

Essaydali

DE TUNISIE

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

Taieb Messaoud

Assesseeurs

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

Septembre 2009

N°112

SOMMAIRE

- EDITORIAL 3

ARTICLES

- Plantes et santé en Europe : compléments alimentaires ou...
phytothérapie ? 5
Robert ANTON
- Diarrhées bactériennes : Étiologies et diagnostic biologique 19
A. MASMOUDI, M. ZRIBI, C. FENDRI
- Helicobacter pylori et cancers gastriques 25
K. BEN MANSOUR, C. FENDRI
- Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante
de l'huile essentielle de conyza canadensis (L.) crouquist 31
H. EDZIRI, M. MASTOURI, A. AMEUR, I. CHÉRAIF, M. AOUNI
- Rappel : Les huiles essentielles 35

ESSAYDALI JURIDIQUE

- Substances vénéneuses 36

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- Papaver rhoeas L. 39
K. BOUKEF

COMITÉ DE LECTURE

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

LOI PORTANT RÉGLEMENTATION DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Les amendements de la loi 69-54 du 25 Juillet 1969 portant réglementation des substances vénéneuses appellent de notre part certaines remarques.

Cette loi, qui date de 40 ans exactement, devrait être révisée dans son ensemble. Elle était inspirée du texte français sur les substances vénéneuses qui tenait compte de la réalité française de l'époque et des conditions d'exercice pharmaceutique dans ce pays. D'ailleurs, en France, plusieurs dispositions ont été revues depuis et ne cessent de l'être régulièrement afin de s'adapter à l'évolution de cet exercice.

En Tunisie, à diverses reprises, des commissions se sont tenues au Ministère de la Santé Publique pour discuter de ces amendements, mais sans résultat.

Certaines dispositions de cette loi sont devenues désuètes, et leur application n'apporte rien de plus à la sécurité du citoyen ni à la surveillance de médicaments sensibles ; leur abandon n'altère point le bon exercice pharmaceutique. Notamment, en ce qui concerne les stupéfiants, notre loi était devenue tout à fait inadaptée.

Les amendements qui viennent d'être adoptés (voir notre commentaire dans la rubrique "Essaydali Juridique") et concernant certaines dispositions relatives au Tableau B dont l'abrogation de la règle des 7 jours ainsi que la dispensation de ces produits dans le même gouvernorat, ont été pris pour faciliter l'approvisionnement des malades en médicaments sensibles, et doivent être considérés comme un assouplissement de cette loi. La suite, c'est-à-dire la révision de toute la Loi sur les substances vénéneuses, devrait suivre dans la foulée et être adaptée au progrès dans le domaine thérapeutique.

Moncef ZMERLI

"PLANTES ET SANTÉ EN EUROPE : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES OU...PHYTOTHÉRAPIE ?"

Robert ANTON, Professeur émérite de l'Université de Strasbourg

Membre des Académies nationales de Pharmacie et de Médecine

Expert européen sur les produits naturels (médicaments, compléments alimentaires, cosmétiques)

INTRODUCTION

Depuis l'aube de l'humanité, puis plus tard avec Hippocrate et Galien et bien d'autres autres, en tous les cas depuis des siècles, les plantes ont constitué la majeure partie de l'arsenal thérapeutique mondial grâce à une biodiversité végétale d'exception et de plus en plus disponible. Celles-ci sont de nos jours toujours d'actualité et font partie intégrante du patrimoine de la pharmacie heureusement conservé en partie dans les pharmacopées écrites des divers continents. L'on ne peut que s'en réjouir tant elles ont servi et servent encore de nos jours la médecine de l'âme et du corps.

De grands médicaments souvent dénommés "éthiques" destinés à des pathologies sévères et majeures sont constamment préparés à partir de matières premières végétales industrielles mais ne concernent guère ces propos (morphine, digoxine, taxol...). En effet, les innombrables modèles moléculaires des substances naturelles élaborés par le métabolisme secondaire de ces plantes servent toujours de référence aux pharmacochimistes, pour concevoir par hémisynthèse ou par synthèse totale quand cela est possible, des lignées de nouveaux médicaments mondiaux.

Par contre les plantes atoxiques sont aussi présentes dans certains médicaments ou dans des compléments alimentaires sous forme non plus moléculaire, mais sous les formes galéniques les plus variées, renfermant des mélanges plus complexes d'extraits totaux voire partiellement purifiés. Elles constituent entre autre le volet de la phytothérapie, utile pour des pathologies plus mineures et destiné aux problèmes de santé du

quotidien (laxatifs, états grippaux, troubles circulatoires...). Aussi, depuis plus d'une trentaine d'années, des règles nationales puis actuellement communautaires, ont vu le jour pour valider l'efficacité et la sécurité de leur emploi, conduisant à la mise sur le marché de médicaments aussi sûrs que possible. C'est d'ailleurs l'objectif que s'est fixé l'EMA (Agence européenne du Médicament située à Londres) qui a défini 2 niveaux de libellés thérapeutiques, le "médicament d'usage traditionnel" et le "médicament d'usage médical bien établi" et dont un groupe de travail (Herbal Medicinal Products Committee) élabore aussi des lignes directrices ("guidelines"), des monographies positives spécifiques mais aussi des listes de constituants naturels présentant des risques d'utilisation.. C'est aussi le rôle de l'AFSSAPS (Agence française de Sécurité des Produits de Santé). Dans ce contexte, la phytothérapie offrant des médicaments à base de poudres de plantes, d'extraits et de bien d'autres formes galéniques a fait des progrès considérables, mettant en valeur l'historique du tri clinique préliminaire obtenu au cours de millénaires et de l'utilisation traditionnelle qui constitue un guide incommensurable. Les exemples de plantes dans ce domaine sont légions. Des canevas de dossiers pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques ont été mis en place pour évaluer les bienfaits mais aussi les risques d'une utilisation aveugle des plantes. Le rapport bénéfice/risque est primordial et des comités d'experts ont été créés pour s'assurer de la trilogie désormais classique : qualité-sécurité-efficacité. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché préalable ou AMM est un label et un référentiel auxquels médecins, pharmaciens et patients peuvent se fier.

L'explosion d'une quête vers toujours plus de "naturel" pour se soigner, (n'a-t-on pas entendu que "tout ce qui est naturel est forcément bon" ?) mais aussi vers le concept "bio" souvent galvaudé et présenté comme un indicateur de bien être afin de vivre plus sainement, a constitué le ferment d'une classe de produits désormais à l'échelle de la planète et dont le consommateur est friand : il s'agit des compléments alimentaires, notamment à base de plantes.

Ainsi des produits "rivaux" des médicaments étaient-ils nés et pour le consommateur la différence entre un médicament et un complément alimentaire renfermant la même plante est difficile à concevoir voire quasi-inexistante ! D'autant que l'imagination des industriels (et cela est bien compréhensible !) est débordante pour "prendre le marché" du médicament ("alicament, nutraceutique...) et que le consommateur y est tout à fait prêt. Or comme les législations nationales concernant ces produits étaient disparates d'un pays à l'autre, voire floues ou même inexistantes à l'échelle européenne, la brèche était ouverte où s'engouffrèrent des milliers de produits dont les critères de qualité n'étaient guère définis officiellement et dont les allégations revendiquées ressemblaient fort aux indications thérapeutiques de produits analogues avec un dossier d'expertise et une AMM. Une concurrence déloyale s'est alors développée. C'est la raison pour laquelle, l'Europe (la Commission européenne, le Conseil de l'Europe, l'EFSA ou Autorité européenne de sécurité alimentaire...) ont décidé de mettre en place des directives, des recommandations et des opinions constituant des règles précises adaptées à ce type de produits et de faire procéder à une évaluation scientifique, toxicologique et clinique rigoureuse afin de faire le tri au sein de ce concert cacophonique de produits, plus attractifs les uns que les autres.

Dans ces conditions, l'EFSA a reçu un mandat officiel de la Commission européenne pour évaluer scientifiquement la sécurité, l'efficacité et les allégations proposées par les industriels pour les produits existants sur le marché. Un groupe d'experts travaille actuellement dans ce domaine en établissant des critères d'acceptation, des listes de plantes toxiques...

Parallèlement, la France sous l'impulsion notamment de la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) a publié des décrets pour mettre aussi un "peu d'ordre" à l'échelle nationale.

Le problème est cependant rendu très compliqué tant il y a de nouvelles propriétés pharmacologiques voire cliniques des substances naturelles, de formes galéniques diversifiées (c'est-à-dire des profils chimiques différents) et d'autant plus qu'il s'agit non pas de molécules pures mais de mélanges complexes souvent délicats à quantifier.

Toutes ces décisions devraient trouver une résonance toute particulière notamment dans le secteur de la sécurité, qui est une exigence absolue et sans frontière. Car plus l'on s'éloigne de la tradition clinique historique, mais aussi des formes galéniques habituelles et d'administration mises au point minutieusement sur l'homme durant des siècles (infusions...extraits aqueux...), plus on tente d'innover en recherchant de nouvelles plantes exotiques dont il n'existe que peu ou pas de recul d'utilisation, plus les concentrations d'extraits sont fortes, alors plus le niveau d'exigence toxico-clinique doit être élevé. Ajoutons à cela que le recours à des plantes inédites exige aussi la mise au point de nouvelles techniques d'identification, car la moindre méprise peut être fatale. Nous avons, hélas, des exemples qui ont engendré des accidents conséquents, voire des cas mortels. L'on se rend enfin compte que des plantes apparemment "anodines" peuvent même tuer !

Il est bon d'attirer aussi l'attention sur certaines formes galéniques, comme les huiles essentielles, qui renferment des substances lipophiles à tropisme neurologique avec des conséquences cliniques pouvant être dramatiques. C'est d'ailleurs aussi le cas en usage externe car la disponibilité systémique peut être importante (cas du camphre, eucalyptol...). L'apparition d'une phytovigilance devient alors impérative et le rôle de conseiller du pharmacien est valorisé.

Mais alors compléments alimentaires ou médicaments ?...le choix peut n'être pas toujours aisé. Voici quelques points de repère :

L'ORIGINE DES BIOMOLÉCULES

Origine végétale

- Biodiversité
 - Estimation : 300 à 500 000 espèces
 - 10 000 substances différentes par espèce



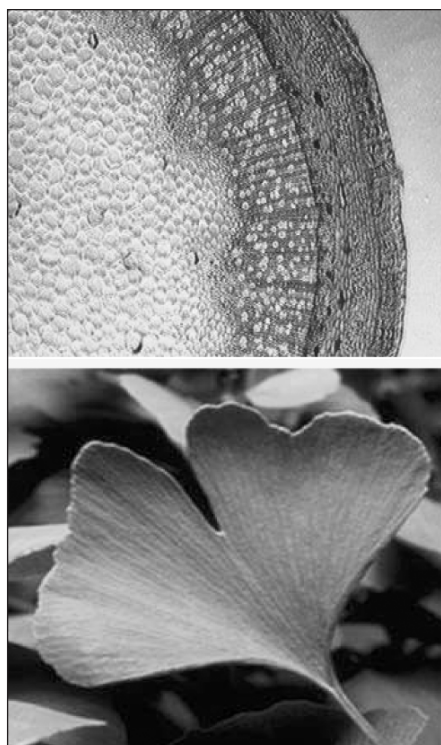
Deux métabolismes divergents

- métabolisme primaire : sucres, lipides, protéines, oligo-éléments, vitamines

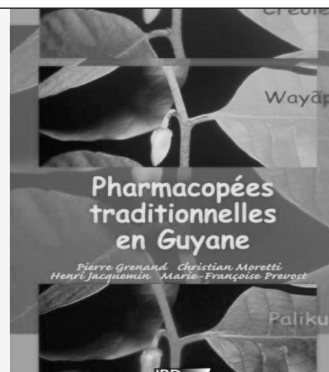
Aspect nutritionnel

- métabolisme secondaire : terpènes, alcaloïdes, polyphénols, stéroïdes...

Compléments alimentaires



SAVOIR TRADITIONNEL : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET MÉDICAMENTS DANS LE MONDE



DES PLANTES THÉRAPEUTIQUES POUR DES THÉRAPEUTIQUES MAJEURES À EXCLURE

- Exemples de matières premières industrielles et de médicaments éthiques hors de la phytothérapie (AMM complète nécessaire)



Taxus



Catharanthus



Papaver

LE MONOPOLE DU PHARMACIEN

- Art. L. 4211-1 50 : vente des plantes médicinales
- Définition des drogues végétales : Ph. Eur. "plantes ou parties de plantes en l'état"
- Décret n°79-480 (15 juin 1979) : libéralisation de la vente de 34 plantes médicinales

LES PLANTES ET LES MÉDICAMENTS

BOISSON	POTION	POISON
Nutrition	Potion	Toxicologie
Plantes atoxiques	Thérapeutique	Modèles moléculaires en pharmacologie
Extraits totaux ou partiels (activité globale)		Composés purifiés (morphine, digoxine, taxol)
Médicaments à base de plantes, OTC		Médicaments "éthiques"
Prévention de la santé		
<i>Pathologies mineures</i>		<i>Pathologies majeures</i>

QUELQUES DONNÉES DU MARCHÉ EUROPÉEN DE LA PHYTOTHÉRAPIE

- Classes thérapeutiques concernées :
 - Laxatifs 25%
 - Etats grippaux / rhume 15%
 - Troubles circulatoires 12%
 - Hypnotiques - sédatifs - anxiolytiques 9%
 - Toniques 9%
 - Digestifs 8%
 - Autres domaines : antalgiques, topiques, diurétiques

LA DÉFINITION DU MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

- Substances actives
 - une ou plusieurs substances végétales ("drogue") ou préparations à base de plantes ou
 - une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes
- Addition possible de vitamines et minéraux secondairement
- Ordonnance n°2007 - 613 du 26 avril 2007

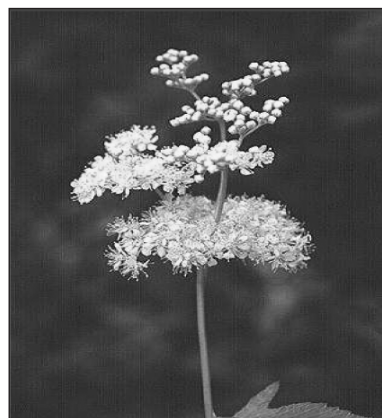
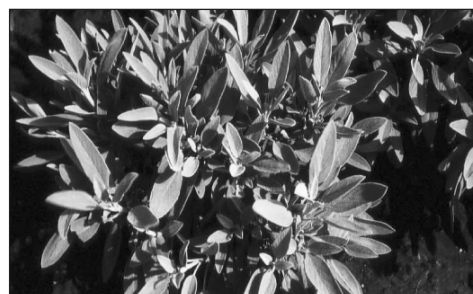
LES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES

- Procédés d'obtention
 - Extraction, distillation, expression, fractionnement, purification, concentration, fermentation
- Types de préparations
 - Poudres, teintures, extraits, huiles essentielles, huiles grasses, jus d'expression
- Addition de solvants, diluants, conservateurs à mentionner
- Pharmacopée européenne



DES LISTES D'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES AVEC AMM

- Troubles fonctionnels vasculaires
- Troubles digestifs
- Mal des transports
- Règles douloureuses
- Etats fébriles et grippaux
- Asthénies - Régimes amaigrissants
- Antalgiques : articulations-maux de tête
- Toux et bronchites aiguës
- Adulte / adolescent / enfant
- Durée de traitement conseillée



UNE LISTE DE DROGUES ÉVOLUTIVE POUR L'AMM

Le millepertuis Hypericum perforatum (Hypericaceae)



- indication thérapeutique : "manifestations dépressives légères et transitoires"
- interactions médicamenteuses thérapie anti-HIV, ciclosporine, théophylline, digoxine, antivitaminiques K ... anticonceptionnels [induction d'isoenzymes du cytochrome P450]

UNE RÉÉVALUATION DES LISTES DE PLANTES DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE

Importance de ces listes pour la prescription de préparations magistrales

- Liste A

Plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et pour certaines d'entre elles en homéopathie : 454

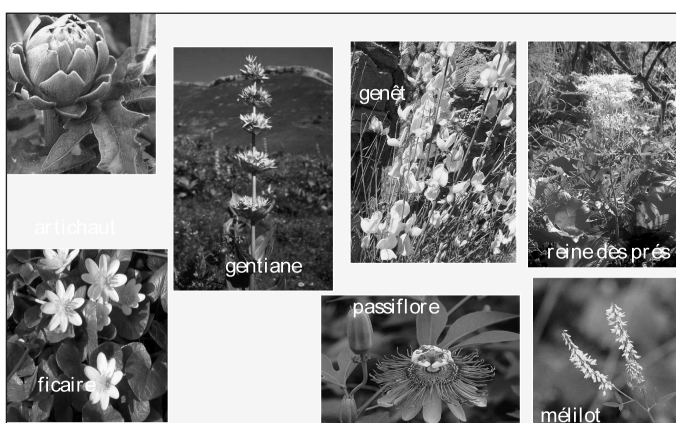
- Liste B

Plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice / risque est négative pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale : 79

