

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

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

Assesseurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

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

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847

Site web : www.sciencespharmaceutiques.tn

Imprimerie :

Signes Imprimerie - Edition
13, rue 8612 Chargaia 1 - 2035 TUNIS
Tél. : 71 797 072 - Fax : 71 771 133

Tous droits réservés

Mars 2010

N°114

SOMMAIRE

- Allocution de Mme Najoua Miladi, Secrétaire d'État à la Santé59
Publique
- Discours de Madame Chédli Fendri, Présidente de la Société . 3
des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie
- L'utilisation de neuromédicaments dans des buts non 5
thérapeutiques: état des lieux et problèmes éthiques
Bernard Baertschi
- Maladie de Parkinson : actualités en pharmacothérapie 9
et en recherche fondamentale
Mehdi Dridi
- Trouble cognitif léger ou mci (mild cognitive impairment)19
Frédéric Assal
- Les médicaments biosimilaires26
Amor Toumi
- Index Essaydali de Tunisie par auteurs du N° 101 (Déc 06).....30
au N°113 (Déc 09)
- Traitements des démences en 200933
Frédéric Assal
- Evolution de l'utilisation des neuromédicaments en Tunisie40
Souheil Kesraoui
- Substitution et biosimilaires : aspects juridiques en Tunisie49
Nadia Fenina
- ESSAYDALI PROFESSIONNEL
 - Prix SAIPH51
 - Informations Professionnelles55

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.

DISCOURS DE MADAME CHÉDLIA, FENDRI PRÉSIDENTE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

اسمحوا لي أن أتوجه بالشكر إلى السيد منذر الزنايدي وزير الصحة العمومية الذي تفضل بوضع هاته التظاهرة العلمية تحت إشرافه وهذا دلالة على عنايته بقطاع الصيدلة.

وإنه من دواعي الغبطة والسرور أن يشرفنا كاتبة الدولة لدى وزير الصحة العمومية بالإشراف على هذا الحفل حفل افتتاح الأيام الصيدلانية الرابعة عشر الذي يتزامن هذه السنة مع إحتفالنا بالذكرى الأربعين لتأسيس جمعيتنا العريقة، وباسمي الخاص وباسم أعضاء هيئة الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية أتقدم إليها بجزيل الشكر على دعمها المتواصل لنشاط جمعيتنا من قبل كافة المسؤولين على القطاع الصيدلي.

واسمحوا لي أن أوصل كلمتي باللغة الفرنسية حتى يتسنى لضيوفنا الأجانب مواكبة هذا الحفل.

Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

Messieurs les présidents des Conseils Régionaux des pharmaciens

Madame la Doyenne de la Faculté de Pharmacie de Monastir

Messieurs les Directeurs Généraux du Ministère de la santé

Monsieur le Directeur général de l'Unité de la Pharmacie et du Médicament

Messieurs les Présidents et Secrétaires Généraux des Associations et syndicats Professionnels Pharmaceutiques

Chers Invités, Mes Chers Confrères, Mesdames et Messieurs,

Je voudrais tout d'abord remercier Monsieur le Ministre de la santé d'avoir accepté de placer ces Journées sous son patronage.

Permettez moi aussi de souhaiter la bienvenue à Madame Najoua Miladi, Secrétaire d'Etat auprès de Monsieur le Ministre de la santé de nous avoir fait l'honneur de présider la séance d'ouverture des XIVèmes Journées Pharmaceutiques Tunisiennes qui coïncident cette année avec le quarantième anniversaire de la création de notre association.

Je saisis cette occasion pour souhaiter la bienvenue à nos invités étrangers qui ont accepté d'apporter leur contribution à ces journées tout en leur souhaitant un agréable séjour parmi nous.

Je voudrais également remercier les conférenciers tunisiens qui ont bien voulu accepter notre invitation pour participer à ces journées.

بسم الله الرحمن الرحيم
والصلاة والسلام على أشرف المرسلين

سيدتي كاتبة الدولة لدى وزير الصحة العمومية
سيدي رئيس عمادة الصيادلة في تونس والسادة رؤساء
المجالس الجهوية لعمادة الصيادلة
السيدة عميدة كلية الصيدلة بالمنستير،
السادة الرؤساء والأمناء العامين للجمعيات والنقابات
المهنية الصيدلانية
ضيوفنا الكرام
سيداتي سادتي

Madame la Secrétaire d'Etat, Mesdames et Messieurs,

Fidèle à son rôle dans la formation continue, la SSPT organise périodiquement des conférences sur des sujets d'intérêt pour la profession, publie régulièrement sa revue Essaydali de Tunisie depuis 1981 dont certains numéros portant sur des sujets d'actualité tels que la contribution à l'étude des champignons toxiques en Tunisie (Décembre 2008), la mise à jour du calendrier vaccinal officiel (Mars 2009) et les nouveaux vaccins tels que celui du HPV destiné à prévenir le cancer du col de l'utérus chez la femme, sans oublier les Journées Pharmaceutiques qui sont à leur 14ème édition. Le programme de ces journées est riche, focalisé sur deux thèmes principaux :

Le 1er concerne les maladies neurologiques, (maladies touchant le système nerveux central ou périphérique). De nombreux facteurs ont motivé notre choix en particulier, les progrès qui ont été réalisés dans ce domaine : sur le plan biochimique, la connaissance du métabolisme du SN et du rôle des agents chimiques tels que les neurotransmetteurs, a permis de faire évoluer la neurologie du point de vue thérapeutique. La découverte de médicaments appropriés a fait évoluer le traitement de maladies telles que l'épilepsie ou la maladie de Parkinson. Les progrès de la génétique moléculaire devraient permettre d'améliorer le diagnostic, la compréhension et le traitement des maladies neurologiques héréditaires.

L'éthique médicale, qui concerne à la fois la déontologie, les règles morales qui protègent le patient et, enfin la science, sera traitée par le Pr Baertschi dans le domaine de la neurologie. D'éminents conférenciers traiteront des autres sujets à savoir,

l'utilisation des neuromédicaments en Tunisie, la maladie de Parkinson, le traitement des démences, l'hyperactivité, et enfin les troubles cognitifs. Merci à tous les conférenciers qui ont accepté de nous enrichir de leurs expériences dans ce domaine.

Madame la Secrétaire d'Etat, Mesdames et Messieurs,

Autres grands sujet de préoccupation des confrères :

La substitution des médicaments en général et la substitution des biosimilaires en particulier, d'où le choix du 2e thème de nos journées qui concerne la substitution et les biosimilaires :

Depuis quelques années, le Pharmacien participe à une politique de génériques, basée sur une substitution qui intéresse aussi bien le pharmacien, le médecin et le patient.

Le pharmacien à l'hôpital pratiquait de fait cette substitution à cause de la procédure d'appel d'offre suivie pour l'approvisionnement des hôpitaux.

Depuis Mai 2008 un texte juridique a octroyé au pharmacien le droit de substitution en officine sous certaines conditions.

Le pharmacien peut donc aujourd'hui de droit, délivrer par substitution à la spécialité prescrite, une spécialité du même groupe générique (à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité).

Pourquoi la substitution et les biosimilaires?

Si les règles juridiques de substitution des médicaments similaires à base de composés chimiques sont aujourd'hui bien établies et ne posent plus de grands problèmes scientifiques dans notre pays et à l'étranger, les règles de substitution des médicaments similaires d'origine biologique (biosimilaires) sont actuellement en débat scientifique.

C'est pour cela que nous avons invité des pharmacologues et d'éminents experts Tunisiens et Etrangers pour enrichir davantage ce débat scientifique sur la question du substitution des biosimilaires qui a un enjeux économique de plus en plus important.

Messieurs les Professeurs Amor Toumi, Pr Ho Kowid de l'Afssaps et Pr Nadia Fenina aborderont ces aspects au sein de la table ronde prévue à cet effet.

Madame la Secrétaire d'Etat, Mesdames et Messieurs, avant de conclure, je voudrais dire que :

Cette année, nos journées vont voir la naissance du Prix SAIPH qui va récompenser un travail inédit de recherche pharmaceutique et qui sera remis en votre présence. Permettez moi d'abord de remercier vivement Monsieur Abdelfattah Fassatoui, Directeur de la société SAIPH et présent parmi nous, pour ses encouragements permanents à notre société et pour les efforts consentis afin de faire avancer la recherche scientifique en médecine (prix de cardiologie par exemple) et en pharmacie. Cette action révèle une conscience aiguë de la nécessité d'améliorer et de promouvoir la recherche scientifique qu'elle soit appliquée ou fondamentale. Nous souhaitons une longue vie à ce prix et nous espérons qu'il soit à l'avenir un excellent stimulant pour nos jeunes pharmaciens chercheurs.

Mesdames et Messieurs,

Permettez moi de renouveler mes remerciements à Madame la Secrétaire d'Etat, et à tous les conférenciers et à tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à l'organisation de cette manifestation et plus particulièrement à tous les laboratoires exposants, à tous les membres de la SSPT avec mes souhaits de plein succès à ces journées.



La table d'honneur des XIV^{èmes} J.P.T.

L'UTILISATION DE NEUROMÉDICAMENTS DANS DES BUTS NON THÉRAPEUTIQUES: ÉTAT DES LIEUX ET PROBLÈMES ÉTHIQUES

Bernard Baertschi

L'existence de médicaments agissant efficacement et précisément sur les fonctions cérébrales est assez nouvelle. Ces substances psycho-actives sont de plus en plus utilisées pour soigner certaines maladies et certains troubles, mais aussi à des fins non thérapeutiques, à savoir dans le but d'amélioration des performances cognitives et affectives (humeur). Que penser de cet usage ? Est-il légitime, judicieux ? Doit-il être découragé, voire interdit ? C'est de ces questions que je vais m'occuper.

Quand on demande si une action est légitime, autorisée ou interdite, on pose une question éthique ou morale. C'est-à-dire qu'on demande ce qu'on *doit* faire. Les questions éthiques touchant ce qui se rapporte au cerveau font depuis peu l'objet d'une sous-discipline de la bioéthique, baptisée *neuroéthique*. Leon Kass l'a définie comme "*_la discipline qui embrasse les implications éthiques des avancées en neurosciences et en neuropsychiatrie_*" (4)¹. Il s'agit donc d'une discipline nouvelle, qui s'occupe en particulier des conséquences des progrès de la connaissance du cerveau sur nos conceptions sociales, éthiques et philosophiques (5-10), et donc notamment de l'usage amélioratif des médicaments du cerveau, à quoi je vais me borner.

Les méthodes d'interventions sur le cerveau à usage thérapeutique ne se limitent pas aux médicaments comme le lithium (15): pensons par exemple à la neurochirurgie (12), aux greffes de cellules nerveuses (13) ou à la stimulation cérébrale profonde (14). Certaines de ces méthodes peuvent aussi être utilisées hors prescription. Si on se limite aux neuromédicaments, on observe que cet usage s'est récemment développé de manière significative (16-17): près de 10% des étudiants aux États-Unis dopent leur cerveau pour améliorer leurs performances aux examens; en Europe,

c'est moins marqué (entre 2 et 3% là où des études ont été faites). On connaît aussi l'enquête menée par la revue *Nature* qui a révélé que 20% des scientifiques qui avaient répondu prenaient des substances psycho-actives (18).

Les molécules utilisées sont principalement la fluoxétine, le méthylphéninate, le modafinil et le propranolol (19-24). Ce qui est recherché par leur consommation est une amélioration des capacités cognitives surtout, mais aussi de l'humeur, et pour cela, des recherches sur d'autres molécules sont en cours (25). Celles qui sont actuellement disponibles sont-elles efficaces ? Bien moins en tout cas que certains ne l'espèrent: sur les personnes en bonne santé, on remarque des effets modestes sur la mémoire et l'attention, ainsi que sur l'éveil; mais on observe aussi des détériorations: par exemple, l'amélioration des performances dans le domaine de la capacité à planifier s'observe pour les nouvelles tâches, mais s'accompagne d'une diminution de cette même capacité pour les tâches anciennes (26, 27). Comment maintenant le public réagit-il à ces substances et à leur promesses ? Si l'on consulte les journaux et les revues, on observe sur ce point trois attitudes (28): les études en santé publique s'inquiètent et considèrent la prise de substances psycho-actives hors prescription comme un *abus*; les revues de bioéthique parlent plutôt d'une *amélioration* des capacités, alors que les médias voient le phénomène comme un choix de style de vie. Ces jugements sont des jugements de valeur: l'abus est quelque chose de négatif, alors que l'amélioration est positive, tout comme le choix (il respecte la liberté, même si celle-ci peut être utilisée pour des buts contestables).

¹ Les numéros entre parenthèses renvoient aux numéros des diapositives de la présentation.

Porter des jugements de valeur, c'est quitter le domaine des faits pour passer à celui de l'éthique. Que penser, sur ce plan, de la prise de neuromédicaments pour augmenter ses performances ? Est-ce un abus, une recherche de perfection, un exercice de la liberté ou autre chose encore ? Si l'on se limite à la signification des mots, on relèvera qu'"_améliorer_" est un terme qui comprend en lui-même une connotation positive: améliorer, c'est rendre *meilleur* (31). Comme on l'a vu, on peut rendre meilleures nos capacités motrices, nos capacités cognitives ou nos capacités affectives (l'humeur) (32). En ce qui concerne les premières, la question du dopage est bien connue, mais je ne m'y attarderai pas, si ce n'est pour mentionner que les débats sur ce phénomène signalent déjà que toute amélioration n'est pas forcément (moralement) bonne, nonobstant la signification du mot "_améliorer_" (33). L'amélioration de l'humeur et des capacités cognitives est-elle aussi équivoque ? William Safire note: "_Supposez que nous puissions développer un médicament qui nous rende moins timide, plus honnête ou intellectuellement plus séduisant, avec un bon sens de l'humour. Qu'est-ce qui nous empêcherait d'utiliser un tel "Botox pour le cerveau" ?_" (34) En effet. Une étude a montré que 48% des parents étasuniens étaient prêts à donner à leur enfant un médicament qui leur permettrait de devenir d'excellents pianistes, à condition qu'il ne fût pas dangereux (35). Faut-il l'interdire ? Mais comment et au nom de quoi, vu que la liberté d'éduquer ses enfants comme on le désire, et dans la mesure où aucun tort ne leur est causé, est une valeur fondamentale des sociétés libérales ? (36) Certains auteurs vont même bien plus loin: les transhumanistes estiment qu'il faudrait changer la nature humaine afin de nous permettre de transcender les limitations qui constituent actuellement des obstacles à notre épanouissement (37-39).

