.

• Indication :

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes à risques cardiaques, bronchitiques, les diabétiques et les déficients immunitaires.

• Intérêt : peut diminuer de moitié la grippe clinique et sérologique

• Assure une protection contre le " Myxovirus influenzae " par les anticorps 10 à 15 jours après l'injection

• Les vaccins disponibles : Influvac® (Solvay pharma) ; Vaxigrip® (Sanofi Pasteur.)

1 dose chez l'adulte ; 2 doses espacées de 1 mois chez l'enfant

Association au vaccin anti pneumo possible et recommandée chez les personnes à haut risque.

Le nouveau calendrier vaccinal préscolaire						
	BCG	DTC	P (polio oral)	VHB (anti hép b)	R	R (rouvax)
naissance						
2 mois						
3 mois						
6 mois						
15 mois						
18 mois						

Le nouveau calendrier vaccinal en milieu scolaire						
	dT	P (polio oral)	R (rouvax)	R (rouvax)	R (rouvax)	R (rouvax)
1ère année primaire						
2ème EB						
6ème EB						
3ème année SEC						

LES NOUVEAUX VACCINS

Pr Chédia Fendri – Service Microbiologie - Hôpital la Rabta
Faculté de Pharmacie de Monastir

VACCINATION ANTI-PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est une cause majeure de décès chez la femme dans les pays en voie de développement (500000 nouveaux cas par an). Plus de 90% de ces cas sont associés à une infection génitale par un HPV dont il existe environ 100 génotypes.

Certains sérotypes sont dits à haut risque cancérigène, il s'agit des HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66. Leur prévalence est variable en fonction des zones géographiques.

Le HPV peut s'intégrer dans le génome cellulaire. Il est alors incriminé dans la genèse des lésions précancéreuses du col de l'utérus : on parle de **dysplasies graves** qui, en l'absence de traitement, peuvent évoluer vers un cancer en 2 à 3 décennies.

Tableau N°1 : Différentes maladies induites par les HPV

HPV muqueux	Types viraux les plus fréquents	Autres types viraux	Maladies associées aux types viraux
Types à bas risque	6,11	42, 43 44,55	- 90% des verrues génitales ¹ - Lésions cervicales CIN2 (4 à 40%) ^{2,3} - Papillomatose laryngée - Tumeur de Buschke Lowenstein
Types à haut risque oncogène	16,18 (74% des cas)	31, 33, 45 26, 35, 39 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	- 70% des cancers du col utérin - Lésions cervicales CIN2 - Cancer pénis, anus - Condylomes - Cancers oro-pharyngés

1: Van Krogh et al. Eur J Dermatol, 2001

2: Koutaly et al. The American Journal of Medicine, 2003

3: Bosch et al. Journal National Cancer, 2003

En plus du sérotype, le pouvoir intégratif ou non et la charge virale interviennent dans la cancérogénèse à côté de facteurs liés à l'hôte (système immunitaire, type HLA) et à l'environnement (tabac, hormones, parité, nutrition).

L'incidence de l'infection à HPV en fonction de l'âge a été démontrée par Dalstein 2003 : une étude de 516 femmes avec un test HPV - à l'entrée a montré une incidence cumulative à 36 mois avec 27% de moins de 30 ans et seulement 10% de plus 30 ans. Ainsi, les femmes âgées de plus de 30 ans ont 4 fois moins de risque de se positiver que la femme de moins de 30 ans

Les programmes de dépistage cytologique qui permettent de déceler et de traiter précocement les lésions précancéreuses dans les pays industrialisés ont abaissé considérablement le nombre de décès.

Les vaccins anti HPV pourraient être un moyen complémentaire pour réduire à long terme l'incidence du cas du col utérin. **Ils ne sauraient se substituer au dépistage par frottis.**

VACCINATION ANTI HPV :

Le principe est de vacciner avec des particules virus like immunogènes qui vont aboutir à la production

d'anticorps neutralisants toute particule virale de HPV qui va s'implanter au niveau du col.

Tableau N°II : Vaccins disponibles

(Calendrier français de 2008, recommandé/ toute jeune fille de 14 ans avant les premiers rapports sexuels)

Vaccin bivalent
Vaccin quadrivalent
GSK : Cervarix®
Administration : IM 0,5 ml
0 – 1 – 6 mois
SP-MSD : Gardasil®
Administration : IM 0,5 ml
0 – 2 – 6 mois
L1 VLP : 16, 18
(20 et 20 ug)
L1 VLP : 16, 18, 6, 11
(20, 40, 40 et 20 ug)

En conclusion, l'intérêt est réel pour les jeunes filles avec une importance de suivi des durées de protection et des déclarations des effets secondaires. Il est conseillé de se méfier des peurs irrationnelles. A noter enfin que des vaccins curatifs destinés aux HPV impliqués dans le cas du col de l'utérus sont à l'étude.

VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À HAEMOPHILUS INFLUENZAE SÉROTYPE B

Introduction

H. influenzae sérotype b est responsable d'infections invasives redoutables (méningites purulentes, épiglottites, bactériémies, cellulites, arthrites, pneumonies, ethmoidites). Le vaccin a pour but de prévenir ces formes invasives très tôt chez le nourrisson en particulier les formes méningées, le portage pharyngé et donc la circulation de *H. influenzae* b dans la population.

En France, d'après le Centre national de référence des *H. influenzae*, Hôpital Purpan, laboratoire de microbiologie –Toulouse, l'introduction du vaccin Hib en 1992 en association avec le vaccin DTCP a fait que l'incidence des infections invasives à *H. influenzae* b a

diminué de moitié entre 1992 et 2004. L'incidence des méningites à *H. influenzae* b a été divisée par 10 à la même période.

Vaccination :

Quatre vaccins conjugués sont disponibles :

- RPR-D (polyribitol phosphate capsulaire) conjugué à l'anatoxine diphtérique (Labo. Connaught), le plus ancien
- RPR-OMP conjugué à une protéine de membrane externe du méningocoque B (Pediavax®, Labo Merck)
- RPR-HbOC conjugué à une toxine diphtérique mutante non toxique (Hib Titer®, Labo Wyeth Lederle)
- RPR-T conjugué à l'anatoxine tétanique (Act-Hib® Labo. Sanofi Pasteur) ou (Hiberix® Labo GSK)

Le seul actuellement utilisé en France soit sous forme isolée: Act-Hib®, Hiberix® soit sous forme associée dans les vaccins pentavalents acellulaires (Infanrix Quinta® et Pentavac®) ou hexavalents (Infanrix hexa®).

Politique vaccinale et recommandations :

- Dès l'âge de 2 mois en primo-vaccination en association avec le vaccin DTCP
- 3 injections à 1 mois d'intervalle et rappel à 18 mois.
- Pour les enfants non encore vaccinés entre 6 et 12 mois :
- 2 injections du vaccin monovalent suffisent et le rappel est nécessaire.
- Pour les enfants entre 1 et 5 ans, 1 seule injection suffit
- Vaccination des cas contacts (famille ou crèche en cas de souche invasive): le schéma doit être adapté à l'âge et une prophylaxie à la rifampicine est instaurée simultanément.

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE VIRALE A

Introduction

L'HVA est une maladie cosmopolite liée au péril fécal. Elle ne donne jamais une hépatopathie chronique et son évolution est souvent favorable. Toutefois, sa gravité est liée aux **formes fulminantes** (0,2 à 0,4%), de pronostic très défavorable chez l'adulte malgré le recours possible à la transplantation hépatique d'urgence.

Tableau N° III : Vaccin HVA destiné aux enfants: âge 1 à 15 ans

Nom déposé	Havrix 720	Twinrix enfants
Labo pharmaceutique	GSK	GSK
Souche vaccinale	HM 175 cultivée sur MRC5	HM 175 cultivée sur MRC5
Dosage en antigène	720 Unités ELISA	360 U ELISA +10 µg d'antigène Hbs
Volume injecté	0,5 ml	0,5 ml

Tableau N° IV : Vaccins anti HVA destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix 1440	Avaxim 160	Twinrix
Labo pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur	GSK
Souche vaccinale	HM 175 cultivée sur MRC5	GBM cultivée sur MRC5	HM 175 cultivée sur MRC5
Dosage en antigène	1440 Unités ELISA	160 Unités antigéniques	720 U ELISA+20 µg d'antigène Hbs
Volume injecté	1 ml	0,5 ml	1 ml

Schéma de la vaccination anti-hépatite virale A :

1 seule injection : rappel entre 6 et 12 mois après.

Recommandations de la vaccination:

Cette vaccination s'adresse :

- aux individus à risque et non immunisés, à ceux qui sont exposés au cours de leur profession ou de loisir (voyage en zone à forte endémicité par exemple)
- groupes à risque (homosexuels masculins, patients Ag HbS+ chronique (avis du conseil supérieur d'hygiène publique, France Juin 2002)

Le vaccin antiHVA ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins. Il peut toutefois être administré simultanément avec d'autres vaccins (seringue et aiguilles différentes, région corporelle différente).

Les vaccins anti-HVA sont très immunogènes, les taux de séroconversion étant de 98 à 100% après la première injection. Une étude Thaïlandaise réalisée sur 40 000 enfants a montré une séroconversion et une efficacité vaccinale dans 97% des cas.

L'immunogénicité est conservée chez les patients infectés par le HIV (si le taux des CD4 > 200/mm3) et chez les porteurs chroniques des virus de l'hépatite B ou C.

VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PNEUMOCOQUE)

Introduction

S. pneumoniae est responsable d'infections fréquentes surtout aux âges extrêmes de la vie avec une mortalité qui reste élevée, favorisée par l'appari-tion de souches de plus en plus résistantes aux bétalac-tamines. Il représente une des principales causes de

décès chez l'enfant dans les pays en voie de dévelop-pement.

Des formes sévères voir mortelles se voient dans les groupes à risques : drépanocytaires homozygotes, splénectomisés, patients infectés par le VIH.

Intérêt du vaccin pneumococcique : permet d'éviter la mortalité élevée due à la virulence de certains sérotypes en particulier ceux résistants aux pénicillines.

Deux principaux vaccins pneumococciques :

- Le vaccin polysidique non conjugué: Pneumo 23® Contient 25 ug de polyside purifié de 23 sérotypes Chez l'adulte, la réponse en anticorps après une injection est variable suivant les sérotypes: elle est constamment faible pour le 23 FF, 22

- Une seule injection SC ou IM, Efficacité à 85 et 90% L'intervalle entre 2 injections ne doit pas être < 5 ans (risque de R° locale importante en cas d'injections rapprochées)

Chez le sujet immunodéprimé ou asplénique (où risque d'infection grave majoré) un intervalle de 3 ans entre 2 injections est conseillé.

Recommandations :

- Personnes de plus de 5 ans : tous les 5 ans chez les sujets suivants:

Splénectomisés, drépanocytaires homozygotes, syndrome néphrotique, insuffisants respiratoires, alcooliques ayant une hépatopathie chronique, Insuffisants cardiaques, antécédents d'infection pulmonaire invasive à *Streptococcus pneumoniae*.

- Une infection pneumococcique récente ne consti-tue pas une contre-indication à cette vaccination

- **Le vaccin polysidique conjugué à une protéine diptérique et contient 7 sérotypes** : Prevenar®

Immunogène dès le 2e mois de la vie pour les 7 sérotypes qu'il contient. Il couvre théoriquement 77% des sérotypes rencontrés dans les méningites, 84% des bactériémies, 80% des otites moyennes aiguës.

- Une seule injection IM, Efficacité à 85 et 90%
- Nourrissons de 2-6 mois: 3 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle et rappel entre 12 et 15 mois
- Entre 6 mois et 1 an: 2 doses suivies d'un rappel un an après
- Entre 1 et 2 ans: 1 dose suivie d'un rappel vers 18 mois

CONCLUSION :

Quelque soit la vaccination, il faudrait toujours tenir compte du terrain :

- sujets allergiques : voir la composition des vaccins (exemple allergie à l'œuf...)
- sujets HIV positifs (le nombre de CD4 doit être supérieur à 200/mm3)
- sujets immunodéprimés (rôle du clinicien)

UNE NOUVELLE ARME CONTRE LE STAPHYLOCOQUE DORÉ

Les bactéries sont de plus en plus nombreuses à développer des résistances aux antibiotiques. La recherche tente de trouver de nouveaux antibiotiques pour lutter contre ces micro-organismes. Mais il existe des résistances dites croisées entre un antibiotique donné et un autre de structure voisine - il s'agit donc de découvrir de nouvelles familles d'antibiotiques contre lesquelles les bactéries n'auraient pas encore trouvé de parade - c'est ce que vient de faire une équipe américaine en testant une nouvelle molécule sur des souris infectées par un staphylocoque doré résistant - Ce nouvel antibiotique apparemment efficace et dépourvu de toxicité et sur lequel les études se poursuivent est la Platensimycine

Recherche et Santé N°108

MULTIRÉSISTANCE DES BACTÉRIES

On sait que les bactéries sont dotées d'un système qui permet à celles qui sont devenues résistantes de transmettre cette capacité à d'autres.

Dans un grand nombre de cas l'information est transmise via une séquence d'ADN mobile appelé intégron qui comporte le ou les gènes de résistance aux antibiotiques.

Deux équipes de l'Institut Pasteur viennent d'expliquer comment ces gènes sont intégrés dans les bactéries "receveuses" on comprend mieux maintenant pourquoi les résistances se répandent aussi facilement au sein des différentes populations bactériennes - Ceci est très important car on pourrait envisager de produire de nouveaux médicaments capables d'empêcher le transfert de ces résistances d'une bactérie à une autre.

L'enjeu de cette découverte prend tout son sens face aux infections nosocomiales.

"Recherche et Santé n°108"

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

BULLETIN D'ADHESION

Nom :
Prénoms :
Adresse :
.....
.....
.....

Montant : **30 Dinars** (y compris l'abonnement à Essaydali)
Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutiques :
56, rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.

LES OTITES EXTERNES MALIGNES

A. BEN HAJ KHALIFA¹, R. KLEBI¹, M. MASTOURI², M. KEDHER¹

1. Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Tahar Sfar de Mahdia

2. Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir

RÉSUMÉ

L'otite maligne externe (OME) est une infection rare, mais grave, du conduit auditif externe (CAE), quasi exclusivement due à *Pseudomonas aeruginosa*. L'OME s'observe sur des terrains particuliers ; le diabétique mais aussi l'immunodéprimé. L'examen otoscopique révèle le plus souvent une otorrhée, et un tissu de granulation occupant le plancher du conduit auditif externe à la jonction entre os tympanal et cartilage. L'imagerie est indispensable pour confirmer le diagnostic au stade précoc, ainsi que l'isolement du germe responsable afin d'adapter le choix thérapeutique. Le traitement de l'OME est à base de fluoroquinolones et de céphalosporines de troisième génération, poursuivi pendant au minimum 2 semaines et relayé par os lorsque les signes locaux régressent. La durée totale de l'antibiothérapie est au minimum 2 mois. Le pharmacien doit participer à la prévention de cette pathologie en insistant sur les précautions à prendre chez les sujets à risque.

I- INTRODUCTION

La première description complète de l'otite externe maligne (OEM) a été rapportée en 1959 [8]. Mais c'est en 1963 et en 1968 avec les travaux de Chandler [7] que le terme et la définition de l'OEM ont été établis. Le terme de "maligne" proposé par Chandler pour souligner l'évolution souvent fatale a fait l'objet de multiples débats et il serait plus approprié de parler d'otite externe nécrasante progressive (OEN) [15].

Bien plus grave que les otites externes banales, l'otite externe nécrasante survient essentiellement en cas de déficit immunitaire principalement chez le diabétique mal équilibré, âgé, après une petite plaie du conduit auditif (nettoyage agressif des oreilles, ablation d'un bouchon de cérumen). Il se développe une infection à *Pseudomonas aeruginosa* initialement limitée aux tissus sous-cutanés, qui s'étend rapidement au cartilage, à l'os, puis aux méninges et au cerveau [5].

II- PATHOGÉNIE DE LA MALADIE

La pathologie de l'otite externe nécrasante n'est

pas encore connue, elle associe un terrain et un agent infectieux bien particulier. Cette affection débute par une otite externe particulièrement tenace, un facteur déclenchant est parfois trouvé : mise en place d'une prothèse, une baignade, une extraction de bouchon de cérumen. Cette affection ne répond pas au traitement local approprié. Les changements inflammatoires produits conduisent à un environnement humide avec macération et rupture de la barrière cutanée. A travers cette rupture les germes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, peuvent avoir accès aux tissus mous du conduit auditif externe et entraîner une nécrose tissulaire. De plus, en raison de la micro angiopathie diabétique, il y a une réaction inflammatoire locale et un tissu de granulation se forme à la jonction ostéo-cartilagineuse du conduit auditif externe [17].