LA DIRECTIVE 2004/24/CE, L'EMA ET LES 2 TYPES DE MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

- "Médicament d'usage traditionnel"
 - une procédure d'enregistrement : dossiers toxicologique et clinique non imposés
 - plus de 30 ans de recul dans la CE dont 15 dans un Etat membre de l'UE
- "Médicament d'usage médical bien établi"
 - une procédure d'AMM (dossier technique commun)
 - 10 ans de recul par rapport à la demande d'enregistrement dans un pays de la CE et dossier pharmaco-toxicologique bibliographique étayé
- Important : Publication du décret n°2008-436 et arrêté du 6 mai 2008

MÉDICAMENTS "TRADITIONNELS" ET "D'USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI"



Présentations : tisane (infusions), poudre (gel.), extraits titrés, folioles ou follicules

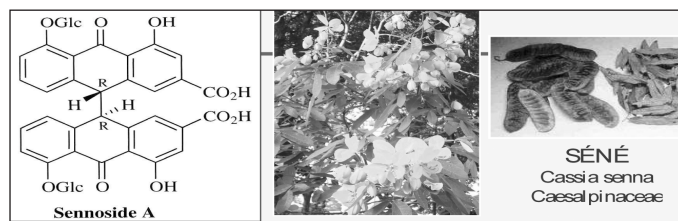
Associations fréquentes avec d'autres drogues laxatives

Exemple de spécialités :

Modane®, Sénokot®, Olivavax®, Pursennide®

Tamarine® association avec tamarin

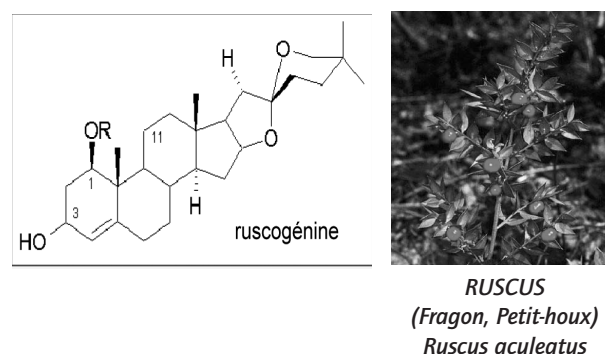
Végélax®, association avec boldo + artichaut



Présentation : extrait titré de rhizome

Indication : manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse

Exemple de spécialité : Cyclo 3® association avec hespéridine méthylchalcone + vit C

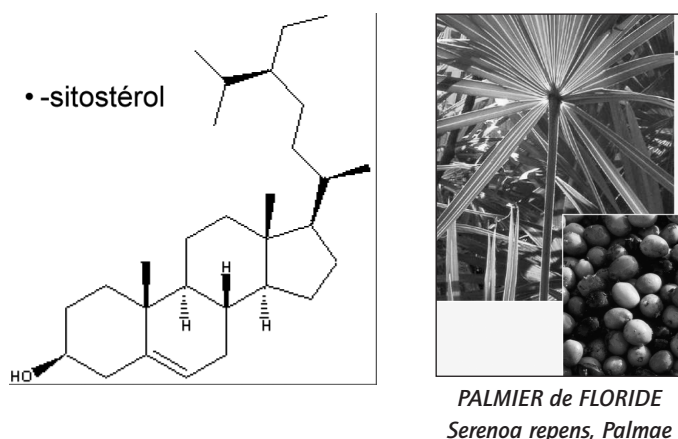


Présentation : extrait titré de fruit

Propriétés : inhibiteur de 5 μ - réductase

Indication : hypertrophie bénigne de la prostate

Exemple de spécialité : Permixon®

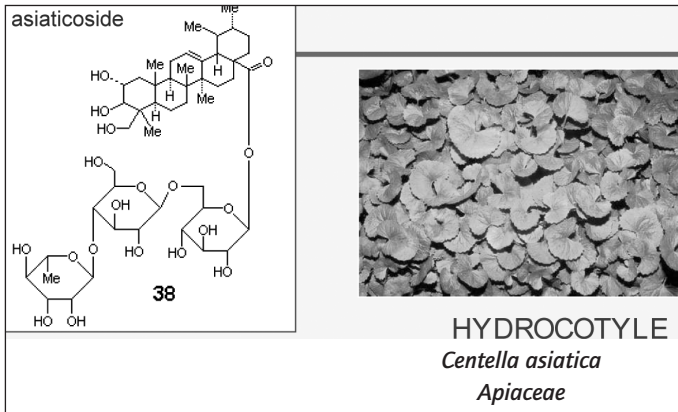


Présentation : extrait titré de parties aériennes

Propriétés : cicatrisant

Indication : plaies, brûlures

Exemple de spécialité : Madecassol®



PRÉROGATIVES DE L'EMEA (HERBAL MEDICINAL PRODUCTS COMMITTEE)

- 1. Evaluation : Procédure de Reconnaissance mutuelle (MRP) des médicaments
 - médicament traditionnel : décision
 - médicament UMBE : avis
- 2. Développement de guidelines : critères d'acceptation, tests de génotoxicité...
- 3. Elaboration de monographies communautaires de drogues, de préparations, d'associations possibles

PRÉROGATIVES DE L'EMEA (HMPC)

- Contenu d'une monographie communautaire
 - définition des préparations
 - indications thérapeutiques
 - posologie et voie d'administration
 - contre-indications
 - interactions
 - effets indésirables et surdosage
- L'efficacité reconnue des UMBE est fondée sur une documentation pertinente
 - propriétés pharmacologiques
 - propriétés pharmacocinétiques
- Etablissement d'une liste communautaire de drogues, de leurs préparations et des associations

- avec une efficacité plausible (médicament traditionnel)
- sans effets toxiques avec des études CMR (UMBE)

Monographies publiées : *capsicum*, *chamomilla*, *cynara*, *harpagophytum*, *humulus*, *passiflora*, *plantago*, *rheum*, *salix*, *thymus*, *valeriana*...

UNE VIGILANCE DE L'EMEA

- Liste des constituants naturels présentant des risques génotoxiques, carcinogènes...
 - Acide aristolochique : néphrotoxicité
 - Safrole/estragole : cancérogénicité
 - Furanocoumarines : mutagénicité
 - Diterpènes : hépatotoxicité et néphrotoxicité
- Public Statements : risques associés à l'emploi de produits végétaux contenant des espèces d'Aristolochia (EMEA/HMPC/138381/05)

MÉDICAMENTS DE PHYTOTHÉRAPIE OU COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ?

- Axe rénal
 - plantes facilitant l'élimination rénale de l'eau



orthosiphon

- Axe neurosédatif
 - plantes apaisantes, calmantes, facilitant l'endormissement



aubépine

- Axe tonique
- plantes sources de caféine



guarana

- Axe bronchopulmonaire
- toux et/ou affections bronchiques aiguës



erysimum

- Axe urinaire
- troubles urinaires (infections)
- troubles de la miction d'origine prostatique



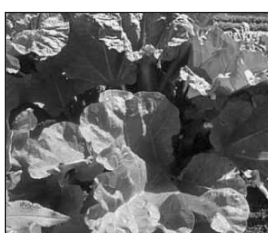
busserole

- Axe analgésique
- antalgique (céphalées, algies dentaires, règles douloureuses)



parthenelle

- Axe digestif
- laxatifs et purgatifs



rhubarbe

- diarrhées légères



lin

- Axe infectieux
- états fébriles et grippaux



spirée

- Axe ménopause

Ex : amélioration de l'état physiologique pré- et post-ménopausique (troubles bénins)



soja

- Axe de confort
- Ex : dans le mal des transports



gingembre

- Axe immunitaire
- Ex : renforcement des défenses de l'organisme



échinacée

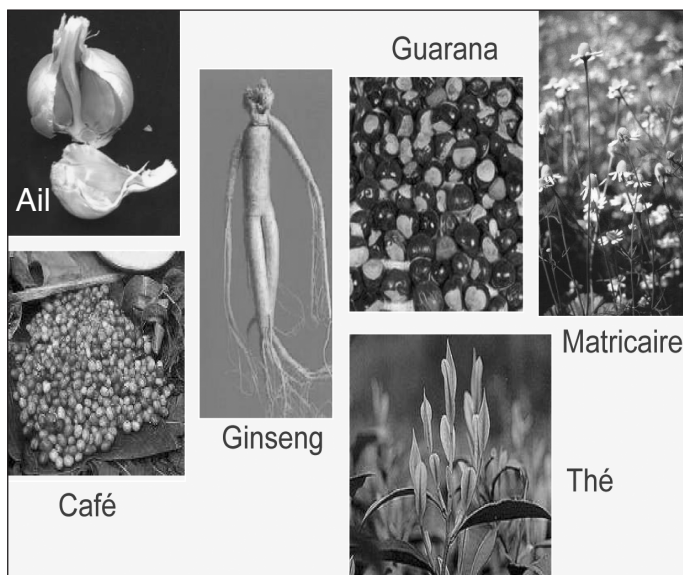
1. UNE SITUATION CONCRÈTE

- Demande accrue du consommateur : "le tout naturel"
- Evolution des concepts : "bien-être, confort, plaisir, aliment intelligents..."
- Augmentation du niveau d'éducation
- Désir d'automédication et de prévention
- Allongement de la durée de vie

2. UNE DIRECTIVE EUROPÉENNE DU COMPLÉMENT ALIMENTAIRE 2002/46/CE

- Définition officielle :
 - "source concentrée de nutriments ou d'autres substances avec effet nutritionnel ou physiologique, dont le but est de compléter l'alimentation normale"
 - physiologie : science étudiant les fonctions normales, les propriétés des organes et des tissus des êtres vivants (principe d'homéostasie)
 - [médicament : restauration, correction, modification des fonctions physiologiques de l'organisme et prévention]
- Difficulté majeure :
 - Réduction du risque de maladie : rééquilibrage des processus métaboliques, renforcement des défenses de l'organisme, effet à long terme

3. UNE COHABITATION D'INTERFACE SANS PROBLÈME APPARENT



4. UNE CONVOITISE PARTAGÉE... MAIS QUELLE SÉCURITÉ D'EMPLOI ?

La valériane

- complément alimentaire : "favorise le sommeil"
- médicament : "états neurotoniques"



L'aubépine

- complément alimentaire : "calmant pour le cœur"
- médicament : "éréthisme cardiaque de l'adulte (cœur sain)"



5. DES PROBLÈMES MAJEURS

- Un marché anarchique : "génériques" de Phytothérapie
- Une libre circulation des produits dans le monde
- Les dangers : tromperie du public et sécurité d'emploi



- Des terminologies multiples : compléments, suppléments, diététique, aliments fonctionnels, nutraceutique, alicaments, compléments de beauté...

- Une réglementation floue des "allégations"

- Une absence de guideline : dossier qualité et fabrication, dossier toxicologique...

UNE BASE DE RÉFLEXION POUR LE CONSEIL DE L'EUROPE

Mandat officiel 2004-2008

création d'un groupe de travail ad-hoc (*food supplements*) du comité d'experts "Nutrition Humaine"

- Lignes directrices concernant la qualité, la sécurité d'emploi et la mise sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes (juin 2005)

- Populations à risques

- Homéostasie : distinction entre compléments alimentaires et médicaments

EXEMPLE DE LA LÉGISLATION FRANÇAISE ANALYSE DU DÉCRET N°2006-352 (20 MARS 2006)

- Art. 2 : définition des plantes et préparations de plantes :

- ingrédients de végétaux ou isolés, à l'exclusion des plantes à propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement pharmaceutique

- Art. 7 : plantes autorisées

- considérées comme traditionnellement alimentaires

- autorisées par la DGCCRF après avis de l'AFSSA par arrêté ministériel

- ayant fait l'objet d'une déclaration pendant une durée de 12 mois sans refus d'inscription

ANALYSE DU DÉCRET N°2006-352 (20 MARS 2006)

Déclarations et demandes d'autorisation d'emploi

- Art. 15 : produits existants : transmission d'un modèle d'étiquetage à la DGCCRF

- Art. 16 : première mise sur le marché français en cas de fabrication ou de commercialisation dans un

autre Etat de la CE ou de l'EEE :

- déclaration à la DGCCRF

- identification du fabricant ou de l'importateur

- modèle d'étiquetage

- document attestant que le produit est légalement fabriqué ou commercialisé

- données utiles pour l'appréciation nutritionnelle ou physiologique

- Art. 16 (suite) :

- réponse de la DGCCRF : délai maximal de 2 mois

- critères de refus de commercialisation :

- * absence de documentation et d'informations

- * éléments scientifiques démontrant un risque pour la santé (AFSSA)

- inscription de la plante dans un arrêté après 12 mois

- Art. 17 : procédure d'une demande d'autorisation d'emploi à la DGCCRF

- recevabilité appréciée avec un délai maxi de 15 jours

- transmission à l'AFSSA et avis dans un délai de 4 mois

- notification de cet avis par la DGCCRF au demandeur (délai de 15 jours)

VERS UNE LIBÉRALISATION DE CERTAINES PLANTES DU MONOPOLE PHARMACEUTIQUE

Décret 2008 : libéralisation de la vente en l'état de 147 plantes médicinales, sous forme de poudres, voire d'extraits aqueux

LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET L'EFSA

- Avril 2005 : mandat officiel de la CE : création d'un groupe d'experts pour les compléments alimentaires à base de plantes

- 2 objectifs : évaluation de la sécurité et de l'efficacité (allégations)

- Compendium de plantes contenant des substances toxiques, addictives, psychotropes et autres : utilité pour les évaluateurs ultérieurs des dossiers

GUIDE POUR L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

• Données impératives pour évaluer la sécurité des plantes et des produits :

- identité botanique et procédé de fabrication
- composition chimique et spécifications
- stabilité et niveaux d'utilisations
- données d'exposition humaine : recul, cumul...
- données techniques : animal, tests in vitro, toxicité, métabolisme...

DEUX NIVEAUX DE CONCLUSIONS : NIVEAU A

Sécurité présumée sur la base des connaissances disponibles :

- long recul d'utilisation
- absence d'effets secondaires
- aucune augmentation significative de consommation attendue
- en cas de présence de substances génotoxiques et carcinogènes, comparer avec les niveaux d'exposition existants

DEUX NIVEAUX DE CONCLUSION : NIVEAU B

Autres données imposées :

- toxicocinétique avec métabolisme
- tests de génotoxicité : 2 in vitro + 1 in vivo en cas de résultats positifs in vitro
- toxicité subchronique 90 jours pour établir une NOAEL
- autres études éventuelles : cibles organiques, structure-activité...

OPINION SUR LES ALLÉGATIONS DEMANDÉES DANS LE CADRE DE LA DIRECTIVE : ART. 13

- Données requises :
 - dénomination scientifique complète
 - partie utilisée : variabilité qualitative et quantitative des constituants
 - nature de la préparation et procédé de préparation
 - conditions d'utilisations : dose journalière recommandée pour l'allégation avec justification

fondée sur des données scientifiques incluant la tradition et la pertinence de l'observation : plus la nature de l'extrait sera différent de l'usage traditionnel, plus l'évaluateur devra vérifier la conformité du produit avec cette tradition

PREMIÈRE ÉTAPE : LA CARACTÉRISATION DU PRODUIT FINI DOIT ÊTRE SUFFISANTE

• Opinion sur la demande d'allégation du produit X en vertu de l'article 13 (3) du règlement (EC) N° 1924/2006 suite aux demandes des pays membres :

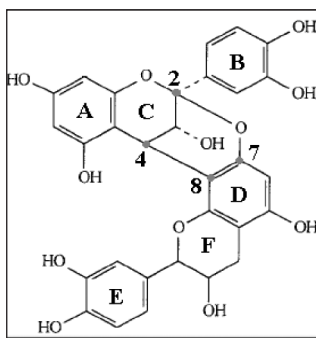
1. *Information fournie par le demandeur* : constituant alimentaire / relation avec la santé / formulation pour le consommateur / conditions d'utilisation

2. *Caractérisation du produit en regard d'ouvrages scientifiques reconnus* : nom scientifique / partie utilisée / nature de la préparation / conditions d'usage

3. *Nature des données des publications scientifiques* : nombre de références : études humaines / études animales / études in vitro / références dans les ouvrages généraux / autres références

• Au total 1800 allégations à étudier...