D'où deux questions:

1° Nous améliorer, sans doute, mais jusqu'où ?

2° Nous améliorer, sans doute, mais par quels moyens ? Plus précisément pour mon propos: les neuromédicaments sont-ils des moyens éthiquement corrects de nous améliorer ?

C'est bien sûr cette seconde question qui va essentiellement m'occuper. Je ne suis d'ailleurs pas le premier à en traiter et, résumant les débats, Anjan Chatterjee souligne quatre soucis éthiques concernant les neuromédicaments pris hors-prescription (41):

1° Un souci concernant la *sécurité*: ces médicaments sont-ils sûrs, et s'il existe certains risques, ceux-ci valent-

ils la peine d'être courus eu égard aux bénéfices qu'ils apportent ?

2° Un souci concernant le *caractère*: jusqu'à présent, s'améliorer exigeait un effort; si la prise d'un médicament suffit, cela ne va-t-il pas à la longue nous priver de toute volonté d'effort, de toute énergie ?

3° Un souci concernant la *justice*: si ces médicaments sont efficaces, ceux qui les prendront ne bénéficieront-ils pas d'un avantage compétitif immérité ? Et s'ils coûtent cher, ne vont-ils pas bénéficier en priorité aux habitants des pays riches, élargissant par là le fossé Nord-Sud ?

4° Un souci concernant la *coercition*: chacun ne va-t-il pas se trouver dans l'obligation de prendre ces médicaments, soit parce qu'il occupe une profession qui pourrait le requérir (par exemple s'il est pilote d'avion, pour rester éveillé et alerte), soit parce que ce sera le seul moyen de rester dans la course ? (49)

Voici une petite histoire imaginée par le même auteur, qui illustre les soucis liés au caractère et à la justice (42):

"_Henri, directeur ambitieux, travaille près de cent heures par semaine. La qualité de sa vie de famille est très pauvre et sa femme divorce. Cela le traumatise, si bien que le médecin lui prescrit un antidépresseur, qui produit son effet. Pendant ce temps, la fille de ce patient, Julie, a des difficultés scolaires. Le psychologue de l'école estime que la jeune fille souffre de THADA. À la demande du père, le médecin lui prescrit des stimulants. Xavier, son fils, qui fréquente un Lycée, est un coureur de demi-fond talentueux, mais toutefois pas assez pour être compétitif au niveau national. Son père, ayant lu dans une revue médicale que le Viagra augmentait la capacité pulmonaire de transporter l'oxygène (parmi d'autres effets), demande à son médecin d'en prescrire pour son fils, dans l'espoir de le voir acquérir un niveau national, et comme Xavier est d'accord, le médecin s'exécute.

Par ailleurs, Henri lutte pour obtenir un contrat en Arabie Saoudite. Il aimerait apprendre l'arabe pour avoir un avantage sur ses concurrents. Il demande donc à son médecin, qui est d'accord, de lui prescrire une dose d'amphétamines qu'il prendra juste avant ses leçons afin de l'aider à apprendre de manière plus efficace (des données récentes sur la récupération du langage à la suite d'attaques suggèrent que l'administration d'amphétamines tend à augmenter le succès de l'apprentissage). Il prend ses amphétamines et ses leçons. Quand il est prêt pour son voyage d'affaires, son docteur lui donne un nécessaire de voyage breveté,

qui contient un somnifère à prendre au départ et un stimulant, pour l'arrivée. En Arabie Saoudite, il stupéfie tout le monde par sa connaissance de l'arabe et remporte le contrat._"

On éprouve assez spontanément un malaise à l'écoute de cette histoire et, si l'on creuse, on reprochera sans doute deux choses aux membres de cette famille (43):

_ Cette famille triche: elle cherche à obtenir des avantages compétitifs indus et injustes (justice).

_ Cette famille triche avec la vie: elle n'affronte pas les problèmes qu'elle rencontre comme elle devrait normalement le faire (*caractère*).

Mais pourquoi ce malaise et ces reproches ? En voici quelques raisons possibles (44):

1° Toute amélioration doit se *mériter* par un effort particulier, qu'il soit physique ou mental.

2° Il n'est pas bon de vouloir s'améliorer par des *moyens artificiels*; seuls les moyens naturels comme l'effort ou l'entraînement sont admissibles.

3° Le recours à des moyens artificiels n'est justifié que pour *soigner*, non pour améliorer.

Cependant, quand on y réfléchit, on se rend rapidement compte que ces raisons ne sont pas très solides. En ce qui concerne le mérite, Arthur Caplan relève justement qu'il existe nombre de choses dont nous bénéficions sans les avoir méritées, et que cela ne pose pas de problème, bien qu'elles contribuent à notre bonheur (45). Quant au caractère artificiel des moyens, il n'est tout simplement pas pertinent, ce qui est artificiel pouvant être bon ou mauvais exactement comme ce qui est naturel. Ne faut-il d'ailleurs pas concéder que, lorsqu'il s'agit de s'améliorer, c'est essentiellement le résultat qui compte: il s'agit tout simplement de devenir *bon* ou *meilleur* (46). C'est semble-t-il la leçon à tirer de cette autre histoire, imaginée par Thomas Murray (47):

"_Imaginez un médicament que les neurochirurgiens pourraient prendre pour réduire le tremblement naturel de leurs mains et augmenter leur capacité à se concentrer. Ce médicament hypothétique n'aurait pas ou seulement peu d'effets secondaires. De nombreuses études auraient montré que les neurochirurgiens qui prennent ce médicament avant une opération ont de meilleurs résultats: moins d'erreurs de chirurgie, un taux de morbidité et de mortalité moindre chez leurs patients. Serait-il immoral pour un neurochirurgien de prendre ce médicament parce qu'il constitue une "amélioration" ? Supposons que quelqu'un que nous aimons ait besoin d'une opération du cerveau et que

deux neurochirurgiens soient disponibles. Si l'un disait: "Bien sûr, je prends ce médicament, parce qu'il aide mes patients", et que l'autre réplique: "Non seulement je ne prends pas ce médicament, mais j'utilise aussi des instruments du XIXe siècle, parce qu'ils me permettent de mieux déployer ma virtuosité technique", quel chirurgien choisirions-nous tous ?_"

Même si on laisse tomber les instruments du XIXe siècle, la réponse devrait rester la même. Que conclure alors de ces deux histoires divergentes ? Que, peut-être, il ne faut pas voir les choses d'un seul bloc, et que la réponse à donner aux diverses tentatives d'amélioration doit varier suivant les activités considérées. En effet, il existe des activités pour lesquelles seul le résultat compte – pensons au domaine de la recherche scientifique ou à la mise au point de nouveaux médicaments: les découvertes dans ce domaine ne seront pas dévalorisées si elles ont été aidées par des neuromédicaments. Mais il y a d'autres activités où les moyens comptent, tel le sport ou les études (48). Sans doute serait-il bon d'examiner chaque cas, plutôt que de risquer des jugements globaux.

Cela ne répond toutefois pas à la troisième cause de malaise, à savoir que le recours à des moyens artificiels n'est justifié que pour *soigner*, non pour améliorer. Autrement dit, quoi qu'il en soit du jugement moral que chacun peut porter sur la neuroamélioration, il n'en reste pas moins que prescrire des substances psycho-actives à des fins d'amélioration ne fait pas partie des tâches et des buts de la médecine (et donc de la pharmacie). Mais est-ce vraiment le cas ? On s'en convaincra aisément si on adopte le critère de la santé qu'a proposé Norman Daniels: "_Les soins de santé ont, comme but, un fonctionnement normal: ils se concentrent sur une classe spécifique de désavantages évidents et essayent de les éliminer._" (51) Ainsi, soigner, c'est rétablir un fonctionnement humain normal; améliorer, c'est aller au-delà du normal, et cela n'est pas du ressort de la médecine.

Malheureusement, dès qu'on entre dans les détails et qu'on ne se contente pas d'envisager des maladies aussi simples à caractériser que la grippe, le critère du fonctionnement normal devient flou et la distinction entre soigner et améliorer n'est pas toujours claire: vacciner, est-ce soigner ou améliorer la nature ? et la chirurgie correctrice ? les traitements contre les effets de la ménopause ? y compris pour restaurer la fécondité ? La nature elle-même entretient le flou: certaines formes d'anémie d'origine génétique, mortelles à moyen terme pour ceux qui l'expriment, protègent les

porteurs sains contre la malaria (52, 53). Il apparaît alors qu'il existe une certaine continuité entre un fonctionnement anormal, un fonctionnement normal et un fonctionnement amélioré, tellement qu'il n'existe pas toujours de limite claire entre les trois (54).

L'usage des neuromédicaments hors prescription est à la source de soucis éthiques. Comme on s'en rend compte, ceux-ci sont difficiles à formuler et à évaluer précisément, particulièrement en ce qui concerne l'érosion du caractère et l'importance du choix des moyens. De manière plus générale, les trois questions que j'ai posées subsistent: nous ne savons pas très bien quoi répondre lorsqu'on nous demande (55):

- 1° Nous améliorer, sans doute, mais jusqu'où ?
- 2° Nous améliorer, sans doute, mais par quels moyens ?
- 3° Qu'est-ce qu'un fonctionnement humain normal ?

Sommes-nous alors totalement désarmés ? Je pense que ce n'est pas le cas, mais qu'il nous faut regarder un peu ailleurs et faire appel au concept de "*_vie humaine signifiante ou réussie_*", à l'instar de la Commission du Président étasunien pour la bioéthique: "*_Faut-il donner des bêta-bloquants (propanolol) aux soldats pour qu'il ressentent moins la crainte ou la répulsion de tuer ? Par là, ne seront-ils pas de meilleurs soldats ? Moins dramatiquement, pourquoi l'État ne déciderait-il pas de mettre à la disposition de tout citoyen des médicaments du cerveau qui atténuent les expériences douloureuses, contribuant par là au plus grand bonheur du plus grand nombre tout en sauvegardant l'égalité des chances, puisque tous y auraient accès ? Il paraît impossible de répondre à ces questions sans recourir à la notion de vie humaine signifiante ou réussie_*" (57).

Il apparaît alors que nous ne nous trouvons plus en face d'une opposition simple entre redevenir soi-même (soigner) et être mieux que soi-même (s'améliorer au sens de s'augmenter), mais qu'un troisième terme vient s'intercaler entre les deux: être idéalement soi-même, ou devenir la personne qu'on veut être (s'améliorer au sens de s'optimiser) (58, 59). Or, devenir la personne qu'on veut être, s'optimiser, demande qu'on formule pour soi un idéal de la vie bonne auquel on tend, et qui nous permet de mener une vie humaine signifiante ou réussie. Ces idéaux sont multiples; pensons à l'idéal de maîtrise de soi et de sa vie, à celui de l'authenticité, de l'amélioration continue, de la perfection personnelle, de la réussite sociale, du dévouement aux autres, ou de la passion romantique (60). Chacun a le pouvoir de donner sens à notre vie et de permettre ainsi l'épa-

nouissement de la personne – il permet à chacun de devenir une personne optimale, au sens où il entend ce terme. On le voit bien, la notion d'optimalité dépend effectivement de celle de conception de la vie bonne, si bien que la signification des deux est liée. Or, étant donné que la notion d'augmentation (amélioration) dépend à son tour de celle d'optimalité (l'augmentation ne commence que là où l'optimalité est dépassée), ce qui compte comme augmentation dans certaines conceptions de la vie bonne ne comptera pas comme tel dans une autre.

À la lumière de ces idéaux, on comprend aisément que l'utilisation de certains neuromédicaments sera acceptée, celle d'autres étant refusée, parce que la première sera rangée du côté des thérapies ou de l'optimisation, la seconde du côté des améliorations, d'où la connotation paradoxalement négative que prend alors ce terme: vouloir s'améliorer en ce sens, c'est entretenir une conception erronée de ce qu'est une vie bonne, ou prendre le risque de mettre en danger la conception à laquelle on se réfère. Par exemple, au nom de l'idéal de l'authenticité, on s'opposera aux moyens façonnant un moi qui ne serait pas le moi que je suis authentiquement, faisant émerger des capacités qui ne seraient pas authentiquement les miennes, mais non à l'usage de substances permettant l'émergence du véritable moi que je suis.

J'ai dit que les idéaux de la vie bonne étaient multiples; c'est vrai, mais dans nos sociétés modernes, certains sont dominants, et notamment celui de la compétition, d'être le meilleur. Dans ce cadre, l'usage des neuromédicaments devrait se placer du côté de l'optimisation, et on peut penser qu'il se développera, voire se généralisera, avec l'effet coercitif que cela induira, comme le relève encore Chatterjee: "*_L'utilité d'être plus fort et plus intelligent, d'avoir moins besoin de sommeil, d'apprendre plus rapidement et de ne pas être gêné par des trauma psychiques est très claire_*", dans l'environnement économique ultracompetitif que nous connaissons: "*_Les travailleurs plus âgés risquent d'être remplacés par de plus jeunes, vu qu'ils sont moins capables d'apprendre et de s'adapter à un environnement technologique qui change rapidement_*" (61, 62)

Si on le déplore, il faut bien se rendre compte que le coupable n'est pas le neuromédicament comme tel, ni sa capacité d'augmentation, mais notre conception de ce qu'est une vie humaine réussie. C'est celle-ci qu'il nous faudrait changer, car tant qu'elle restera dominante, la lutte sera aussi vaine qu'elle l'est en sport contre le dopage.