III- EPIDEMIOLOGIE

1. Facteurs favorisants :

L'OEN se voit chez des sujets d'âge avancé habituellement supérieur à 55 ans, mais il existe des formes du sujet jeune [10]. En Tunisie, la moyenne d'âge était de 64 ans pour l'équipe Feki [11], 56 ans selon l'étude de Ben Hmida [3], et 65 ans pour Kibech [14].

Le terrain joue un rôle prépondérant dans cette affection qui survient essentiellement chez des sujets aux défenses naturelles particulièrement déficientes : l'OEN touche dans 80 à 94% des cas des sujets diabétiques [6, 8] et cette forte prépondérance des cas chez les diabétiques s'explique en fait par la pathogénie des complications dégénératives du diabète [19]. C'est le diabète non insulinodépendant qui est le plus fréquemment en cause [19]. Altération des mécanismes de défense locale : La peau du CAE est normalement équipée de plusieurs mécanismes visant à maintenir l'équilibre de la flore bactérienne. En dehors de la protection mécanique réalisée par le tragus et les poils du tiers externe, le cérumen lui-même a des propriétés antibactériennes et antifongiques. Son pH bas a un rôle protecteur direct : il est de 5,6 à 5,8 à l'entrée du méat, ce qui est inférieur au pH optimal

pour le développement de la plupart des bactéries pathogènes [5]. Dernièrement, on a incriminé l'antibiothérapie à large spectre, si souvent utilisée de manière empirique dans le cadre de suspicion d'otite, dans la colonisation du CAE par le pyocyanique.

En outre, l'usage répété de gouttes auriculaires à base d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires, entraîne une modification de la flore du CAE et une diminution du pH [21]. Pour certains auteurs [20], le point de départ de l'otite externe nécrasante serait un traumatisme du conduit auditif externe, comme par exemple l'extraction d'un bouchon de cérumen, le port d'un appareil auditif, le grattage ou la nage en piscine ou en mer.

2. Germes responsables :

- *Pseudomonas aeruginosa*

Plusieurs publications [16] ont décrit *Pseudomonas aeruginosa* comme étant l'agent pathologique exclusif de l'otite externe nécrasante. Il est retrouvé le plus souvent en culture seul, et dans quelques rares cas, associé à d'autres germes pathogènes qui font partie de la flore microbienne normale du CAE en particulier: *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* et exceptionnellement *Aspergillus spp.*

Pseudomonas aeruginosa est peu virulent chez les individus normaux et, au contraire, très pathogène chez les sujets dont les moyens de défense sont altérés. Elle est le prototype des bactéries pathogènes opportunistes et elle est isolée d'infections très diverses (auriculaires, pulmonaires, cutanées, ...)

- **Autres germes :**

- *Proteus mirabilis*

Il appartient à la famille des entérobactériaceae : bacille à Gram négatif aéro-anaérobie. Il peut causer une OEN, surtout chez le nourrisson atteint d'anémie ou de malnutrition sévère.

- *Staphylococcus aureus*

C'est un cocci à Gram positif aéro-anaérobie qui se trouve à l'état commensal sur la peau et les muqueuses, ce qui rend parfois difficile l'interprétation du résultat. Il peut être responsable d'OEN, surtout chez l'enfant [28].

- *Aspergillus fumigatus*

Il faut noter que la présentation clinique des infections à *Aspergillus* diffère de celle des OEN d'origine bactérienne : l'infection débutant plus fréquemment au niveau de l'oreille moyenne et de la mastoïde [2].

IV- FORMES CLINIQUES

1. OEN chez le sujet diabétique :

La plus classique est celle du diabétique âgé (90 % des cas) [60]. La moyenne d'âge est de 70 ans, le sex ratio est de 2 à 3 hommes pour 1 femme. Le diabète retrouvé est majoritairement non insulino-dépendant et peut être révélé par l'OEN [22]. La survenue ou la sévérité de l'OEN n'est pas corrélée au déséquilibre du diabète, par contre celle-ci le déséquilibre volontiers [21].

2. OEN chez l'enfant :

Chez l'enfant, les cas rapportés sont rares et isolés, se rapportant essentiellement à des enfants anémiques, malnutris ou à des enfants sous chimiothérapie [21]. Il faut noter que la manifestation clinique est différente chez l'enfant. Les signes généraux à type d'altération de l'état général et d'hyperthermie sont habituels. L'otalgie se révélera plus rapidement paroxystique.

3. OEN chez le sujet VIH :

Les OEN du sujet VIH sont importantes à connaître en raison de leurs caractères cliniques et para cliniques atypiques. Il faut insister chez ces patients sur la forme clinique particulière de l'aspergillose qui peut constituer l'OEN. L'inoculation fréquente des spores aspergillaires peut affecter l'oreille externe, le sinus, le système nerveux central, le cœur, l'œsophage, la peau, le rein et la prostate [18].

4. OEN chez le sujet immunocompétent :

Il est intéressant de noter également que l'on retrouve des OEN chez des sujets immunocompétents dans une proportion non négligeable (10% environ), dont la clinique et l'évolution sont semblables à celle du sujet âgé diabétique [21].

5. OEN particulière : OEN bilatérale :

L'atteinte bilatérale simultanée est exceptionnelle au cours de l'otite externe nécrasante.

V- DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique

Le début de l'OEN présente un caractère insidieux. En fait, la maladie reste localisée au niveau du CAE, au cours des premières semaines d'évolution ou encore le débordement léger. Les premiers signes sont ceux de l'otite externe banale, et souvent le diagnostic d'OEN est évoqué devant des signes d'atteinte des nerfs crâniens.

a- L'otalgie :

Elle est discrète au début et demeure le symptôme le plus constamment retrouvé, sa sévérité étant particulièrement évocatrice. Cette otalgie a tendance à être majorée la nuit, réveillant fréquemment les patients. Elle est centrée sur la région péri-auriculaire avec une irradiation à l'ensemble de la région fronto-temporo-pariétale.

b- Les autres signes :

- *L'otorrhée* : elle est purulente, nauséabonde, parfois bleutée évocatrice du bacille pyocyanique, parfois hémorragique, tenace, évoluant sur plusieurs mois, et résistante aux traitements habituels de l'otite externe.
- *L'hypoacusie* : il peut s'agir d'une surdité de transmission due surtout à l'obstruction du CAE, d'une surdité de perception et même d'une cophose en rapport avec une labyrinthe associée.
- *Les céphalées* : elles sont en général occipitales et temporales et peuvent être également présentes. Elles sont remarquables par leur sévérité et leur mauvaise réponse aux antalgiques usuels.
- *La fièvre* : il est important de souligner que les signes d'infection sont habituellement absents, les patients sont apyrétiques et non tachycardes.

2. Diagnostic biologique :

- Les prélèvements doivent être réalisés le plus précocement possible au cours de l'infection et avant l'introduction d'une antibiothérapie ; si besoin une fenêtre thérapeutique devait être instituée.
- Les renseignements cliniques sont indispensables pour le bactériologiste afin d'orienter ses recherches.
- La réalisation de deux prélèvements permettra au bactériologiste d'effectuer sur un échantillon, un frottis pour examen microscopique direct, l'autre échantillon étant utilisé pour la mise en culture.
- Le délai entre le prélèvement et l'ensemencement sera le plus bref possible.

En ce qui concerne les techniques de prélèvements, l'écouvillon est à éviter, de par son imprécision, le prélèvement à la seringue à insuline montée sur un petit cathéter en téflon étant la méthode de référence.

3. Diagnostic radiologique :

La place des techniques d'imagerie va être : de confirmer ce diagnostic, de préciser la localisation et l'étendue de l'infection et d'évaluer l'efficacité thérapeutique pour juger du moment opportun pour arrêter le traitement.

Actuellement, ces techniques reposent sur :

- Les explorations radiologiques conventionnelles : radios simples mais surtout la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie à résonance magnétique (IRM), [4] ;
- Les explorations isotopiques : scintigraphie osseuse (SO) et scintigraphie au Gallium 67.

VI- TRAITEMENT

Le traitement de l'OEN a considérablement évolué au fil des années. Avant l'apparition des antibiotiques systémiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* (avant les années 70), l'issue de la maladie était fatale dans la majorité des cas, malgré une chirurgie extensive de débridement des tissus infectés. Mais cette chirurgie agressive est inefficace, car l'exérèse complète des lésions est le plus souvent impossible devant un processus diffus ayant plusieurs voies de propagation. En plus, on reproche à cette chirurgie d'ouvrir de nouvelles voies d'extension et d'augmenter ainsi la morbidité [13].

Avec l'ère des aminoglycosides, des pénicillines antipseudomonas, et surtout des fluoroquinolones, le taux de mortalité s'est considérablement diminué.

1/ Antibiothérapie :

Afin de limiter la survenue d'effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes, la prescription des antibiotiques doit être réservée aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée.

• Critères de choix d'un antibiotique :

L'indication raisonnée de l'antibiothérapie repose sur la connaissance de :

- La bactériologie des OEN, évolutive avec le temps ;
- La sensibilité des germes aux antibiotiques ;
- La pharmacologie des antibiotiques, qui doivent avoir une diffusion locorégionale suffisante en quantité et en durée pour traiter le foyer infectieux.

• Les antibiotiques utilisés :

Le traitement classique d'une OEN repose sur une association de pénicillines antipycyaniques avec un aminoglycoside ou sur une céphalosporine de troisième génération en monothérapie ou associée [12].

Les nouvelles quinolones représentent un choix thérapeutique très intéressant dans le traitement de l'OEN car, outre leur bonne diffusion tissulaire, elles peuvent être utilisées aussi bien par voie parentérale, qu'orale

et sont bien tolérées. Parmi elles, la ciprofloxacine a une activité antipyocyane bien démontrée [23].

- **Durée de l'antibiothérapie et surveillance :**

La durée du traitement a été établie de façon empirique, en effet pour Chandler [7] la durée est d'une semaine, Coser [9] préconise deux semaines, Uri [25] six semaines. Mais la majorité des auteurs [2, 5, 11, 14] recommandent une cure de 6 à 8 semaines, réductible si nécessaire.

La surveillance du malade traité est clinique (température, état général, signes otologiques), biologique (vitesse de sédimentation), bactériologique (stérilisation du prélèvement) et radiologique (scintigraphie au Gallium 67).

Mais vu les rechutes observées suite à l'arrêt de l'antibiothérapie basée sur une scintigraphie au gallium normale, certains auteurs [24] jugent nécessaire mais non suffisant un retour à la normale de la scintigraphie au gallium.

2/Traitement local :

Il est à noter que les soins locaux sont considérés comme étant un pilier du traitement de l'OEN. En effet, leur négligence constitue un point d'ensemencement et un foyer douloureux permanent.

Les soins locaux tels que les aspirations biquotidiennes, les instillations locales de gouttes auriculaires contenant un antibiotique doivent être adaptés aux données de l'antibiogramme.

- **Le lavage :**

La manière la plus simple de réduire une population bactérienne indésirable provoquant ou participant à la constitution de lésions tissulaires superficielles et donc accessibles par voie externe est le "lavage". L'humidification qu'entraîne une telle procédure facilite ensuite l'élimination des bactéries contenues dans les sécrétions ou fixées sur ou dans des cellules mortes. De surcroît, cette population bactérienne est sans doute hors de portée des antibiotiques administrés que ce soit par voie locale ou générale. Ce lavage constitue donc un moyen important sinon essentiel du contrôle des infections accessibles à cette procédure de bon sens. Le lavage réduit la population infectieuse quelque qu'en soit la nature (bactérienne, virale, fongique), sans parler de l'élimination des "corps étrangers" (cellules mortes, caillots, amas de fibrine, croûtes...), du pus, et d'une manière générale de toutes les matières organiques qui entravent à divers degrés l'efficacité de tous les agents anti-infectieux.

Malgré tout, il peut être légitime dans certaines situations bien définies de vouloir compléter l'effet purement mécanique du "lavage" en y associant un produit antibactérien destiné à agir sur des germes demeurés fixés.

- **Antibiotiques locaux :**

L'antibiothérapie locale est bien évidemment appliquée sur des surfaces cutanées et/ou muqueuses possédant leur propre flore. Les antibiotiques les plus utilisés sont Pêfloxacin, la rifamycine et la colimycine. Ces soins locaux doivent être poursuivis jusqu'à guérison complète.

- **Traitement adjuvant :**

- Traitement antalgique : On a recours à l'utilisation d'antalgiques mineurs tels que le paracétamol, ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- La vitaminothérapie C : Les malades peuvent bénéficier d'une vitaminothérapie C par voie orale à une dose quotidienne de 2g.

La persistance de polytypes inflammatoires du CAE ;

- L'apparition de paralysie nerveuse durant le traitement ;

- L'apparition de symptômes en faveur de l'aggravation.

VII- PROPHYLAXIE-ROLE DU PHARMACIEN

1/ Prévention :

- Il ne faut jamais se gratter le conduit auditif avec une allumette ou un corps étranger quelconque.

- L'oreille doit être nettoyée par un petit lavage à la poire. L'emploi de coton tige peut être autorisé si son emploi est doux. Pour les personnes sensibles, il ne faut pas mettre la tête sous l'eau lors de baignade.

- Il importe de ne jamais oublier la gravité potentielle d'un lavage d'oreille chez un diabétique et de considérer comme une otite externe nécrasante potentielle toute otite externe apparaissant chez un sujet immunodéficient, même s'il s'agit d'un enfant.

Dans un tel contexte, après tout traumatisme, il faut désinfecter le conduit auditif externe et appliquer une pommade de type néomycine/triamcinolone. "Oreille du diabétique = pied du diabétique".

Précautions quant aux microtraumatismes locaux et macération.

2/Rôle du pharmacien :

L'intervention du pharmacien, comme étant un

éducateur de santé, se révèle importante à la fois dans la prévention des otites et l'optimisation du traitement médical.

Le pharmacien doit recommander les mesures suivantes :

- Réaliser des lavages auriculaires quotidiens (spray pour lavage auriculaire : solution marine hypertonique microbiologiquement contrôlée qui fluidifie et dissout le cérumen permettant son évacuation naturelle ce qui évite l'utilisation de bâtonnets) ;
- Prendre les médicaments correctement (dose, fréquence, ...)
- Eviter les irritants locaux,
- Orienter toute suspicion d'otite chez un sujet immunodéficient vers un cabinet médical.

CONCLUSION

L'otite externe nécrasante est classiquement évoquée devant l'association d'une otite externe avec une otorrhée plus ou moins profuse et d'un tissu de granulation prédominant à la jonction du conduit osseux et du conduit cartilagineux. La douleur locale importante et les céphalées temporo-occipitales décrites dans la littérature sont parfois absentes. L'écoulement purulent est inconstant. Le germe responsable, s'il s'agit d'un patient diabétique est quasiment *Pseudomonas aeruginosa*, beaucoup plus rarement *Aspergillus spp*, *Staphylococcus aureus* et *Proteus mirabilis*.

Le traitement de l'otite externe nécrasante à *Pseudomonas aeruginosa* a été transformé par l'utilisation des fluoroquinolones en monothérapie ou surtout en association à une céphalosporine injectable active.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Bellini C, Antonini P, Ermani S, Dolina M et al.** Malignant otitis externa due to *Aspergillus spp*. *Scand J Infect Dis* 2003;35:284-82.
2. **Ben Cheikh J.** Otite externe nécrasante. Thèse Médecine Monastir 2003.
3. **Ben Hmida H.** Otite externe maligne- A propos de 9 cas. Thèse Médecine touse 1998
4. **Benoudiba F, Marsot-Dupuch K.** Exploration radiologique des infections de l'oreille EMC-Oto-rhino-laryngologie;2005;2:320-328.
5. **Boauvillain C, Malard O, Legent F.** Pathologie acquise de l'oreille xterne. EMC ORL 2005;21:263-89.
6. **Chandler JR, Grobman L, QuencerR, Serafini A.** Osteomyelitis of the base of the skull. *Laryngoscope* 1986;96:245-51.
7. **Chandler JR.** Malignant external otitis: further considérations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:417-28.
8. **Cohen D, Friedman P, Eilona A.** Malignant external, otitis versus acute external. *J Laryngol Otol* 1987;101:211-5.
9. **Coser PL, Stamm A.E, Lobo R.C, Pinto J.A.** Malignant external otitis in infants. *Laryngoscope* 1980;90:312-6.
10. **Cudennec Y, Poncet JL, Verdalle P, Buffe.** Complications loco-régionales des otites. EMC ORL 1995;10:1-12.
11. **Feki N.** Otite externe maligne- A propos de 18 observations. Thèse Médecine Sfax 2000.
12. **Gattaz G, Sperotto L, Rebouças L.** Malignant otitis externa. *Rev Bras otorrinolaringol* 2007;73:140.
13. **Keay DG, Murray AM.** Malignant otitis externa due to staphylococcus infection. *J Laryngol otol* 1988;102:926-7.
14. **Kibech R.** Otite externe maligne. Thèse Médecine Tunis, 1990.