DES PROPRIÉTÉS DÉJÀ RECONNUES



Proanthocyanidols de type A (PCA)



CANNEBERGE
Vaccinium macrocarpon
(Ericaceae)

Extrait de canneberge : riche en polyphénols (PCA)

Propriétés : inhibition de l'adhérence de souches uropathogènes d'E. coli

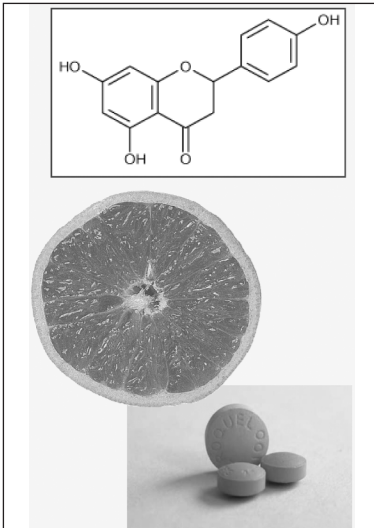
- Complément alimentaire avec allégation santé (AFSSA et EFSA), confort urinaire (cystites)

DES INTERACTIONS INSOUÇONNÉES

• Naringénine (flavanone) : inhibition intestinale du métabolisme présystémique des médicaments au

niveau du cytochrome P450

- Amélioration de la biodisponibilité des médicaments (risques de surdosage)
- Classes médicamenteuses concernées : benzodiazépines, antihypertenseurs, ciclosporine, xanthines, stéroïdes, coumarines, quinidine...



naringénine

DES PROPRIÉTÉS EN COURS D'ÉTUDES

- Usages traditionnels : affections hépatiques, dyspepsie
- Propriétés (curcumine) : anti-oxydante, anti-inflammatoire, anticancéreux, antitumorale



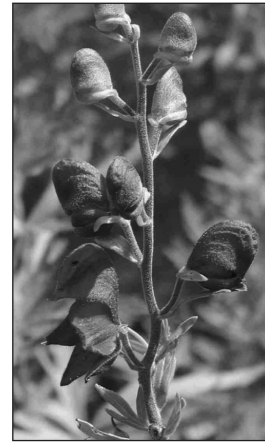
CURCUMA

Curcuma longa et
C. xanthorrhiza (Zingiberaceae)

- Indications :
 - cancer (côlon, phase I ; peau)
 - Alzheimer, mucoviscidose
 - rhumatismes, douleurs articulaires

LA MONTÉE DE LA PHYTOVIGILANCE

Tout ce qui est naturel... n'est pas forcément bon : certaines plantes a priori banales peuvent tuer



1. LA SÉCURITÉ : UNE EXIGENCE ABSOLUE ET SANS FRONTIÈRE

Astéracées renfermant des alcaloïdes pyrrolizidiniques



Séneçon

Bourrache

Tussilage

- noyau nécine insaturé alkylant
 - * hépatotoxicité mortelle
 - * maladie veino-occlusive

La germandrée

- diterpènes lipophiles à noyau néo-clérodane
- présents dans la poudre mais absents dans la tisane (cf. tradition)



Teucrium chamaedrys

hépatites cytolitiques aiguës (26 cas)

Des plantes chinoises



Stephania tetrandra



Aristolochia fangchi

- substitution de plantes chinoises à dénomination voisine

Néphrotoxicité : 105 cas dont 17 carcinomes de l'uretère ou du bassin

- produits amaigrissants ou énergisants
- en vente libre (internet)

* convulsions, psychoses, accidents vasculaires cérébraux, arythmies...

* 10 décès, 13 cas de déficiences permanentes, 60 déclarations d'effets indésirables (FDA, 1997-99)

2. Certaines plantes peuvent être dangereuses

- boisson traditionnelle du Pacifique Sud : Vanuatu, Fidji, Nouvelle Calédonie

- kavapyrones de type "anxiolytique"

Le kava



Piper methysticum (Piperaceae)

* Hépatotoxicité

* décision de l'AFSSAPS (8.01.02) suspension de la distribution

L'éphédra



(*Ephedraceae*)

La badiane



Illicium verum (Illicaceae)

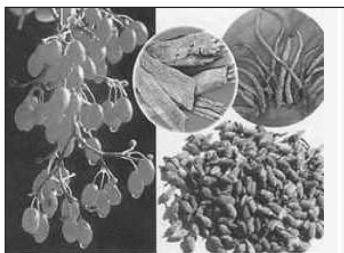
Substitution partielle de la Badiane de Chine par la Badiane du Japon (*Illicium religiosum*) :

- taux faibles d'anéthole
- lactones sesquiterpéniques toxiques (anisatine néoanisatine)

* convulsions (Pays-Bas, Hollande, France) décision temporaire (26.11.01) suspension en pharmacie

3. ... ET MALHEUREUSEMENT BIEN D'AUTRES EXEMPLES

- Thé vert : hépatite engendrée par un extrait hydroalcoolique
- Présentations de plantes chinoises plus que douteuses
 - Contamination par des produits de synthèse : corticoïdes, phénylbutazone, caféine, théophylline...
 - Enquête à Taïwan : falsification de 50% des produits naturels par au moins un produit de synthèse



3. ... OU ENCORE...

- Des plantes à effets hallucinogènes commercialisées sur internet : Banisteria caapi (ayahuasca ou caapi) Amazonie et Amérique centrale : alcaloïdes dérivés de l'harmine (liste de stupéfiants)
- Des problèmes hépatiques graves
 - Chélidoine : Chelidonium majus
 - Ballote : Ballota nigra
 - Actée à grappes : Cimicifuga racemosa
- Ginkgo biloba et hémorragies

4. DES INVESTIGATIONS DÉLICATES

Annonacées tropicales



- alcaloïdes benzyltétrahydroisoquinoléiques et aporphiniques
- syndrome parkinsonien idiopathique DOPA-résistant (CHU Pointe à Pitre, Guadeloupe, 2000)
 - décision en attente

5. DES HUILES ESSENTIELLES À IMPACT COMPORTEMENTAL

A doses toxiques et/ou selon le terrain individuel

- Inhibition de MAO : myristicine (muscade)
- Activité psychotrope : excitation - dépression - léthargie - effet hypnotique (menthol) absent pour le thymol (structure coplanaire de la molécule)
- Activité psychoanaleptique : crise épileptiforme et tétanique, puis létale de la thuyone, antagonisée par le trans-anéthole (hypnotique faible et anti-convulsivant)
- Activité neurosédative : eugénol (girofle) : anti-convulsivant, anesthésiant, relaxant

6. DES HUILES ESSENTIELLES DANGEREUSES

- Dépression cardiaque : HE lavande
- Arythmie : HE cannelle (aldéhyde cinnamique)
- Spasmes : HE menthe (glotte, jeune enfant)
- Convulsions : HE absinthe, romarin, sauge, tanaïs
- Hémorragies : HE rue, sabin
- Perturbation hormonale éventuellement possible : HE anis, badiane, fenouil présence de trans-anéthole (dimère = diéthylstilboestrol)

PHYTOTHÉRAPIE ...OU COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ?



- Des impératifs communs : la santé
 - prévention et traitement
 - maintien de l'homéostasie
 - le respect de la trilogie : qualité - efficacité et la sécurité
 - l'élimination des mythes et du recours à l'obscurantisme
 - une transparence de l'information

ENCORE UNE PLACE DE CHOIX POUR LE PHARMACIEN...

- Une longue tradition ancestrale et la continuité d'une connaissance, d'une compétence et d'un savoir faire spécifique
- Un garant de la santé publique

CONCLUSION

Que ce soient la phytothérapie ou les compléments alimentaires à base de plantes, les deux catégories de produits utilisés possèdent des objectifs communs : sauvegarder et améliorer la santé du patient ou du consommateur.

Mais alors que la phytothérapie s'adresse aux concepts de prévention et de traitement, le complément alimentaire a pour vocation le maintien de l'équilibre de la santé ou principe d'homéostasie, ainsi que la diminution des risques de développement d'une maladie mettant ainsi cet équilibre en jeu. Il est alors évident de constater que les frontières entre ces deux domaines est extrêmement ténue voire délicate à établir.

Quoiqu'il en soit, l'important est de respecter la célèbre trilogie qui correspond à la qualité du produit, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi. Cela nécessite le recours à une évaluation scientifique et clinique sérieuses mais aussi toxicologique aussi précise que possible, ayant aussi pour but l'élimination des mythes et des croyances aveugles et du recours à l'obscurantisme dupant généralement le patient, aspect souvent développé malheureusement dans certains pays et eu égard à des situations désespérées. Il est par ailleurs du devoir de tous que le patient ou le consommateur soient informés le plus objectivement possible des propriétés du produit et que cette information loyale soit transparente notamment sur l'étiquetage.

Au sein de cette situation, le pharmacien doit et peut jouer un rôle particulièrement important. Il est certes le garant de la Santé publique et ses études lui ont fait comprendre et acquérir une connaissance de la longue tradition ancestrale des produits de santé, ainsi que l'acquisition d'une compétence de jugement en matière d'évaluation des risques mais aussi des bienfaits que ces produits sont censés dispenser.

Au besoin son savoir faire spécifique en matière de préparations magistrales peut aussi lui permettre de s'épanouir. Mais ne rêvons pas trop, car celles-ci sont en nette régression voire quasiment absentes du préparatoire, en raison notamment de l'absence de formation sur ce point précis, prévue dans les études médicales. Cela est bien dommage car cette originalité de notre métier constituait une force mais s'est peu à peu évaporée ...

- Le conseil adapté à chaque patient voire une alternative à certaines pathologies
 - ... mais un déplacement en filigrane des circuits de distribution... et des produits vers les compléments alimentaires...
- ... mais que le pharmacien peut vendre désormais !

Cependant le pharmacien peut trouver un épanouissement particulier voire unique dans le conseil. Proche de ses patients, il est à leur écoute et peut dialoguer avec eux. Il connaît leur profil de santé et peut donc habilement les conseiller, notamment dans le cadre d'une complémentarité de traitement voire d'alternatives thérapeutiques ou de bien-être, et ce, dans le cadre de pathologies aiguës ou chroniques mais légères. Voici une voie en pleine ascension qui nous reconforte et nous promet une extension assurée de notre métier.

Enfin pour les produits à base de plantes, nous sommes contraints d'accepter une évidence : l'on constate en effet un déplacement peu à peu de ces produits de santé vers des lieux de vente qui ne sont plus les officines et qui concernent d'autres circuits de distribution...il convient de le regretter mais il est vrai que le champ offert par la nature et sa biodiversité est infini en matière de nouvelles matières premières végétales et de biomolécules qui sont à la disposition de l'Homme. Et puis après tout, le pharmacien peut s'imposer par toutes ses qualités, son dynamisme, son savoir et ses compétences d'autant que désormais outre les médicaments de phytothérapie, il peut désormais conseiller et dispenser des compléments alimentaires, lui aussi !... d'après l'un des derniers décrets qui vient d'être publié en France!

Son avenir est entre ses mains, mais nous lui faisons confiance!

ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES DE L'AUTEUR

- "Plantes dans les cosmétiques", vol. II, 196 pages, Editions du Conseil de l'Europe (2001)
- "Active principle (constituents of toxicological concern) contained in natural sources of flavourings", 150 pages, Editions du Conseil de l'Europe, (2006)
- "Plantes thérapeutiques", 636 pages, Ed. Tec & Doc Lavoisier, Cachan, 1ère édition (1999) et 2ème édition, 689 pages (2003)
- "Plantes aromatiques", 416 pages, Ed. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 1ère édition française (2005)
- "Plantes à risques", 460 pages, Ed. Tec et Doc Lavoisier, Paris, 1ère édition française (2009)

DIARRHÉES BACTÉRIENNES : ÉTIOLOGIES ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A. Masmoudi, M. Zribi, C Fendri

Laboratoire de Microbiologie – CHU la Rabta de Tunis
Unité de recherche UR04SP08

Les diarrhées aiguës sont un motif extrêmement fréquent de consultation. Elles constituent une cause importante de décès qui préoccupe l'OMS. Ces décès concernent les pays en développement et particulièrement les enfants de moins de 5 ans. Dans les pays développés les diarrhées correspondent le plus souvent à des diarrhées du voyageur ou diarrhées tropicales. Dans les pays en voie de développement, ce sont surtout les toxi-infections alimentaires (TIAC) qui prédominent.

Habituellement bénignes, spontanément résolutives, les diarrhées d'origine bactérienne peuvent être associées à des complications digestives ou générales sévères notamment sur terrain fragilisé (jeunes enfants, vieillards, immunodéprimés...).

DÉFINITION

Les diarrhées sont définies par une modification des émissions intestinales habituelles avec augmentation de la fréquence et/ ou du volume des selles qui sont de consistance liquide ou semi-liquide. La diarrhée est aiguë si l'épisode ne dépasse pas 10 à 14 jours. Au-delà, on parle de diarrhée chronique ou persistante

La contamination a lieu par voie orale pour donner :

- une infection intestinale: ingestion d'eau (*Vibrio*) ou d'aliments souillés (*Salmonella*, *Campylobacter*, ..)

- une TIAC : même symptomatologie (digestive!) chez au moins 2 personnes ayant mangé le même repas au même endroit au même moment. Ces aliments sont contaminés par des bactéries ou leurs toxines. On distingue :

- *les TIAC d'incubation courte : moins de 4 h

S.aureus

Bacillus cereus

- *les TIAC d'incubation longue : plus de 12 h

Salmonella non typhiques

Clostridium: *C perfringens*, *C botulinum*

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mouvements quotidiens d'eau et d'électrolytes sont considérables. Ainsi, il passe tous les jours 8 à 9 litres d'eau dans le duodénum d'un sujet normal, car il faut ajouter à l'eau alimentaire, l'eau des différentes sécrétions digestives. L'intestin va en réabsorber près de 98%, car un sujet sain élimine 100 à 200 ml d'eau dans les selles (10).

L'intestin grêle assure la majorité de l'absorption puisqu'il arrive environ 1,5 litre de liquide dans le caecum. Il existe une réserve fonctionnelle importante car le côlon est capable d'absorber environ 4 litres d'eau par jour : une diarrhée sécrétoire due à une maladie du grêle ne se dévoilera donc que lorsque les capacités du côlon sont débordées. En revanche, une maladie du côlon aura plus rapidement des conséquences sur l'aspect des selles. L'absorption des électrolytes est également très importante : l'intestin réabsorbe plus de 99% du sodium entrant dans le duodénum.

Les diarrhées aiguës infectieuses peuvent être classées en 2 grands types selon leur mécanisme et leur aspect clinique :

- les diarrhées sécrétoires dues à une entérotoxine qui entraîne une sécrétion d'eau et d'électrolytes. Elles touchent le grêle ; ce sont les diarrhées aqueuses

- les diarrhées invasives dues à des lésions muqueuses provoquées par des bactéries invasives ou une toxine cytotoxique. Elles touchent principalement le côlon qui est le siège d'une inflammation et d'ulcération entraînant un syndrome dysentérique avec des selles sanglantes et glaireuses.

Cependant, si cette classification est pratique, la réalité est plus complexe : le même germe peut sécréter des toxines cytotoxiques et d'autres sécrétoires. De même une bactérie habituellement responsable d'une diarrhée invasive peut entraîner chez certains malades des tableaux de diarrhées sécrétoires (10)

ETIOLOGIES DES DIARRHÉES BACTÉRIENNES

Le choléra (3)

En ce début du XXIème siècle, l'évolution du choléra est caractérisée par la persistance d'un grand nombre de pays atteints par des épidémies, la persistance pour certains d'entre eux d'épidémies dramatiques et le risque présenté par la souche de *Vibrio O139* contre laquelle *Vibrio cholerae O1* n'induit aucune protection croisée.

Selon l'OMS, le nombre de personnes actuellement vulnérables au choléra augmente de façon spectaculaire. Le choléra reste une maladie grave, aussi bien pour l'individu que pour les collectivités, notamment par ses conséquences économiques dans les pays en voie de développement

Le choléra est caractérisé par une diarrhée aqueuse incolore, abondante (eau de riz) accompagnée de vomissements et de signes rapides de déshydratation. Deux souches sont incriminées : *Vibrio cholerae O1* et *Vibrio cholerae O139*. Il est essentiel de distinguer ces germes des *Vibrio* non cholériques qui sont *Vibrio cholerae non O1* et non *O139* et d'autres espèces du genre *Vibrio* telles que *V.parahaemolyticus* ou *V.vulnificus* qui peuvent entraîner des toxi-infections alimentaires ou des infections sporadiques. L'homme entre en contact avec ces bactéries par l'intermédiaire de la mer ou de ses produits par ingestion ou par contact direct. Par conséquent, l'isolement d'une souche de *V.cholerae* ne suffit pas pour affirmer qu'on est en présence d'un cas de choléra.