MALADIE DE PARKINSON : ACTUALITÉS EN PHARMACOTHÉRAPIE ET EN RECHERCHE FONDAMENTALE

Mehdi DRIDI

Assistant H-U en Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Monastir

Hôpital Militaire Principal d'Instructions de Tunis

MALADIE DE PARKINSON HISTORIQUE (I)

- Kampavata (Tremblements-Akinésie) : littérature indienne (4500 à 1000 avant J.C)
- Galien (138-201) : palmos (palpitation des membres)
- Sylvius de la Boë (1680), Gaubius (1785)
- James Parkinson (1817): première description
- Charles Marie Charcot (1861): rigidité
- Henri Dale Prix Nobel de Médecine 1936
 - 1910 à Oxford: physiologie de la DA
 - 1952: donne à la 3-4 dihydroxyphenylethylamine, synthétisée dans les laboratoires Wellcome à Londres, le nom de Dopamine



MALADIE DE PARKINSON HISTORIQUE (II)

- Julius Axelrod (1957) : Prix Nobel de Médecine 1970 Libération, stockage et métabolisme des catécholamines
- Arvid Carlsson (1960) : Prix Nobel de Médecine 2000
 - DA = neurotransmetteur
 - Expression importante de la DA dans le striatum
 - Réserpine et L-DOPA

- Oleh Hornykiewicz (1960) :
 - Perte de la DA dans les cerveaux de patients parkinsoniens en post mortem
 - Intérêt de l'utilisation de la L-Dopa chez l'humain
- 1980 : années des récepteurs
 - Identification des récepteurs D1 et D2
 - Distribution dans le cerveau (biologie moléculaire et binding)

MALADIE DE PARKINSON ÉPIDÉMIOLOGIE

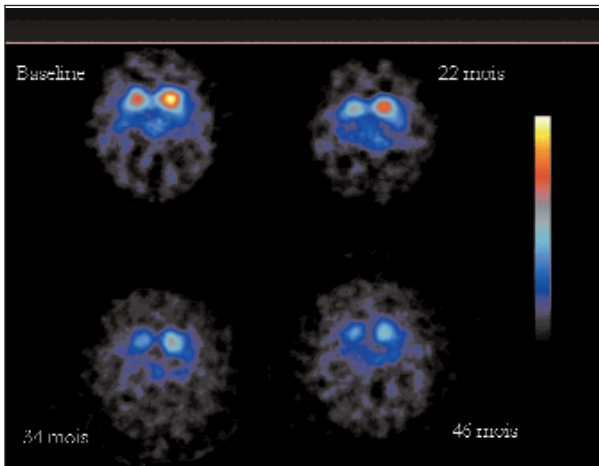
- Prévalence :
 - * 0,3% de la population générale
 - * 3% de la population dont l'âge est > à 65 ans
- Incidence annuelle : 10-20 cas / 10000
- Fréquence : Hommes > Femmes
- Vieillissement de la population
- 2040 : quatre fois l'incidence actuelle

MALADIE DE PARKINSON ÉTIOLOGIE

- Prédisposition génétique ?
- Facteurs environnementaux (insecticides, pesticides) ?
- Stress oxydatif, mauvais fonctionnement des mitochondries, excitotoxicité ?
- Carence neurotrophique ?
- Facteurs inflammatoires et immunologiques ?

MALADIE DE PARKINSON NEURO ET PHYSIO-PATHOLOGIE

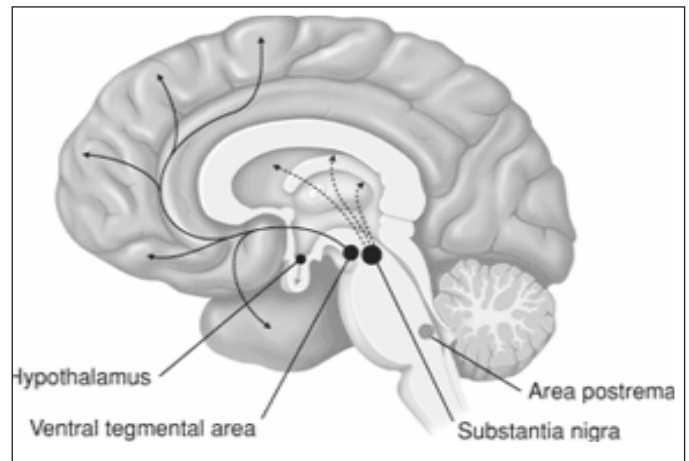
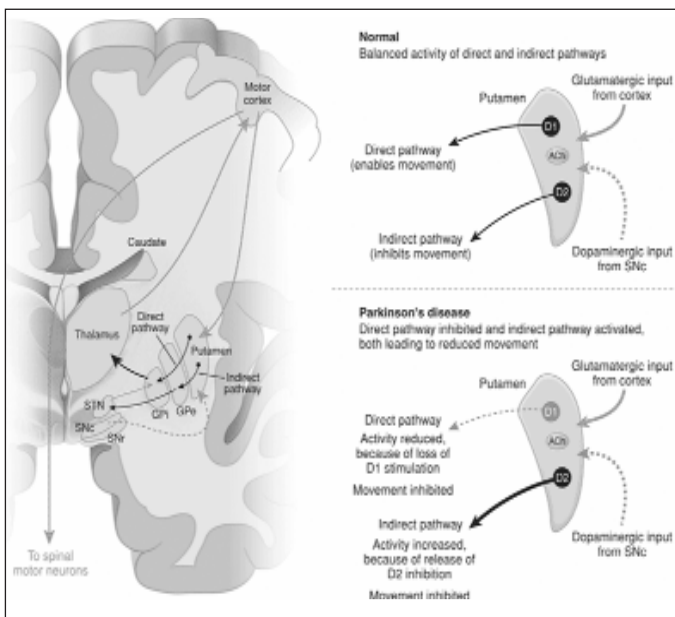
- Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc (voie nigrostriatale)
- Déplétion en Dopamine (80 à 95%)
- Diminution du tonus dopaminergique
- Augmentation du tonus cholinergique
- Autres neurones monoaminergiques : Noradrénergiques, Sérotoninergiques
- Corps de Lewy (α -synucléine)



A single-photon emission computerized tomographic (SPECT) scan of dopamine transporter density in a Parkinson's disease patient shortly after diagnosis and serially for 46 months. There is asymmetric loss particularly in the posterior putamen, which progresses bilaterally over time. Levels of SPECT activity are colour-coded from low (black) to high (yellow/white).

NEJM vol.359, 2008, pp. 2468-76 Peter A. LeWitt

Effect of Parkinson's disease on dopaminergic pathways that regulate movement



Central dopamine pathways

Dopaminergic neurons originate in a number of specific nuclei in the brain.

1. Neurons that originate in the hypothalamus and project to the pituitary gland (blue arrow) are tonically active and inhibit prolactin secretion.
2. Neurons that project from the substantia nigra to the striatum (dashed arrows) regulate movement.
3. Dopaminergic neurons that project from the ventral tegmental area to the limbic system and prefrontal cortex (solid black arrows) are thought to have roles in the regulation of mood and behavior.
4. The area postrema contains a high density of dopamine receptors, and stimulation of these receptors activates the vomiting centers of the brain.

MALADIE DE PARKINSON SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

• MANIFESTATIONS MOTRICES :

- * Tremblements au repos (3-5 Hz)
- * Rigidité musculaire (incluant le visage)
- * Bradykinésie et akinésie
- * Troubles de posture

• MANIFESTATIONS NON MOTRICES : Composante neuropsychiatrique

MALADIE DE PARKINSON APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

• Bon diagnostic : Neurologue

• ATTENTION!!! :

- Parkinsonisme iatrogénique : Neuroleptiques, Métoclopramide, α -méthyl dopa

- Parkinsonisme faisant partie d'un patron neurodégénératif plus complexe :

- Syndrome de dégénérescence multiple
- Dégénérescence striato-nigrale

• Mauvaise réponse à la L-dopa : Autre diagnostic

• Le médicament : principale arme : Rôle du Pharmacien

• ATTENTION !!! :

Composante psychiatrique : anxiété, dépression etc...

—> Traitement pharmacologique ou non

- ATTENTION !!!:

Pas de conseils (Ni traitement, ni prévention)

- Les antioxydants (Vit E) : onéreux, efficacité discutable
- Les antihistaminiques : efficacité discutable

- Ginkgo biloba : prévention de la démence associée à la maladie

MALADIE DE PARKINSON NEUROPROTECTION

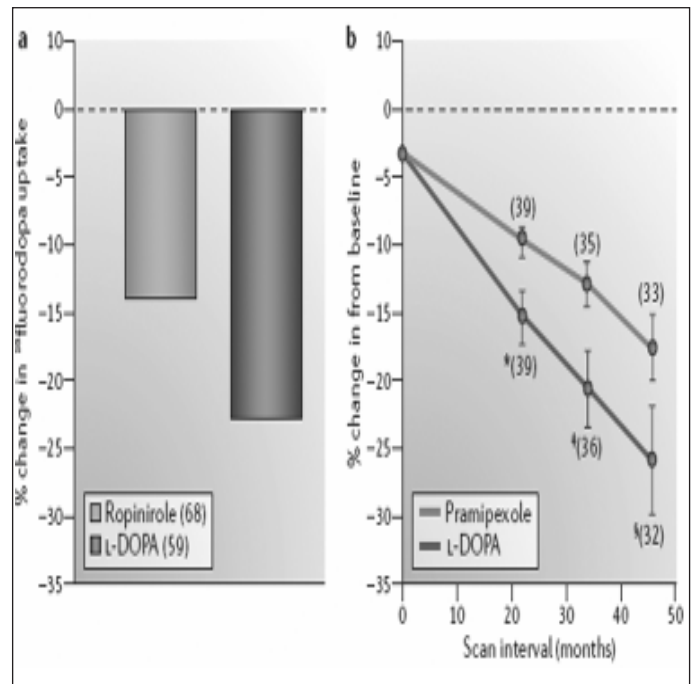
- Neuroprotection : chapitre le plus fascinant de la recherche
- Actuellement on est loin du but :
 - Méthodologie pour les étude cliniques, modèles ?
 - Début de la maladie ?
 - Niveau de dénervation ?
- Sélégiline : Inhibiteur MAO-B : Efficacité discutable
- L-desméthyl sélégiline
- Les agonistes dopaminergiques : Bromocriptine, Pergolide, Pramipexole, Ropinirole
- Les suppléments bioénergétiques : Coenzyme Q10, l'ibendone, la nicotinamide
- Les hormones stéroïdiennes

MALADIE DE PARKINSON TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les agonistes dopaminergiques

- Dérivés de l'ergot : Bromocriptine, Pergolide, Lisuride, Cabergoline
- Non dérivés de l'ergot : Ropinirole, pramipexole
- Pourquoi utiliser un agoniste dopaminergique?
 - Retarder l'instauration du traitement à la L-dopa (Retarder l'apparition des complications motrices)
 - Efficacité de la monothérapie
 - Propriétés neuroprotectrices des agonistes dopaminergiques
 - Éventuelle neurotoxicité de la L-dopa

Neuroprotection et Agonistes Dopaminergiques



Data from imaging studies in dopamine agonist neuroprotection trials showing a slowing of progression in Parkinson's patients in comparison to L-DOPA
Nature Reviews Drug Discovery vol. 5, 2006, pp. 845-854 Anthony H. V. Schapira et al.

MALADIE DE PARKINSON TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase

COMT : en périphérie transforme la L-dopa (90%) en 3-o-méthyl-dopa, l'inhibition de cette enzyme va augmenter les Cc de la L-dopa tant dans le plasma que dans le cerveau

- Tolcapone (Hoffmann-La Roche): 1er ICOMT approuvé aux USA

Effet indésirable majeur: hépatotoxicité mortelle —> retrait du marché

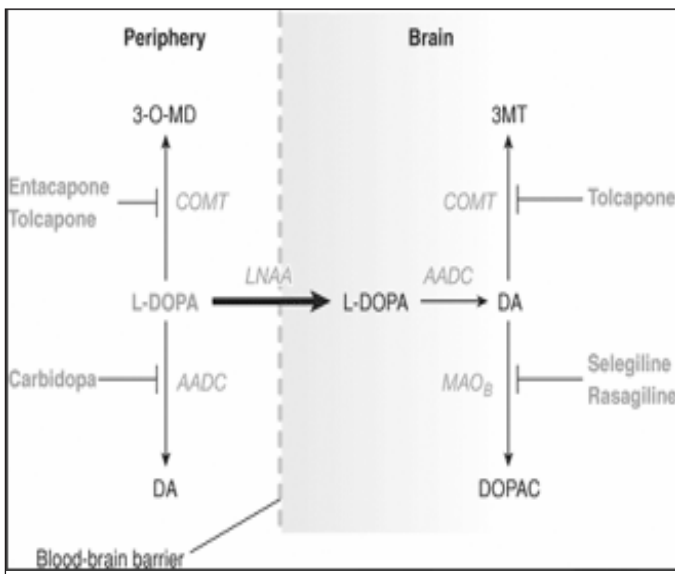
- **Entacapone** (Novartis): augmente le rapport on/off (60 minutes de gain)

Indiquée en cas de détérioration de la réponse à la L-dopa

Avenir : ICOMT pourra devenir complémentaire au traitement à la L-dopa comme les ILDP

Stalevo® = lévodopa + carbidopa + entacapone

Effects of carbidopa, COMT inhibitors, and MAOB inhibitors on the peripheral and central metabolism of levodopa



L- dopa

- Précurseur de la dopamine
- Traverse la BHE (système de transport actif des AA)
- Métabolisme au niveau central par la dopa décarboxylase
- Association avec les ILDP (benzérazide et carbidopa):