15. **Mardinger O, Rosen D, Minkow B, Tulzinsky Z, Ophir D, Hirshberg A.** Temporomandibular joint involvement in malignant external otitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;4:398-403.
16. **Minovik G, Duilo V, Saunders N.C.** Microbiology of otitis externa in the secondary care in United Kingdom and antimicrobial sensitivity. *Auris Nasus Larynx* 2008;16:5p.
17. **Nazih N, Filali A, Boulaïch M, Jamal H, Ouïjal A, Lazrak A, Kzadri M.** L'ostéomyélite temporomandibulaire secondaire à une otite externe nécrasante progressive. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006;107:167-170.
18. **Ress BD, Luntz M, Telischi F, et al.** Necrotising external otitis in patients with AIDS. *Laryngoscope* 1997;107:456-60.
19. **Rosenberg S, Fautrel B, De Sauverzac C.** Complications ostéoarticulaire du diabète. EMC Endocrinologie-Nutrition 1998 ; 20:5p.
20. **Rubin J, Yu VL, Kamerer DB, Wagener, Aurai M.** Irrigation with water: a potential pathogenic mechanism for inducing malignant external otitis ? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:117-9.
21. **Rubin J, Yu VL.** Malignant external otitis in children. *J Pediatrics* 1988;113:965-70.
22. **Rubin J, YuVL.** Malignant external otitis: in sights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Am J Med* 1988;85:391-8.
23. **Soudry E, Joshua BZ, Sulkes J, Nageris BI.** Characteristics and prognosis of malignant external otitis with facial paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;10:1002-4.
24. **Stokkel MPM, Boot ICN, van Eck-Smit BLF.** SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis : initial staging and followup. *Case reports. Laryngoscope* 1996;106:338-40.
25. **Uri R., KitzesR, Meyer W, Schuchman G.** Necrotizing external otitis. *J LaiyngolOtol* 1984;98:1083-5.

MANIFESTATIONS SCIENTIFIQUES

Plusieurs membres de la société des sciences pharmaceutiques ont pu assister aux manifestations scientifiques organisées par les confrères à travers le pays et nous tenons à féliciter et à encourager les organisateurs. Ces manifestations étaient les suivantes :

- **XII^{èmes} Journées du Sud** : organisées par le Conseil Régional de Gabes, en collaboration avec la société des sciences pharmaceutiques, les 20 et 21 Décembre 2009. Très bien organisées, ambiance conviviale extrême et le côté scientifique était d'un haut niveau et d'actualité, ayant porté sur les sujets suivants :

- Réalités et perspectives de l'industrie pharmaceutique en Tunisie
- Mise à jour du calendrier vaccinal national
- Les nouveaux vaccins
- Défis thérapeutiques dans les cancers bronchopulmonaires
- Rythmes biologiques et chronobiologie, chronopharmacologie
- Les urgences en pharmacie
- Rôle du pharmacien dans la prise en charge des personnes âgées
- L'éducation thérapeutique des patients.

- **Saidalya 2008, 27-28 Décembre** : évènement de l'année 2008, ce salon international de la Pharmacie, de la Parapharmacie et du Bien être a réuni un maximum de confrères tunisiens et étrangers, autour de thèmes pertinents et a permis de faire connaissance avec les nombreux

exposants pharmaceutiques qui ont enrichi cette manifestation. Ont été traités :

- Industrie pharmaceutique en Tunisie : réalités et perspectives
- Biotechnopole levier de promotion d'une industrie tunisienne innovante
- Assurance qualité des médicaments
- Pharmacovigilance : rôle du pharmacien
- L'évolution pharmaceutique : opportunité ou défi ?
- Génériques et substitution
- La contrefaçon du médicament
- Les compléments alimentaires
- Les incidences du mode alimentaire sur les maladies cardiovasculaires

- **X^{ème} Journée Pharmaceutique du Centre, 28 Février 2009, Hôtel Tej Marhaba, Sousse**: Fidèle à son habitude, cette journée a réuni de très nombreux confrères autour d'imminents conférenciers qui ont marqué l'assistance grâce à leur expérience et à leur savoir. Ont été traités les sujets suivants :

- Les problèmes éthiques que posent les nouvelles technologies et les nouvelles découvertes et le monde actuel : **Pr Bernard DEBRE** (Ancien Ministre, Professeur des universités, chef de service d'urologie – hôpital Cochin 1990 – Paris V, Expert analyste pour les essais des spécialités pharmaceutiques)
- Chiralité et médicaments : aspects scientifiques et enjeux économiques :

Pr Mohamed KALLEL (Docteur d'Etat Es-Sciences pharmaceutiques en chimie analytique- Ancien Doyen de la faculté de pharmacie- Monastir)

-Nouvelles approches thérapeutiques des affections cérébrales avec les neurostéroïdes :

Pr Etienne Emile BAULIEU (Professeur de Biochimie – Faculté de Médecine de Bicêtre – Université Paris Sud, Unité de recherche INSERM)

- Vers la prévention des maladies chroniques :

Pr Luc MONTAGNIER (Prix Nobel de Médecine en 2008, Président actuel de la fondation mondiale de recherche et prévention SIDA associée à l'UNESCO, Professeur Emérite à l'Institut Pasteur de Paris, Directeur de recherche émérite au CNRS)

- III^{ème} Journées pharmaceutiques du Nord-Ouest, 14-15 Mars 2009, Tabarka : un très beau site agrémenté d'un temps magnifique, un excellent accueil et un niveau scientifique rehaussé par la présence d'excellents conférenciers, étaient au rendez vous. De nombreux confrères ont fait le déplacement et ont pu joindre l'utile à l'agréable le long d'un week end bien préparé. Ont été présentées les conférences suivantes :

- Prise en charge de la douleur
- Nouveautés en diabétologie
- Interprétation de la glycémie, suivi biologique du diabète
- Diabète et grossesse
- Diabète et régime alimentaire

XIV^{èmes} JOURNÉES PHARMACEUTIQUES TUNISIENNES

Elles auront lieu les 12 et 13 Novembre 2009 à Gammarth

Thèmes : - Les maladies neurologiques
 - Obésité et régimes alimentaires

SORTIE BOTANIQUE

Les conseils Régionaux de l'Ariana et du Tunis organisent la 6^{ème} sortie botanique annuelle du Pharmacien, qui se déroulera du 1^{er} au 3 mai 2009 dans la région du CAP-BON - ZAGHOUAN

TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE POUR LA PRÉPARATION DES POUCHES DE NUTRITION PARENTÉRALE : ADAPTATION AUX MOYENS HOSPITALIERS

S. Bahri, N. Villerbu, M. Callanquin

Service Pharmacie. Hôpital Louis Mourier. 178, Rue des Renouillers, 92700, Colombes.

Introduction : Les tests de remplissage aseptique (TRA) ou media fill test simulent une fabrication en remplaçant les matières premières par du milieu de culture. Ces tests, de pratique courante en milieu industriel, permettent la validation des procédés. L'objectif de ce travail a été de réaliser le TRA adapté au procédé de fabrication des poches de nutrition parentérale de la pharmacie, nouvellement dotée d'un isolateur (La Calhène®). Cet isolateur n'est pas équipé d'un automate de remplissage. Une analyse de type Analyse des Modes de Défaillance a été utilisée. Le "risque septique" en a été extrait afin de réaliser un TRA pertinent quant au procédé de fabrication et réalisable avec les milieux de culture et les matériels disponibles dans le commerce.

Matériels et méthodes : La simulation de fabrication a été réalisée sur un lot de taille équivalente à celle d'un lot maximal. L'essai a été réalisé trois fois sur trois jours consécutifs. Le milieu de culture utilisé est le milieu à l'hydrolysat de caséine et de soja, conditionné en flacons prêts à l'emploi afin de mimer les flacons de solutés. Une poche ensemencée avec une souche de *staphylococcus aureus* CIP 4. 83 constituait le témoin positif.

Résultats et discussion : Après 14 jours d'incubation, aucune croissance microbienne n'a été observée, sauf pour le témoin positif où une croissance a été observée dès 24 heures d'incubation. Ces résultats valident le procédé de fabrication des poches dans des conditions où le risque septique a été jugé plus important.

Conclusion : Ce TRA est à la fois pertinent quant à l'analyse des risques et simple du point de vu du matériel utilisé. Il est adapté à une production sous isolateur ou sous hotte à flux d'air laminaire hospitalière sans automate de remplissage.

1. INTRODUCTION

L'évolution de la notion de qualité en pharmacie hospitalière impose au pharmacien d'améliorer sans cesse la sécurité liée à la fabrication et au circuit du médicament. Cette sécurité est particulièrement critique lors de processus comme la production aseptique.

Les préparations de nutrition parentérale dans une pharmacie à usage intérieur imposent des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulière et pyrogène [3]. Afin de garantir ces critères, leur production est réalisée en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) : salle blanche ou isolateur.

Les poches de nutrition parentérale étaient jusqu'à présent fabriquées à la pharmacie sous une hotte à flux d'air laminaire dans une zone non conforme car à atmosphère non contrôlée. Ainsi, l'achat d'un isolateur a été effectué dans le but d'améliorer la qualité et le rendement de production afin de répondre à cette extension. Pour être en conformité avec les BPP, différentes validations ont été nécessaires [3].

L'objectif de ce travail est de mettre au point la validation initiale du procédé de fabrication aseptique des poches de nutrition parentérale en isolateur. Cette validation consiste à simuler une fabrication en utilisant à la place des matières premières habituelles un milieu de culture capable de mettre en évidence la croissance d'un large spectre de micro-organismes (spécialement tous ceux qui pourraient être contaminants dans l'environnement de la pharmacie) [4]. Ce test est appelé test de remplissage aseptique (TRA) ou *media fill* test.

Il est utilisé afin de mettre en évidence le risque potentiel de produire des unités non stériles et de valider l'asepsie du procédé [1].

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Matériels

Le bouillon trypticase-soja en solution est fourni par AES laboratoires prêt à l'emploi sous forme de flacons operculés de 100 ml et de 500 ml et de poches de 5 L.

Le test de remplissage aseptique est effectué dans l'isolateur la Calhène®.

D'autres matériels ont été utilisés pour les différentes manipulations : poches stériles de 1L champs stériles, compresses stériles, gants stériles, seringues, prises d'air, aiguilles, boîte de Pétri trypticase-soja, géloses contact trypticase-soja, systèmes de prélèvement "vacutainer®", flacons à hémoculture, étuve à 30°C.

Le témoin positif a été obtenu par ensemencement du bouillon trypticase-soja avec une souche de *Staphylococcus aureus subsp. aureus* CIP 4.83 fournie par l'institut Pasteur (Paris).

Ce témoin positif a été réalisé sur le produit fini afin de démontrer que le procédé de fabrication n'a pas altéré la fertilité du milieu de culture au risque d'invalider le test [5].

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation de la souche bactérienne

La souche de *Staphylococcus aureus subsp. aureus* CIP 4.83 a été reçue lyophilisée. Une solution mère a été préparée dans l'eau stérile. Dix dilutions successives au 1/10ème ont été réalisées. 100 µl de chaque dilution ont été ensemencés sur une boîte de pétri trypticase-soja en vue d'un dénombrement. Ceci a permis de déterminer la concentration de chaque dilution. La Pharmacopée Européenne préconise d'ensemencer une quantité de germes inférieure à 100 UFC/ échantillon [8]. Parmi les différentes dilutions, une solution ayant une concentration prévisionnelle de 30 bactéries/ ml a été retenue.

2.2.2. Réalisation du test de remplissage aseptique

Le TRA est une technique de validation qui consiste à reproduire le plus exactement possible les conditions et les techniques de la fabrication aseptique habituellement utilisées : toutes les manipulations, les situations les plus à risque doivent faire l'objet de simulations [4]. La dimension du lot fabriqué correspond au

nombre de poches d'un lot moyen. Dans notre cas, un lot correspond à cinq poches. Ainsi, cinq prescriptions représentant les différents cas de figure ont été sélectionnées (tableau 1). La préparation de ces poches a été réalisée trois fois sur trois jours consécutifs [4].

Tableau 1 : Cinq prescriptions représentatives des différentes prescriptions du service de néonatalogie. Ces prescriptions correspondent aux cinq poches préparées.

Prescription	1	2	3	4	5
Volume total (ml)	80	387	98	400	194
EPPI (ml)	41	235,7	35,9	184,8	67,35
Glucose 50% (ml)	19	72	34	72	58
Primène ® (ml)	10	50	24	90	34
Ivelip ® (ml)	0	0	0	20	17
NaCl (ml)	3,2	8	1,5	8	4
KCl (ml)	0,1	5	0	4	2
Gluconate de Ca (ml)	0,8	9	0	9	4,5
Phocytan® (ml)	1,4	7	0	6,4	3
MgCl2 (ml)	0,1	0,3	0,1	0,3	0,15
Oligo-éléments prématurés (ml)	1,4	0	2,5	3	1,5
Cernevit ® (ml)	2,5	0	0	2,5	2,5

Tous les matériels et produits nécessaires ont été stérilisés à l'acide peracétique dans l'isolateur de transfert avant leur entrée dans l'isolateur de travail (durée de stérilisation : 4 heures.)

Les produits habituellement utilisés ont été remplacés par du bouillon trypticase-soja conditionné dans différents contenants. Les flacons de milieu de culture de 500 ml ont permis de simuler les flacons de Glucose à 50% et d'eau pour préparation injectable (EPPI), ceux de 100 ml ont permis de simuler les flacons d'Ivelip® et de Primène®. Pour les faibles volumes, des "vacutainers®" ont été remplis de milieu de culture extemporané. Ils ont servis à simuler les ampoules d'électrolytes, d'oligo-éléments et le Cernévit®. Cette opération a été réalisée dans l'isolateur.

La fabrication des poches a été effectuée dans les conditions habituelles. Chaque volume est prélevé à l'aide d'une seringue et introduit dans un flacon sous vide en respectant les incompatibilités des différents produits. Le mélange ainsi préparé est transféré dans une poche stérile de 1L.

Deux personnes formées à la fabrication des poches de nutrition parentérale ont participé à ce test. Après la préparation des cinq poches, des prélèvements ont été effectués au niveau des poches par système "vacutainer®" afin de simuler les prélèvements destinés aux dosages chimiques. Un autre prélèvement introduit dans un flacon à hémoculture a été réalisé pour le contrôle microbiologique de la poche. Les contrôles bactériologiques de l'environnement par gélose contact ont également été effectués.

Chaque jour, après la réalisation du TRA, une des poches préparées a été ensemencée avec 1 ml de la solution S de *Staphylococcus aureus subsp. aureus* CIP 4.83 dont le mode de préparation a été évoqué précédemment (c.f § 2.2.1). Cette poche représentait le témoin positif. Parallèlement à l'ensemencement de la poche, une boîte de pétri trypticase-soja a été ensemencée avec 100µl de la solution afin de vérifier sa concentration.

A la fin de chaque préparation, un nettoyage de l'isolateur a été effectué avec du Surfanios®.

2.2.3. Incubation des poches et observation de la croissance bactérienne

Les poches préparées ont été incubées pendant 14 jours à une température de 30 à 35°C. Lors de la période d'incubation, les poches ont été soumises à un examen visuel quotidien pour détecter une trace éventuelle de croissance microbienne [4]. A chaque observation, un témoin négatif était représenté par la poche de bouillon de culture de 5 L.

3. RESULTATS

La réalisation du TRA n'a pas présenté de problème particulier. Après 14 jours d'incubation, aucune croissance microbienne n'a été mise en évidence au niveau de toutes les poches préparées (tableau 1). Pour les témoins positifs, une croissance microbienne a été observée dès 24 heures. Le résultat des ensemencements parallèles de la solution ayant servi à la réalisation du témoin positif a montré que le titre de cette solution était inférieur à 30 bactéries /ml. Les colonies issues des ensemencements parallèles étaient d'aspect semblable aux colonies de la souche mère de *Staphylococcus aureus subsp. aureus* CIP 4.83. Ces colonies présentaient un test à la catalase positif.

Tableau 2 : Observation quotidienne de la croissance microbienne au niveau des poches pendant 14 jours d'incubation à 30-35°C. Un lot correspond à une journée de fabrication (5 poches)

Type de préparation	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Poche 1	-	-	-
Poche 2	-	-	-
Poche 3	-	-	-
Poche 4	-	-	-
Poche 5	-	-	-
Témoin +	+	+	+
Témoin -	-	-	-

Les résultats obtenus vont dans le sens d'une validation de notre procédé de fabrication des poches de nutrition parentérale.