V. cholerae O1 a été le seul agent connu pendant plus d'un siècle (1883-1992). Durant la 7ème

pandémie, l'apparition du *V.cholerae O139* constitue un événement considérable. En effet, cette bactérie est identique à *V. cholerae O1* par ses caractéristiques biochimiques, ses facteurs de virulence (dont le principal est la toxine cholérique) et par ses formes cliniques. Il semble qu'il soit le fruit d'un transfert de matériel génétique d'une souche non *O1* ne produisant pas la toxine vers une souche *O1* la produisant. Ce transfert a entraîné une modification au niveau de la structure chimique du LPS. Il en résulte que l'immunité induite à la suite d'un contact avec *V. cholerae O1* ne protège pas contre *V.cholerae O139*

E.coli entérovirulents

Les diarrhées à *E.coli* sont très fréquentes et représentent la cause principale des diarrhées des voyageurs (ou turista) (7, 8). On décrit 6 pathovars individualisés en fonction de critères cliniques ou biologiques

E.coli entérotoxinogènes (ETEC)

Ils sont à l'origine de 80% des turistas bénignes dans les régions où le taux d'hygiène est bas, et des diarrhées infantiles dans les pays en voie de développement. L'infection se manifeste par une diarrhée liquidienne aiguë, crampes abdominales, nausées et légère fièvre.

Leur pouvoir pathogène est dû

- à leur capacité à coloniser les entérocytes de l'intestin grêle grâce à des facteurs d'adhésion nommés CFA (Colonisation factor antigen) et CS (Surface factor)

- et à sécréter des entérotoxines thermolabiles LTI et LTII et thermostables STI et STII entraînant une fuite d'eau et d'électrolytes.

E.coli entéropathogènes (EPEC)

Ils sont responsables de diarrhées invasives chez les enfants de moins de 2 ans dans les pays en voie de développement. Les EPEC peuvent provoquer des lésions histopathologiques avec un mécanisme d'attachement-effacement, entraînant une diarrhée par malabsorption (7) et ne synthétisent pas de toxine de type Shiga. Les séro-groupes connus caractérisant les EPEC sont : O26, O55, O86, O111, O114, O119, O124, O125, O126, O127, O128, O142. mais ce n'est plus une caractéristique essentielle (9)

E. coli entéroadhérants ou à adhésion diffuse (ADEC)

Ils provoqueraient des diarrhées aqueuses chez les enfants de 4-5 ans. Ces ADEC ont été caractérisés sur la base de leur phénotype spécifique d'adhésion à des cellules épithéliales en culture (phénotype DA), celui-ci étant la conséquence d'interaction entre des molécules cellulaires et des adhésines produites (codées par les opérons afa, daa, et dra)

E. coli entérohémorragiques (EHEC) (9)

Ils sont responsables de colites hémorragiques sporadiques ou épidémiques. Les premiers cas ont été observés aux Etats-Unis et au Canada ; il s'agit d'une diarrhée aqueuse suivie d'une colite hémorragique : crampes abdominales et diarrhée sanglante. Chez le jeune enfant ou le sujet âgé, il y a parfois aggravation et évolution vers un syndrome hémolytique urémique caractérisé par une insuffisance rénale aiguë et un purpura thrombocytopenique accompagné d'un taux de mortalité qui peut être très élevé. La majorité des souches appartiennent au sérotype O157 et au sérotype O157 H7.

Le pouvoir pathogène des EHEC est la résultante de leur capacité à provoquer des lésions d'attachement-effacement au niveau des cellules intestinales et à la synthèse d'exotoxines. Celles-ci, appelées Shiga-like toxine I (Stx I) et Shiga-like toxine II (Stx II) sont des vérotoxines. Leur rôle est essentiel en physiopathologie des infections humaines car elles peuvent diffuser par voie systémique avec une prédilection pour l'endothélium rénal, pancréatique et le système nerveux central. Par ailleurs, une hémolysine dont le support est plasmidique est synthétisée essentiellement par les souches d'EHEC responsables de syndrome hémolytique urémique.

E. coli entéroinvasifs (EIEC)

Ils sont responsables d'un syndrome invasif analogue à celui observé avec *Shigella* spp. Ce syndrome est caractérisé par une diarrhée sanglante et purulente, associée à une fièvre, due à la capacité des bactéries à envahir les entérocytes et à se multiplier à l'intérieur des cellules du côlon (7, 9) Ce phénomène d'invasion est précédé d'une diarrhée aqueuse probablement due à une entérotoxine. (7)

E. coli entéro-aggrégatifs (EAggEC)

Ils sont considérés comme pathogènes émergents responsables de diarrhée aqueuse persistante (de plus de 14 jours) chez les nourrissons et les jeunes enfants des pays en voie de développement. Le pouvoir pathogène est dû à l'adhésion des bactéries aux

cellules de la fin de l'iléon et du côlon grâce à des adhésines et à des entérotoxine (EAST1) (7, 8, 9)

Shigella (3)

Responsable de la dysenterie bacillaire cosmopolite mais beaucoup plus fréquente dans les pays chauds et humides où existent des problèmes d'hygiène et de promiscuité. Il existe 4 espèces dont le réservoir est humain : *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*. Le tableau clinique est celui d'un syndrome dysentérique (diarrhée glairo-sanglante, douleur abdominales, épreintes, ténésme) fébrile, signes généraux et souvent vomissements. Des complications digestives et une bactériémie peuvent survenir sur terrain fragilisé et sont responsables d'une mortalité non négligeable en zone d'endémie. Ces bactéries sont entéroinvasives et exercent une action destructrice de la muqueuse intestinale notamment au niveau du côlon. La production d'une neurotoxine, d'action centrale choléra-like peut expliquer les signes neurologiques mais aussi la phase de constipation observée parfois comme signe précurseur de la shigellose. La toxine de Shiga est une vérotoxine responsable d'un syndrome hémolytique et urémique observé avec le bacille de Shiga (*S. dysenteriae*1) (5)

Salmonella

La fièvre typhoïde (*Salmonella* sérotypes Typhi, Paratyphi A, B et C) est responsable d'une diarrhée fébrile à la phase d'état mais réalise un modèle d'infection systémique qui s'écarte du tableau de gastroentérite aiguë fébrile. Sa transmission est inter-humaine. L'incubation qui est en général silencieuse peut être marquée par un épisode transitoire de diarrhée. Les signes cliniques apparaissent au bout de 3 à 20 jours. La phase d'état se traduit par la présence d'une fièvre continue à 40°C avec céphalées et douleurs abdominales. Les signes fréquemment associés sont une hépato-splénomégalie, un tufos, voire une dissociation pouls-température. Parfois des tâches lenticulaires peuvent être observées à la base du thorax avec une leucopénie. Des complications peuvent être sévères sur terrain fragilisé (choc toxinique, collapsus, myocardite, ...) (3, 4)

Les salmonelles dites mineures sont responsables de diarrhées d'origine alimentaire (œufs, volailles, fruits de mer,...). Après des périodes d'incubations variables de 6 à 72 heures, elles sont caractérisées par un tableau clinique moins aigu : crampes abdominales, vomissements associés à une fièvre qui est spontanément résolutive en 72 heures, alors que la diarrhée peut

persister 3 à 4 jours. Les formes sévères ne sont pas rares. Pour quelques souches plus virulentes, la présence d'endotoxines codées par des plasmides permettent d'expliquer des tableaux cliniques avec septicémies (5)

Yersinia

Les infections humaines à *Yersinia* peuvent être dues à *Y. pseudotuberculosis* (adenite mésentérique avec syndrome pseudoappendiculaire) ou *Y. enterocolitica* (diarrhées aiguës). Après contamination d'origine alimentaire en général, une diarrhée fébrile survient brutalement avec douleurs abdominales, parfois selles sanglantes. Des complications peuvent être observées telles érythème noueux ou arthrites réactionnelles.

Campylobacter (3, 11)

Ce sont les espèces thermophiles qui sont pathogènes (*C.jejuni*, *C.coli*). Elles sont responsables d'entérites polymorphes surtout chez les enfants et les adultes immuno-déprimés. Ainsi chez les enfants de moins de 5 ans, il s'agit de diarrhée aqueuse (pays en voie de développement). Chez l'adulte, on observe un syndrome dysentérique avec fièvre et douleurs abdominales.

La contamination est alimentaire (volaille essentiellement). Depuis 2004, la campylobactériose apparaît comme étant la maladie d'origine alimentaire la plus fréquente en Europe.

Clostridium difficile

Responsable de 15 à 25 % des diarrhées post- antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudomembraneuses : fièvre, douleurs abdominales, selles glairo-sanglantes.

Depuis 2003 des épidémies sévères à *C.difficile* 027 sont observées au Canada et aux USA et sont décrites actuellement en Europe

Aeromonas

Ce sont des bactéries de l'environnement hydrique qui sévissent surtout en zone tropicale donnant des diarrhées de type sécrétoire (souches produisant des entérotoxines) ou des dysenteries (cytotoxines)

EPIDÉMIOLOGIE

Dans les pays développés, les principales causes des gastro-entérites sont les virus (*Rotavirus*)

L'espèce bactérienne dominante *Salmonella enterica subspecies enterica* (3 à 61% des isolats) (4). En

France, *Campylobacter* occupe la deuxième place (11) après les salmonelles

Dans les pays en développement les syndromes diarrhéiques sont une cause majeure de mortalité et morbidité. Ainsi, les diarrhées infantiles sont responsables de **6 millions** de décès/an en Afrique, Asie et Amérique. Et les espèces bactériennes les plus incriminées: *Shigella*, EPEC et ETEC

En Tunisie, les bactéries les plus fréquemment isolées de selles diarrhéiques chez les enfants: **ETEC (32%)**, EIEC (11%), EHEC (11%), *Salmonella* spp (9.5%)

Chez les adultes: **Salmonella (34%)**, ETEC (12%), *Shigella* (4%)

Les sérovars de *Salmonella* les plus fréquents entre 1994 et 2004 sont : *S.enteritidis*, *S.corvallis*, *S. Typhimurium*, *S.anatum*...(1,2)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur la coproculture dont l'objectif est d'isoler au sein d'une flore complexe un nombre limité d'espèces réputées pathogènes, responsables de diarrhées.

La flore colique d'une adulte sain est caractérisée par sa densité et sa diversité. Elle comprend 109 à 1010 bactéries par gramme de selles, et est composée de plus de 400 espèces constituées essentiellement d'anaérobies stricts. Les entérobactéries représentent 5 - 10% de la flore (***E coli* +++**)

Le biologiste doit obtenir du prescripteur les quelques renseignements cliniques pertinents et indispensables pour la mise en œuvre de la technique la plus appropriée et au moindre coût

La coproculture se pratique sur selles liquides, molles, glaireuses, hémorragiques ou indications très précises pour des selles solides

On commence tout d'abord par identifier le contexte :

Chez l'adulte ou enfant de plus de 2 ans, on procède à une coproculture standard à la recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, voire *Yersinia enterocolitica* (zones d'endémie)

Chez les enfants de moins de 2 ans, la coproculture standard comprend la recherche supplémentaire de *E. coli* entéro-pathogènes

En cas de contextes épidémiocliniques particuliers

1. Toxi-infection alimentaire collective (TIAC): diarrhée dans l'entourage recherche de la bactérie ou toxine (dans les aliments aussi)

2. malade sous traitement antibiotique : dysmicrobisme: *Clostridium difficile* mais aussi *S.aureus*, *P.aeruginosa*

3. Notion de voyage récent en "pays tropical" : *Aeromonas* mais aussi *Pleisiomonas shigelloides* (rare)

4. syndrome hémolytique et urémique (SHU) : ***E coli O157***

5. syndrome cholériforme : *Vibrio* en zone d'endémie, ETEC (labo spécialisé)

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (6)

PRÉLÈVEMENT

* Recueil: dans un récipient propre (pot à vis stérile)
Quantité: 10-20 g

* Ecouvillon : nourrisson

* parfois biopsies de muqueuses rectales ou coliques

Transport : rapide (< 2 h)

Conservation: une nuit à + 4° C (éviter dessiccation)
ou milieu de transport

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Pâteux, liquide, hémorragique, moulée.....

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Etat frais et coloration de Gram (selles au 1/10) à la recherche de :

* leucocytes (témoins d'un mécanisme invasif)

* hématies

* flore équilibrée ou non

* mobilité particulière (*Campylobacter*)

CULTURE

1er jour : ensemercer SS, Hektoen, XLD, DCL

Milieu d'enrichissement : Mueller-Kauffman, Sélénite

Skirrow: enfants, adultes si selles liquides ou en cas de demande

(incubés 48h en microaérophilie)

On peut utiliser des milieux chromogènes rendant la détection plus aisée

Enfants < 2 ans : rechercher les EPEC (drigalski, EMB)

2ème jour : identifier les colonies suspectes, repiquer les milieux d'enrichissement puis procéder au sérotypage et à un éventuel antibiogramme e

RECHERCHES PARTICULIÈRES

Vibrio : milieu TCBS et eau peptonée alcaline repiquée toutes les 3 h sur TCBS

Clostridium difficile : Recherche de la toxine B par ECP par cultures cellulaires, et toxine A méthodes enzymatiques, immuno-fluorimétriques et par biologie moléculaire (A et B)

Les infections entériques varient en fonction du pathogène incriminé mais dépendent aussi de la condition immunitaire du malade, constituent ainsi une cause importante de décès, surtout chez les enfants.

La réalisation d'une coproculture nécessite une démarche guidée par une prescription précise qui permettra au biologiste d'obtenir des renseignements cliniques et épidémiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 -Al Gallas N., Bahri O. Bouratbeen A., Ben Hassen A., Ben Aissa R. 2007 Etiology of acute diarrhea in children and adults in Tunisia, tunisia with emphasis on diarrheagenic E Coli: prevalence, phenotyping and molecular epidemiology. Am. J. Trop. Med. Hyg.;77(3): 571-8

2 -Ben Aissa R ; Al Gallas N. 2007. molecular typing of salmonella Enteritidis, corvallis, Anatum, and Typhimurium from food and human stoolsamples in tunisia, 2001-2004. Epidemiol Infect.;1-8

3- De Truchis P, De Truchis A. 2007 : Diarrhées aiguës infectieuses ; 36 : 695-735

4-Desbouchages L, Pangon B., Doucet-Populaire F., Ghnassia JC. 2004: Diarrhées infectieuses à salmonelles. Feuilles de biologie, 45 :7-19

5-Doucet-Populaire F, Pangon B., Ghnassia JC. 1998 : Gastro-entérites d'étiologie bactérienne et diarrhées du voyageur.

Feuilles de biologie, 39 :23-32

6- Fendri C. Coproculture-Recueil des fiches techniques de biologie clinique- Unité des laboratoires de biologie médicale- MSP (1999)

7- Germani Y., Le Bouguénec C. 2008 : Diagnostic des E.coli agents de diarrhées chez l'homme. Revue francophone des laboratoires. N°368 : 67-76

8-Lescat M, Picard B. 2006 : place des E.coli entérovirus dans les étiologies des diarrhées infectieuses. Feuilles de biologie, 47 :23-34

9-Mihaila Amrouche L., Doucet-Populaire F., Ghnassia JC. 2003 : E.coli entéropathogène. Feuilles de biologie, 44 : 7-27

10 -Pelletier G. 2007 : Physiopathologie des diarrhées tropicales. Presse Med ; 36 :687-93

11 -Sulaeman S., Tresse O., Dé E., Fédérighi M: 2008. *Campylobacter jejuni* et maladies infectieuses d'origine alimentaire. Bull.Soc.Fr.Microbio ;23 :26-34

HELICOBACTER PYLORI ET CANCERS GASTRIQUES

K Ben Mansour, C Fendri

Laboratoire de Microbiologie – CHU la Rabta – Tunis

Unité de recherche UR23/04 SP08

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est une bactérie historique comme le souligne le journal Le MONDE.FR | 07.02.07 | 19h41.

"L'histoire migratoire de l'homme repose dans le génome de *H. pylori*", titrait Stéphane Foucart dans le journal Le MONDE.FR | 07.02.07 | 19h41 et mis à jour le 07.02.07 | 19h45.

"*H. pylori* infecte l'estomac d'Homo sapiens depuis bien longtemps. Si longtemps que des chercheurs européens et sud-africains ont pu utiliser la variabilité du génome de cette petite bactérie – connue pour son rôle dans le développement de l'ulcère gastrique – pour dater la sortie d'Afrique de l'homme moderne, première grande étape de sa conquête du monde. Les résultats de leurs travaux, publiés jeudi 8 février dans la revue *Nature* du 7 Février 2007, suggèrent que la petite population d'individus à l'origine de l'humanité actuelle est partie d'Afrique de l'Est voilà 58 000 ans environ.