Éviter effets indésirables (nausées, vomissements, hypotension orthostatique) et augmenter la biodisponibilité

DOSES :

- 100/25 à 150/37,5 mg/j, augmenter graduellement jusqu'à 750 mg/j, maximum 1g
- Diviser la dose 2 à 3 fois/j, prise au même moment pour optimiser le rapport efficacité/effets indésirables

L-dopa : limites thérapeutiques

- Certains symptômes sont non corrigés: akinésies soudaines "freezing"
- Instabilité de la posture
- Problèmes du système nerveux autonome

- Démence

L-dopa et complications motrices

- Diminution de la durée d'action de chaque dose de L-dopa "wearing-off"
- Fluctuations soudaines de la réponse (mobilité / immobilité) "on-off"
- **Dyskinésies** : mouvements anormaux des membres et du tronc (30 à 80 % des patients après 3 à 5 ans)
- Pathophysiologie mal connue

Exemple de préparation

- En cas de détérioration de la réponse à la L-dopa:

On peut concocter une forme de L-dopa à action ultra rapide (10 min), mais courte (60 à 90 min)

Cette forme permet de contrôler avec précision les symptômes chez un patient à un stade avancé de la maladie sans modifier la dose quotidienne

PREPARATION :

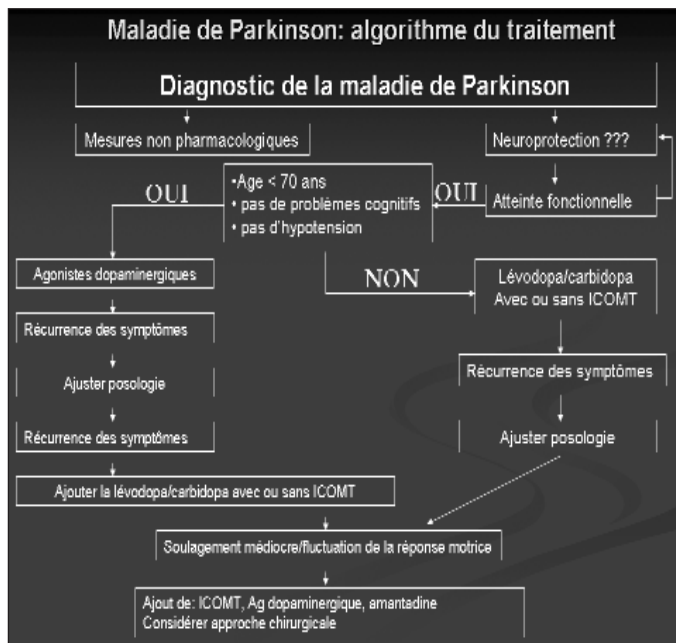
10 cp de Sinemet à 100/25 mg + 2g vit C dans 1 litre d'eau

Cc = 1mg/ml à conserver entre 2 et 8°C (à préparer quotidiennement)

ANTICHOLINERGIQUES

- Charcot: alcaloïdes atropiniques naturels tels que: hyosciamine, scopolamine
- Sont la base de traitement jusqu'à 1960
- Déséquilibre DA/ACH: hyperactivité cholinergique
- Indiqués surtout chez les jeunes patients dont le symptôme dominant est le tremblement
- Plusieurs effets indésirables: hallucinations, effets sur la mémorisation et la cognition, confusions (CI: personnes âgées avec troubles cognitifs)
- Effets indésirables antimuscariniques périphériques: constipation, sécheresse de la bouche, rétention urinaire (CI: glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate)

Maladie de Parkinson : algorithme du traitement



dopaminergiques restantes à stocker et libérer la DA de façon adéquate

* Hypothèses post synaptique:

- Implication des différentes neurotransmissions au niveau des NGC: dopaminergique, enképhalinergique, adénosinergique, glutamatergique et GABAergique

MATÉRIEL ET MÉTHODES

• Matériel animal :

16 Singes macaca fascicularis rendus parkinsoniens par le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) :

* 4 singes (contrôle)

* 4 singes MPTP (Parkinsoniens)

* 4 singes MPTP + L-DOPA à forte dose (Dyskinétiques)

* 4 singes MPTP + L-DOPA + CI-1041 (Atg NMDA NR1A/2B)

• Sujets humains :

(Banque de l'université de Saskatchewan, Canada)

* 11 sujets témoins

* 14 sujets ayant soufferts de la maladie de Parkinson :

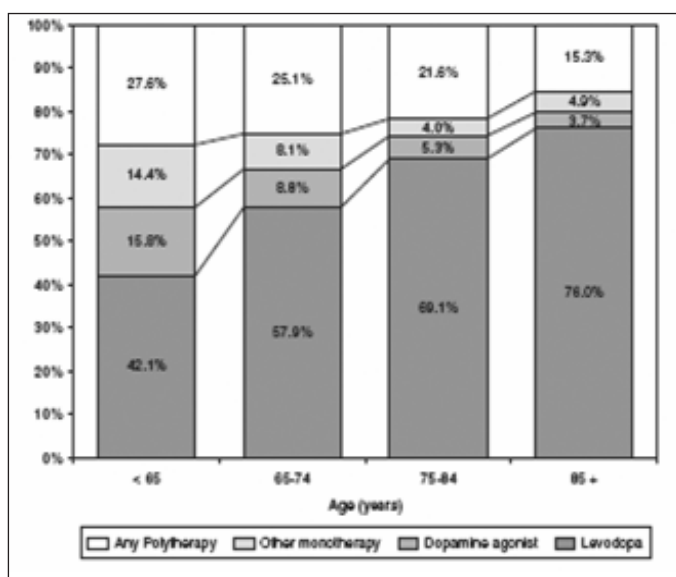


- 7 parkinsoniens dyskinétiques

- 5 parkinsoniens avec wearing-off

- 2 parkinsoniens avec on-off

Initial Parkinson's disease therapy by age



PROBLÉMATIQUE DE RECHERCHE L-DOPA ET COMPLICATIONS MOTRICES

- Objectif : Prévenir/ supprimer ces effets indésirables
- Plusieurs hypothèses: (mécanismes moléculaires)

* Hypothèses pré synaptique:

- Importance de la dénervation nigrostriée dans le développement des dyskinésies
- Stimulation chronique non physiologique
- Perte de la capacité des neurones

TECHNIQUES UTILISÉES

• Autoradiographie :

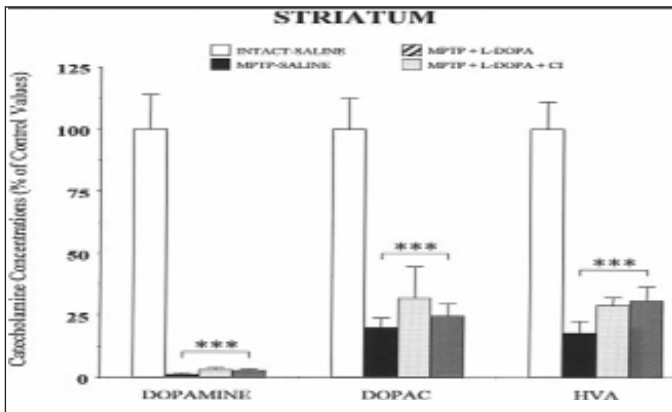
Radio ligands marqués H3, I125

• Hybridation in-situ :

Oligonucléotides marqués au S35

• HPLC :

Dosage des catécholamines : définir le degré de dénervation



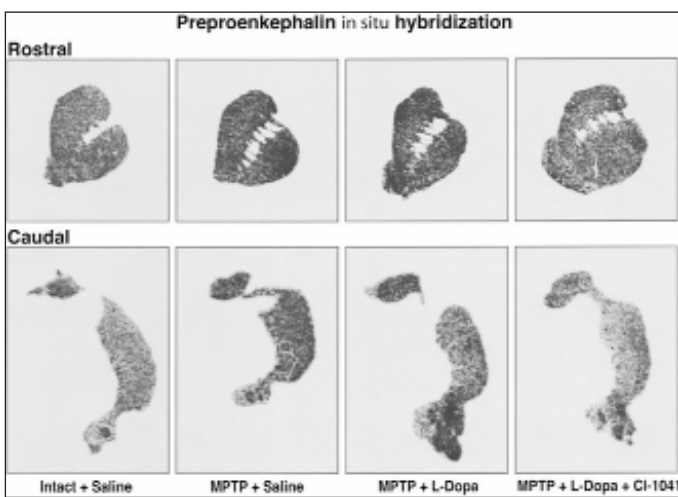
RÉSULTATS CHEZ LES SINGES MPTP

Pré requis : marqueur moléculaire des dyskinésies:

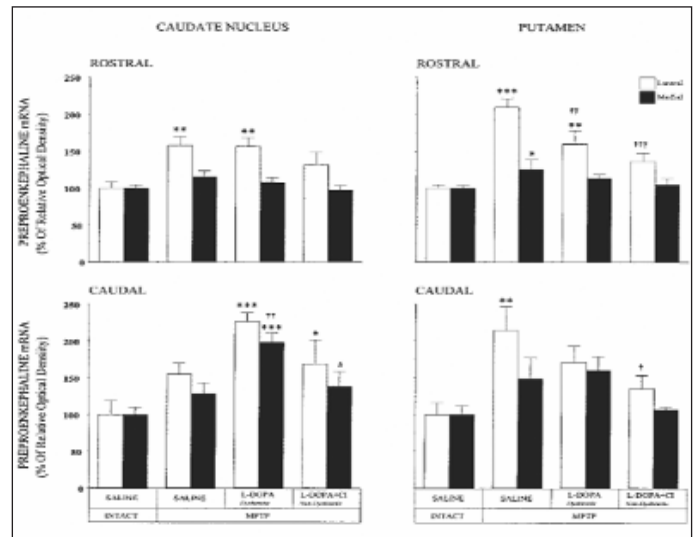
- Augmentation de l'expression de l'ARNm de la PPE aux NGC
- Surexpression des récepteurs A2A au niveau du striatum

Chez le singe :

- * On a testé le CI-1041 (antagoniste glutamatergique NR1A/2B) :
 - Retour à la normale de l'ARNm de la PPE et absence des dyskinésies sur le plan comportemental
 - Retour à la normale de la densité des récepteurs A2A
- > Les antagonistes glutamatergiques sélectifs ont un profil antidyskinésiogénique

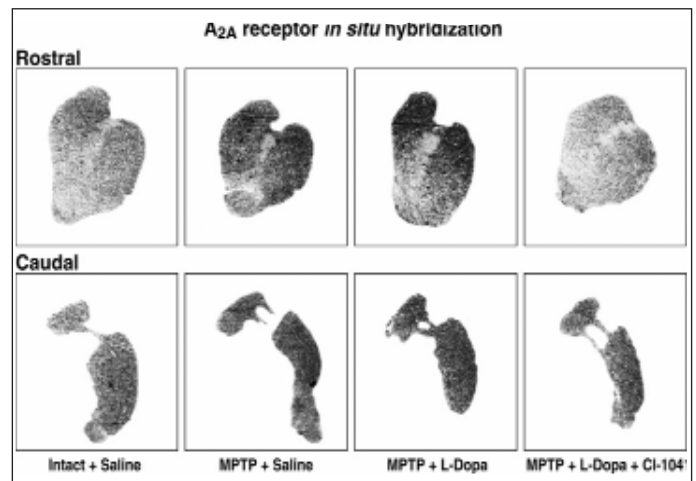


Examples of in situ hybridization showing the effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels. Brain slices shown are from a rostral and a caudal part of the caudate and putamen. Movement Disorders Vol. 21, No. 1, 2006, pp. 9-17 M. DRIDI et al.



Effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels Movement Disorders Vol. 21, No. 1, 2006, pp. 9-17 M. DRIDI et al.

Théorie Adénosinergique



Representative autoradiograms of coronal brain sections showing A2AR mRNA labeling in the caudate-putamen of an intact monkey, a saline-treated MPTP monkey, a monkey chronically treated with L-DOPA that developed dyskinesias, and a monkey chronically treated with L-DOPA and CI-1041 that did not develop dyskinesias Synapse vol.60 , 2006, pp. 239-250 M.DRIDI et al.