4. DISCUSSION

Afin de réaliser ce test, différents paramètres doivent être maîtrisés :

4.1. La nature des milieux de culture et des germes utilisés

La Pharmacopée Européenne préconise d'utiliser deux types de milieux de culture : l'hydrolysat de trypticase-soja pour les bactéries aérobies, levures et moisissures et le bouillon au thioglycolate pour les bactéries aérobies et anaérobies [8].

Le milieu recommandé est le bouillon trypticase-soja [5]. C'est le milieu le plus souvent utilisé car il permet la croissance d'un grand nombre de micro-organismes (bactéries, levures, moisissures).

Par ailleurs, les milieux de culture microbiologiques doivent satisfaire à deux essais : un essai de stérilité et un test de croissance microbiologique [8]. Le milieu de culture prêt à l'emploi a été fourni avec un certificat d'analyse indiquant les résultats de ces contrôles, ce qui nous a dispensés de réaliser ces deux essais [5].

Concernant les souches bactériennes, la Pharmacopée Européenne préconise d'utiliser plusieurs germes (bactéries aérobies et anaérobies, levures et moisissures) [8]. En pratique, il nous est apparu difficile de gérer plusieurs souches de micro-organismes et nous avons opté pour une souche unique : *Staphylococcus aureus subsp. aureus* CIP 4.83 répertoriée au niveau de la pharmacopée pour la réalisation de l'essai de stérilité.

4.2. Le choix de la méthode

La Pharmacopée Européenne préconise deux techniques : la filtration sur membrane et l'ensemencement direct.

Notre choix s'est porté sur la technique de l'ensemencement direct car elle est plus facilement applicable au contrôle de stérilité des mélanges nutritifs. Cette méthode présente plusieurs avantages : elle ne nécessite pas d'appareillage coûteux et elle est facile à mettre en œuvre, notamment dans les isolateurs [5].

4.3. La nature des contenants testés

L'essai de simulation doit se rapprocher le plus possible du procédé de préparation [3]. Dans le milieu industriel, les contenants utilisés pour la réalisation du TRA sont identiques à ceux utilisés en production. Pour notre étude, nous avons réussi à retrouver dans le commerce certains conditionnements identiques à ceux utilisés lors du procédé de préparation des poches. C'est le cas des flacons de 500 ml et de 100 ml ; cependant les ampoules de milieu de culture n'existent pas dans le commerce. Le prélèvement à partir des "vacutainers" a été le procédé qui se rapproche le plus du prélèvement à partir d'ampoules permettant ainsi de simuler cette opération considérée comme situation à risque.

4.4. La périodicité de réalisation du TRA

Ce test permet d'acquérir une expérience personnelle et de tester à la fois le manipulateur et le procédé de fabrication ainsi que les conditions d'environnement dans l'isolateur. La validation par le media fill est de deux ordres : initiale et périodique. La validation

initiale doit être réalisée à chaque changement majeur (nouvel opérateur, nouvel équipement) [4] et la validation périodique est réalisée une fois par an pour tous les opérateurs [5].

4.5. Les critères d'acceptation

En milieu industriel, le TRA est validé si moins de 0.05 à 0.1 % des unités testées présentent une contamination [7]. En milieu hospitalier, compte tenu de la faible taille des échantillons testés, le niveau cible doit être une croissance nulle [4]. Les résultats obtenus lors de ce travail sont conformes à cette exigence : aucune croissance bactérienne n'a été observée.

5. CONCLUSION

Les opérations de préparation aseptique et le maintien de leur qualité nécessitent un personnel qualifié, des modes opératoires définis, des matériels et des installations adaptées. La pratique du test media fill peut permettre de démontrer que le système de préparation fonctionne correctement. En effet, la validation a pour but de démontrer que la probabilité de contamination du produit fabriqué est suffisamment faible pour que la sécurité des patients soit assurée avec un niveau d'assurance de stérilité suffisant. Elle est d'autant plus importante à réaliser que les mélanges pour nutrition parentérale sont généralement perfusés le jour même de leur fabrication et que les résultats définitifs du contrôle de stérilité ne sont obtenus qu'au bout de 14 jours [5].

Le test media fill est une image ponctuelle de la qualité de la préparation. Il inclut le contrôle de l'environnement, du matériel et du personnel.

REFERENCES

1. ASPEC (Association pour la prévention et l'étude de la contamination). Les isolateurs, qualification. Paris **2002**.
2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication. Direction Générale de la santé, Agence du médicament. Bulletin officiel n° 2007/1 bis. 2007.
3. Bonnes Pratiques de Préparation. AFSSAPS 3 décembre 2007.
4. Corriol O., Crauste-Manciet S., Arnaud P., Brion F. et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nut Clin métab 2005, 19, 30-55.
5. Contrôle de la stérilité - application aux mélanges pour

nutrition parentérale. Monographies de la nutrition artificielle de la SFNEP, volume 2. Paris **2000**.

6. Garnier S., Merian Brosse L., Brossard D.

Fabrication simulée avec milieu de culture pour le contrôle bactériologique en isolateur lors de la reconstitution de cytotoxiques. J Pharm Clin, 1994, 13, 361-362.

7. Marié J.L., Poupot B., Amoignon T., Bourny E. et al.

Guide pratique pour la réalisation des tests de remplissage aseptique avec milieu de culture. STP pharm pratiques, 1998, 8, 18-26.

8. Pharmacopée Européenne 6ème édition.

LES ANTIGÈNES DES NEUTROPHILES HUMAINS

M. Oueslati, S. Abid, M. Zili
Centre National de Transfusion Sanguine, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ :

Les antigènes spécifiques des neutrophiles ou HNA forment plusieurs molécules, ayant des fonctions physiologiquement différentes. Les anticorps dirigés contre ces antigènes (anti-HNA) causent les neutropénies allo immunes néonatales, auto-immunes chez les enfants et des réactions transfusionnelles comme le TRALI. Le diagnostic de ces pathologies est à la base de la nécessité du phénotypage et du génotypage des antigènes du système HNA.

La recherche des anticorps anti-HNA nécessite la préparation de panels des neutrophiles frais, et la mise en place de techniques d'agglutination, immunofluorescence ou cytométrie de flux. Les antigènes spécifiques des neutrophiles HNA-1a, -1b, -1c, -4a et -5a peuvent être génotypés, en revanche le génotypage des antigènes HNA-2a n'est pas jusqu'ici réalisable et le gène codant l'antigène HNA-3a n'est pas encore identifié. Le phénotypage de HNA-2a s'effectue avec les anticorps monoclonaux CD177.

Mots clefs : HNA, neutropénies, TRALI

ABSTRACT :

Human Neutrophil antigens or HNA are various group of molecules with widely different physiological functions. Neutrophil antibodies anti-HNA can cause neonatal allo immune neutropenia, auto immune neutropenia and transfusion reaction including TRALI. Diagnosis of these pathologies is based on phenotyping and genotyping necessity of antigens HNA. Screening for neutrophil antibodies requires of panels of fresh neutrophils and testing in agglutination, immunofluorescence or flow cytometry essays. Human neutrophil antigens HNA-1a, -1b, -1c, -4a and -5a can be genotyped, but not HNA-2a and the gene coding HNA-3a has not been until now identified. Phenotyping of HNA-2a can be performed only with CD177 monoclonal antibodies.

Key-words : HNA, neutropenia, TRALI

1. INTRODUCTION

Les deux dernières décennies ont vu l'émergence d'importants travaux permettant d'accomplir des progrès en ce qui concerne la caractérisation biochimique et moléculaire des antigènes des neutrophiles humains ou HNA (Human Neutrophil Antigen) (1), qui sont des glycoprotéines de surface (2). Actuellement le système HNA comprend 7 antigènes qui sont attribués à 5 pro-

téines (tableau1). Leur polymorphisme est à la base de leur implication en pathologie humaine (3).

Aujourd'hui, la détermination de ces antigènes constitue un intérêt supplémentaire dans le cadre des recherches sur la biologie des populations ainsi que la prévention contre des accidents causés par ces antigènes (3).

Tableau 1 : Antigènes des neutrophiles humains HNA (1)

Système antigénique	Antigène	Localisation	Ancienne nomenclature	Allèles
HNA-1	HNA-1a	Fc gRIIb	NA1	FCGR3B*1
	HNA-1b	Fc gRIIb	NA2	FCGR3B*2
	HNA-1c	Fc gRIIb	SH	FCGR3B*3
HNA-2	HNA-2a	CD177 (gp NB1)	NB1	CD177*1
HNA-3	HNA-3a	gp 70-95 kD	5b	Nd
HNA-4	HNA-4a	CD11b (CR3)	Martt	CD11B*1
HNA-5	HNA-5a	CD11a (LFA-1)	Ond	CD11A*1

gp:glycoprotéine, CR3:récepteur de la fraction C3bi du complément, LFA-1:leucocyte function antigen-1

Cet article est une revue de la littérature, concernant les bases moléculaires, les implications en pathologies et les moyens de détermination de ces systèmes.

2. BASES MOLÉCULAIRES DES SYSTÈMES HNA

2.1. Le système HNA-1

Le système HNA1 comprend trois antigènes : HNA-1a, HNA-1b et HNA-1c (4). Ces derniers s'expriment exclusivement chez les neutrophiles et sont localisés sur un récepteur de faible affinité pour les Fc des IgG appelé FCyRIIIb ou CD16 (5)

Ce dernier est exprimé sur tous les neutrophiles segmentés, environ la moitié des métamyélocytes, et 10% des myélocytes. Le récepteur FCyRIIIb soluble présent dans le plasma présente les mêmes polymorphismes trouvés sur les neutrophiles (6).

2.1.1 Biochimie et biologie moléculaire

Les FCRIII (CD16) sont des récepteurs de haute affinité pour les IgG, ils existent sous deux iso formes

codées par deux gènes distincts mais homologues sur le chromosome 1 (7).

Le premier gène appelé FCGR3B code la forme FCRIIIb transmembranaire exprimée sur les neutrophiles. Quant au deuxième gène nommé FCGR3A code la forme glycosyl phosphatidylinositol FCRIIIa exprimée sur les lymphocytes NK, les monocytes et les macrophages (7). Les deux gènes diffèrent par une substitution C en T à la position 733 créant un codon stop au niveau de la protéine du gène FCGR3B.

2.1.2 Polymorphismes

Les fréquences phénotypiques des antigènes des neutrophiles humains HNA varient selon le groupe ethnique étudié : les Blancs, les Indiens Américains du Nord et Sud (Amérindiens), les Chinois, Japonais et Coréens (Asiatiques), et les Africains (Noirs Américains et Africains) (tableau 2).

Les fréquences géniques des trois allèles HNA-1 qui varient selon les groupes ethniques étudiés, ont été déjà déterminées dans diverse populations.

Tableau 2 : fréquences phénotypiques (%) des antigènes des neutrophiles humains HNA, par ethnies (1)

	Amérindiens	Asiatiques	Africains	Blancs
HNA-1a	83-91	88-91	46-66	57-62
HNA-1b	36-80	51-54	78-84	88-89
HNA-1c	0-1	>1	23-31	5
HNA-1 nul	<1	<1	4	0,15
HNA-2	Nd	89-99	98	87-97
HNA-3a	Nd	Nd	Nd	88-96
HNA-4a	>99	Nd	Nd	99
HNA-5a	79-97	88	88	86-92

Chez la population tunisienne, la fréquence calculée chez des donneurs de sang est de 0.311 et 0.668, respectivement pour l'allèle codant HNA-1a et HNA-1b (8), elle est de 0.342 et 0.658 chez les Berbères tunisiens. Ces fréquences rapportées attestent les origines caucasiennes de la population tunisienne (9).

Chez les populations blanches française, allemande et américaine FCGR3B*2 est l'allèle le plus fréquent avec une fréquence génique de 0,63 contre 0,37 pour FCGR3B*1.

Au contraire, chez les japonais et les chinois les fréquences géniques de HNA-1a et HNA-1b sont respectivement de 0.60 à 0.66 et de 0.30 à 0.33 (7).

Les fréquences géniques de HNA-1c chez les caucasiens et américains africains sont respectivement de 0.02 à 0.03, et de 0.12 à 0.19 (8).

Les allèles FCGR3B*1 et FCGR3B*2 diffèrent par 5 nucléotides aux positions 141, 147, 227, 277,349), l'un d'eux est une mutation silencieuse (7).

L'allèle FCGR3B*3 a été récemment identifié sur le locus FCRIIB (10), la séquence nucléotidique codant la région FCGR3B*3 est identique à FCGR3B*2 à l'exception d'un seul nucléotide C→A à la position 266, ce qui a provoqué une substitution alanine en aspartate au niveau de l'acide aminé 78 (7).

2.1.3 Déficiences du FcRyIIIB

Les patients atteints d'hémoglobinurie nocturne paroxystique leur manquent les glycoprotéines liées au GPI, et leur granulocytes expriment des taux réduits de FcRyIIIB, et des antigènes HNA-1 (11).

Il a été également rapporté des déficiences génétiques concernant les récepteurs FcRyIIIB et les antigènes HNA-1 des granulocytes.

L'incidence de la déficience du FcRyIIIB, chez la population blanche, et les africains et les américains africains est respectivement d'environ 0,1% et 1% (7). La plupart des individus, avec une déficience du FcRyIIIB n'ont pas de problèmes de santé. Cependant, seule une minorité de patients ont été explorés pour identifier les moindres changements de susceptibilité aux infections ou les maladies auto-immunes (12).

2.1.4 Fonctions des antigènes

Les antigènes du système HNA-1 ont un rôle physiologique de défense contre l'invasion des microorganismes (7). Ils sont libérés par la membrane des neutrophiles pendant l'apoptose et peuvent inhiber la prolifération et la production d'immunoglobulines de stimulation des lymphocytes B (10).

Le polymorphisme du FcRyRIII affecte la fonction des polynucléaires neutrophiles. D'une part, les neutrophiles qui sont homozygotes pour HNA-1a ont une affinité, pour IgG3, plus forte que celle de ceux qui sont homozygotes pour HNA-1b. Par conséquent, les neutrophiles homozygotes pour HNA-1a phagocytent les érythrocytes sensibilisés aux IgG1 et IgG3, anticorps monoclonaux anti-Rh, ainsi que les bactéries opsonisées avec IgG1, d'une façon plus efficace que celle des neutrophiles homozygotes pour HNA-1b (13).

De plus, les patients atteints de la maladie granulomateuse chronique et qui sont homozygotes pour FCGR3B*1, ont moins de risque de développer les complications infectieuses majeures, gastro-intestinales ou du tractus génital et urinaire, comparés aux patients hétérozygotes pour FCGR3B*1 et les homozygotes pour FCGR3B*2 (14)

2.2 Le système HNA-2

Le système HNA-2 comprend un seul allèle bien décrit, codant le second antigène spécifique des granulocytes : HNA-2a (15). Ce dernier est exprimé seulement sur les neutrophiles et leur précurseurs.

Le phénomène de double population des neutrophiles l'une de phénotype HNA-2a négatif et l'autre positif, à un taux constant chez le même individu, n'est pas encore élucidé. En effet HNA-2a est unique dans le sens qu'il est exprimé sur une sous-population de neutrophiles (16).

Les taux moyens des sous-populations des neutrophiles HNA-2a positives, chez l'homme que la femme, sont respectivement de 50 et 60% (7). Les taux les plus élevés sont enregistrés chez les femmes enceintes (17).

2.2.1 Biochimie et biologie moléculaire

La glycoprotéine NB1 (CD177) qui porte l'antigène HNA-2a, est située sur les membranes et les granules secondaires des neutrophiles. Le poids moléculaire de cette protéine est de 58-64 kD (18).

Le gène qui code la glycoprotéine NB1 (CD177) est localisé sur le chromosome 19 en position 19q13-2, il consiste en une région codante constituée de 1311 paires de bases (16) codant une protéine de 416 acides aminés et un peptide signal de 21 acides aminés.

La glycoprotéine NB1 produite est caractérisée par deux domaines riches en cystéines, qui classe le gène qui la code parmi la superfamille de gènes dits "Ly-6 snake toxin". Parmi les gènes de cette famille on peut citer l'urokinase type récepteur de l'activateur du plasminogène (uPAR, CD87), et l'inhibiteur de l'hémolyse (CD59) (19).