Sur la date de cette sortie d'Afrique, il n'y a pas encore de réel consensus dans la communauté scientifique, dit François Balloux (université de Cambridge, Royaume-Uni), principal auteur de ces travaux. Selon les chercheurs, elle est généralement estimée entre 100 000 et 40 000 ans. "La découverte de restes d'hommes modernes vieux de 100 000 ans environ, en Israël, n'a d'ailleurs pas clos le débat, de nombreux scientifiques estimant probable une première excursion de sapiens hors de son berceau, voilà environ 100 000 ans, excursion qui n'aurait pas eu de suite".

ETUDE DE PLUS 700 ÉCHANTILLONS

"Pour estimer la date de la "bonne" sortie d'Afrique – celle qui s'est bel et bien poursuivie par

une expansion sur toute la planète –, les chercheurs ont utilisé plus de 700 échantillons d'*H. pylori*, prélevés sur les cinq continents, parmi 51 groupes ethniques. L'analyse du patrimoine génétique de ces bactéries a montré que leur diversité décroît linéairement à mesure que la région où elles sont prélevées s'éloigne de l'Afrique de l'Est. Cette caractéristique est partagée par l'homme. Elle est le signe que la souche ancestrale à toutes les variétés d'*H. pylori* actuelles provient de la Corne de l'Afrique. En se fondant sur le temps moyen nécessaire à une mutation et en évaluant le nombre de ces réarrangements génétiques qui séparent la souche ancestrale de celles rencontrées aujourd'hui, les chercheurs en ont déduit une "sortie d'Afrique" de la bactérie – donc d'Homo sapiens – aux alentours de 58 000 ans, à 3 500 ans près".

En 1983, Marshall et Warren ont réussi à cultiver à partir de biopsies de muqueuse gastrique une bactérie spiralée qui fut définitivement identifiée comme un nouveau germe et appelée *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ce germe est devenu l'agent étiologique de la majorité des ulcères gastriques et duodénaux et la première bactérie à avoir été impliquée dans un processus carcinogène : cancer gastrique et lymphome de MALT.

Germe exigeant, *H. pylori* nécessite pour sa culture une atmosphère micro-aérophile (5 à 15% d'O₂), enrichie en CO₂ (5 à 10%) et une température de 37°C. L'apparition de colonies petites (1 à 2 mm de diamètre) nécessite 3 à 7 jours d'incubation.

H. pylori est un bacille Gram négatif, de 3 à 5µm de longueur et environ 0,5 à 1µm de diamètre, a une forme hélicoïdale, spiralé ou incurvé, et est localisé dans le mucus tapissant la muqueuse gastrique et les cryptes.

Il est mobile grâce à une ciliature polaire, microaéroophile et à croissance lente comportant 4 à 7 flagelles engainés. A l'extrémité distale de ces flagelles, il existe un bulbe ou disque, le reste est lisse. Il appartient au groupe des protéobactéries, bactéries adaptées à la vie dans le mucus digestif.

RÉSERVOIR ET TRANSMISSION

Le réservoir principal est l'estomac humain. Le pouvoir pathogène de *H. pylori* s'exprime surtout dans l'antrum, mais la colonisation peut se faire dans toutes les parties de l'estomac.

Ainsi, le réservoir et les moyens de transmission de *H. pylori* semblent complexes, la voie oro-orale semble la plus sûre : l'infection est acquise chez le jeune enfant, ce que montrent les pays en développement et une plus forte prévalence chez les personnes âgées, dans les pays industrialisés. Ceci pourrait s'expliquer par des infections anciennes acquises dans l'enfance : c'est l'effet cohorte. D'autre part, il est apparu qu'un bas niveau socio-économique était toujours un facteur favorisant la colonisation par *H. pylori*.

L'eau a également été suspectée comme vecteur potentiel de *H. pylori*.

RÔLE DE H. PYLORI DANS LES PATHOLOGIES GASTRIQUES

- *H. pylori* et gastrite chronique (plus de 90% des cas):

La définition des gastrites chroniques est histologique. Il s'agit d'un état inflammatoire persistant de la muqueuse gastrique, diffus ou localisé, associé à des altérations épithéliales pouvant évoluer vers l'atrophie. L'infection par cette bactérie, contractée principalement dans l'enfance, provoque une gastrite aiguë qui évolue constamment vers la chronicité.

Chez la plupart des individus, cette gastrite reste asymptomatique. Environ 10% des personnes infectées développeront une maladie ulcéreuse et 1% un cancer gastrique.

- *Relation entre H. pylori et cancer gastrique :*

Il est aujourd'hui clairement établi que *H. pylori* est responsable du cancer gastrique. En effet, les études cas témoins suggèrent que le risque de cancer de l'estomac est 3 à 6 fois plus élevé chez les sujets atteints d'une infection à *H. Pylori* que chez les témoins. Une étude finlandaise a montré une baisse parallèle de l'incidence du cancer de l'estomac, de la

gastrite atrophique parallèlement à un taux plus faible de l'infection à *H. Pylori*. Ces données ont conduit le centre international de la recherche sur le cancer à classer *H. pylori* parmi les carcinogènes gastriques certains.

- *Relation entre H. pylori et lymphome gastrique de MALT* (pour Mucosa Associated Lymphocyte Tissue)

De nombreux auteurs ont démontré que l'apparition de ce type de tissu lymphoïde organisé au niveau de l'estomac était pratiquement toujours observée chez les patients ayant une infection à *H. Pylori*. De plus, le traitement anti-*H. Pylori* fait régresser l'infiltrat lymphoïde de cette gastrite folliculaire.

- *Relation entre H. pylori et ulcère gastroduodénal :*

La maladie ulcéreuse est une affection chronique évoluant par poussées caractérisées par la présence d'un cratère ulcéreux, symptomatique ou asymptomatique, susceptible de se compliquer d'hémorragie ou de perforation. En effet, *H. pylori* est associé dans plus de 90% à cette pathologie, et tout traitement d'éradication de *H. pylori* cicatrise l'ulcère et prévient dans une forte proportion les rechutes. *H. pylori* est sans doute un facteur physiopathologique majeur dans l'ulcérogénèse, capable d'augmenter l'agression par le biais de l'hypergastrinémie surtout postprandiale et de diminuer la défense à plusieurs niveaux.

PATHOGÉNÉCITÉ DE H. PYLORI DANS LES AFFECTIONS GASTRIQUES

H. pylori est un germe adapté à la muqueuse gastrique pouvant se fixer aux cellules épithéliales, échappant ainsi à la réponse immune et par la suite la colonisation et la transmission persistantes.

Après ingestion, la bactérie doit éviter l'activité bactéricide due à l'acidité du contenu de la lumière gastrique et franchir la couche de mucus. La production d'uréase et la motilité sont essentielles pour cette étape de l'infection. L'uréase hydrolyse l'urée en dioxyde de carbone et en ammonium (alcalinisant ainsi le milieu) permettant à *H. pylori* de survivre dans un milieu acide. *H. pylori* peut adhérer aux cellules épithéliales grâce à de multiples adhésines de surface.

H. pylori est capable de sécréter de nombreuses substances cytotoxiques telles que la cytotoxine vasculisante VacA et le lipopolysaccharide (LPS). La majorité des souches de *H. pylori* exprime la cytotoxine vasculisante VacA, une exotoxine qui se fixe à la membrane épithéliale et provoque des lésions épithéliales. VacA a également comme cible la

membrane mitochondriale où elle entraîne la libération de cytochrome C et induit l'apoptose.

La plupart des souches de *H. pylori* possèdent l'îlot de pathogénicité *cag* (*cag*-PAI), une séquence génomique de 37 Kilobases contenant 29 gènes. Ces souches expriment un système de type IV qui transloque la protéine CagA dans la cellule épithéliale. Après avoir pénétré dans l'épithélium cellulaire, CagA est phosphorylée et se fixe à une tyrosine phosphatase cytoplasmique SHP-2, entraînant une réponse cellulaire "facteur de croissance like" et une production de cytokines pro-inflammatoires par la cellule de l'hôte. L'îlot Cag et la toxine Vac sont associés aux pathologies sévères. Les autres facteurs d'agression sont la captation de fer, l'échappement aux défenses immunitaires, l'induction de l'inflammation (interleukines 1, 6, 8 et $\text{TNF}\alpha$) et enfin la genèse de lésions.

Le génome de *H. pylori* change continuellement durant la colonisation chronique de la muqueuse de l'hôte, ce qui bloque pour l'instant les tentatives de production d'un vaccin. La figure N° 1 illustre schématiquement la pénétration, la colonisation, l'activité uréasique et l'envahissement des cryptes par *H. pylori*.

La réponse immunitaire est déclenchée par l'adhérence de la bactérie aux cellules épithéliales. La pathogénie est liée aux molécules du CMH de classe II à la surface des cellules épithéliales. L'interaction de la bactérie avec l'épithélium gastrique initie le recrutement des neutrophiles suivis des lymphocytes B et T, des plasmocytes et des macrophages. Ce recrutement est associé à des lésions des cellules épithéliales.

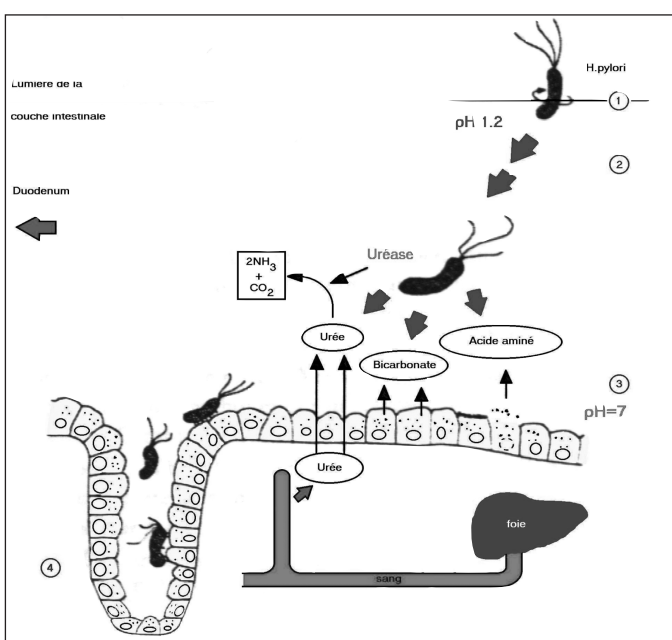


Fig N° 1 : Pénétration, colonisation, activité uréasique et envahissement des cryptes par *H. pylori*

RÔLE DE *H. PYLORI* DANS LA CARCINOGENÈSE

Le rôle carcinogène de *H. pylori* a été confirmé dans un modèle animal : la gerbille de Mongolie.

Les facteurs favorisant l'apparition du cancer gastrique semblent l'atrophie muqueuse, l'hypochlorhydrie, la prolifération cellulaire et les concentrations faibles en vitamine C.

La 1ère étape de la carcinogenèse est la gastrite chronique suivie de l'atrophie, de la métaplasie intestinale puis la dysplasie et le cancer. La virulence de la bactérie, une alimentation riche en sels et pauvre en légumes et en produits anti-oxydants, sont des facteurs favorisant la carcinogenèse. En effet, les patients non infectés par *H. pylori* et sans antécédents familiaux ont un risque faible. Cependant, ceux infectés par *H. pylori* ou ayant une sérologie Cag positive et des antécédents familiaux ont un risque de développement d'un cancer gastrique multiplié par 16.

- les souches Vac+ et Cag+ sont à l'origine de degrés élevés d'atrophie, de lésions épithéliales et de métaplasie intestinale. Elles produisent un infiltrat inflammatoire muqueux intense fait de lymphocytes et de polynucléaires qui induisent un stress oxydatif pouvant endommager l'ADN et les gènes de fonctions.

- une des conséquences concerne les gènes de suppression des tumeurs (p53) ce qui aboutit à une transformation maligne où les facteurs héréditaires ne sont pas négligeables (atrophie, hypochlorhydrie chez des patients ayant des antécédents familiaux).

- Certains polymorphismes d'expression des cytokines (IL-1 β , $\text{TNF}\alpha$) entraînent une réponse inflammatoire de l'hôte qui favorise le développement des états précancéreux et du cancer gastrique.

RÔLE DE *H. PYLORI* DANS LE LYMPHOME DU MALT

Les données histologiques et les données thérapeutiques montrent que *H. pylori* est la principale cause d'acquisition des lymphomes de type MALT. Les principales hypothèses sont les suivantes :

- la gastrite folliculaire, fréquente dans les infections à *H. pylori*, est voisine du lymphome du MALT sur le plan anatomopathologique.

- l'existence d'une monoclonalité des cellules B est plus fréquente dans les gastrites chroniques folliculaires associées à *H. pylori* qu'en son absence.

- la gastrite folliculaire pourrait être une lésion prédisposante au développement du MALT selon le schéma suivant : une première phase antigènes de *H. pylori* dépendante et une deuxième phase antigènes de *H. pylori* indépendante. La transition entre les deux dépend des différences en termes d'infiltration pariétale et locorégionale de la tumeur et du passage d'un bas grade à un haut grade histologique.

Les anomalies chromosomiques accompagnant ces transformations sont de découverte récente : translocation "t" entre les chromosomes 11 et 18 (50% des lymphomes de bas grade) et les autres aberrations chromosomiques (stade tumoral plus élevé).

Enfin, la transformation en lymphome de haut grade peut résulter de la perte des gènes suppresseurs de tumeurs (p53 et p16).

CONSÉQUENCES DE L'ÉRADICATION DE *H. PYLORI*

• Sur les cancer gastrique

Une étude japonaise a démontré que le développement de cancer gastrique est élevé en cas de dyspepsie fonctionnelle associée à une infection par *H. pylori*. Il devient très élevé en cas d'atrophie sévère, de gastrite fundique et de pangastrite. Ce risque devient nul en cas d'ulcère duodénal après éradication par une trithérapie de 1ère intention (régression de l'inflammation muqueuse, disparition des signes d'activité).

Cependant, l'évolution de l'atrophie et de la métaplasie intestinale est difficile à évaluer en raison du caractère multifocal et de la difficulté de l'échantillonnage. L'éradication de *H. pylori* au stade cancer ne semble avoir d'effets bénéfiques sur l'évolution de la tumeur, contrairement à ce qu'on voit au niveau des lymphomes du MALT. Cette éradication préviendrait quant même l'apparition d'un nouveau cancer après résection endoscopique d'un cancer gastrique précoce.

• Sur le lymphome du MALT

Les données thérapeutiques montrent une régression tumorale complète, une rémission complète histologique pour 70 à 80% des lymphomes classés de bas grade. Cependant, il existe un risque de rechute estimé à 5%.

CONCLUSION

Les données récentes constituent une véritable révolution dans les connaissances concernant l'adénocarcinome gastrique et le lymphome du MALT, basées sur : le développement des nouvelles techniques d'exploration, les données épidémiologiques concordantes et les facteurs de l'environnement. Le rôle de l'hôte semble important grâce au polymorphisme génétique pro-inflammatoire (IL-1 β , TNF α) et aux antécédents familiaux. Les modèles animaux montrent l'intérêt préventif basé sur l'éradication de *H. pylori* par la trithérapie (inhibiteur de la pompe à protons associé à une double antibiothérapie).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. F. Mégraud : *Helicobacter pylori* ; in "Précis de bactériologie clinique"

Edition ESKA ; 2000: 1379-1388

2. P. Vandamme, E. Falsen, R. Rossau, B. Hoste, P. Sergers, R. Tytgat, et al.

Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic description and proposal of *Acrobacter* gen.

International Journal of Systematic Bacteriology; 1991, 41: 88-103

3. L. W. Mulugeta, L. S. Ramon, M. W. Marjorie, T. Keshavarz and Q. N. Karim: The relationship between *Helicobacter pylori* motility, morphology and phase of growth: implications for gastric colonization and pathology.

Microbiology; 1999, 145 : 2803-2811

4. A. Lozniewski : Internalisation de *Helicobacter pylori*

La lettre de l'infectiologue ; 2003 Tome XVIII – Hors série: 3-7

5. Chien-Yu Lu, Fu-Chen Kuo, Sheng-Wen Wang, Yi-Ching Lo, I-Chen Wu, Lin-Li Chang et al.: The clinical applications and accuracy of 2 rapid near-patient tests in detecting *Helicobacter pylori* infection.

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease; 2006, 56: 241-246

6. Manisha Singh, Kashi N. Prasad, Surender K. Yachha, Ashish Saxena, Narendra Krishnani: *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2006, 100: 227-233

7. Ana Pelerito, Mónica Oleastro, Ana Isabel Lopes, Paulo Ramalho, José Cabral, Lurdes Monteiro: Evaluation of rapid test Assure® *Helicobacter pylori* for diagnosis of *H. pylori* in pediatric population.