RÉSULTATS CHEZ L'HUMAIN

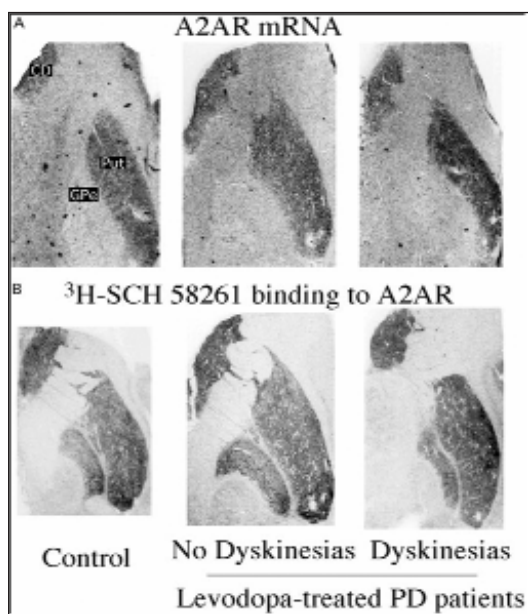
- Chez l'humain :

* Augmentation de l'ARNm du récepteur A2A et de la densité de ces récepteurs au niveau du striatum chez les patients dyskinétiques

Brain vol.127, 2004, pp. 1075 -1084

M. DRIDI et al.

* Augmentation de l'ARNm de la PPE au niveau du striatum chez les patients dyskinétiques



CONCLUSION

- Déséquilibre du système dopaminergique
- Traduction aux autres systèmes de neurotransmission qui interagissent entre eux
- Ce déséquilibre se traduit par des dyskinésies qui se manifestent sur le plan moléculaire par plusieurs marqueurs (augmentation PPE, changement de la densité des plusieurs sous types de récepteurs)
- Action au niveau de l'un de ces systèmes A2A, NR1A/2B (antagonistes sélectifs: viser le sous type de récepteur impliqué dans les régions des NGC concernées):

—> stopper le déséquilibre

MALADIE DE PARKINSON PERSPECTIVES D'AVENIR EN THÉRAPEUTIQUE

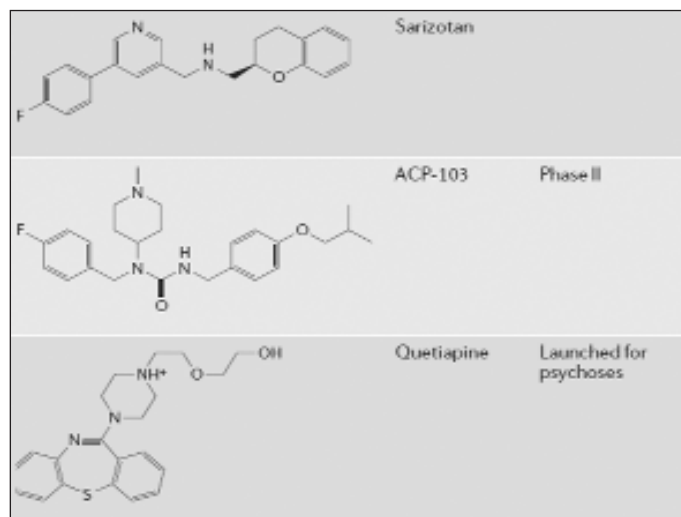
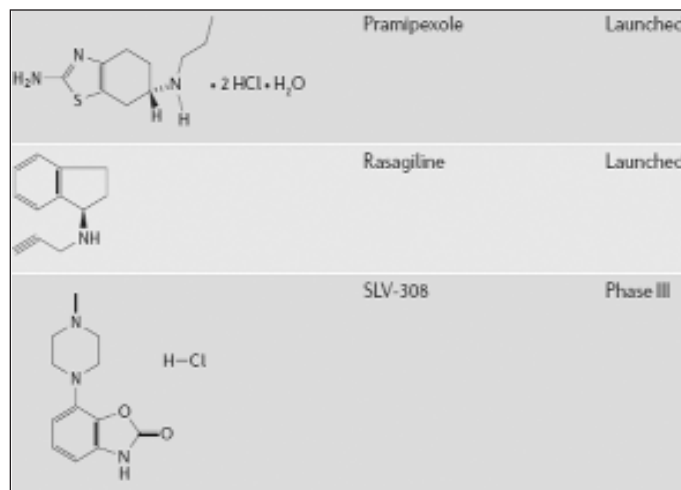
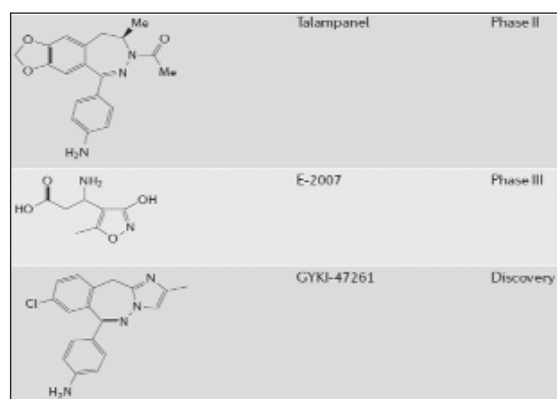
- Facteurs neurotrophiques: GDNF, NT 4/5

(Problème: passage de la BHE vu le PM: encapsulation, transfert génique avec des vecteurs viraux)

- Transplantation des cellules dopaminergiques fœtales
- Thérapie génique: injection de 3 gènes indispensables pour la synthèse de la DA dans le cerveau grâce à un facteur viral (singes, humain)

(octobre 2009, Hôpital Henri Mondor): *Science Translational Medicine*

- Neurochirurgie: pallidotomie (GPI), subthalamotomie (STN)
- Stimulation à haute fréquence intracérébrale (DBS)
- Ag ou Atg ultras sélectifs (Glu, A2A, Enk, 5HT, ACH)



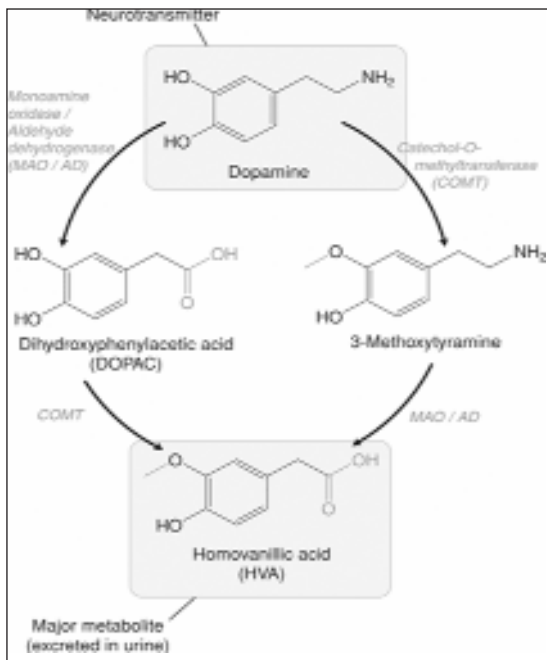
NOUVELLES MOLÉCULES POUR LE TRAITEMENT DES DYSKINÉSIES

- WO-0101409: antagoniste des récepteurs A2A (Vernalis Ltd. Actuellement Ipsen)
- EP-0900568: antagoniste des récepteurs AMPA (Pfizer Inc.)
- WO-0130346: antagoniste opioïde (Université de Manchester, UK)
- WO-9313766: antagoniste des récepteurs 5HT1A (Merrel Dow)

"Absence of evidence is not evidence of absence"

Carl Sagan

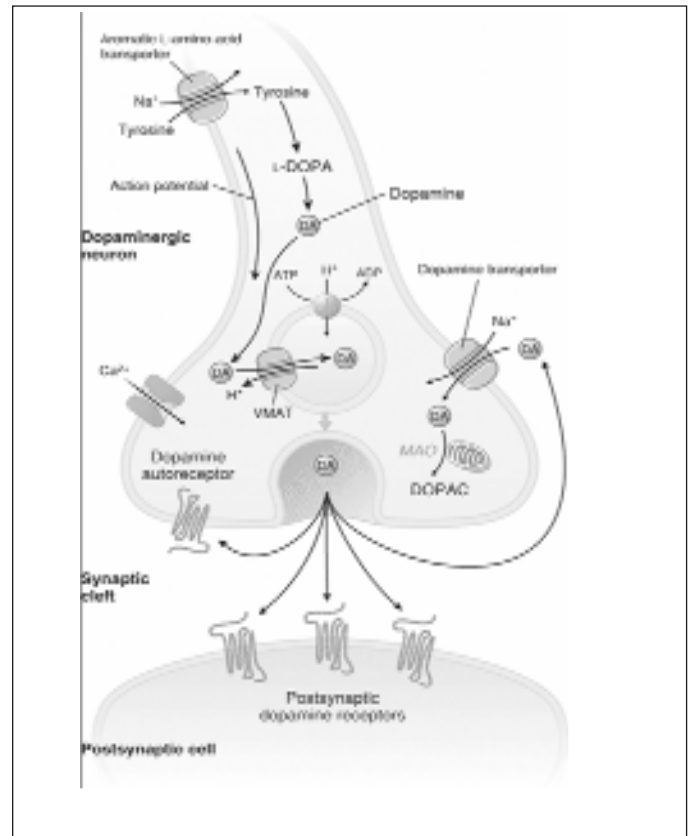
Catecholamine metabolism



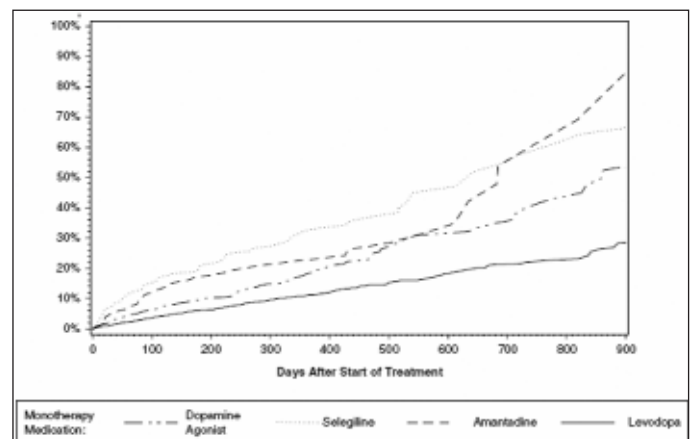
Dopamine receptor families

D1 Receptor Family		D2 Receptor Family			
↑ cAMP (via G_s) ↑ PIP₂ hydrolysis - Ca²⁺ mobilization (via IP₃) - PKC activation (via DAG)		↓ cAMP (via G_i) ↓ K⁺ currents - Voltage-gated Ca²⁺ currents			
D1	D5	D2	D3	D4	
Striatum Nucleus accumbens	Hippocampus Hypothalamus	Striatum Substantia nigra Pituitary gland	Olfactory tubercle Nucleus accumbens Hypothalamus	Frontal cortex Medulla Midbrain	

Dopaminergic neurotransmission



Cumulative proportion of patients receiving adjunct to initial monotherapy for Parkinson's disease



Effets indésirables des agonistes dopaminergiques

- Moins de complications motrices que la L-dopa
- Nausées, étourdissements, hallucinations, confusion, hypotension orthostatique, **somnolence**

Il faut :

- * Administrer des doses très faibles
- * Retirer l'agoniste en doses décroissantes pour éviter le risque de syndrome malin (antipsychotiques)

- **Dérivés de l'ergot** : Bromocriptine, Pergolide : oedèmes des membres inférieurs, érythromélgie, fibrose pulmonaire

- **Non dérivés de l'ergot** : Ropinirole, Pramipexole : profil d'innocuité meilleur quand aux effets indésirables rares, mais provoquent des **attaques de sommeil irrésistibles**: accidents de la voie publique (USA): conseil aux patients

Interactions médicamenteuses des agonistes dopaminergiques

- **Hypotenseurs, antagonistes dopaminergiques**
- **Ciprofloxacine** : réduit la clairance du ropinirole, les oestrogènes l'augmentent
- **Cimétidine** : augmente la biodisponibilité du pramipexole en ralentissant son élimination par voie rénale

Effets indésirables et interactions médicamenteuses des ICOMT

Tolcapone: hépatotoxicité

Entacapone : dyskinésies, nausées, hallucinations, confusion, insomnie (majoration de l'action dopaminomimétique de la L-dopa), diarrhée, décoloration des urines.

- * Effet chélateur qui réduit l'absorption du fer —> il faut espacer les prises de fer et d'entacapone de deux heures.

- * Interaction avec le métabolisme des catécholamines (isoprenaline, épinephrine, dopamine, dobutamine, α -méthyl dopa): attention aux associations

Interactions médicamenteuses de la L-dopa

- Antipsychotiques: neuroleptiques
- IMAO+L-dopa: crise hypertensive

- Aliments riches en protéines:

Compétition avec la L-dopa au niveau du tractus gastro-intestinal et au niveau du SNC :

—> Limitation de son absorption

—> Diète stable pour uniformiser la réponse

MALADIE DE PARKINSON APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

- Maladie progressive, aucun moyen pour renverser son évolution

- Diagnostic grave : très difficile à accepter
- Organismes, associations à but non lucratif

- Prise en charge = Approche multidisciplinaire :

- * Enseignement du patient et de ses proches
- * Support social adéquat
- * Exercices physiques
- * Bonnes habitudes alimentaires

- Arsenal thérapeutique : alléger le fardeau des symptômes le plus longtemps possible tout en minimisant les effets indésirables

Objectifs :

- * Remplacer l'activité dopaminergique manquante (L-dopa, agonistes dopaminergiques)

- * Rétablir un déséquilibre transmis à un autre NT (Anticholinergiques, antagonistes glutamatergiques)

- Introduction du traitement :

Si les symptômes moteurs affectent les activités de la vie quotidienne : travail, déplacement, tâches usuelles...

TROUBLE COGNITIF LÉGER OU MCI (MILD COGNITIVE IMPAIRMENT)

Dr. Frédéric Assal, Neurologie

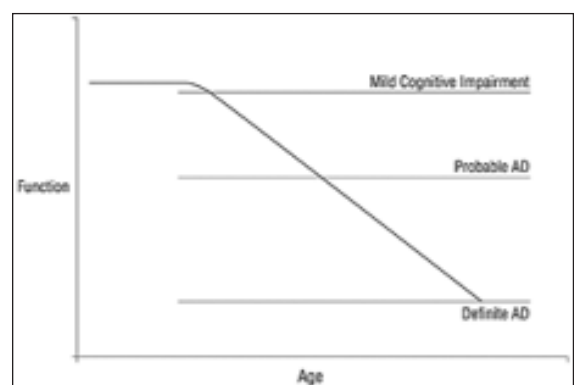
RÉSUMÉ

Rappelons que la définition classique de la démence implique au moins deux déficits cognitifs (dont la mémoire) et un retentissement socio-professionnel en l'absence de maladie générale ou de désordre psychiatrique. Depuis plusieurs années, des suivis neuropsychologiques et neurologiques longitudinaux de patients âgés initialement sans démence ont permis de mieux caractériser ce vide nosographique précédant la démence. Ces véritables troubles cognitifs sans démence ou troubles cognitifs légers sont appelés par les anglos-saxons "Mild cognitive impairment" (MCI). La forme classique de MCI (amnesic MCI) est caractérisée par une plainte mnésique si possible corroborée par l'entourage, un déficit bien établi au moyen de tests neuropsychologiques évaluant la mémoire épisodique, une absence d'autres déficits neuro psychologiques et une conservation des activités instrumentales de la vie quotidienne. Secondairement, le concept de MCI s'est élargi à un trouble d'un autre domaine cognitif, par exemple exécutif, ("MCI single domain") ou à des troubles touchant plusieurs domaines mais dont l'intensité du trouble reste légère et sans répercussions sur la vie quotidienne ("MCI multiple domains"). La neuroimagerie IRM peut mettre en évidence une atrophie temporale interne (pouvant évoquer une maladie d'Alzheimer à un stade présymptomatique) ou des anomalies vasculaires signant une maladie cérébrovasculaire. D'autres outils comprennent l'analyse du liquide céphaloé-rachidien et la neuroimagerie fonctionnelle, disponibles dans certains centres spécialisés seulement. Actuellement il n'a pas de traitement spécifique du MCI mais en la présence d'anomalies vasculaires à l'IRM, il est recommandé un meilleur contrôle des facteurs de risque (poids, diabète, hypertension). L'alcool ou les médicaments pouvant causer des troubles cognitifs doivent être diminués ou éliminés. En l'absence de traitement actuel, un suivi attentif est indiqué mais insistons sur le fait que tous les MCI n'évoluent pas vers la démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer.