Récemment, on a trouvé qu'il forme un ligands pour PECAM-1 et joue un rôle d'adhésions des neutrophiles aux cellules épithéliales. De plus, ce gène présente une forte homologie pour le gène PRv-1 surexprimé sur les neutrophiles provenant de sujets atteints de polyglobulie vraie, plicythemia rubra vera-1 (3).

2.2.2 Polymorphisme

HNA-2a est exprimé sur les neutrophiles d'environ 97 % de caucasiens, 95% d'afro-américains et 89 à 99% de japonais. Les neutrophiles sont rarement déficitaires en HNA 2a, cette déficience est due a une transcription défectueuse du CD177 (16).

2.2.3 Fonctions

Le rôle que joue le CD177 dans la fonction des neutrophiles est mal connue, mais son accroissement après stimulation par fMLP (formyl-méthionine-leucine-phénylalanine), son internalisation après pontage par un anticorps ainsi que l'activation ultérieure de l'exposition oxydative suggèrent un rôle de récepteur (17).

La signification clinique de l'absence ou la forte expression de HNA-2a sur les neutrophiles ne sont pas encore élucidées. Toutefois, il a été rapporté que :

- les rates femmes qui s'immunisent contre le système HNA-2a et dont les neutrophiles n'expriment pas la glycoprotéine NB1 sont bien portantes,
- l'expression de la glycoprotéine NB1 est réduite sur les neutrophiles de personnes atteintes d'hémoglobinurie nocturne paroxystique ou de leucémie myéloïde chronique,
- l'ARN messenger du CD177 est fortement exprimé chez les neutrophiles de patients atteints de polycythémie rubra vera (20).

2.3 Le système HNA-3

Ce système est représenté par un seul allèle HNA-3a et connu sous l'appellation de 5b (15). Il est exprimé par les neutrophiles, les lymphocytes, les plaquettes, et

les cellules endothéliales, rénales, spléniques et placentaires. La fréquence génique rapportée est de 0.66. Il est localisé sur une glycoprotéine de 70-90 KD, mais ni le gène codant, ni sa nature et ses fonctions ne sont encore bien élucidés (21).

2.4 Les systèmes HNA-4 et HNA-5

HNA-4a et HNA-5a sont localisés sur les intégrines $\beta 2$ des neutrophiles, et représentés chacun par un antigène unique: HNA-4a et HNA-5a (22).

L'antigène HNA-4a est connu sous la dénomination de Mart^a. Il est exprimé sur les granulocytes, les monocytes, et les lymphocytes. Sa fréquence phénotypique est de 99,1 chez les Caucasiens. Le polymorphisme du HNA-4a est dû a la chaîne αM du complément CR3 (CD11b). L'antigène HNA-5a connu sous l'appellation de Ond^a, est localisé sur la chaîne αL des antigènes LFA1 (CD11a) des leucocytes (3).

La signification des anticorps dirigés contre HNA-4a et HNA-5a n'est pas connue. Par exemple aucun des enfants issus de femmes multipares, avec des anti-HNA-4a rapportés n'a montré une neutropénie néo-natale évidente.

3. Implications en Pathologies

De même que les érythrocytes et les plaquettes, les neutrophiles peuvent être la cible de réactions immunes engendrant des neutropénies néonatales allo-immunes, des réactions post-transfusionnelles, et des neutropénies auto-immunes (tableau 3).

3.1 Neutropénies néonatales allo-immunes

La mère s'immunise contre un antigène des neutrophiles qu'elle ne possède pas, suite à une transfusion ou une grossesse. Elle synthétise des immunoglobulines de type G (IgG) qui passent à travers la barrière placentaire au fœtus, pendant la grossesse selon un phénomène actif particulièrement important au cours du troisième trimestre (23). Ces IgG détruisent les neutrophiles du nouveau né.

Tableau 3 : Situations cliniques causées par les anticorps dirigés contre les antigènes des neutrophiles humains HNA (1)

Maladies allo-immunes	Maladies auto-immunes
Neutropénie néonatale immune	Neutropénie auto-immune héréditaire
Crise lésionnelle pulmonaire post-transfusionnelle (Trali)	Neutropénie auto-immune secondaire
Transfusion réfractaire de granulocytes	Neutropénie immune, médicamenteusement induite
Neutropénie allo-immune, après greffe de moelle osseuse	Neutropénie auto-immune, après greffe de moelle osseuse
Réaction d'hypertthermie, post-transfusionnelle	

De plus, il a été décrit des neutropénies néonatales par iso immunisation fœto-maternelle, chez des femmes déficitaires en HNA-1. Cette anomalie congénitale est à distinguer de celle de la maladie de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne) où aucune liaison glycosyl phosphatidylinositol (GPI) ne peut être synthétisée sur un pourcentage variable de clones de cellules hématopoïétiques du fait d'une mutation somatique acquise du gène pig-A (24).

3.2 Neutropénies auto immunes

c'est un désordre hématologique très rare chez les adultes où les anticorps spécifique sont rarement trouvés , cependant ces anticorps anti- neutrophiles avec une spécificité antigénique sont trouvé dans environs 50% des cas de neutropénie auto-immune précoce de l'enfant.

Des infections récurrentes peuvent survenir, elles sont souvent bénignes affectant toujours la peau, les voies aériennes et le tractus digestif et peuvent être guéries avec une antibiothérapie. Dans les cas sévères, une antibioprophylaxie constitue l'une des options thérapeutique (25).

3.3. Réactions transfusionnelles

La réaction transfusionnelle non hémolytique fébrile est une complication fréquente, mais habituellement peu sévère et transitoire de la transfusion. Ce syndrome survient à cause de la libération de cytokines dans le plasma à transfuser lors de la conservation du produit sanguin labile. Le plus souvent, il fait intervenir une réaction antigène/anticorps entre les cellules transfusées et les anticorps anti-neutrophiles du malade. Cette réaction est fébrile et non compliquée. Les anticorps responsables sont toujours des anti-HLA classe I, mais le plus souvent des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des neutrophiles humains, sont impliqués : anti-HNA-1a, anti-HNA-1b, anti-HNA-2a, anti-HNA-3a et anti-HNA-5a (22).

Le traitement est symptomatique, à base d'antipyrétique, ou préventif par la déleucocytation des produits sanguins labiles.

Le syndrome de détresse respiratoire post transfusionnel ou TRALI (transfusion-relate acute lung injury) fait encore l'objet de controverses. Il met en cause un conflit immunologique entre le donneur et le receveur attribué a des anticorps dirigés contre soit des les antigènes portés par les granulocytes neutrophiles, soit les antigènes HLA classe I.

Une lésion pulmonaire sera la conséquence de la libération du contenu des granules polynucléaires au contact de l'endothélium capillaire entraînant des lésions de la paroi et provoquerait une extravasation liquidienne dans les espaces interstitiels et dans les alvéoles (3).

4. Méthodes de détermination

Pour des résultats fiables, les neutrophiles utilisés doivent être fraîchement prélevés chez le malade et des donneurs bien portants. Les neutrophiles sont isolés, phénotypés le même jour, et utilisés comme panel pour poser le diagnostic (1).

Aucune technique seule ne s'est montrée jusqu'ici performante, pour le dépistage des anticorps dirigés contre les granulocytes. La combinaison de la technique de granulo-agglutination (GAT) ou la technique de granulo-immunofluorescence (GIFT) apparaît être le meilleur moyen pour le dépistage de ces anticorps. Bien que, la technique de GIFT soit généralement plus sensible que la technique de GAT, quelques anticorps comme les anti-HNA-3a (5b) sont mieux dépistés par la technique de GAT (1).

Il faut avoir à l'esprit que la présence d'anticorps anti-HLA, ou des taux élevés d'immuns complexes peuvent aboutir à des résultats faussement positifs, avec à la fois les techniques de GAT et de GIFT. Il serait souhaitable de confirmer la spécificité des anticorps anti-HNA, par la technique de MAIGA (monoclonal antibody -specific assay immobilization of granulocyte antigen). Contrairement aux techniques GAT et GIFT, qui utilisent les cellules entières pour le dépistage des anti-HNA, la technique de MAIGA détecte seulement les anticorps fixés sur les glycoprotéines membranaires sélectionnées des neutrophiles.

Le phénotypage peut être effectué à la fois par les techniques de GAT, GIFT ou MAIGA. Cette dernière technique est la plus fiables (1).

Les anticorps monoclonaux spécifiques anti- HNA - 1a,-1b, -2a sont commercialisés et sont utilisés lors du phénotypage des neutrophiles par cytométrie de flux. Cette technique est tellement plus facile et rapide qu'elle ne nécessite même pas la séparation des neutrophiles (3).

Le génotypage des gènes codants HNA -1a,-1b, -1c, -4a et 5a a été réalisé. La caractérisation du gène codant HNA-1 a facilité la détermination de ces antigènes, une PCR utilisant des amorces spécifiques à chaque allèle du système : PCR-SSP (Polymerase Chain

Reaction with sequence-specific primers), a permis de les distinguer. De même, les allèles HNA-4a et HNA-5a peuvent être génotypés par une PCR-SSP ou encore une PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction –Restriction Fragment Length Polymorphism).

Alors que les bases moléculaires de l'antigène HNA-2a ont été élucidées le génotypage du gène codant cette glycoprotéine n'est pas encore réalisable (3).

5. CONCLUSION

Deux systèmes antigéniques des neutrophiles HNA-1 et HNA-2 ont été étudiés. Les trois autres : HNA-3, HNA-4 et HNA-5 ont été en partie décrits. Les antigènes HNA-1 et HNA-2a sont localisés respectivement sur le récepteur FcγRIIIb et la glycoprotéine NB1.

Les anticorps anti-HNA-1 et les anti-HNA-2a sont responsables de neutropénies auto- et allo-immunes, et les anti-HNA-3a sont rares, mais peuvent être responsables de lésions pulmonaires aiguës (TRALI). Quant à la signification clinique des anti-HNA-4 et anti-HNA-5 n'est pas encore élucidée.

D'autres investigations sont nécessaires pour faciliter la conservation des neutrophiles, la détermination des groupes, et la recherche des anticorps anti-HNA. Ces efforts faciliteront la prévention des accidents post transfusionnels et le diagnostic des pathologies liées à ces systèmes.

6. RÉFÉRENCES

1. Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang*, 2008, 94, 277-285
2. Carton J. Techernia G. Antigènes des polynucléaires neutrophiles et neutropénies auto-immunes.
3. David F. Stroncek, Emmanuel Feday, and Sharon Adams. *Leukocyte Antigen and Antibody Detection Assays: Tools for Assessing and Preventing Pulmonary Transfusion Reactions. Transfus.Med Rev* 2007 Octobre; 21 (4): 273-286
4. Shows T.B., McAlpine P.L., Boncheix C et al. Guidelines for Human gene nomenclature. *Cytogenet Cell Genet*, 1987;46;11-28
5. Carton J., Muller JY : neutropénie néonatale immune. *Hématologie* 2003 ; 9 ; 379-87
6. Bux J., Behrens G., Jager G., Welte K. Diagnostic and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*, 1998,91,181-186
7. R.Steffenssens, T. Gulen, K. Varming, and C. Jersild:
8. FcγRIIIB polymorphism: evidence that NA1/NA2 and SH are located in two closely linked loci and that the SH allele is linked to the NA1 allele in the Danish population. *Transfusion* 1999; 39:593-598. S.Abid, B.Nsiri, A.Sali, K.Joudi, F.Janhani, K.Boukef.NA antigen frequencies in the Tunisian population. *Pathol Biol* 2000 ; 48: 562-5.
9. S. Abid, M Zili, L. Bouzid, R. Kibech, N. Foudhaili, K. Joudi, Z. Ben Regaya, B. Abdennaji, R. Mmrad, K. Boukef. Gene frequencies of human neutrophil antigens in the Tunisian blood donors and Berbers, *Tissue Antigens*, 2001,57(8),90-92
10. Juergen Bux, Ernst-Ludwig Stein, Philippe Bierling, Patricia Fromont, Mary Clay, David Stoncek, and Sentot Santoso. Characterisation of new Alloantigen(SH) on the human Neutrophil FcγreceptorIIb. *Blood* 1997 89;3: 1027-1034.
11. Van de Winkel Capel P.J.A: Human IgG FcReceptor Heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol.Today*; 1993;14: 215-21.
12. J. Bux : molecular nature of granulocyte antigens. *Transfus Clin Biol* 2001;8: 242-7
13. Bredius R.G., Fijen C.A., de Haas M., Kuijper E.J, Weening R.S., van de Winkel J.C, Ont T.A.Role of neutrophil Fcγgamma

RIIa [CD32] and Fcγgamma RIIb [CD16] polymorphic forms in phagocytosis of Human IgG1 opsonized bacteria and erythrocytes. Immunology 1994, 83, 624-630.

14. Foster C.B et al.Hst defense molecule polymorphisms influence the risk for immune-mediated complications in chronic granulomatous disease.

15. Bux J. Nomenclature of granulocyte alloantigens. *Transfusion*, 1999, 39, 662-663.

16. Matsuo K, Lin A, Procter J.L, Clement L, Stroncek D.F. Variation in the expression of granulocyte antigen NB1. *Transfusion* 2000; 40:654-662.

17. Kissel K, Scheffler S, kerowgan M, Bux J. Molecular basis of NB1 (HNA-2a CD177) deficiency. *Blood*. 2002; 99:4231-4233.

18. Stroncek D.F, Skubitz K.M, McCullough J. Biochemical nature of the neutrophil –specific antigen NB1. *Blood*, 1990,75,744-755

19. Carruciat Walkovitch K, Bettinitti M., Schuler R., Stroncek D. CD177 polymorphisms: correlation between high-frequency single nucleotide polymorphisms and neutrophil surface protein expression. *Transfusion*, 2004,44, 77-82.

20. Termerinac S. and al. Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. *Blood*, 2000,95,2569-2576

21. de Haas M., Muniz Dias E., Alonso L.D., Van Der Kolk K., Kos M.et al. Neutrophil antigen 5b is carried by protein, migrating from 70 to 95 Kda, and may be involved in neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion*, 2000, 40, 2222-27.

22. Sachs U.J.H., Reil A., Bux J., Bein G. and Santosco S. Genotyping of human neutrophil antigen-5a (Ond). *Transfusion Medicine*, 2005, 15, 115-117.

23. Kristoffersen E.K. Placental Fc receptors and the transfer of maternal IgG. *Transfus Med Rev* 2000; 14: 234-43

24. Carton J., Muller J.Y.La neutropénie néonatale alloimmune. *Hématologie*. Vol. 9, n°5, septembre octobre 2003 : 379-87

25. S. Abid, B.Khalass, S. FEKHIH, F.Janhani, K. Boukef. NA, le système spécifique polymorphonucléaires neutrophiles:localisation, biochimie, génétique, fréquence et rôle en pathologie. *J. Pharm. Biol.*, 1997, 52, 4, 167-170.

LE DIABÈTE DE TYPE 2*

Le diabète de type 2 affecte principalement les individus de plus de 50 ans. Toutefois, depuis quelques années, des personnes plus jeunes (30-50 ans), parfois des enfants et des adolescents, en souffrent.

DÉFINITION

Le diabète, qu'il soit de type 1 ou 2, se définit par une hyperglycémie chronique (glycémie à jeun supérieure à 1,26g/L à deux reprises, ou glycémie supérieure à 2g/L à n'importe quel moment de la journée) car l'organisme est incapable d'employer convenablement l'insuline pour réguler la glycémie. Le diabète de type 2 est encore appelé diabète de l'adulte ou diabète non-insulinodépendant (car il ne nécessite pas d'injection d'insuline) ou diabète gras (car il se rencontre fréquemment chez les sujets obèses).

CAUSES

Un régime alimentaire déséquilibré et la sédentarité sont les premiers facteurs favorisant l'apparition du diabète de type 2. En effet, ce mode de vie entraîne des changements physiologiques (taux de mauvais cholestérol élevé, taux de bon cholestérol faible, hypertension, etc.) qui eux-mêmes sont progressivement responsables d'une résistance à l'insuline.

Ce diabète est caractérisé par 2 types de troubles :

- un trouble de la sécrétion d'insuline,
- un trouble de la sensibilité à l'insuline.

Il faut tout de même savoir que les personnes ayant des antécédents familiaux de diabète sont plus susceptibles de déclencher la maladie.

SYMPTÔMES

Le diabète de type 2 passe dans un premier temps inaperçu. Puis, peu à peu, les poussées hyperglycémiques entraînent l'apparition des symptômes suivants :

- élimination excessive d'urine,
- augmentation de la soif et de la faim,
- perte de poids,
- faiblesse et fatigue,
- flou visuel,
- engourdissement ou fourmillement dans les mains et les pieds,
- ralentissement de la cicatrisation,
- infection cutanées, muqueuses, urinaires, gingivales...