- Journal of Microbiological Methods ; 2006, 66: 331-335
8. J.C. Delchier : *Helicobacter pylori* chez le sujet âgé
La lettre de l'infectiologue ; 1999, 3(1) : 5-8
9. D. Gillen and K. E. L. McColl
Gastroduodenal Disease, *Helicobacter pylori*, and Genetic Polymorphisms
Clinical Gastroenterology and Hepatology; 2005, 3:1180-1186
10. Jaime Raul Zúniga-Noriega, Francisco Javier Bosques-Padilla, Guillermo Ignacio Pérez-Pérez, Rolando Tijerina-Menchaca, Juan Pablo Flores-Gutiérrez, Héctor Jesús Maldonado Garza, and al.: Diagnostic Utility of Invasive Tests and Serology for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Different Clinical Presentations.
Archives of Medical Research; 2006, 37: 123-128
11. Y.T. Lin, D. Vatter, R.G. Labbe, K. Shetty: Enhancement of antioxidant activity and inhibition of *Helicobacter pylori* by phenolic phytochemical-enriched alcoholic beverages.
Process Biochemistry; 2005, 40: 2059-2065
12. Anastasios Roussos, Nikiforos Philippou, Vasiliki Krietsipi, Evgenia Anastasakou , Dionissia Alepopoulou, Panagiotis Koursarakos, et al.:
Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Respiratory Medicine; 2005, 99: 279-284
13. J.I. Wyatt, M.F. Dixon. Chronic gastritis: a pathogenic approach.
J. Clin Pathol; 1998, 154: 113-124
14. P. Patel, M. A. Mendall, et al.: *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth.
British medical journal; 1994, 309 (6962): 1119-23.
15. Calin Stoicov, Reza Saffari, Xun Cai, Chhaya Hasyagar, JeanMarie Houghton: Molecular biology of gastric cancer: *Helicobacter* infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling
Gene ; 2004, 341: 1-17
16. A. Maherzi, A. Bouaziz Abed, C. Fendri, F. Oubich, C.Koubaa, J.L. Fauchere, S. Bousnina: infection à *Helicobacter pylori*: étude prospective chez les enfants tunisiens asymptomatiques.
Archives de pédiatrie ; 2003, 10: 204-207
17. A. Maherzi, C. Fendri, S. Ben Jilani, S. Bousnina : l'infection symptomatique à *Helicobacter pylori* : étude prospective des aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques chez l'enfant en Tunisie.
Arch Pédiatr; 1996, 3: 329-334
18. Bouhalila-Besbes Sophia : Etude épidémiologique de la prévalence d'*Helicobacter pylori* dans une population scolarisée dans la région de Mahdia. Mémoire de DEA réalisé au laboratoire de Microbiologie du CHU la Rabta. 1999, Université du centre, faculté de Pharmacie de Monastir.
19. C. Fendri : prévalence de l'infection à *H. pylori* et tendance évolutive dans les pays du Magreb.
La lettre de l'infectiologue ; 2000, Tome XV (3) : 24-27
20. F. Mégraud : Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*
Gastroenterol Clin Biol 2003, 27 : 374-379
- 21 S. Zaterka, J. N. Eisig, D. Chinzon and W. Rothstein Factors Related to *Helicobacter pylori* Prevalence in an Adult Population in Brazil
Journal compilation © 2007 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 12: 82-88
22. J. Raymond, M. Bergeret, P. H. Benhamou, K. Mensah, and C. Dupont. A 2-Year Study of *Helicobacter pylori* in Children
Journal of Clinical Microbiology, Feb. 1994: 461-463
23. D. Y. Graham, H. M. Malaty, et al.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status.
Gastroenterology; 1991, 100(6): 1495-501.
24. F. Mégraud, M.R.B. Rabbe, F. Denis, A. Belbourni, D.Q. Hoa: seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations.
J Clin Microbiology; 1989, 27: 1870-73
25. F. Mégraud, S. Bouchard, D. Brugman, L. Bayanova, G. Coman, B. Fixa et al. : Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in six countries of East Europe.
Gut; 1995, 37 A71
26. A. LABIGNE : *Helicobacter pylori* et biologie moléculaire, Application à la pathogénie, la prévention, le diagnostic et l'épidémiologie
Gastroenterol Clin Biol; 1994, 18: 206-211.
27. H. M. Malaty, V. Paykov, O. Bykova, D. Y. Graham: contribution of socioeconomic factors to *Helicobacter pylori* acquisition in Russia. Gut; 1995, 37: A71
28. G. Oderda, D. Palli, C. Saieva, E. Chiorboli, G. Bona. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study
BMJ; 1998, 317: 514-515
29. M.L. Shahinian, D.J. Passoro, D.L. Swerdlow, E.D. Mintz, M. Rodriguez, J. Parsonnet: *Helicobacter pylori* epidemic *Vibrio cholerae* O1 infection in Peru.
The Lancet ; 2000, 355: 377-378

COMPOSITION CHIMIQUE, ACTIVITE ANTIMICROBIENNE ET ANTIOXYDANTE DE L'HUILE ESSENTIELLE DE CONYZA CANADENSIS (L.) CROQUIST

H. Edziri^a, M. Mastouri^b, A. Ameer^c, I. Chéraïf^d, M. Aouni^a

a- Laboratoire des maladies transmissibles et des substances biologiquement actives, Faculté de Pharmacie-5000-Monastir-Tunisie

b- Laboratoire de Microbiologie C H U Fattouma Bourguiba -5000- Monastir-Tunisie

c-Laboratoire de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie-5000-Monastir-Tunisie

d- USCR de Spectrométrie de Masse, Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie

RÉSUMÉ

La composition chimique de l'huile essentielle isolée à partir des fleurs de *Conyza canadensis* (L.) Crouquist par hydrodistillation est analysée par GC et GC/MS. Un total de quarante cinq composés représentant 96,81% de l'huile ont été identifiés : limonène (30,23%), α -cis-Bergamotène (8,99%), Matricaria méthyle ester cis, cis (8,95%), Lactophylum methyl ester (8,33%), β -Pinène (5,89%), Trans- β -farnasène (4,48%), α -Thujène (3,56%), Sabinène (2,91%), Lactophylum lactone (1,79%), Terpinène-4-ol. (1,7%), Matricaria éthyle ester (1,68%) Matricaria méthyle ester trans,trans (1,50%), Eugénole (1,23%), α -Phellandrène (1,04%), Matricaria lactone (1,03%), sont les composés majeurs. L'huile essentielle des fleurs de *Conyza canadensis* (L.) Crouquist a été testée pour son activité antibactérienne et antifongique contre quatre bactéries et quatre levures en utilisant la méthode de disque. Pour l'étude de l'activité antioxydante, la méthode de DPPH a été utilisée. L'activité cytotoxique a été testée contre les cellules vero. L'huile a montré un effet antibactérien vis-à-vis de *Enterococcus faecalis* et une activité antifongique vis-à-vis de *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Candida kreusei* et *Candida parapsilosis*. L'huile montre une activité concentration-dépendante et une activité antioxydante avec une IC₅₀ de 1500 μ g/ml mais ne montre pas une activité cytotoxique.

Mots-clefs : Activité antimicrobienne ; Activité antioxydante ; Cytotoxicité; *Conyza canadensis* (L.) Crouquist; Composition de l'huile essentielle; GC/MS ; Tunisie

INTRODUCTION

Tout au long de l'épopée humaine, les plantes médicinales étaient une source de convalescence. La revue de littérature des anciens chinois, des indiens et des Nord africains montre l'importance de certaines plantes de par leur efficacité dans le traitement d'une large variété de maladies. Depuis longtemps et jusqu'à nos jours, les substances naturelles ont retenu l'attention des botanistes, des biologistes et des chimistes dans l'espoir de découvrir des molécules pouvant être intéressantes pour des études pharmacologiques.

Les substances naturelles issues des végétaux ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie ; parmi ces substances on retrouve dans une grande mesure les métabolites secondaires qui se sont surtout illustrés en thérapeutique et qui font l'objet de nombreuses recherches. Les résultats s'avèrent fructueux avec la découverte de diverses molécules aux potentialités pharmacologiques et thérapeutiques extraordinaires.

Conyza Canadensis appartient à la famille des Astéracées ou des Composées. Appelée encore Erigeron

canadensis ou *Vergerette du Canada*, elle est originaire de l'Amérique du Nord (1). C'est une plante annuelle ou bisannuelle, à port peu rameux et à tige dressée (figure 5), dépassant 1 m de hauteur. Elle présente un polymorphisme marqué, avec des grosses feuilles découpées au stade jeune. Les fleurs sont de couleur généralement blanche. La floraison a lieu de juillet à octobre (2, 3,4)

Conyza Canadensis traite les troubles gastro-intestinaux, notamment la diarrhée et la dysenterie. Sa décoction serait efficace contre les saignements dus aux hémorroïdes (5, 6,7). Elle est aussi antirhumatismale (8,9). Cette plante est parfois utilisée comme diurétique, elle est aussi hypoglycémiante et antiinflammatoire (10).

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à étudier cette plante. Cette étude a été réalisée selon deux axes : une étude chimique basée sur l'analyse chromatographique de l'huile essentielle de *Conyza canadensis* et une étude biologique dans le but de détecter une éventuelle activité antimicrobienne de cette huile.

MATÉRIEL ET METHODES

1. Extraction de l'huile essentielle

L'extraction a été réalisée par hydro-distillation avec un appareil de distillation de type Clevenger. Environ 150 g de la partie aérienne de *Conyza canadensis* sont placés dans un ballon de 1L, à fond rond et à col court. Ensuite, le ballon est chauffé à l'aide d'un chauffe ballon. La chaleur va réchauffer la masse végétale dans l'eau et l'huile essentielle sera libérée. L'extraction dure au total trois heures à partir de l'ébullition (11).

2. Analyse de l'huile essentielle par CG/SM

L'analyse des échantillons d'huile essentielle de la partie aérienne de *Conyza Canadensis*, a été réalisée par couplage de la chromatographie en phase gazeuses (à colonne capillaire) à la spectrométrie de masse à impact électronique (CG/SM). Cette analyse permet de déterminer la composition chimique de l'huile essentielle, la structure de ces composants ainsi que leurs proportions.

3. Etude de l'activité antibactérienne

3.1. Microorganismes

Les microorganismes utilisés sont *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27950, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida kreusei* ATCC 6258 et *Candida parapsilosis* ATCC 22019

3.2. Méthode des puits

Seulement cette méthode a été utilisée pour déterminer l'activité antibactérienne des produits purs isolés car ils sont en quantité moins importante que les extraits. Des boîtes de gélose au sang sont inondées par 2 ou 3 ml d'une suspension d'inoculum bactérien de 10^6 CFU/ml en phase exponentielle de croissance dans du bouillon cœur cerveau (3 h à 37°C). Après 15 min de contact, l'excès de liquide est éliminé et séché à l'étuve à 37°C. Des puits de 6 mm de diamètre ont été perforés dans la gélose et remplis par la solution contenant le produit pur à une concentration de 500 µg/ml (25 µg/puits). Un puits contenant du DMSO à 10% a été utilisé comme contrôle négatif et deux autres puits contenant l'antibiotique et l'antifongique de références, le lévofloxacine (5 µg/puit) et l'Amphotéricine B (100 µg/puits) ont servi comme témoins positifs. Les boîtes ont été par la suite incubées à 37°C pendant 24 h pour les bactéries et 48 h pour les levures (12). Enfin les diamètres des zones d'inhibitions ont été mesurés.

4. Activité antioxydante

4.1. Méthode utilisant le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH)

Cette méthode a été utilisée pour calculer l'activité antioxydante d'un produit pur ou d'un extrait selon la méthode utilisant le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH) (figure 17) (13). Ce dernier, stable à la température ambiante, possède une intense coloration violette qui disparaît lors du passage à une forme non radicalaire. La diminution de l'intensité de la coloration est mesurée par un spectrophotomètre UV donnant une idée sur le pouvoir piègeur des radicaux libres de l'échantillon. On a pris 0,5 ml de DPPH et 0,5 ml de différentes concentrations d'huile essentielle dissous dans l'éthanol. Après 30 minutes de contact avec le DPPH on lit la densité optique à 520 nm. La substance de référence utilisée est le trolox.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Composition chimique de l'huile essentielle de *Conyza Canadensis*

L'analyse de l'huile essentielle de la partie aérienne de *Conyza Canadensis* par CPG/MS nous a permis d'identifier 45 composés avec un pourcentage de 96,81%. Les composés majoritaires sont : limonène (30,23%), α -cis-Bergamotène (8,99%), Matricaria méthyle ester cis, cis (8,95%), Lactophylum méthyle ester (8,33%), β -Pinène (5,89%), Trans- β - farnasène (4,48%), α - Thujène (3,56%), Sabinène(2,91%),

Lacnophyllum lactone (1,79%), Terpinen-4-ol. (1,7%), Matricaria ethyl ester (1,68%) Matricaria méthyle ester trans, trans (1,50%), Eugénol (1,23%), α -Phellandrène(1,04%), Matricaria lactone(1,03%). Les monoterpènes hydrocarbonés sont plus abondants, ils représentent un pourcentage de 51.29 % de l'huile de *Conyza Canadensis* et les esters représentent un pourcentage de 21,94 % alors que les hydrocarbures sesquiterpéniques sont moins abondants avec un pourcentage de 32,39% (Tableau 1). Le rendement de cette huile est de 0,5%. Cette étude a été réalisée pour la première fois sur cette plante en Tunisie.

Tableau 1: Composition chimique de l'huile essentielle de *Conyza canadensis* (L). Crouquist cultivée en Tunisie

Composés	(%)	R _I a
α -Pinène	0,38	1020
α -Thujène	3,56	1022
Camphène	0,40	1071
β -Pinène	5,89	1113
Sabinène	2,91	1124
δ -3-Carène	0,42	1144
Myrcène	0,29	1161
α -Phellandrène	1,04	1168
α -Terpinène	0,60	1186
Limonène	30,23	1196
(Z)- β -Ocimène	0,53	1235
(E)- β -Ocimène	0,37	1250
Cosmène	0,19	1454
α -cis-Bergamotène	8,99	1536
β -Caryophyllène	0,39	1595
Undecanal	0,57	1598
Terpinen-4-ol	1,7	1608
Trans- β -farnasène	4,48	1663
α -Humulène	0,30	1668
Cis- β -farnasène	0,29	1681
α -Terpineol	0,53	1693
Germacrène	0,16	1703
Matricaria méthyle ester cis, cis	8,95	1720
Matricaria méthyle ester cis,trans	0,66	1730
Matricaria méthyle ester trans,trans	1,50	1736
Matricaria éthyle ester	1,68	1740
Bicyclogermacrène	0,33	1744
δ -Cadinène	0,19	1755
α -Cadinène	0,33	1785
Lacnophyllum méthyl ester	8,33	1820
Himachalène	0,38	1823
Calamenène	0,85	1827
α -Ionone	0,57	1830
M-Cymen-8-ol	0,66	1838
p-Cymen-8-ol	0,4	1848
Dodecyle acétate	0,82	1884
3,7 Dimethylocta-1,5-diene-3,7-diol	0,53	1927
acide Héptanoïque	0,31	1934
Matricaria lactone	1,03	2120
Eugénol	1,23	2151
γ -Eudesmol	0,76	2167
α -Eudesmol	0,27	2188
α -Bisabolol	0,43	2214
Lacnophyllum lactone	1,79	2225
β -Eudesmol	0,59	2230
Totale identifié	96,81	-
Rendement (% v/w)	0,5	-
Monoterpène hydrocarbonés	51,29	-
monoterpènes Oxygenés	6,19	-
Hydrocarbonnes Sesquiterpéniques	12,02	-
sesquiterpènes Oxygenés	4,87	-
Ester	21,94	-
Acide	0,31	-

RI: indices de rétention ; % : Pourcentage calculé par GC-FID avec une colonne non polaire HP-5

2. Activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Conyza Canadensis*

Les résultats de l'activité antibactérienne et antifongique de l'huile essentielle sont regroupés dans le tableau 2. On remarque que cette activité est dose dépendante. En effet avec une dose de 10 μ g/puits cette huile présente une activité antibactérienne moyenne à l'égard de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, une importante activité antibactérienne a été observé vis-à-vis de *E. faecalis*. Cette huile a présenté une importante activité antifongique vis-à-vis de *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* et *Candida kreusei*, avec des diamètres d'inhibitions supérieurs à ceux du contrôle positif Amphotéricine B. On pourrait avoir une activité antibactérienne encore plus importante en augmentant la dose testée.