1. GÉNÉRALITÉS

- Historique du MCI – mémoire et Alzheimer
études prospectives 100-500 sujets; rappel différé ↓
Marquis, 2002, Backman 2001, Chen 2001
- Critère de aMCI de Petersen – psychométriques
Plainte subjective, 2 tests ↓ Mémoire épisodique
(1.5 SD<N), pas de critères de démence (IADL, autres domaines cognitifs)
- Taux de conversion 12-16.5%/an
Rochester, Toronto, New-York
- Prévalence 15-25% au-delà 75 ans

- Remplit un vide nosographique
Critères DSMIV ou autres de démence



2. POURQUOI PARLER DU MCI ?

- Le praticien veut savoir quels sont les troubles prédictifs d'une maladie d'Alzheimer
- Le praticien veut savoir si autre maladie neurologique
- Le praticien veut savoir qui et quand traiter
- Intérêt scientifique

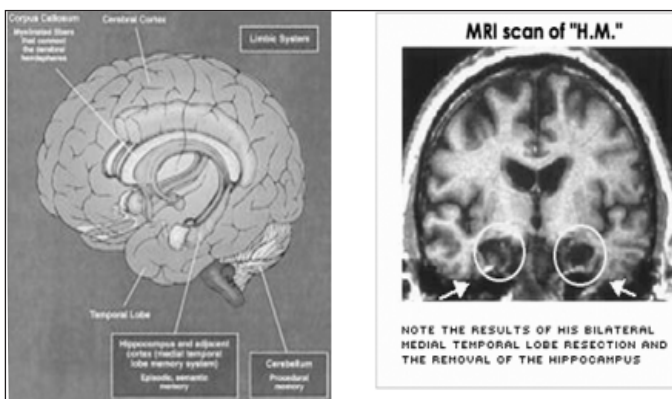
MCI POUR LE PRATICIEN

- Patient avec plainte mnésique, corroborée par l'entourage
- Pas d'atteinte des AVQ, (?pas ou peu pour les AIVQ), pas de critères de démence
- MMS 27/30, idéalement le rappel des mots est perturbé (+/- qq items orientation) ou les items calcul/attention

LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE

(=Mémoire à long terme)

- Des épisodes, p.ex ce que l'on a mangé hier
- Tests neuropsychologiques: liste de mots. Apprentissage. Rappel différé libre et indicé



CAVEAT MCI - MA

- Bon nombre de malades d'Alzheimer passent par le stade de "aMCI"
- Tous les MCI ne convertissent pas vers la maladie d'Alzheimer

En plus des études cliniques prospectives, données neuropathologiques où pathol corps de Lewy, grains argyrophiles, Tau

Saito Neuropathology 2007

EXPLOSION DU CONCEPT

- "Amnestic" MCI (atteinte de la mémoire) et MA
- MCI autre domaine ("non amnestic single domain") – surtout dysexécutif
- MCI "multiple-domains" (atteinte multiple ou de plusieurs fonctions cognitives) et autres maladies

MCI MULTIPLE DOMAINS ET MA (1)

- Étude prospective (population) 1315 âgés non déments, prévalence :

MCI amnestic (surtout hauts niveaux): 6%

MCI une autre fct isolée: 3-8%

MCI multiple domains (surtout bas niveaux) :10%

Manly, Arch Neurol 2005

- Echantillon clinique de 124 patients non déments et non déprimés
 - MCI multiple domains fréquents 1/3
 - MCI amnestic 2/3 mais en fait seulement 1/3 sont purement amnestic

Alladi, Psychol Med 2006

MCI MULTIPLE DOMAINS ET MA (2)

Suivi prospectif 1ère étude :

- 30% des cas n'ont ni MCI ni démence (=amélioration)
- 21% évoluent vers MA (=123 cas)
- Risque le plus élevé pour aMCI ou MCI-langage
- 18 cas de démence: 5 VaD, 2 DLB, 2 tumeurs, 1 alcool, 1 encéphalopathie métabolique, 1 maladie psychiatrique, 6 cause indéterminée

Manly Annals Neurol 2008

MCI ET MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

- Concept de trouble cognitif d'origine vasculaire sans démence ou "Vascular cognitive impairment"
- Env 20% des échantillons cliniques de patients après un AVC ou 16% de la cohorte CHS de 5000 âgés non institutionnalisés

Ballard, Int Psychogeriatr 2003; Lopez, Neuroepidemiol 2003

- Atteinte multiple et/ou des fonctions exécutives

- Imagerie: atteintes vasculaires sous-corticales, infarctus "silencieux"

O'Brien, Lancet Neurol 2003

- En comparant MCI vasc+ avec MCI vasc- les premiers sont moins bons en vitesse, attention et fcts exécutives

Nordlung, Neuropsychology 2007

- 76 Parkinsoniens sans démence
- 45 % le deviennent après 4 ans

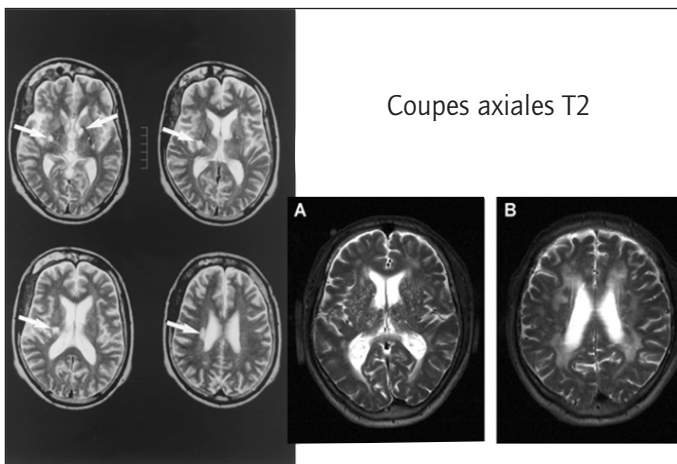
Janvin, J Geriatr Psy Neurol 2005

- Troubles exécutifs, ralentissement ou troubles visuo-spatiaux ou combinaison

Janvin; Peavy, J Int N Soc 2001

EN PRATIQUE POUR LE PRATICIEN

- Antécédent d'AVC
- Signes cognitifs et neurocomportementaux, lenteur
- Signes neurologiques focaux, parkinsonisme ("lower body")
- Marche anormale
 - déficitaire
 - apraxie de la marche
 - double-tâche
- Importance de l'IRM cérébrale (T2, FLAIR)
 - AVC
 - "AVC silencieux"
 - leucoaraïose (atteinte de la substance blanche)



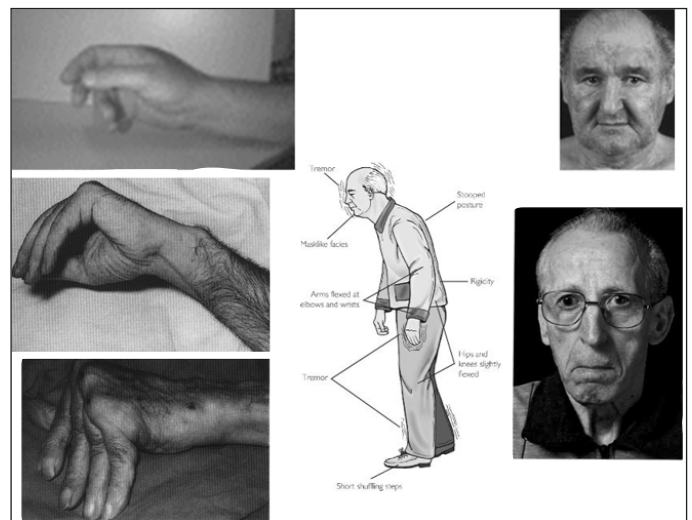
MCI ET SIGNES EXTRAPYRAMIDAUX, MALADIE DE PARKINSON

- Etude longitudinale de population de 2230 sujets non déments :
 - 27% de MCI
 - 16% de signes extrapyramidaux
 - association entre les 2 (surtout rigidité)

Louis, Neurology 2005

EN PRATIQUE POUR LE PRATICIEN

- Signes cognitifs: lenteur, tr. exécutifs
- Signes extrapyramidaux
 - tremblement
 - akinésie
 - rigidité, roue dentée
 - marche parkinsonienne
- Fluctuations attentionnelles
- Chutes
- Troubles du sommeil
- (anosmie, hallucinations)



MALADIE DE PARKINSON ET DÉMENCE OU MALADIE À CORPS DE LEWY

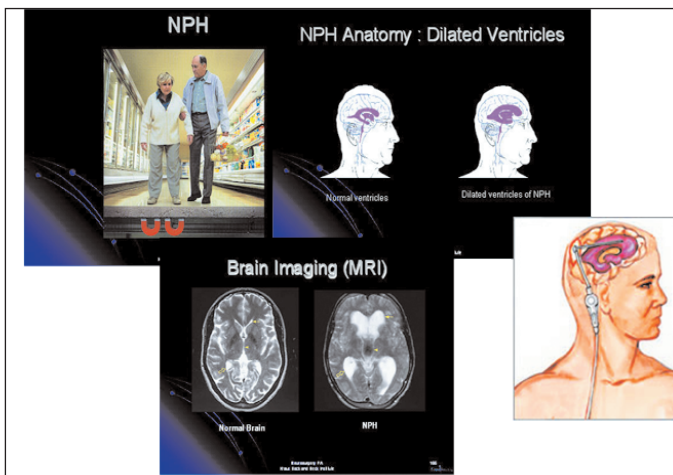
- En pratique +/- la même clinique (+asym et moins axial dans MP) et la même neuropathologie (=synucléinopathie)
- Cinétique des troubles différentes
- Indication aux traitements différente
- Dans la phase pré-démence

(MCI) de la maladie à corps de Lewy pas de données publiées mais expérience clinique

HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE

- Épidémiologie : ? 2/100.000hab ? 5% des démences
- Triade classique
marche, cognition, troubles sphinctériens ? Rare
- pas de data pour MCI publiées mais expérience clinique
- Pronostic discuté (? sévère)
- Autres maladies associées (vasculaire, Alzheimer)
– pour certains ne contre-indiquent pas la dérivation, pour d'autres expliquent l'épuisement de son effet
- Soustraction de LCR (40cc) : fait partie du diagnostic

HPN



MCI ET AUTRES MALADIES

- SEP : ralentissement, fcts exécutives
Echantillon sur 11,8 ans >91%, Drew Arch Clin Neuropsych 07
- HIV (HIV-minor cognitive impairment), ralentissement, fcts exécutives, signes extrapyramidaux Assal RMSR 2003
- Alcool Brust JAMA 2008, Mukamal Stroke 2001
- Post-chimiothérapie
- Patients âgés traités pour une épilepsie ancienne

- Encéphalopathie hépatique subclinique
- Insuffisance cardiaque, etc...

• The Cardiovascular Health Study Cognition Study (CHS-CS) of Pittsburgh recently subclassified 136 subjects with MCI as "possible" when there were comorbidities that could explain the subjects' cognitive deficits and "probable" when there were none.

Lopez OL, Kuller LH, Becker JT. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Arch Neurol 2007;416-420.

MCI ET MÉDICAMENTS

A action anticholinergique

- 10% sur >350 sujets non déments dont 80% ont les critères MCI

Ancelin BMJ 2006

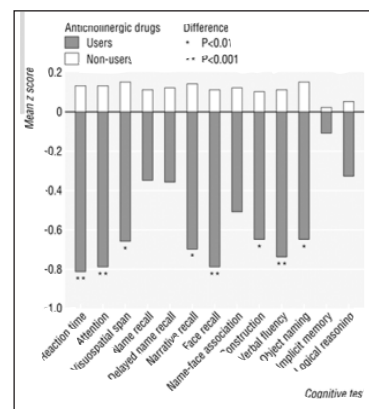
[Démence: groupe antichol +AchEIn se dégrade plus vite pour les IADL que le groupe avec AchEIn seuls]

Sinkh JAGS 2008

NB : "délirium" ? Réversible?

- Facteur de risque conversion MCI – démence pour la femme (OR = 1.8, 95% CI 1.0 to 3.0)

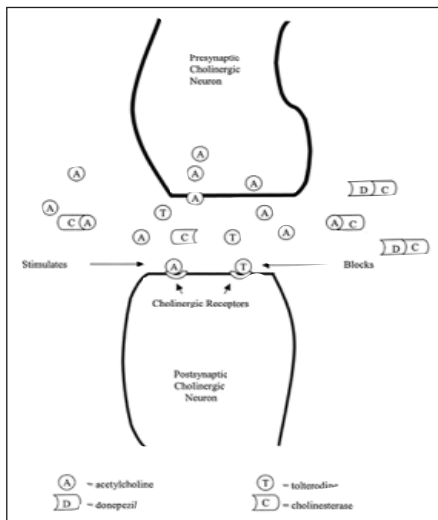
Artero JNNP 2008



MÉDICAMENTS À ACTION ANTICHOLINERGIQUE

- antiémétiques
- antispasmodiques
- bronchodilatateurs
- antiarythmiques (dont digoxine)
- antihistaminiques
- analgésiques

- antihypertenseurs
- antiparkinsoniens
- corticostéroïdes
- myorelaxants
- anti-ulcéreux
- psychotropes (anti-dépresseurs tricycliques, neuroleptiques,...)