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS

En l'absence de symptôme, le diagnostic du diabète de type 2 repose sur une prise de sang et la mesure du taux de glycémie.

Si la glycémie à jeun est égale à 1,26g/L, il est indispensable de sensibiliser le patient aux règles hygiéno-diététiques afin de corriger les facteurs de risques cardiovasculaires et de traiter la détérioration de l'insulino-sécrétion. Les patients, à ce stade, sont non-insulinodépendants.

Au bout de 10-15 ans, chez plus de 50% des patients, l'insulinodépendance s'installe. Outre l'hygiène de vie, les médecins disposent de tout un arsenal de médicaments pour traiter les diabétiques :

Les antidiabétiques oraux

- Les insulinosécréteurs : les sulfamides hypoglycémisants et les glinides (Glicazide, Glimépiride, Glipizide, Glibenclamide, Glibomuride et Répaglinide).
- Les potentialisateurs des effets de l'insuline : les biguanides, les thiazolidine-diones (Rosiglitazone, Pioglitazone).

L'insulinothérapie

Le but de ce traitement est de compenser les carences en insuline qui peuvent apparaître avec le temps. Pour cela, il existe plusieurs types d'insulines dont la durée d'action est plus ou moins rapide. Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'insulinémie physiologique, cela en minimisant le nombre d'injections.

Le médecin a pour rôle de trouver la meilleure combinaison possible entre ces différents traitements pour permettre au patient de mener une vie la plus proche possible de celle d'une personne saine.

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Parce que le diabète de type 2 est une maladie qui peut passer pendant longtemps inaperçue, il est important pour vous, pharmaciens, de conseiller vos patients :

- rappelez l'importance d'un régime alimentaire équilibré,
- pour les individus obèses de plus de 45 ans, préconisez un dépistage rapide,
- en cas de perte de sensibilité des pieds, des mains et en cas de troubles de la vision, orientez votre patient vers un médecin.

* *Celtine* du 9/11/2008

En tant qu'acteur de santé de proximité, vous devez être disponible pour vos patients, répondre à leurs questions, leurs doutes, montrer que vous êtes compétents. Ceci est très important car, pour ralentir la progression de leur maladie, les diabétiques doivent être impliqués dans le suivi de leur traitement.

L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Face à une maladie aussi complexe que le diabète, les réactions des patients sont nombreuses : incompréhension, intéressement, déni... il faut donc leur expliquer et leur faire prendre conscience de leur maladie, pour qu'ensuite, ils changent leurs habitudes (hygiène alimentaire, activité physique...). Un fois cette phase passée, les malades doivent suivre régulièrement les évolutions de leur diabète. C'est au pharmacien, acteur de santé de proximité, de les aider...

LES ENJEUX DE L'ACCOMPAGNEMENT

Le diabète est une maladie complexe, avec un arsenal thérapeutique varié et extrêmement changeant. Les connaissances des professionnels de santé comme celles des patients doivent donc être régulièrement actualisées. Les découvertes et les innovations ne rendent pas toujours simple l'accompagnement du diabétique.

Cet accompagnement est pourtant indispensable, car il permet d'éviter ou de retarder l'apparition de complications : cécité, problèmes de marche, amputation, insuffisance rénale, accidents cardiovasculaires...

RÔLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien doit favoriser le suivi thérapeutique, il est le garant du respect de l'observance. Pour cela, il a pour mission de suivre les évolutions des constantes biologiques :

Glycémie	Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)
1,20 g/L	6%
1,50 g/L	7%
1,80 g/L	8%
+0,30 g/L	+1%

Il doit faire en sorte que le patient se rapproche le plus possible de la norme (120 g/L ; 6%) en ayant un taux d'HbA1c < 6,5%, car plus il est élevé, plus le risque d'avoir rapidement des complications est important. Pour atteindre l'objectif fixé par le médecin, le pharmacien doit dispenser des conseils sur l'hygiène de vie (tabac, alcool, alimentation, activité physique...)

Le pharmacien est également là pour expliquer et accompagner un changement de traitement, de posologie...

Pour résumer, il a un rôle de conseil, d'information, de rappel, d'alerte et de vérification.

LE SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE

Avant de vouloir suivre un patient diabétique, le pharmacien doit nouer le dialogue avec le malade, une relation de confiance doit être établie. Le pharmacien doit montrer sa légitimité.

Le dialogue peut être ouvert lors de la découverte de la maladie, d'un changement de traitement, suite à la première visite chez le diabétologue... Même si les occasions sont nombreuses, il faut le faire avec tact, parler du taux d'hémoglobine glyquée, des soins des pieds, de la nutrition... En abordant ces sujets, le pharmacien montre qu'il s'y connaît, qu'il est compétent.

Après cela, l'officiel doit valider avec le patient ce qu'il a compris et retenu de ses rencontres avec le médecin (évolution de la maladie, suivi des traitements...).

Au fur et à mesure des passages à l'officine, le pharmacien pourra suivre avec son patient les constantes citées ci-dessus, donner très régulièrement de petits conseils, fixer de nouveaux objectifs à atteindre, expliquer l'autosurveillance, détailler l'utilisation de lecteur de glycémie si besoin et l'orienter vers des spécialistes (ophtalmologistes, cardiologues...)

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Le traitement du diabète commence par l'adoption d'une bonne hygiène de vie. C'est au pharmacien et à son équipe de donner les bons conseils pour cela (arrêt du tabac, de l'alcool, alimentation diversifiée...). Mais d'autres recommandations doivent être dispensées à un diabétique concernant notamment leurs pieds :

- effectuer une toilette des pieds soigneuse, avec de l'eau tiède et un savon non-irritant ; rincer et sécher surtout entre les orteils,
- examiner quotidiennement leurs pieds dessus, dessous et entre les orteils ; rechercher les lésions entre les orteils, dues le plus souvent à des champignons (mycose) et favorisées par la macération ; les callosités sous les pieds et des cors (durillons, œil de perdrix) sur les orteils ; les fissures ou les crevasses dans les callosités ou les cors ; une plaie...
- se couper les ongles avec des ciseaux à bout rond, ou avec un coupe-ongle, en restant à distance de la peau,
- choisir de bonnes chaussures, à la bonne pointure, et éviter les matières synthétiques, car elles favorisent la transpiration et la macération,
- vérifier tous les jours l'intérieur des chaussures avec la main à la recherche de corps étrangers, d'aspérités, de décollements du revêtement interne, d'une usure anormale du cuir...

SOURCE :

Formation "Le suivi d'un diabétique de type 2", J.-M. MRO-ZOVSKI (octobre 2008)

LES OBLIGATIONS RELATIVES A L'ETABLISSEMENT DES FACTURES

Ridha LAMINE

Enseignant à l'ISG - Sousse

Conseiller fiscal

QUELLE EST LA BASE LÉGALE RELATIVE À L'OBLIGATION DE FACTURATION ?

L'obligation de facturation est prévue par l'article 18 du code de TVA qui prévoit que tout assujéti à la TVA est tenu, sauf dans le cas où le contrat fait foi, d'établir une facture pour chacune des opérations qu'il effectue.

QUI EST TENU DE DÉLIVRER DES FACTURES ?

La loi n° 2008-77 du 22 décembre 2008, portant loi de finances pour l'année 2009 et dans son article 35 a élargi cette obligation aux personnes morales et aux personnes physiques soumises à l'obligation de dépôt de la déclaration d'existence, autres que celles soumises à l'impôt sur le revenu selon le régime forfaitaire.

QUAND Y-A-T-IL OBLIGATION DE DÉLIVRER UNE FACTURE ?

Les personnes déjà citées et précisément les pharmaciens entre autres sont tenus de délivrer des factures individuelles pour chaque vente lorsque ces ventes sont destinées :

- à l'Etat et aux établissements publics à caractère administratif ;
- aux collectivités locales.
- A tout client réclamant une facture.

Pour les ventes n'ayant pas fait l'objet de factures spécifiques, **le pharmacien est tenu d'établir quotidiennement une facture globale avec les montants des dites ventes. Cette facture doit porter un numéro et s'insérer dans la série ininterrompue des factures individuelles émises par le pharmacien.**

QUELLES SONT LES OBLIGATIONS LIÉES À LA DÉLIVRANCE DES FACTURES ?

Les pharmaciens sont tenus de :

- déclarer au bureau de contrôle des impôts de leur circonscription les noms et adresses de leurs fournisseurs en factures selon un imprimé fourni par l'administration fiscale. Ou,
- déposer le programme utilisé dans la facturation, pour ceux qui émettent les factures par leurs propres moyens informatiques ;

Et,

- Tenir un registre d'émission des factures, coté et paraphé par les services de contrôle dans lequel doivent être mentionnés le premier et le dernier numéro des factures émises pour chaque mois.

QUELLES MENTIONS DOIVENT FIGURER SUR LES FACTURES ?

La facture doit obligatoirement contenir les mentions suivantes :

- La dénomination sociale ;
- Le numéro du registre de commerce ;
- Le numéro de la carte d'identification fiscale ;
- Le numéro de la facture ;
- La date de l'opération ;
- L'identification du client, son matricule fiscal et son adresse ;
- La désignation du bien et le prix hors taxes ;
- Les taux et les montants de la TVA. ;
- La signature et le cachet du pharmacien.

QUELLES SONT LES SANCTIONS DE NON RESPECT DES OBLIGATIONS ?

II. Les infractions fiscales pénales relatives aux factures et aux titres de mouvement

Article	L'infraction	La sanction	Le tarif de transaction
Article 94	7- Le manquement à l'obligation d'établir des factures au titre des ventes ou des prestations de services ou l'établissement de factures comportant des montants insuffisants lorsque l'établissement des factures est requis par la législation fiscale.	Une amende de 1000 dinars à 50000 dinars et un emprisonnement de 16 jours à 3 ans.	5% du montant des ventes pour lesquelles des factures n'ont pas été établies, sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 100 dinars ou supérieur à 50000 dinars .
Article 94	8- L'achat sans factures ou avec des factures comportant des montants insuffisants par les personnes physiques ou morales tenues légalement d'établir des factures au titre de leurs ventes ou de leurs prestations de services.	Une amende de 1000 dinars à 50000 dinars et un emprisonnement de 16 jours à 3 ans.	5% du montant des achats pour lesquelles des factures n'ont pas été établies, sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 100 dinars ou supérieur à 50000 dinars .
Article 94	9- L'établissement ou l'utilisation de factures portant sur des ventes ou des prestations de services fictives dans le but de se soustraire totalement ou partiellement au paiement de l'impôt ou de bénéficier d'avantages fiscaux ou de restitution d'impôt.	Une amende de 1000 dinars à 50000 Dinars et un emprisonnement de 16 jours à 3 ans.	5% du montant des factures établies ou utilisées, sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 100 dinars ou supérieur à 50000 dinars .
Article 95	10- L'établissement de factures non conformes aux dispositions du paragraphe II de l'article 18 du code (de la taxe sur la valeur ajoutée.	Une amende de 250 dinars à 10000 dinars doublée en cas de récidive dans deux ans Cette sanction s'applique à chaque infraction constatée, et ce, indépendamment du nombre de factures objet de l'infraction.	- 10 dinars au titre de chaque facture objet de l'infraction sans que le montant de l'amende exigible ne soit inférieur à 250 dinars ou supérieur à 10000 dinars _ - 20 dinars au titre de chaque facture objet de l'infraction en cas de récidive dans les deux ans, sans que le montant de l'amende exigible ne soit inférieur à 500 dinars ou supérieur à 20000 dinars .
Article 95	11- Le défaut de déclaration au bureau de contrôle des impôts compétent, de l'identité et des adresses des fournisseurs en factures	Une amende de 250 dinars à 10000 dinars doublée en cas de récidive dans les deux ans.	- 250 dinars au titre de chaque infraction doublée en cas de récidive dans les deux ans. _

Article 95	12- Le transport de marchandises non accompagnées de factures ou de documents en tenant lieu au sens de l'article 18 du code de la taxe sur la valeur ajoutée ou non accompagnées de titres de mouvement prescrits par la législation fiscale.	Une amende de 1000 dinars à 50000 dinars , doublée en cas de récidive dans les deux ans.	250 dinars au titre de chaque infraction, doublée en cas de récidive dans les deux ans.
Article 96	13- L'impression de factures non numérotées ou numérotées dans une série irrégulière ou interrompue.	Une amende de 1000 dinars à 50000 dinars doublée en cas de récidive dans les deux ans.	- 10 dinars par facture non numérotée sans que le montant de l'amende exigible ne soit inférieur à 250 dinars ou supérieur à 50000 dinars . Cette amende est doublée en cas de récidive dans les deux ans. - 50 dinars par interruption ou irrégularité dans la numérotation des factures, sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 250 dinars ou supérieur à 50000 dinars . Cette amende est doublée en cas de récidive dans les deux ans.
Article 96	14- L'utilisation de factures non numérotées ou numérotées dans une série irrégulière ou interrompue._	Une amende de 50 dinars à 1000 dinars par facture, doublée en cas de récidive dans les deux ans.	- 50 dinars par facture non numérotée sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 250 dinars ou supérieur à 50000 dinars . Cette amende est doublée en cas de récidive dans les deux ans. - 50 dinars par interruption ou irrégularité dans la numérotation des factures, sans que le montant de l'amende ne soit inférieur à 250 dinars ou supérieur à 50000 dinars . Cette amende est doublée en cas de récidive dans les deux ans.

النباتات المذكورة في القرآن

محمد كمال بوكاف

- * "وهو الذي أنشأ جنات معروشات والنخل والزرع مختلفاً آكله، والزيتون والرمان مشابهاً وغير متشابهه كلوا من ثمره إذا أثمر وآتوا حقه يوم حصاده ولا تسرفوا إنه لا يحب المسرفين" (114)
- الأنعام (6) الجزء (7)
- * "وفي الأرض قطع متجاورات وجات من أعناب وزرع ونخيل صنوان وغير صنوان يسقى بماء واحد وتفضل بعضها على بعض في الأكل إن في ذلك لآيات لقوم يعقلون (4) الرعد (13) الجزء (13)
- * "ينبت لكم به الزرع والزيتون والنخيل و الأعناب ومن كل الثمرات، إن في ذلك لآية لقوم يتمكرون" (11) النخل (16) الجزء (14)
- * "ومن ثمرات النخيل والأعناب تتخذون منه سكرًا وزرقان في ذلك لآية لقوم يعقلون" (67) النخل (16) الجزء (14)
- * "و تكون لكم جنة من نخيل وعنب فتفجر الأنهار خلالها تفجيراً" (91) الإسراء (17) الجزء (15)
- * "وأصوب لهم مثلاً رجلين جعلنا لأحدهما جنتين من أعناب وحققناهما بنخل وجعلنا بينهما زرعا" (32) الكهف (18) الجزء (15)
- * "فأجامعا المخاض إلى جذع النخلة قالت يا ليتني مت قبل هذا وكنت نسياً منسياً (23) مريم (19) الجزء (19)
- * "وهزي إليك يذئع النخلة تساقط عليك رطباً جنياً" (25) مريم (19) الجزء (16)
- * "قال أتمنتم به، قبل أن أدن لكم إنه تكبركم الذي علمكم السحر فلا تقطن أيديكم وأرجلكم من خلاف ولا صلبكم في جذوع النخل ولتعلمن آياتنا أشد عذاباً وأبقى" (71) طه (20) الجزء (16)
- * "فانشأنا لكم به جنات من نخيل وأعناب لكم فيها فواكه كثيرة ومنها تأكلون" (19) المؤمنون (23) الجزء (18)
- * "وزرّوع ونخل طلوعها هضيم" (148) الشعراء (26) الجزء (19)
- * "وجعلنا فيها جنات من نخيل وأعناب وفجرتا فيها من العيون" (34) يس (36) الجزء (23)
- * "والنخل بإسقات لها طلع نضيد" (10) ق (50) الجزء (26)
- * "تنزع الناس كأنهم أعجاز نخل منقعر" (20) القمر (54) الجزء (27)

مقدمة

إن المتصفح للقرآن الكريم يلاحظ أنه تطرق إلى عدة علوم :

علم الفلك، علم البحار، علم الأحياء، علم النبات، الخ...، ولاحظ كذلك أنه تم ذكر عدة حيوانات كالخيل والحمير والإبل والبقر وبعض الحشرات كالبعوض والقمل والجراد والذباب . وفي هذا المقال أردنا استعراض النباتات التي ذكرت في القرآن واتبعنا في ذلك الخطة الآتية.