Cette activité antibactérienne est probablement associée aux fortes teneurs en monoterpènes hydrocarbonés, et plus précisément au limonène qui est connu par cette activité (14). En effet, les monoterpènes sont connus pour leurs propriétés de diffuser à travers les membranes cellulaires des bactéries et dont ils endommagent par conséquence la structure (15).

Tableau 2 : Activités antibactériennes et antifongiques de l'huile essentielle de *Conyza canadensis* (L) Crouquist

Microorganismes	Huile essentielle (DD) ^a		Lévofloxacine	Amphotéricine B
	5 μ g/puit	10 μ g/puit	DD ^b	DD ^c
Bactéries				
<i>S. aureus</i> ATCC 27950	6	9	29	nd
<i>E. coli</i> ATCC 25922	6	12	34	nd
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	10	13	11,8	nd
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27950	6	10	28	nd
Levures				
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	11	20	nd	18
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	10	18	nd	20
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	11	18	nd	21
<i>Candida kreusei</i> ATCC 6258	9	18	nd	20

^aDD: Diameters d' inhibitions (mm) b: Tested at a concentration of 5 μ g/puit.

c: Amphotéricine B (100 μ g). nd: non déterminé

3. Activité antioxydante de l'huile essentielle de *Conyza Canadensis*

Les radicaux libres endommagent les autres molécules en les oxydant, il survient alors un stress oxydatif. Ce stress est donc causé soit par une baisse de l'activité antioxydante, soit par une augmentation du nombre de radicaux libres. Il correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire (16). Un stress oxydatif peut occasionner plusieurs dommages aux cellules qui peuvent entraîner une perte de fonction et d'intégrité, voir la mort cellulaire (17).

Les concentrations inhibitrices de 50 % de radical DPPH figurent dans le tableau 3. Ce tableau a montré que cette huile montre une activité antioxydante en piégeant le radical DPPH avec une CI_{50} de $1500\mu g/ml$ (Tableau 3).

Tableau 3: Activité antioxydante de l'huile essentielle de *Conyza canadensis* (L.) Crouquist.

Huile essentielle	CI_{50} ($\mu g/ml$)
<i>Conyza canadensis</i> (L.) Crouquist	$1500\pm 12,3$
Trolox	$23,1\pm 0,1$

CONCLUSION

Notre étude a montré que l'huile essentielle de *Conyza canadensis* est très riche en monoterpènes hydrocarbonés. Le composant majoritaire est le limonène. Cette huile a montré une importante activité antibactérienne vis-à-vis de *E. faecalis* ainsi qu'une importante activité antifongique vis-à-vis des espèces de candida, et une activité antioxydante vis-à-vis du radical DPPH. Ce travail a montré que cette huile peut constituer une voie de recherche pour la synthèse de nouvelles molécules antibiotiques. Une étude chimique plus approfondie serait intéressante afin d'isoler le ou les principes actifs de cette huile responsables de ces activités.

REFERENCES

1. **Weaver S.E.** The biology of Canadian weeds *Conyza Canadensis*. Can. J. Plant Sci 2001; 8: 86
2. **Chevallier A.** The Encyclopedia of Medicinal Plants Dorling Kindersley. London; 1996 ISBN 9-780751-303148
3. **Weiner M.A.** Earth Medicine, Earth Food. *Ballantine Books* 1980; ISBN 0-449-90589-6
4. **Sastri B.N.** The Wealth of India, Vol III. A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. CSIR, New Delhi. 1952.
5. **Grieve A.** (1984). Modern Herbal. Penguin ISBN 0-14-046-440-9.
6. **Chiej R.** Encyclopaedia of Medicinal Plants. 1984; MacDonald ISBN 0-356-10541-5.
7. **Launert E.** Edible and Medicinal Plants. Hamlyn, 1981; ISBN 0-600-37216-2
8. **Lust J.** The Herb Book. Bantam books 1983; ISBN 0-553-23827-2.
9. **Foster S.,** Duke J.A. A Field Guide to Medicinal Plants. Eastern and Central N. America. Houghton Mifflin Co. 1990; ISBN 0395467225

10. **Lenfeld J,** Motl O. Antiinflammatory activity of *Conyza canadensis*. *Planta Med* 1986; 430-431
11. **Paris M.,** Moyse H. Précis de matière médicale. Tome II. Edition Masson. Paris, 1967
12. **Smânia A. J.,** Smânia E.F.A., Delle Monache F., Pizzolatti M., Delle Monache G. Derivatization does not influence antimicrobial and antifungal activities of applanoxidic acids and sterols from *Ganoderma* spp. *Zeitschrift fur Naturforschung*. 2006; 61: 31-34.
13. **Burits M.,** Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res* 2000;14: 323-328
14. **Martin A.N.,** Salgueiro L.R. Goncalves M.J. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of the Bark Oil of *Croton stellulifer*, an Endemic Species from S. Tomé *Planta Med* 2000, 66: 647.
15. **Sikkema J.,** De Bont J.A.M., Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol Rev* 1995; 59: 201
16. **Morelle Y.** Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999; 342: 481-496
17. **Boyd B.,** Ford C., Kaepke Michael C. Gary K., Horn E., Mc Analley S., Mc Analley B. Etude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose AOTM sur des personnes en bonne santé. *GlycoSciences et Nutriscience* 2003; 4: 7

LISTE DES ANNONCEURS

AVENTIS
GSK
HIKMA

SAIPH
SIPHAT

LES HUILES ESSENTIELLES*

Utilisées depuis plusieurs centaines d'années, les huiles essentielles se retrouvent dans nos assiettes, dans nos médicaments, mais aussi au sein des produits cosmétiques. Il en existe de nombreuses sortes, aux propriétés diverses. Si l'on vante souvent les bienfaits des huiles essentielles, il ne faut pas oublier que certaines sont nocives. Le point sur les huiles essentielles...

DÉFINITION

Selon la Commission de la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle est un "produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition".

UTILISATIONS PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE

Les huiles essentielles possèdent de nombreuses propriétés, certaines étant analgésiques, antispasmodiques, d'autres sont utilisées contre les migraines, les insomnies, les troubles gastro-intestinaux... On les utilise aussi pour leurs propriétés antiseptiques et antimicrobiennes ainsi qu'en aromathérapie à des fins thérapeutiques.

Si certaines huiles essentielles peuvent s'acquérir sans difficulté, d'autres ne peuvent être vendues que dans le circuit pharmaceutique en raison de leur toxicité. C'est le cas des huiles suivantes :

- grande et petite absinthes,
- armoise commune, armoise blanche, armoise arborescente,
- thuya du Canada ou cèdre blanc et cèdre de Corée dits "cèdre feuille",
- hysope,
- sauge officinale,
- tanaïsie,
- sassafras,

- sabine,
- rue,
- chénopode vermifuge,
- moutarde jonciforme.

En cosmétique, les huiles essentielles sont utilisées entre autre pour leurs propriétés conservatrices, pour leurs nombreuses actions sur l'organisme, mais aussi pour leurs parfums.

PRÉVENTION ET CONSEILS A L'OFFICINE

Les huiles essentielles renferment des substances actives qui peuvent être toxiques et provoquer des effets indésirables du fait de leur passage à travers la peau et de leur impact sur l'organisme. Il faut donc se renseigner avant d'en employer une, quelle qu'elle soit.

Vous devez donc conseiller à vos patients de :

- ne jamais appliquer d'huiles essentielles sur les muqueuses ou autour des yeux, en cas de contact avec les yeux ou les muqueuses, nettoyer et rincer la partie concernée avec de l'huile végétale (de cuisine) mais surtout pas avec de l'eau, puis consulter un médecin spécialisé ou appeler un centre antipoison,
- ne jamais appliquer d'huile essentielle pure sur la peau, utiliser des huiles essentielles diluées,
- éviter l'emploi d'huiles essentielles chez les femmes enceintes, les personnes âgées ou fragiles et les enfants de moins de 3 ans,
- éviter de s'exposer au soleil après application d'huiles essentielles car certaines (dont les Citrus) sont photosensibilisantes ou peuvent provoquer l'apparition de taches pigmentaires disgracieuses sur la peau,
- conserver les huiles essentielles hors de portée des enfants, car certaines sont mortelles en cas d'ingestion.

Les huiles essentielles sont parfois à l'origine d'allergies. Avant d'en délivrer à vos patients, informez-vous sur leurs antécédents allergiques.

* D'après Celtipharm - 27/07/2009

SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Loi n°2009-30 du 9 juin 2009, modifiant et complétant la loi n°69-54 du 26 juillet 1969, portant réglementation des substances vénéneuses (1).

Article premier - Sont abrogées, les dispositions de l'article 78 et de l'alinéa premier de l'article 83 de la loi n°69-54 du 26 juillet 1969 portant réglementation des substances vénéneuses et remplacées par les dispositions suivantes :

Article 78 (nouveau) - L'ordonnance prescrivant des substances du tableau -B- ne peut être exécutée après quarante huit heures (48) du jour de son établissement. L'exécution de l'ordonnance est assurée par un pharmacien d'officine de détail installé au **gouvernorat dans lequel exerce le praticien qui l'a délivrée ou au gouvernorat où se trouve le lieu de résidence du malade.**

Si l'ordonnance est présentée au-delà du délai susmentionné, elle ne peut être exécutée que pour le reste de la période du traitement conformément à ce qui est prescrit sur ladite ordonnance.

Au cas où le pharmacien visé au premier alinéa du présent article ne disposerait pas du produit prescrit, il doit apposer sur l'ordonnance son cachet et sa signature avec la mention "manque" de manière manuscrite et lisible, auquel cas, l'ordonnance pourra être exécutée dans une autre pharmacie située dans le gouvernorat dans lequel exerce le praticien qui l'a délivrée ou dans le gouvernorat où se trouve le lieu de résidence du malade.

Article 83 alinéa premier (nouveau) : Il est interdit d'établir et d'exécuter des ordonnances prescrivant des substances du tableau - B - sous **forme orale ou transdermique** pour une période dépassant **28 jours**. Pour les substances du tableau - B - sous **forme injectable**, cette période ne peut dépasser **14 jours**. Les dispositions du présent alinéa ne s'appliquent pas aux liniments et pommades.

Art. 2 - Est supprimée du titre prévu directement avant l'article 83 de la loi susvisée n°69 - 54 du 26 juillet 1969, l'expression "règle des sept jours".

Art. 3 - Est ajouté à la loi susvisée n°69-54 du 26 juillet 1969, un article 37 (bis) sous le titre de "stock minimum" libellé comme suit : Stock minimum

Article 37 (bis) - Tout établissement de grossiste répartiteur en pharmacie et toute officine de détail doivent détenir une quantité de substances du tableau - B - en guise de stock minimum fixée conformément à un arrêté du ministre chargé de la santé publique.

Toute infraction aux dispositions du présent article expose son auteur à la sanction administrative prévue par l'article 8 de la loi n°73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques.

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

Zine El Abidine Ben Ali

Commentaire

Les amendements apportés par la nouvelle loi portent sur les changements suivants :

- 1- La notion de gouvernorat remplace la commune. Ainsi, pour être exécutée, une ordonnance doit être établie par un médecin du gouvernorat et non plus de la seule commune où exerce le pharmacien.
- 2- Une notion qui n'existait pas concerne la résidence du malade : l'ordonnance peut être exécutée dans le gouvernorat où il réside, sans tenir compte de l'adresse du médecin.
- 3- La règle des 7 jours disparaît et est remplacée par deux dispositions selon la forme médicamenteuse :
 - délivrance d'une durée de traitement allant jusqu'à 28 jours pour les formes orale et transdermique.
 - délivrance d'une durée de traitement allant jusqu'à 14 jours pour la forme injectable.

COMMUNIQUE

Suite à l'avis défavorable émis par l'Agence Européenne d'évaluation des médicaments (EMA) au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène,

Vu les évaluations récentes du produit qui ont montré que la balance bénéfices-risques n'est plus favorable,

Vu qu'il n'existe pas d'incidents majeurs avérés en Tunisie,

Le Ministère de la Santé Publique a décidé par

mesure de précaution de procéder au retrait progressif de toutes les spécialités pharmaceutiques contenant du dextropropoxyphène commercialisées en Tunisie.

Le retrait définitif se fera dans un délai de trois mois afin de permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative antalgique pour leurs patients (d'ici fin septembre 2009).

Des maintenant, le Ministère de la Santé Publique recommande aux professionnels de santé de ne plus prescrire de médicaments contenant du dextropropoxyphène à de nouveaux patients.

Liste des spécialités pharmaceutiques contenant du dextropropoxyphène commercialisées en Tunisie

D.C.I.	Forme	NOM DE SPECIALITE	LABORATOIRES
Dextropropoxyphène + Paracétamol	gélule	Antalgine	Galpharma
Dextropropoxyphène + Paracétamol	gélule	Dextropropoxyphène Paracétamol Winthrop	Winthrop Pharma Tunisie
Dextropropoxyphène + Paracétamol	Comprimé pelliculé	Di-Algésic	Dar Essaydali
Dextropropoxyphène + Paracétamol	gélule	Di-Antalvic	Winthrop Pharma Tunisie
Dextropropoxyphène + Paracétamol	gélule	Dolovic	Pharmaghreb
Dextropropoxyphène + Paracétamol	Comprimé	Propofan	Teriak

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.

XIV^{èmes} JOURNÉES PHARMACEUTIQUES TUNISIENNES

Les XIV^{èmes} journées pharmaceutiques auront lieu les 12 et 13 novembre 2009 à l'hôtel Carthago Palace - (Gammarth).

Pré Programme

Jeudi 12 Novembre 2009

Matin :

9H - Ouverture, discours de M. le Ministre de la Santé Publique, remise du prix SAIPH au meilleur pharmacien chercheur tunisien, inauguration de l'exposition.

10h30 - Conférence inaugurale : "L'utilisation de neuromédicaments dans des buts non thérapeutiques : état des lieux et problèmes éthiques" par la Professeur Bernard Baertshi, spécialiste en philosophie de l'éthique et de la neurologie à la faculté de médecine de Genève.

12H - Evolution de l'utilisation des neuro médicaments en Tunisie par Souheil Kesraoui.

Après midi :

15H30 - La Maladie de Parkinson, actualités en pharmacothérapie et en recherche fondamentale" par Mehdi Dridi, Hôpital Militaire de Tunis

16H30 - Troubles cognitifs, actualités en 2009 : Pr. Frédéric Assal, Faculté de Médecine de Genève

17H30 - L'hyperactivité" : Pr. Gouider, Hôpital Errazi, Manouba

Vendredi 13 Novembre 2009

9 H - La Maladie d'Alzheimer : Pr. Frédéric Assal, Faculté de Médecine de Genève

10 H - Table ronde sur "La substitution" et "les bio similaires" avec la participation de M. Amor Toumi, du Président du CNOP, ainsi que d'étrangers spécialistes de la question...

12H30 - Clôture des JPT.

CONDITIONS DE CANDIDATURE AU PRIX SAIPH POUR LA PROMOTION DE LA PHARMACIE ET DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Article 1 - Il est institué, en partenariat entre la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie et les Laboratoires SAIPH un prix dénommé :

"Prix SAIPH pour la promotion de la Pharmacie et des Sciences Pharmaceutiques".

Article 2 - Le Prix SAIPH pour la promotion de la Pharmacie et des Sciences Pharmaceutiques récompense tout travail inédit ou un ensemble de travaux de recherche pharmaceutique dont les sujets resteront au choix du ou des auteurs.

Article 3 - Les candidats au prix doivent être pharmaciens de nationalité tunisienne.

Article 4 - Les travaux de recherche devront être réalisés en Tunisie et présentés au plus tard deux ans après leur publication. Les thèses universitaires sont exclues.

Article 5 - Le jury est composé d'un président et de membres désignés par SAIPH sur proposition de la Société des Sciences Pharmaceutiques.

Article 6 - Les travaux, présentés dans un document de 50 à 100 pages, doivent être remis en dix exemplaires, sous pli

confidentiel, auprès du secrétariat de la Direction générale de SAIPH, sis au km 24 Route de Zaghouan, 1145 Bourbiaa, Tunisie, portant la motion **"Prix SAIPH pour la promotion de la Pharmacie et des Sciences Pharmaceutiques"**, à ne pas ouvrir et ce avant le **01 Octobre 2009**.

Article 7 - Lors de la remise des travaux, le nom du ou des auteurs ne doivent pas figurer sur l'enveloppe contenant les documents à soumettre au jury.

Article 8 - Le jury peut attribuer le prix à un ou des candidats. En cas de plusieurs travaux jugés équivalents, le Prix est partagé équitablement entre les candidats.