MCI	Domaine cognitif	Examens complémentaires		Traitement	Evolution potentielle
Amnésique	Mémoire épisodique	IRM PET LCR	Atrophie T ou globale Hypométabolisme PT $\uparrow$ tau/ $\downarrow$ β amyloïde	Discuter Donepezil	Maladie d'Alzheimer (taux de conversion environ 15%/an)
Domaines multiples	Mémoire épisodique, fcts visuospatiales, fcts exécutives	IRM	Atrophie globale Atteinte vasculaire sous-corticale	Pas de données Traiter les fact de risque vasculaire	Maladie d'Alzheimer Démences vasculaires
Domaine unique (non amnésique)	Fonctions exécutives	IRM	Atteinte vasculaire sous-corticale	Traiter les fact de risque vasculaire	Démences vasculaires
			Dilatation ventriculaire	PL soustractive	Hydrocéphalie à pression normale
			Atrophie globale ou antérieure	Pas de données	Démence à corps de Lewy, démence frontotemporale, maladie d'Alzheimer atypique, Démence HIV
	Langage	IRM	Atrophie péricallenne gauche	Pas de données	Dégénérescence frontotemporale, maladie d'Alzheimer atypique
	Fts visuoconstructives DAT-sc	IRM	Atrophie postérieure Hypoperfusion ganglions de la base (pas de données)	Pas de données	Variante post de la maladie d'Alzheimer Démence à corps de Lewy
	Praxies gestuelles (apraxie du langage)	IRM PET	Atrophie pariétale asymétrique Hypométabolisme pariétal asymétrique	Pas de données	Dégénérescence corticobasale avec démence

MCI ET DÉPRESSION

- Pas dans la description initiale de Petersen
- Troubles cognitifs dans la dépression connus de longue date
- Certaines dépressions atypiques ou légères aussi avec troubles cognitifs sans démence
- Cave : très souvent symptômes dépressifs dans la MA débutante-MCI (pas les critères DSMIV)

EN PRATIQUE POUR LE PRATICIEN

- Toujours rechercher des médicaments psychotropes ou une polymédication
 - surtout chez l'âge (>75 ans)
- (Si anticholinergiques, important si prescription d'inhibiteurs de l'AChE)
- Toujours chercher des signes de dépression ($\neq$ apathie)
 - surtout chez le "moins âgé" (65 ans)

"TAKE HOME MESSAGE" (1)

- Bien que discutable, le terme de MCI remplit un espace nosographique
- Le concept de démence est un concept dépassé
- ?DSM-V (lutte avec les tenants de la maladie d'Alzheimer prodromique)

"TAKE HOME MESSAGE" (2)

- MCI amnésique : plainte mnésique, idéalement MMS =27
possiblement MA débutante
- MCI autre domaine ou domaines multiples :
Examen spécialisé, difficile avec le MMS (si > 25)
- Signes extrapyramidaux:
maladie de Parkinson, Pré-démence à corps de Lewy
- Ralentissement ou atteinte des fonctions exécutives :
maladies cérébrovasculaires, Parkinson, médicaments, dépression, maladie internistique
- IRM: anomalies vasculaires surtout sous-corticales

LE FUTUR

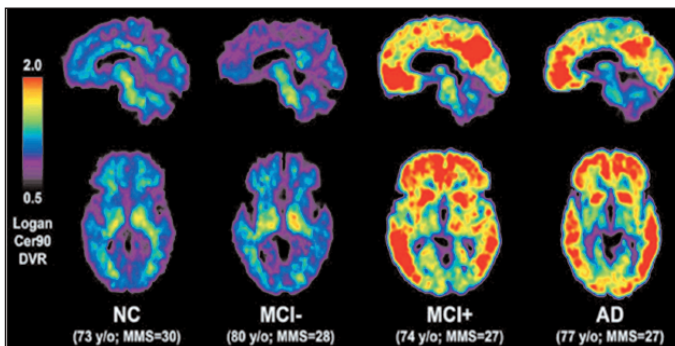
- Mieux caractériser les différentes formes de MCI (diagnostic), stade de Pré-MCI

Déclin mémoire c/o ApoE4

Caselli Arch Neurol 07

- Mieux connaître les prodromes des différentes démences, maladies neurologiques "présymptomatiques"
 - Pour mieux les traiter (traitements dans les années à venir)
 - Pour mieux les prévenir (facteurs de risque vasculaire: poids, diabète, HTA, chol,...)
 - Cave: problème éthique et socio-économique

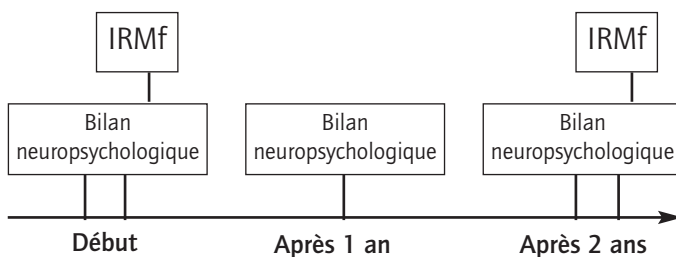
PET AMYLOÏDE- PIB



Cognitively normal control (NC), an MCI subject with no evidence of amyloid deposition (MCI-), an MCI subject with heavy amyloid deposition (MCI+), and a case with mild Alzheimer disease (AD)
 Courtesy University of Pittsburgh Amyloid Imaging Group

BUTS DE L'ÉTUDE :

- Comparer les patterns d'activation cérébrale, durant une tâche de mémoire associative, entre des patients MCI et des contrôles, ainsi qu'entre les MCI qui vont évoluer vers une MA et ceux qui restent stables.
- Développer une tâche d'IRMf comme outil de mesure quantitative du risque de développer la MA.



POPULATION

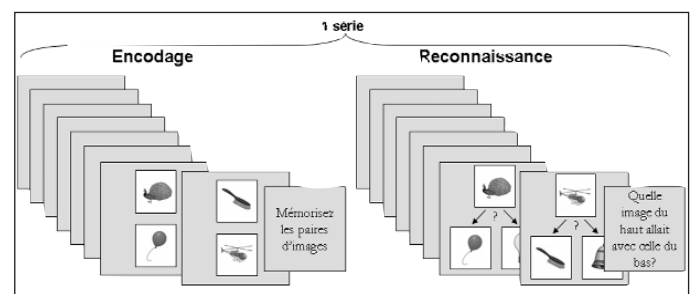
- 12 patients MCI, âge = 69±8, 4H et 8F
- (1) plainte mnésique

- (2) activités de la vie quotidienne préservées
- (3) fonctionnement cognitif général conservé
- (4) mémoire anormale pour l'âge
- (5) absence de démence

- 15 contrôles âgés, âge = 68±7, 6H et 9F

TÂCHE IRMF :

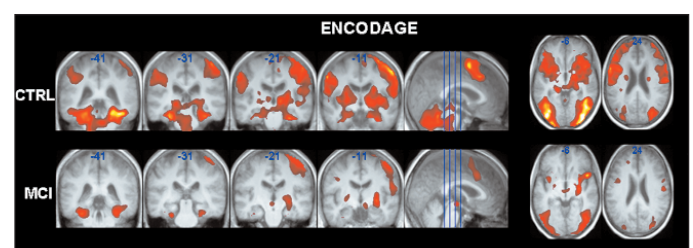
- Les patients doivent mémoriser des paires d'images (encodage), puis les reconnaître en choix forcé (reconnaissance).
- La tâche contient 9 séries de 8 paires d'images à mémoriser, puis reconnaître.
- La durée totale est de 25 minutes environ.



RÉSULTATS POUR LA PHASE D'ENCODAGE:

Les réseaux activés sont globalement les mêmes chez les patients MCI et les contrôles, mais l'étendue et la magnitude des activations est plus petite chez les MCI.

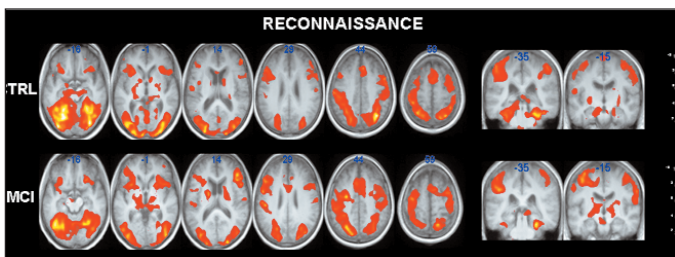
On trouve une différence inter-groupe significative dans les régions temporales bilatérales (hipp, PHG, FFG, STL), les régions pariétales bilatérales (PCun, SPL), le SFG/MFG gauche et le IFG droit.



RÉSULTATS POUR LA PHASE DE RECONNAISSANCE

Le réseau activé est très similaire dans les deux groupes. Il inclut les régions pariétales bilatérales (PCun, SPL, IPL, PCG), temporales (Hipp, PHG, ITL, FFA) et frontales (ACC, S/MFG, VL/DLPFC).

Les patients MCI montrent moins d'activation dans les aires postérieures et temporales (incl. hipp bilatéral), mais plus d'activation dans les aires frontales (incl. M/ACC, bilateral PCG, left I/MFG).



CONCLUSIONS:

- Nos résultats corroborent ceux d'autres études qui montrent une diminution des activations (en particulier dans les aires temporales internes) durant l'encodage chez les patients MCI par rapport aux contrôles.
- Des activations frontales plus importantes chez les patients MCI, durant la phase de reconnaissance, ont également déjà été observées. Elles peuvent être expliquées par des mécanismes de compensation (modèle HAROLD).
- Notre tâche permet une distinction entre les patients MCI et les contrôles au niveau des réseaux fonctionnels qui sous-tendent l'encodage et la reconnaissance.
- Nous espérons pouvoir utiliser notre paradigme IRMF pour la prédiction, à un niveau individuel, d'un éventuel déclin cognitif.

LE CONSEIL RÉGIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DE TUNIS ORGANISE SA PREMIÈRE JOURNÉE AYANT POUR THÈME :

Le Pharmacien et les innovations dans les traitements anticancéreux

Samedi 17 avril 2010 - Hôtel El-Mouradi Gammarth Tunis

Programme

MATINÉE

08H30 - 09H00 : Accueil et inscription des participants
09H00 - 09H30 : Ouverture officielle de la Journée
09H30 - 10H00 : Quelle stratégie de lutte contre le cancer en Tunisie
Pr. Farhat Ben Ayed
10H00-10H30 : Les médicaments anticancéreux en Tunisie
Dr. Mehdi Dridi
10H30 - 10H50 : Discussion
10H50 - 11H30 : Pause Café
11H30 - 12H00 : Helicobacter et les cancers digestifs
Pr. Chedlia Fendri
12H00 - 12H30 : La lutte contre le cancer du col de l'utérus : Rôle de la vaccination
Pr. Emna Neifer
12H30 - 12H45 : Discussion
13H00 : Déjeuner

APRÈS-MIDI

15H00 - 15H30 : La prise en charge des Leucémies Myéloïdes Chroniques
Pr. M. Michalet
15H30 - 16H15 : - Les spécialités oncologiques et les médicaments de support
- Le conseil à l'officine
Dr. Alain Gouyette
16H15 - 17H00 : Vectorisation : les Potentialités Thérapeutiques
Pr. Hatem Fassi
17H00 - 18H00 : Discussion générale, Recommandations et clôture de la journée
21H00 : Dîner Gala

Le programme définitif sera communiqué ultérieurement

LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Amor TOUMI

BIOSIMILAIRES

- Médicaments utilisés lors de certaines maladies chroniques ou lors de pathologies majeures
- Coût souvent élevé ou même très élevé
- Accès très limité ou irrégulier à ces médicaments dans les PED
- "Médicament biologique similaire" *EMEA*
- "biogénériques" *INDE*
- "follow-on protein products" *USA*
- "follow-on biologicals" *Japon*

EXEMPLES DE PRODUITS BIOTECH

HORMONES :

- Hormone de croissance: Somatropine
- Hormone de la stérilité féminine: la FSH et la LH recombinante
- La TSH (thyreostimuline hormone)
- l'Insuline humaine

ANTICORPS MONOCLONAUX:

- Traitement du cancer, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis,
- Rejet de transplantation

EXEMPLES DE PRODUITS BIOTECH

CYTOKINES BIOSYNTHETIQUES et médicaments agissant sur les cytokines :

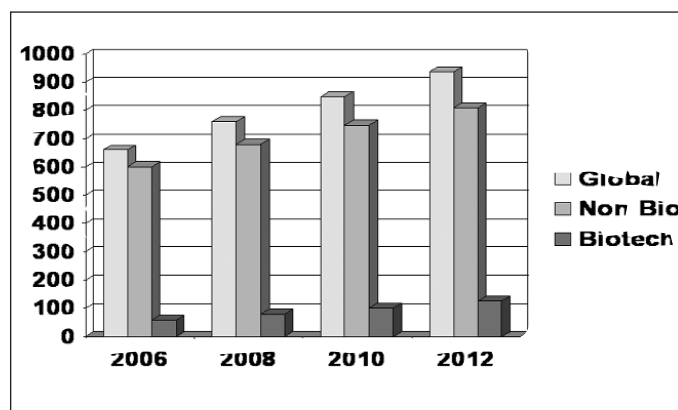
- CICLOSPORINE et Tacrolimus : immunosuppresseur
- Interleukine -2 humaine recombinante
- Interférons recombinants (sclérose en plaque, traitement des hépatites)
- Erythropoietine : traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques

POURQUOI LES BIOSIMILAIRES?