1- النبتة

2- الآيات التي ذكرت فيها النبتة مع ذكر السورة ورقمها

ورقم الجزء

3- الإسم العلمي أي اللاتيني مع ذكر الفصيلة

4- الإسم الفرنسي إن كان معروفاً

وهذا بالنسبة للنباتات المعروفة، أما بالنسبة للنباتات المنعوتة فإننا اتبعنا نفس الخطة وبالنسبة للإسم العلمي ذكرنا كل الإحتمالات إعتقاداً على معجم أسماء النباتات (2) وتفسير التحرير والتنوير (3)

النباتات

I- النخلة :

شجرة النخل ذكرت 21 مرة

1- الآيات

* "أيود أحدكم أن تكون له جنة من نخيل وأعناب تجري من تحتها الأنهار فيها من كل الثمرات وأصابه الكبر وله ذرية ضعفاء فأصابها إعصار فيه نار فاحترقت، كذلك يبين الله لكم الآيات لعلكم تتذكرون" (266) البقرة (1) الجزء (1)

* "وهو الذي أنزل من السماء ماء فأخرجنا به نبات كل شيء، فأخرجنا منه خضراً نخرج منه حياً متراكباً من النخل من طلعها قنوان دانية وجنات من أعناب والزيتون والرمان مشتبهاً وغير متشابهه انظروا إلى ثمره إذا أثمر وينعه إن في ذلكم لآيات لقوم يؤمنون" (99) الأنعام (6) الجزء (7)

- * "حَدَائِقُ وَأَعْنَابٍ" (32) النبأ (78) الجزء (30)
* "وَعِنَبًا وَقَضْبًا" (28) عبس (80) الجزء (30)

2- التعريف (2)

الإسم العلمي
Vitis vinifera L.
الفصيلة العنابية
Vitaceae
الإسم الفرنسي
Vigne

III-الزيتون

الزيتون ذكر 6 مرات

1- الآيات

- * ".....وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرَّمَّانَ....." (99)
* "وَالنَّخْلَ وَالزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أَكْثَهُ وَالزَّيْتُونَ وَالرَّمَّانَ....." (141)
* "الأنعام (6) الجزء (7)
* "الأنعام (6) الجزء (7)
* "يَنْبُتَ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعُ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلُ....." (11) النحل (16) الجزء (14)
* "اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ مِثْلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ؛ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ، الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ، وَلَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ، نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ" (35) النور (24) الجزء (18)
* "وَزَيْتُونًا وَنَخْلًا" (29) عبس (80) الجزء (30)
* "وَالْتِّينَ وَالزَّيْتُونَ" (1) التين (95) الجزء (30)

2- التعريف (2)

الإسم العلمي
Olea europaea L.
الفصيلة الزيتونية
Oleaceae
الإسم الفرنسي
Olivier

IVالرمان:

إن شجرة الرمان ذكرت 3 مرات

1- الآيات

- * ".....وَالزَّيْتُونَ وَالرَّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ....." (99)
* "..... وَالزَّيْتُونَ وَالرَّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ....." (141)
* "الأنعام (6) الجزء (7)
* "الأنعام (6) الجزء (7)
* "فِيهَا فَاكِهَةٌ وَنَخْلٌ وَرَمَّانٌ" (68) الرحمان (55) الجزء (27)

- * "فِيهَا فَاكِهَةٌ وَنَخْلٌ وَرَمَّانٌ" (11) الرحمان (55) الجزء (27)
* "فِيهَا فَاكِهَةٌ وَنَخْلٌ وَرَمَّانٌ" (68) الرحمان (55) الجزء (27)
* "كَلِمَتُهُمْ أَعْجَازٌ تَخُلُ خَاوِيَةً" (7) الحاقة (69) الجزء (29)
* "وَزَيْتُونًا وَنَخْلًا" (29) عبس (80) الجزء (30)

ملاحظة حول الآية "مَا قَطَعْتُمْ مِنْ لَبَنَةٍ أَوْ تَرَكْتُمُوهَا قَائِمَةً عَلَى أُصُولِهَا فَبِإِذْنِ اللَّهِ وَلِيُخْزِيَ الْفَاسِقِينَ" (5) الحشر (59) الجزء (28)

جاء في التحرير والتنوير "واللينة : النخلة ذات التمر الطيب، تطلق إسم اللينة على كل نخلة غير العجوة والبرماني في قول الجهور أهل المدينة وأئمة اللغة وثمر اللينة يسمى اللون"

2- التعريف (2)

الإسم العلمي
Phoenix dactylifera L
الفصيلة النخلية
Arecaceae
الإسم الفرنسي
Palmier, Dattier

II - العنب

ذكر العنب في القرآن الكريم 11 مرة

1- الآيات

- * "أَيُّودُ أَحَدَكُمُ أَنْ تَكُونَ لَهُ جَنَّةٌ مِنْ نَخِيلٍ وَأَعْنَابٍ....." (266) البقرة (1) الجزء (1)
* ".....وَمِنْ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ" (99) الأنعام (6) الجزء (7)
* "وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مِتْجَاوِرَاتٍ وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ....." (4) الرعد (13) الجزء (13)
* "يَنْبُتَ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعُ وَالنَّخِيلُ وَالْأَعْنَابُ....." (11) النخل (16) الجزء (14)
* "وَمِنْ ثَمَرَاتِ النَّخِيلِ وَالْأَعْنَابِ....." (64) النخل (16) الجزء (14)
* "أَوْ تَكُونُ لَكَ جَنَّةٌ مِنْ نَخِيلٍ وَعِنَبٍ....." (91) الإسراء (17) الجزء (15)
* "وَأَصْرِبْ لَهُمْ مَثَلًا رَجُلَيْنِ جَعَلْنَا ل أَحَدِهِمَا جَنَّتَيْنِ مِنْ أَعْنَابٍ....." (32) الكهف (18) الجزء (15)
* "هَاشِمَاتًا لَكُمْ بِهِ جَنَّاتٍ مِنْ نَخِيلٍ وَأَعْنَابٍ....." (19) المؤمنون (23) الجزء (18)
* "وَجَعَلْنَا فِيهَا جَنَّاتٍ مِنْ نَخِيلٍ وَأَعْنَابٍ....." (34) يس (36) الجزء (23)

حنطة / قمح / فوم (2)

الإسم العلمي
Triticum vulgare Vill.
الفصيلة النجيلية
Poaceae
الإسم الفرنسي
Blé

حمص

الإسم العلمي
Cicer arietinum L.
الفصيلة البقلية
Fabaceae
الإسم الفرنسي
Pois Chiche

VII - البصل

1- الآلية

..... وفومها وعدسها وبصلها (61) البقرة (1) الجزء (1)

2- التعريف

الإسم العلمي
Allium cepa L.
الفصيلة البصلية
Liliaceae
الإسم الفرنسي
Oignon

VIII - البقل

1- الآلية

..... "مما تنبت الأرض من بقلها ... (61) (1) الجزء (1)

2- التعريف

الإسم العلمي
Cichorium endivia L.
الفصيلة البصلية
Asteraceae
الإسم الفرنسي
Chicorée blanche

IX - العدس

1- الآلية

..... "وفومها وعدسها....." (71) البقرة (1) الجزء (1)

2- التعريف (2)

الإسم العلمي
Lens esculenta Monch.
الفصيلة البقلية
Fabaceae
الإسم الفرنسي
Lentille

2- التعريف :

الإسم العلمي
Punica granatum L.
الفصيلة الرمانية
Punicaceae
الإسم الفرنسي
Grenadier

V - التين

1- الآلية :

* "والتين والريثون (1) التين" (95) الجزء (30)

2- التعريف (2)

الإسم العلمي
Ficus carica L.
الفصيلة التوتية
Moraceae
الإسم الفرنسي
Figuier

VI - الثوم

1- الآلية

* "وإذ قلتم يا موسى إن نصبر على طعام واحد فادع لنا ربك يخرج لنا مما تنبت الأرض من بقلها، وقطانها وقومها وعدسها وبصلها قال أتستبدلون الذي هو أدنى بالذي هو خير اهبطوا مصر فإن لكم ما سألتم وضربت عليهم الذلة والمسكنة وبأوا بغضب من الله ذلك بأنهم كانوا يكفرون بآية الله يقتلون الأنبياء بغير الحق ذلك بما عصوا وكانوا يعتدون" (61) البقرة (1) الجزء (1)

ملاحظة : جاء في تحرير و التنوير : "وقد اختلف في الفوم فقيل هو الثوم بالمثلثة وإبدال الثاء فاء شائع في كلام العرب وهذا هو الأطهر والموافق لما عد معه ولما في التوراة.

وقيل الفوم الحنطة
وقيل الفوم الحمص بلغة الشام

2- التعريف (2)

الثوم

الإسم العلمي
Allium sativum L.
الفصيلة البصلية
Liliaceae
الإسم الفرنسي
Ail

جَنَّتَيْنِ ذَوَاتَى أَكْلِ خَمَطٍ وَاتْلُ وَشْيَةٍ مِنْ سِدْرٍ قَلِيلٍ" (16) سبأ (34)

الجزء (22)

* "عِنْدَ سِدْرَةٍ الْمُنْتَهَى" (14) النجم (53) الجزء (27)

* "إِذْ يَغْشَى السِّدْرَةَ مَا يَغْشَى" (16) النجم (53) الجزء (27)

ملاحظة: السدر المخضود أي المزال شوكه

والسدرة: واحدة السدر وهو شجر النبق قالوا ويختص بثلاث أوصاف: ظل مديد، طعم لذيق فجعلت السدرة مثالا المكان ما جعلت النخلة مثالا للمؤمن (3)

2-التعريف

الإسم العلمي Zizyphus spina christi willd.
الفصيلة العنابية Rhamnaceae
الإسم الفرنسي Epine du christ

ملاحظة ويسمى كذلك شجر النبق (2)

وفي نفس المعجم نجد أن "سدر" ينطبق على صنف آخر violaceae من Viola arborea Forsk.

XIII-الطالح

1- الآيات

"وَطَلَحَ مَنْضُودٌ (29) الواقعة (56) الجزء (27)

2-التعريف

الإسم العلمي Acacia gummifera willd.
الفصيلة البقلية Fabaceae
الإسم الفرنسي Acacia gommier

وينطبق إسم طلع على الأصناف الآتية

Acacia seyal Del. (arbre à gomme)
Acacia tortilis Hayne

وهي من نفس الفصيلة وكذلك على

Musa paradisiaca L
Musaceae
Banancier de paradis
ou Figuier d'ADAM

وفي التحرير والتنوير (3) الطلح شجر من شجر العضاة واحدة طلحة وهو شجر الحجاز ينبت في بطون الأودية، شديد الطول غليظ الساق من أصلب شجر العضاة عودا. وأغصانه طوال عظام شديدة الارتفاع في الجو ولها

X-القشاء

1-الآية

".....مِمَّا تَنْبِتِ الْأَرْضُ مِنْ بَقْلِهَا وَقِثَّاءَهَا....." (71)

البقرة (1) الجزء (1)

2-التعريف

الإسم العلمي Cucumis flexuosus L.
الفصيلة القرعية Cucurbitaceae
الإسم الفرنسي Concombre flexueux,
concombre serpent

ملاحظة ذكر في معجم أسماء النبات صنفين إثنين من

نفس الفصيلة وهي: Cucumis melo L

(var Chate. Naud.)

Cucumis pubescens willd.

XI-الخرذل (2)

الخرذل ذكر مرتين

1- الآيات

* "وَنَضَعُ الْمَوَازِينَ الْقِسْطَ يَوْمَ الْقِيَامَةِ فَلَا تُخْلَمُ نَفْسٌ شَيْئًا وَإِنْ

كَانَ مِثْقَالُ حَبَّةٍ مِنْ خَرْدَلٍ أَتَيْنَا بِهَا وَكَفَى بِنَا حَاسِبِينَ" (47) الأنبياء

(21) الجزء (17)

* "يَا بَنِي آدَمَ إِنَّكَ مِثْقَالُ حَبَّةٍ مِنْ خَرْدَلٍ فَتَكُنْ فِي صَخْرَةٍ أَوْ فِي

السَّمَاءِ أَوْ فِي الْأَرْضِ يَأْتِي بِهَا اللَّهُ إِنَّ اللَّهَ لَطِيفٌ خَبِيرٌ" (16) لقمان

(31) الجزء (21)

2-التعريف:

الإسم العلمي Brassica lanceolata Lange
الفصيلة الصليبية Brassicaceae

ملاحظة ذكر في المعجم (2) 3 أصناف أخرى من نفس

الفصيلة
Brassica nigra Roch.
Sinapis alba L. (moutarde Blanche)
Sinapis sinaploides Roth. (moutarde Noire)

XII-السدرة

لقد ذكرت السدرة 4 مرات

1- الآيات

* "فَاعْرُضُوا قَارِئَاتِنَا عَلَيْهِمْ سِيلَ الْعَرَمِ وَبَدِّلْنَاهُمْ بَجَنَّتَيْهِمْ

في اليمن و تنطبق على الصنف. BGE. Tamaris nilotica

XIV-اليقطين:

1- الآية

* "وَأَتَيْنَا عَلَيْهِ شَجَرَةً مِنْ يَقْطِينٍ" (146) الصافات (37)

الجزء (23)

2-التعريف (2)

الإسم العلمي
Lagenaria vulgaris Ser.
الفصيلة القرعية
Cucurbitaceae
الإسم الفرنسي
Calebasse

ملاحظة : هذه النبتة تسمى كذلك دباء وقرع (2)
واليقطين، الدباء، هي كثيرة الورق تتسلق أغصانها في الشيء المرتفع فالظاهر أن أغصان اليقطينة تسلفت على جسد يونس فكسته وأظلمته واختير له اليقطين ليمكن له أن يقتات من غلته (3)

XV-الزنجبيل

1- الآية

"وَيُسْقَوْنَ فِيهَا كَأْسًا كَانَ مِزَاجُهَا زَنْجَبِيلًا" (17) الإنسان (76)

الجزء (29)

2-التعريف :

الإسم العلمي
Zingiber officinale Rosc.
الفصيلة الزنجبارية
Zingiberaceae
الإسم الفرنسي
Gingembre

ملاحظة : يقول الشيخ الطاهر بن عاشور "وهو إسم لجذور مثل جذور السعد تكون في الأرض كالجزر الدقيق لونها إلى بياض لها نبات له زهر وهي ذات رائحة عطرية طبية وطعمها شبيه بطعم الفلفل ويواصل " وقد عرفه العرب وذكره شعراء العرب في طبیب الرائحة. أي يمزجون الخمر بالماء المنقوع فيه الزنجبيل لطيب رائحته وحسن طعمه.

XVI-الكافور

1- الآية

* "إِنَّ الْأَبْرَارَ يَشْرَبُونَ مِنْ كَأْسٍ مِزَاجُهَا كَافُورًا" (5) الإنسان

(76) الجزء (29)

شوك كثير، قليلة الورق شديدة الخضرة كثيرة الظل من إلتفاف أغصانها ، وصمغها جيد وشوكها أقل الشوك أذى ولها نور طيب الرائحة، وتسمى هذه الشجرة أم غيلان وتسمى في صفاقس غيلان وفي أحواز تونس مسك صنادق. والمنضود المتراص المتراكب بالأغصان ليست له سوق بارزة، أو المنضب بالحمل أي النوار فتكثر رائحته.

وفسر الطلح بشجر الموز روي ذلك عن ابن عباس وابن كثير ونسب إلى علي بن أبي طالب والإمتنان به على هذا التفسير إمتنان بثمرة لأنه ثمر طيب لذيد ولشجرة من حسن المنظر، ولم يكن شائعاً في بلاد العرب لإحتياجه إلى كثرة الماء (3).

XIV-الخمط

1- الآية

"وَبَدَّلْنَاهُمْ بِجَنَّتَيْهِمْ جَنَّتَيْنِ ذَوَاتِ أَكْلٍ خَمْطٍ وَاحِلٍ وَشَيْءٍ مِنْ سِدْرِ قَلِيلٍ" سبأ (34) الجزء (22)

2-التعريف :

الإسم العلمي
Salvadora persica L. Gaertn.
الفصيلة
Salvadoraceae
الإسم الفرنسي
Arac, Mesuak

ملاحظة : جاء في التحرير والتنوير أن الخمط هو شجر الأراك (ثمره البربر) مر الطعم ويطلق الخمط على الشيء المر وفي معجم أسماء النبات هذا الصنف يسمى خمط، أراك وشجر السواك .