Article 9 - Le montant du Prix SAIPH pour la promotion de la Pharmacie et des Sciences Pharmaceutiques est fixé à cinq mille Dinars.

Article 10 - Le Prix SAIPH est décerné en marge des Journées Pharmaceutiques Tunisiennes organisées par la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie lors d'une cérémonie organisée par SAIPH en collaboration avec la Société des Sciences Pharmaceutiques et placée sous l'égide de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

PAPAYER RHOEAS L.

BOUKEF K.

FAMILLE : PAPAVERACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE :	BOUGAROUN بوقرعون	CHAQUAIQ AN NOOMAN شقائق النعمان
ALGERIE (20)	BEN NAAMAN بن نعمان	BEL NAAMAN بالنعمان
	BOUDHI بوذي	QUEBABOUCH كبيوش
	SAGHLIL سغليل	BOUGAROUN بوقرعون
	BELAMED EL AHMAR بلامد الأحمر	KACHAK HACH MENTHOUR خشخاش منثور
LIBYE (13)	BOUGAROUN بوقرعون	GAROUN فرعون
	MENTHOUR منثور	CHAQUAIQ AN NOOMAN شقائق النعمان
	RAGHLIL رغلليل	
MAROC (5) :	QAWS قوس	GBAL SEMMAN قبل سمان
	TALUDAT طلودات	WADUDA ودودة
	SHAQAIQ AN NIMAN شقائق النعمان	
IRAK (3)	KOCHKHACH خشخاش	KALANJEK قلنجق
AFGHANISTAN (14)	CHAQAIQ شقائق	LALA لالا
	KOL DAKHTAR كل دختر	SOUR KOLLI سوركلي

NOMS ARABES (2)

KHOCKHACH MENTHOUR خشخاش منثور	KHOCKHACH BOSTANI خشخاش بستانى
KHOCKHACH MASRI خشخاش مصري	KHOCKHACH ABIADH خشخاش أبيض

NOM FRANCAIS :

Coquelicot



Papaver rhœas L.

HISTOIRE

Le coquelicot semble être originaire de la Bulgarie ou de la Turquie.

Malgré sa couleur écarlate, symbole de vitalité, de tout temps on l'associe au sommeil. D'après la mythologie, Morphée touchait d'un coquelicot ceux qu'il voulait endormir.

Jusqu' au XVI^e siècle, on l'appela "coquerico",

comme le coq, cela parce que la couleur éclatante de sa fleur évoquait la crête du roi de la basse-cour et que celui-ci avait reçu pour nom l'onomatopée imitant son chant. Puis, pour éviter les confusions et aussi parce que c'était plus facile à prononcer, il devint "coquelicot".

Cependant son histoire commence bien avant ces péripéties linguistiques. Les Egyptiens en font des guirlandes (on en a trouvé dans les tombeaux du temps des pharaons) et utilisent ses graines comme

condiment, imités plus tard par les grecs et les romains qui les mêlent à leurs gâteaux tant par goût que par hygiène car elles ont, selon Dioscoride la vertu de "lâcher modérément le ventre". Les Grecs et les Romains le consommaient également en salade. Cette coutume s'est maintenue jusqu'au XVI^e siècle en Italie.

Quand aux fleurs, elles ont leur place en médecine sous forme de sirop dont "les médecins-savants se servent grandement aux pleurésies, à leur grand honneur et au profit des patients", écrit Matthiole.

Le coquelicot a également été associé au XX^e siècle en particulier dans les pays du Commonwealth (Royaume-Uni, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande...) au souvenir des combattants, et tout spécialement des soldats tombés lors de la première guerre mondiale à l'instar du bleuet en France. Cette allégorie du coquelicot découle d'un poème datant du printemps 1915, écrit par le lieutenant-colonel John McCrae, un médecin du Corps de santé royal canadien qui fut témoin de la terrible seconde bataille d'Ypres. Il s'intitule In Flanders Fields (Aux champs d'honneur). En fait, les coquelicots fleurissaient dans les pires champs de Somme et des Flandres, et leur couleur rouge était un symbole approprié pour le bain de sang de la guerre de tranchées. De plus, une Française, Madame E. Guérin, proposa à l'époque au maréchal britannique Douglas Haig, que les femmes et les enfants des régions dévastées de France produisent des coquelicots afin de recueillir des fonds pour venir en aide aux gueules cassées. En novembre 1921, les premiers coquelicots furent distribués. La tradition se poursuit depuis.

Enfin dans le folklore français, les noces de coquelicot symbolisent les 8 ans de mariage.

BOTANIQUE

Le coquelicot est une plante annuelle d'apparence fragile, à l'image de sa tige très fine et velue, peu ramifiée, qui se révèle immanquablement dans les terrains fraîchement remués pour dépasser les champs, herbes et céréales, parmi lesquelles elle pousse.

Lorsqu'on la coupe, elle laisse échapper un suc laiteux, comme les autres pavots.

Les feuilles, généralement sessiles et alternes, sont découpées en lobes étroits et dentés. Les fleurs comportent quatre pétales un peu froissés qui se

recouvrent peu. Leurs nombreuses étamines ont des anthères noir bleuté. Les fruits (à ne pas confondre avec les fleurs en boutons) sont des capsules glabres contenant une grande quantité de graines, facilement disséminables par le vent

CHIMIE :

Pétales (18)

- Anthocyanosides
- Mucilages
- Alcaloïdes en petites quantités (le principal étant la rhoeadine)

On a isolé, à partir d'un extrait méthanolique des pétales :

- Ac.p-hydroxybenzoïque et son ester méthylique
- Ac.protocatéchique
- 2- (4 hydroxyphenyl) – éthanol
- 2 – (3,4 dihydroxyphenyl) – éthanol
- Des flavonoïdes : kaempferol, quercétine, luteoline, hypolaétine, isoquercétine, astragaline et hyperoside

Des auteurs égyptiens (10) ont isolé des alcaloïdes

- Stylopine, coptisine, isocorydine et rhoeadine

PHARMACOLOGIE (7) (18)

De nos jours, les belles fleurs à quatre pétales rouge vif et les graines légères que la plante élabore dans une capsule savamment construite, sont considérées comme légèrement narcotiques, comme propres à provoquer la sueur, comme expectorantes, comme pectorales, comme calmantes et comme adoucissantes. On a pu dire que c'est l'opium inoffensif de la pharmacie familiale. Les fleurs du coquelicot constituent l'un des ingrédients de la célèbre "tisane aux quatre fleurs", avec le pied-de-chat, la mauve et le tussilage.

Le coquelicot possède des propriétés sédatives. La présence de mucilage lui confère des vertus adoucissantes et antitussives, il entre à ce titre dans la composition des espèces pectorales du sirop de Desessartz (sirop d'Ipécacuanha composé)

Leclerc (15) rapporte que Celse prescrivait comme calmant, des pilules d'extrait de coquelicot et de raisins secs. Le sirop préparé avec les fleurs passait auprès des

médecins de la Renaissance pour un spécifique de la pleurésie et Chomel en prescrivait l'infusion comme "un sudorifique plus efficace que le sang de bouc, la fiente de mule et les autres qu'on vante tant"

Leclerc poursuit : malgré ses éloges, le coquelicot ne tarda pas à être relégué parmi les béchiques adoucissantes, humiliante retraite "dit-il" pour un simple, titulaire autant de glorieux états de service. Quelle déchéance après avoir inspiré en grec, en latin, en français la louange des savants, de finir entre la guimauve et l'insignifiant pied de chat, pauvre roi détrôné réduit à jouer le rôle de comparse dans la plus démocratique des tisanes. Ce dédain n'est peut être pas justifié. Certains ont vu le coquelicot agir comme l'opium d'une façon très atténuée, il est vrai, chez les vieillards et chez les enfants.

Les racines sont utilisées en médecine traditionnelle turque pour leur activité anti ulcéreuse, des auteurs (11) ont démontré une faible activité.

Quant à l'extrait méthanolique des pétales et à la dose de 400 mg/kg il entraîne un effet sédatif (19)

TOXICOLOGIE

Selon les ouvrages anciens européens, il a empoisonné des bovins. Il n'existe aucune mention de cas récents, mais la plante pourrait être toxique pour les animaux qui l'ingèrent (Cooper and Johnson 1984). Les symptômes d'intoxication ressemblent à ceux produits par les autres espèces de pavot : agitation, incoordination, spasmes musculaires et chutes (Cooper and Johnson 1984).

Selon le "California Poison Control "cette plante pourrait causer un intoxication mineure , avec vomissement ou diarrhée. Le jus, la sève, ou les poils de cette plante, peuvent provoquer des rougeurs de peau ou une irritation. Lavez la région affectée de la peau avec du savon et l'eau aussitôt que possible après le contact. Les rougeurs peuvent être très sérieuses et pénibles

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (8)

La plante séchée, réduite en poudre serait utile en cas d'épistaxis. Le décocté posséderait des propriétés tranquillisantes et béchiques.

Pour Le Floc'h (16), c'est un sédatif faible

ALGERIE

Non signalée par Beloued (1), Ben Merabet (6) et Brette (9).

LIBYE

El gady (24) : le macéré des fleurs et des fruits est préconisé pour lutter contre l'insomnie. Il est également utilisé comme sédatif.

Pour Kotb (13) les pétales sont expectorants, diaphorétiques, digestives, émoullientes et sédatives.

La couleur rouge des pétales sert à colorer les sirops et les pétales sont utilisés en salade.

MAROC (5)

A Marrakech et à Salé, la décoction des pétales est utilisée contre la rougeole à raison d'un verre tous les soirs, on administre en même temps 2 cuillérées par jour d'un mélange de cumin de kermès trituré dans du miel.

Partout les capsules sont utilisées pour faire dormir les enfants. L'action serait beaucoup plus douce que celle des capsules de pavot.

Les jeunes pousses entrent, dans certaines régions, dans la confection de certains mets.

ARABIE SAOUDITE (26)

Non signalé

EGYPTE (4)

Non signalé

IRAQ (3)

Le coquelicot est pectoral, expectorant, soporifique, digestif et sudorifique

AFGHANISTAN (14)

C'est l'espèce *Papaver dubium* L. qui est rapportée et elle serait antiseptique

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (22)

L'écorce réduite en poudre arrête les diarrhées sanguinolentes. L'eau distillée agirait de la même manière

IHYAA ATTADHKIRA (23)

Non signalé

AL MOOTAMED (21)

IBN ALBAYTAR : distingue plusieurs espèces dont le pavot la poudre en cataplasme sur la tête calme les céphalées et le rhume. Mélangé avec du vinaigre, le coquelicot passe pour soigner la goutte.

IBN JAZLA : les indications rapportées sont les suivantes : le rhume, les affections pulmonaires, l'hémoptysie. Mélangée avec le miel, la plante passe pour augmenter la spermatogénèse.

ATTAFISSI : pour ce dernier la plante soigne le rhume, les affections pulmonaires et son eau serait laxative.

HADIKAT AL AZHAR (25)

Le coquelicot est recommandé pour soigner : l'érysipèle et les abcès. Mélangé avec du lait et en

usage externe le coquelicot serait efficace contre la goutte. Le décocté est préconisé en cas de sciatique.

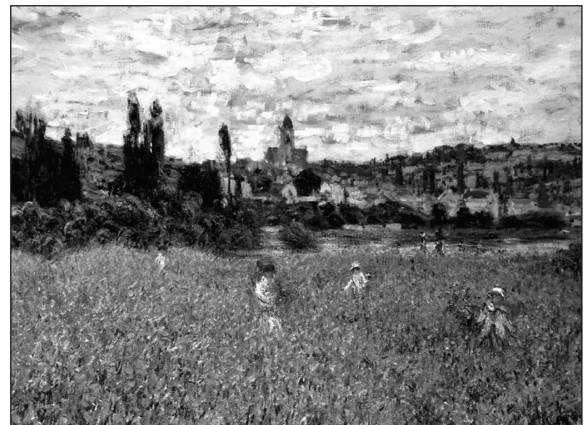
C'est un sédatif. En cataplasme il soigne le rhume et dans les maux de tête on fait appel à un mélange d'huile de coquelicot et d'huile de rose.

En gouttes auriculaires il soulage les douleurs.

D'autres indications sont rapportées : maladies respiratoires, hépatiques et maux de gorge.

DIVERS

Le coquelicot a inspiré Claude Monet qui a peint un tableau, nommé, Champ de coquelicots près de Vétheuil (volé en février 2008)



BIBLIOGRAPHIE

1) Abdelkader Beloued

Plantes médicinales d'Algérie

Office des publications universitaires 2003 - Algérie

2) Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes

Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition, 1981 Beirut Lebanon

3) Ali Al Rawi, HL Chakravarty

Medicinal Plants of Iraq

Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research. National Herbarium second edition Baghdad 1988

4) Batanouny K. H.

Wild medicinal plant in Egypt

Academic of scientific research and technology in Egypt - IUCN Switzerland 1999

5) Bellakhdar J.

La pharmacopée marocaine Traditionnelle

Editions Ibis Press 1999 Paris.

6) Ben Merabet K., Abed L.

Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.

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

8) Boukef K.

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

9) Brette JP.

Phytothérapie Traditionnelle Kabyle

Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.

10) El-Masry S, El-Ghazooly MG, Omar AA, Khafagy SM, Phillipson JD

Alkaloids from Egyptian Papaver rhoeas.

Planta Med. 1981 Jan;41(1):61-4

11) Gürbüz I, Ustün O, Yesilada E, Sezik E, Kutsal O.

Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey

J Ethnopharmacol. 2003 Sep;88(1):93-7

12) Hillenbrand M, Zapp J, Becker H.

Depsides from the petals of Papaver rhoeas

Planta Med. 2004 Apr;70(4):380-2

13) Kotb F.

Medicinal plants in Libya

1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban

14) Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier,

Jean Marie Pelt

Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan

Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290

15) Leclerc H.

Précis de Phytothérapie

5ème édition Masson – Paris 1994

16) Le Floc'h E.

Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

17) Ouertani S.

Plantes à Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village

Tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14

Paris..

18) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

19) Soulimani R, Younos C, Jarmouni-Idrissi S, Boustia D, Khallouki F, Laila A.

Behavioral and pharmacotoxicological study of Papaver rhoeas L. in mice

J Ethnopharmacol. 2001 Mar 3;74(3):265-74

20) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes

Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

21) المعتمد في الأدوية

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

22) كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

23) إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - مصر الجديدة

24) إستعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

25) حديقة الأزهار في ماهية العشب والعقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير دار المغرب العربي الإسلامي 1985

26) النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

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

Tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

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

BIBLIOGRAPHIE

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

- Pour un article :

Rasalki S.B.

Récent in clinical enzymatology.

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

Pour un livre à auteur unique.

Schwartz D.

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

Flam-marion. Paris. 1969.

- Pour un article extrait d'un livre

Bates R.G., Robinson R.A.

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

Connay R.G. Barradas Eds.

Chemical physics and ionic solutions.

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

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

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 112

سبتمبر 2009

الفهرس

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنيّة
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

ن. شوشان

ك. بوكاف

م. الزمرلي

ر. الجازي

ب. اللواتي

ف. العسلي

ش. الفندري

العنوان

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

مطبوعة

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

جميع الحقوق محفوظة

3 الافتتاحية

مقالات

5 النباتات والصحة، في أوروبا : متممات غذائية أم علاج بالحشائش ؟ ..
رُوبار أنتُون

19 الإسهالات الجرثومية : السببيات والتشخيص البيولوجي
أ. صمودي، م. زريبي، ش. فندري

25 جرثومة «هليكوباكتر» وسرطانات المعدة
ك. بن منصور، ش. فندري

31 التركيب الكيميائي، والفعالية المضادة للجراثيم والمضادة
المؤكسدية للزيت الروحي «دمسيس»
ه. الدزيري، م. مستوري، أ. عامر، أ. شريف، م. العوني

35 للتذكير : الزيوت الروحية
الصيدلي القانوني

36 المواد السمية
الصيدلة التقليدية التونسية

39 البوقرعون (الخشخاش المنثور، البستاني)
ك. بوكاف

الهيئة العلمية

س. عبّيد، ر. عزيز، ف. بيا، خ. بن عبد الله، م. أ. بن عمر، ن. ف. بن عريبيّا، س. بن ريان، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، أ. بوسلامة، أ. شاكّر، ر. شملي، ن. شوشان، ش. فندري، ح. أ. هيلة، ف. هيلة، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كعباشي، ع. هذيلي، م. قلال، م. قروي، ح. خصايري، ر. خوجة الخيل، م. كرتاس، ع. ميلاد، ت. مسعود، م. ف. نجار، ف. صفطة، م. ر. سلامي، م. ف. صفار، س. صفار، س. صفار، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زريبي، ك. معروف، م. زيلي.