XV-الإثـل

1- الآية

"وَبَدَّلْنَاهُمْ بِجَنَّتَيْهِمْ جَنَّتَيْنِ ذَوَاتِ أَكْلٍ خَمْطٍ وَاحِلٍ وَشَيْءٍ مِنْ سِدْرِ قَلِيلٍ" (16) الجزء (22)

2-التعريف

الإسم العلمي
Tamarix articulata Vahl.
الفصيلة التماريكية
Tamaricaceae
الإسم الفرنسي
Tamaris

ملاحظة والأثل : شجر عظيم من شجر العضاه يشبه الطرفاء (3) وفي معجم النبات (2) الطرفاء تسمى كذلك إثل

* "لَاكِلُونُ مِنْ شَجَرٍ مِنْ زَقُومٍ" (52) الواقعة (56)

الجزء (27)

2- التعريف

الإسم العلمي Eleaegnus angustifolius L.
الفصيلة Eleaegnaceae
الإسم الفرنسي Eleagne

وينطبق إسم الزقوم في سوريا على الصنف

Fagonia aegyptica Del. (zygophyllaceae)

والزقوم هندي ينطبق على الصنف Euphorbia antiquorum
الفصيلة اللبينية Euphorbiaceae (Euphorbe des anciens)

ملاحظة : يقول الشيخ الطاهر بن عاشور هو شجر من أخصب الشجر يكون بتهامة وبالبلاد المجدية المجاورة للصحراء كرهية الرائحة، صغيرة الورق، مسمومة، ذات لبن، إذا أصاب جلد الإنسان تورم ومات منه في الغالب.

وجاءت الآية "إِنَّهَا شَجَرَةٌ تَخْرُجُ فِي أَصْلِ الْجَحِيمِ" (64) طلقها كائنهُ رُوَّسُ الشَّيَاطِينِ" (65)

وفي التحرير والتنوير : "وقيل أريد لرؤوس الشياطين ثمر الأستن، والأستن شجرة في بادية اليمن يشبه شخوص الناس ويسمى ثمره رؤوس الشياطين، وإنما سموه كذلك لبشاعه مرآه ثم صار معروفا فشبّه به في الآية :

لم تتمكن من معرفة الإسم العلمي للأستين إعتقادا على معجم أسماء النبات (2)

XIX- القضب

1- الآية

* "وَعِنَبًا وَقَضْبًا" (28) عبس (8) الجزء (30)

2- التعريف

الإسم العلمي Medicago Sativa L.
الفصيلة الثقلبية Fabaceae
الإسم الفرنسي Luzerne / Grande trefle
والقضب : الفصفصة الرطبة سميت قضبا لأنها تعاف للدواب رطبة فتتنقضب أي تقطع مرة بعد أخرى ولا تزال تخلف ما دام الماء ينزل عليها وسمى القت .

الأب

1- الآية :

* "وَفَاكِهَةً وَأَبًّا" (31) عبس (80) الجزء (30)

ملاحظة : الفاكهة (3) : الثمار التي تؤكل للتعكة لا للإقتيات مثل الرطب والعنب الرطب والرمان واللوز والأب : الكلا الذي ترعاه الأنعام، روى عن أبي بكر الصديق أنه سؤل

2- التعريف :

الإسم العلمي Laurus Camphora L.

Cinnamomum Camphora Fe. Nees.

Lauraceae

Camphrier

ملاحظة : الكافور بمصر ينطبق على الصنف

L. Eucalyptus globulus

والتنوير الكافور زيت يستخرج من شجرة تشبه الدفلة تنبت

في بلاد الصين وجاوة يتكون فيها إذا طالت مدتها نحواً من

مائتي سنة فيغلي حطبها ويستخرج منه زيت يسمى الكافور.

وهو ثخن قد يتصلب فيصير كالزبد وإذا يقع حطب

شجرة الكافور في الماء صار نبيذا يتخمر فيصير مسكراً.

والكافور أبيض اللون ذكي الرائحة منعش ويواصل ويحتمل

أن يكونوا يمزجون الخمر بماء الكافور أو بزيتة فيكون المزاج

في الآية على حقيقته مما تمزج به الخمر ولعل ذلك كان من

شأن أهل الترف لأن الكافور ثمين وهو معدود في العطور.

ومن المفسرين من قال : إن الكافور إسم عين في الجنة

لأجل قول عقبة (عيناً يشرب بها عباد الله).

XVII- الضريع

1- الآية

* "إِيسَ لَهِمْ طَعَامٌ إِلَّا مِنْ ضَرِيعٍ" (6) الغاشية (88) الجزء

(30)

2- التعريف

الإسم العلمي Convolvulus hystrix v.

الفصيلة الجرسية Convolvulaceae

ويسمى شبروق إذا كان رطباً وضريعاً إذا كان يابساً (2)

ملاحظة : والضريع (3) يابس الشبروق وهو نبت ذو

شوك إذا كان رطباً فإذا يبس سمي ضريعاً وحينئذ يصير

مسموماً، وهو مرعى للإبل ولحمر الوحش إذا كان رطباً، فما

يعذب بأهل النار بأكله شبه بالضريع في سوء طعمه وسوء

مغيبته وقيل الضريع إسم سمى القرآن به شجراً في جهنم وأن

هذا الشجر هو الذي يسيل منه الغسلين الوارد في قوله تعالى

"فَلَيْسَ لَهُمَ الْيَوْمَ هَهُنَا حَمِيمٌ وَلَا طَعَامٌ إِلَّا مِنْ غَسَلِينَ" (36) الحاقة

(69) الجزء (29)

XVIII- الزقوم :

1- الآيات :

* "أَذْكُ خَيْرٌ نَزْلًا أَمْ شَجَرَةُ الزَّقُومِ" (62) الصافات (37)

الجزء (23)

* "إِنَّ شَجَرَةَ الزَّقُومِ" (43) الدخان (44) الجزء (25)

ملاحظة : يقول الشيخ الطاهر بن عاشور : وقد اختلف أهل القصص في تعيين نوع هذه الشجرة فعن علي ابن مسعود وسعيد بن جبير والسدي أنها الكرمة، وعن ابن عباس والحسن وجمهور المفسرين أنها الحنطة، وعن قتادة وابن جريج ونسبه ابن جريج إلى جمع من الصحابة أنها شجرة التين.

وقع في سفر التكوين من التوراة إبهامها وعبر عنها بشجرة معرفة الخير و الشر.

2- التعريف :

الكرمة

الإسم العلمي	Vitis vinifera L.
الفصيلة العنابية	Vitaceae
الإسم الفرنسي	Vigne

الحنطة

الإسم العلمي	Triticum vulgare L.
الفصيلة النجيلية	Poaceae
الإسم الفرنسي	Blé

وبالنسبة للتين أنظر التعريف فيما سبق.

ملاحظة : جاء في تفسير الآية (19) من سورة الأعراف : وقد رويت روايات ضعيفة في تعيين نوعها .

III - شجرة البيعة :

1- الآية

* "تَقْدَرُضِي اللّٰهُ عَنْ الْمُؤْمِنِينَ إِذْ يَبَايَعُونَكَ تَحْتَ الشَّجَرَةِ فَعَلِمَ مَا فِي قُلُوبِهِمْ فَأَنْزَلَ السَّكِينَةَ عَلَيْهِمْ وَأَثَابَهُمْ فَتْحًا قَرِيبًا" (18) الفتح (48) الجزء (26)

ملاحظة : جاء في التفسير (3) وهي شجرة من شجر السممر وهو شجر الطلح

2- التعريف :

الإسم العلمي	Acacia gummifera Willd.
الإسم الفرنسي	Acacia gommier
الفصيلة البقلية	Fabaceae

وينطبق الطلح على صنفين آخرين من نفس الفصيلة
Acacia tortilis Hayne, Arbre à gomme ;

الشجرة الطبية

IV- الشجرة الخبيثة :

1- الآية

* "وَمَثَلُ كَلِمَةٍ خَبِيثَةٍ كَشَجَرَةٍ خَبِيثَةٍ اجْتُثَّتْ مِنْ فَوْقِ الْأَرْضِ مَا نَهَا مِنْ قَرَارٍ" (26)
إبراهيم (14) الجزء (13)

عن الأب ما هو ؟ فقال أي سماء تظلني، وأي أرض تقلني إذا قلت في كتاب الله ما لا علم لي به.

النبات المنعوتة

I- الشجرة التي نزل قريباها الوحي على موسى

* "فَلَمَّا أَتَاهَا نُودِيَ مِنْ شَاطِئِ الْوَادِي الْأَيْمَنِ فِي الْبُقْعَةِ الْمُبَارَكَةِ مِنَ الشَّجَرَةِ أَنِ يَا مُوسَى إِنِّي أَنَا اللَّهُ رَبُّ الْعَالَمِينَ" (30) القصص (28) الجزء 20.

ملاحظة : جاء في التحرير والتنوير مايلي : والذي في التوراة أن تلك الشجرة كانت من شجر العليق وهو من شجر العضا وقيل هي عوسجة والعوسج من شجر العضا أيضا.

2- التعريف

العليق / توت وحشى

الإسم العلمي	Rubus fruticosus L.
الفصيلة الوريديية	Rosaceae
الإسم الفرنسي	Ronce, Mure sauvage

العوسجة

الإسم العلمي	Sycuim afrum L.
الفصيلة الباذنجانية	Solanaceae
الإسم الفرنسي	Lyciet Jasmin, d'Afrique

I- الشجرة التي أكل منها آدم

1- الآيات :

* "وَقُلْنَا يَا آدَمُ اسْكُنْ أَنتَ وَزَوْجُكَ الْجَنَّةَ وَكُلَا مِنْ رَغَدَا حَيْثُ شِئْتُمَا وَ لَا تَقْرَبَا هَذِهِ الشَّجَرَةَ فَتَكُونَا مِنَ الظَّالِمِينَ" (35) البقرة (1) الجزء (1)

* "وَيَادِمُ اسْكُنْ أَنتَ وَزَوْجُكَ الْجَنَّةَ فَكُلَا مِنْ حَيْثُ شِئْتُمَا وَلَا تَقْرَبَا هَذِهِ الشَّجَرَةَ فَتَكُونَا مِنَ الظَّالِمِينَ" (7) الجزء (8)

* "فَوَسَّوَسَ لَهُمَا الشَّيْطَانُ لِيُبْدِيَ لَهُمَا مَا وُورِيَ عَنْهُمَا مِنْ سَوْءَاتِهِمَا وَقَالَ مَا نَهَاكُمَا رَبُّكُمَا عَنْ هَذِهِ الشَّجَرَةِ إِلَّا أَنْ تَكُونَا مَلَكَينَ أَوْ تَكُونَا مِنَ الْخَالِدِينَ" (20) الإعراف (7) الجزء (8)

* "فَدَلَاهُمَا بِغُرُورٍ فَلَمَّا ذَاقَا الشَّجَرَةَ بَدَتْ لَهُمَا سَوْءَاتُهُمَا وَطَفَفَا بِخِصْمَانِ عَلَيْهِمَا مِنْ وَرَقِ الْجَنَّةِ وَنَادَاهُمَا رَبُّهُمَا أَلَمْ أَنْهَكُمَا عَنْ تِلْكَ الشَّجَرَةِ وَأَقُلْتُ لَكُمَا إِنَّ الشَّيْطَانَ لَكُمَا عَدُوٌّ مُبِينٌ" (22) الأعراف (7) الجزء (8)

* "فَوَسَّوَسَ إِلَيْهِ الشَّيْطَانُ قَالَ يَا آدَمُ هَلْ أَدْرَكَكَ عَلَى شَجَرَةِ الْخُلْدِ وَمَلَكَ ثَابِتِي" (120) طه (20) الجزء (16)

العشر

الإسم العلمي
Asclepias gigantea R. Br.
الإسم العلمي
Calatropis proceira R. Br.
الفصيلة العشارية
Asclepidaceae

الحاشية

الإسم العلمي
Dorena ammoniacum Don
الإسم الفرنسي
Doreme ammoniac
الإسم العلمي
Ferula communis L.
الإسم الفرنسي
Ferule
الإسم العلمي
Ferula Sinaica B.
الإسم العلمي
Zozimia absinthifolia D.C.
كلها من الفصيلة الخيمية
Apiaceae

VII - الشجرة الملعونة

1- الآية

* "وَإِذْ قُلْنَا لَكَ إِنَّ رَبَّكَ أَحَاطَ بِالنَّاسِ وَمَا جَعَلْنَا الرَّؤْيَا الَّتِي
ارْتَبَاكَ إِلَّا فِتْنَةً لِلنَّاسِ وَالشَّجَرَةَ الْمَلْعُونَةَ فِي الْقُرْآنِ وَنُحَوِّهُمْ مِمَّا
يُرِيدُهُمُ الْإِطْفِئَاءُ كَبِيرًا" (60) الإسراء (17) الجزء (15)
ملاحظة هذه إشارة إلى قوله تعالى : إن شجرة الزقوم
طعام الأثيم .

الخلاصة

حسب هاته الدراسة نجد انه تم ذكر 21 نبتة منها 17 تم
تحديد هاء بدقة والأخرى اختلف في تحديدها أو لا تعرف.
وبالنسبة للأشجار المنعوتة فعددها، 7 منها اثنان تم
تحديد هاء أما بالنسبة للأخرى فيفترض أنها تنطبق على إحدى
الأشجار التي ذكرت والله أعلم.

المراجع :

- 1- المعجم الفهرس للألفاظ القرآن الكريم
محمد فؤاد عبد الباقي
دار المعرفة بيروت - لبنان الطبعة 4-1994
- 2- معجم أسماء النبات
الدكتور أحمد عيسى
دار الرائد العربي بيروت - لبنان الطبعة 2-1981
- 3- تفسير التحرير والتنوير
سماعة الأستاذ الإمام الشيخ محمد الطاهر بن عاشور
دار سحنون للنشر والتوزيع 1997

ملاحظة وفي التفسير قال هي الحنضل
2- التعريف :
الإسم العلمي
Citrullus colocyntis Schrad.
الفصيلة القرعية
Cucurbitaceae
الإسم الفرنسي
Coloquinte

V - شجرة طور سناء

1- الآية

* "وَشَجَرَةً تَخْرُجُ مِنْ طُورِ سَيْنَاءَ تَنْبُتُ بِالذَّهْنِ وَصَبِغٌ لِّلْكَلْبِينَ"
(20) المؤمنون (23) الجزء (18)
ملاحظة وهي شجرة الزيتون (3) وتخصيصها بالذكر
مع طي كون الناس منها يأكلون تنويه بشأنها، وإيماء إلى
كثرة منافعتها لأن ثمرها طعاما وإصلاحا ومداواة ومن
أعوادها وقود وغيره وفي الحديث : كلوا الزيت وإدهنوا به
فإنه من شجرة مباركة (3)

V - شجرة النار

1- الآية

* "الَّذِي جَعَلَ لَكُم مِّنَ الشَّجَرِ الْأَخْضَرِ نَارًا فَإِذَا أَنْتُمْ مِّنْهُ تُوقِدُونَ"
(80) يس (36) الجزء (23)

* "أَقْرَأْتُمْ النَّارَ الَّتِي تُورُونَ" (71) أنتم أنشأتم شجرتها ثم نَحْنُ
الْمُنشِئُونَ (72) الواقعة (56) الجزء (27)

ملاحظة وشجرة النار (3) هي جنس الشجر الذي فيه
حراق، أي ما يقتدح منه النار وهو شجر الزند وأشجار النار
كثيرة منها المرخ والعفار والعشر والكلخ .

2- التعريف :

المرخ

الإسم العلمي
Cynanchum oleae foluim Nect.
الإسم العلمي
Leptadenia pyrotechnica Dene.
الإسم العلمي
Periplaca ephedrifomis Defl. Shw.

كلها من الفصيلة العشارية Asclepiadaceae

العفار

الإسم العلمي
Arbutus Unedo L.
الفصيلة الأريكية
Ericaceae
الإسم الفرنسي
Arbousier

التوسعة

المدير المسؤول: محمد المنصف الزمرلي

2009 لایحه

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

شاذلية الفردى
الرئيس

الأمين العام
زينب كريشان

مختار بالعناية
أمين مال

أمين مال مساعد
الطبيب مسعود

نادية منقعي فنية
سهيل الكسراوي
أعضاء

هَيْئَةُ التَّحْقِيرِ

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

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

- # الهيئة العلمية³

س. عبید، ر. عزیز، ف. بیگ، خ. بن عبد اللہ، م. ا. بن عمر، ن. ف. بن عربیہ، س. بن ریان، ک. بوکاف، ن. بوجعفر، ا. بوسلامہ، ا. شاکر، ر. شملي، ن. شوشان، ش. فندري، ح. ا. هیلة، ف. هیلة، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. کباشي، ع. هنلي، م. قلال، م. قروي، ح. خصايري، ر. خوجة الخيل، م. کرتاس، ع. میلاد، ت. مسعود، م. ف. نجار، ف. صفطه، م. ر. سلامی، م. ف. صفار، س. صفار، س. صفار، سلیم، ع. تومی، ن. ف. تومی، م. زریبی، ک. معروفی، م. زلی.