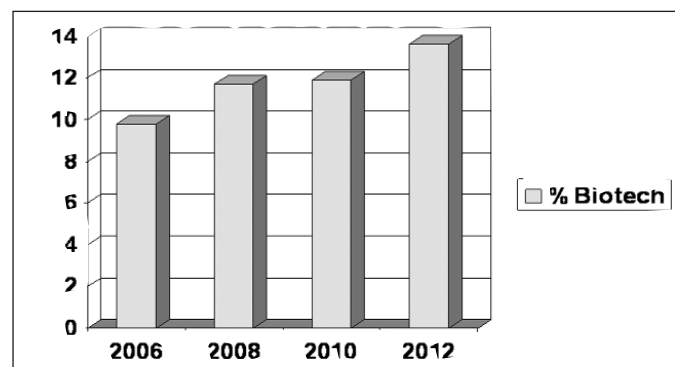
Expiration récente de certains brevets ou de la protection des données. Depuis 2000, plusieurs principes actifs "biotechnologiques" (hormone de croissance- insuline- facteur VIII- EPO – Filgrastim (G-CSF) sont déjà tombés dans le domaine public

- Absence de cadre réglementaire spécifique (Positif et Négatif)
- Succès des génériques
- Marché en forte croissance
- Prix élevés permettant d'avoir des marges importantes

MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL

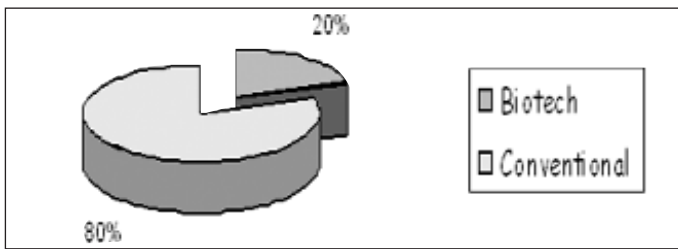


PART DES PRODUITS BIOTECH

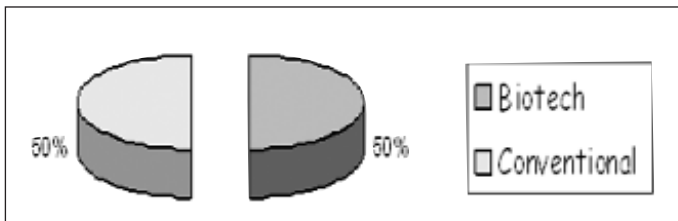


PERSPECTIVES BIOTECH

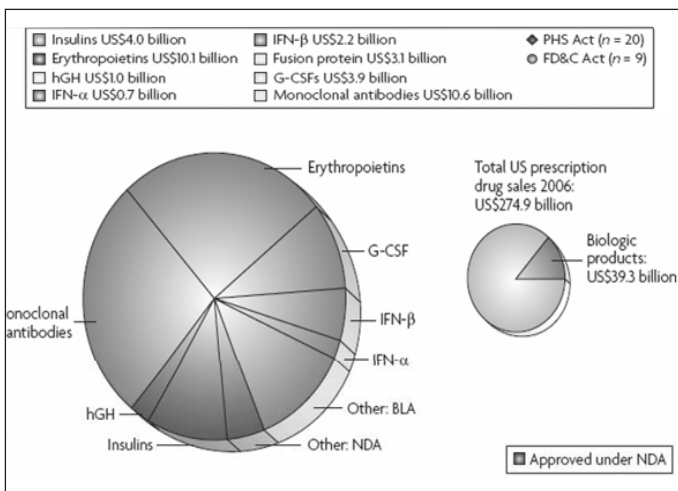
Médicaments sur le marché



Médicaments en développement



BIOTECHNOLOGIE: 14% DU MARCHÉ DU MÉDICAMENT



PRINCIPAUX PRODUITS

Classe thérapeutique

MD\$ Ventes mondiales

Erythropoïétine (EPO)	12
Insuline et analogues	9
Interferon beta (IFN β)	4,4
Granulocyte Colony stimulating Factor (G-CSF)	4,4
Hormone de croissance (GH)	2,5
Interferon alpha (IFN α)	2,3

GÉNÉRIQUES ET BIOSIMILAIRES

- Structures identiques G et variables BS
- Caractérisation facile G et complexe BS
- Assez stable G et très sensible pour les BS
- Préparation maîtrisable pour les G
- Différents paramètres font varier la structure des BS (Production et process)

APPROBATION DES GÉNÉRIQUES:

- Equivalence pharmaceutique et thérapeutique
- Bioéquivalence (In-vivo ou in-vitro)
- Généralement 2 Médicaments sont déclarés équivalents et interchangeables si: **Même** PA, Dosage, Voie Administration, Contrôle, Règles GMP, Bioéquivalents

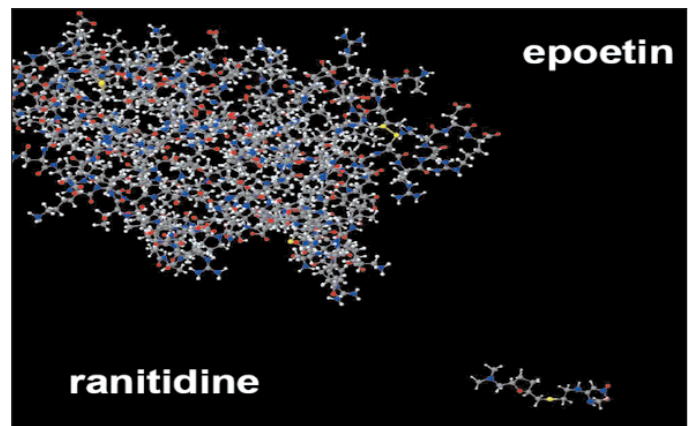
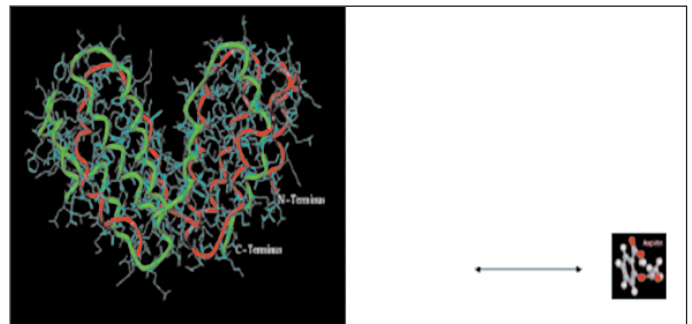
CONSTATS BIOSIMILAIRES

- Impossible de reproduire exactement la même molécule
- Différences plus ou moins importante
- Activité proche ou identique
- Possible différence dans les EI et immunogénicité

DIFFÉRENCE DE TAILLE

Interferon beta PM 18.000

Aspirine PM 180



BIOSIMILAIRES – OMS/DCI

- Il n'y a pas de politique en matière de DCI pour les bio-similaires
- L'OMS ne reçoit pas toute l'information qui est soumise pour obtenir un AMM
- La décision concernant le nom doit être prise avant que l'information complète sur la substance ne soit disponible
- Les protéines non glycosylées peuvent suivre l'approche pour les petites molécules génériques, si la substance est la même
- Les protéines glycosylées d'origine différente et dont on s'attend à ce que le profil de glycosylation soit différent, reçoivent un nom distinct; la même approche est valable pour les autres modifications post-translationnelles

APPROCHE REGLEMENTAIRE

Union Européenne

- Adoption de processus réglementaire très transparent
- Guidelines de l'EMA pour les différents types de produits (Erythropoïétine, Interféron alpha, Insulines...)
- Guidelines basés sur la définition du besoin d'essais cliniques minimums pour l'obtention d'une AMM

DÉFINITION UE

Selon l'Article 10 (4) de la Directive 2001/83/EC, tel que modifié :

Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

PROCÉDURE

Les biosimilaires déjà enregistrés et les dossiers en cours ont été soumis selon la procédure centralisée. D'un point de vue légal, il est toutefois aussi possible d'enregistrer un biosimilaire via une procédure décen-

tralisée, une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure nationale.

BIOSIMILAR MAA PROCEDURES (SITUATION EN JUIN 2009)

1. Omnitrope (somatropin) Sandoz Authorised
2. Valtropin (somatropin) Biopartners Authorised
3. Alpheon (interferon alfa) Biopartners Negative
4. Binocrit (epoetin alfa) Sandoz Authorised
5. Epoetin alfa Hexal (epoetin alfa) Hexal Authorised
6. Abseamed (epoetin alfa) Medice Authorised
7. Silapo (epoetin zeta) Stada Authorised
8. Retacrit (epoetin zeta) Hospira Authorised
9. *Insulin Marvel Short (human insulin) Marvel Life Sci' Withdrawn*
10. *Insulin Marvel Intermediate (human insulin) Marvel Life Sci' Withdrawn*
11. *Insulin Marvel Long (human insulin) Marvel Life Sci' Withdrawn*
12. Filgrastim Ratiopharm (filgrastim) Ratiopharm Authorised
13. Ratiograstim (filgrastim) Ratiopharm Authorised
14. Biograstim (filgrastim) CT Arzneimittel Authorised
15. Tevagrastim (filgrastim) Teva Authorised
16. Filgrastim Hexal (filgrastim) Hexal Authorised
17. Zarzio (filgrastim) Sandoz Authorised

POURRAIT-ON AVOIR UN BIOSIMILAIRE D'UN BIOSIMILAIRE ?

Par définition, un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a prouvé sa "similarité" par rapport à un médicament de référence enregistré dans la Communauté Européenne sur la base d'un dossier complet en accord avec l'Article 8 de la Directive 2001/83.

Par conséquent, un médicament biosimilaire d'un médicament biosimilaire n'est pas possible.

QU'EN EST-IL DU PRINCIPE D'INTERCHANGEABILITÉ DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES ?

Les experts scientifiques ont conclu que les médicaments biologiques sont difficilement interchangeables au vu de leur complexité et que, en outre, le passage d'un de ces médicaments à un autre présente certains risques, notamment d'immunogénicité. Il existe un risque de réactions immunologiques, non seulement en cas de passage d'un médicament de référence à un médicament biosimilaire, mais également en cas de passage d'un médicament original à un autre.

AUTRES APPROCHES

USA : Pas de guidelines comparables. Loi en cours

- **Utilisation de ANDA (Abbreviated New Drug Application) développée pour les produits chimiques**
- Approbation d'un biosimilaire: Omnitrope Sandoz (Egalement au Japon)

Majorité des autres pays : Situation peu claire Ex:AP
Essai d'élaboration de guidelines ou adoption de ceux de l'EMA

Australia, Malaysia, Taiwan, Japan, S. Korea & Singapore.

OMS: Depuis 2007 Guideline (draft) en circulation devrait être adopté incessamment.

PROBLÉMATIQUE DES BIOSIMILAIRES

- Structure toujours différentes (Primaire ?, secondaire ? ou tertiaire ?)
- Certains considèrent que seules les Protéines totalement caractérisables ayant le même profil impuretés peuvent être biosimilaires
- D'autres (EMA) a déclaré biosimilaires des produits exprimés différemment (Levure et E.Coli pour Somatotropine) considérant les variations sans impact clinique
- Parfois pour un même fabricant problème entre deux sites
- Parfois modifications "jugées mineures" conduisent des problèmes: Epoietine J&J. USA/ Europe
- Différence de glycosylation peut influencer sur dégradation, solubilité, antigénécité, interactions avec sites d'action...
- Protéines exprimées sur levures contiennent beaucoup de mannose augmentant dégradation et diminuant la _ vie
- Problèmes liés aux contaminants (Produits ajoutés ou exprimés par hôte)
- Endotoxines ou protéines dénaturées: immunogènes (Cas de J&J)
- Réactivité persiste longtemps après arrêt du TT

Immunogénécité d'Epex

- Conséquences:
 - Juillet 2002: Recommandation d'utiliser de préférence la voie intraveineuse pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique
 - Décembre 2002: Ré-évaluation du profil de sécurité par l'EMA : voie s.c. contre indiquée IRC
- Action :
 - Tous les bouchons en caoutchouc sont remplacés par des bouchons recouverts deTeflon®

- NB: Voie SC in IRC ré-autorisée en 2006, à partir de données sur 20.000 patient-années
- La démarche de l'EMA tient compte de ces problèmes
- Essais cliniques plus ou moins longs
- Plan de pharmacovigilance fondamental
- Plan de longue durée car effets indésirables peuvent être lents apparaître
- Inde et Chine: Bon essais mais pharmacovigilance faible
- PED souvent Pharmacovigilance faible ou absente
- Jumelage entre autorités

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

• Nécessité de résoudre le problème des dénominations de produits à travers les DCI car tout le suivi sera fait sur cette base.

- Traçabilité
 - Importance de l'identification des produits causant des EI
 - Dénomination unique nécessaire pour la pharmacovigilance.
- Immunogénécité
 - Les produit biologiques sont connus pour leur immunogénécité
 - Effet difficile sinon impossible à prévoir
 - Plan de gestion des risques . essentiel
- Interchangeabilité

Pas d'évaluation de l'interchangeabilité ou des conditions de substitutions par les structures règlementaires d'évaluation lors del'octroi de l'AMM.

Pas ou peu d'études cliniques relatives à des comparaisons de changement thérapeutiques chez les mêmes sujets:

Besoin de preuves scientifiques et d'approbation des médecins avant de se prononcer sur l'interchangeabilité

- Substitution

La pratique de substituer sans consultation du praticien ne devrait pas être appliquée pour les produits biologiques.

Certains pays européens interdisent clairement la substitution.

- Biosimilaires avantageux mais enregistrement délicat
- Nécessité de suivi post marketing
- Mobilisation spécifique Médecins, Pharmaciens, Associations, Industriels...
- Beaucoup de gens pensent que l'humanité doit payer un certain prix afin de trouver les meilleures voies.

INDEX ESSAYDALI DE TUNISIE PAR AUTEUR

Du n° 101 (Dec 06) au n° 113 (Dec 09)

1er Auteur	Thème	Titre de la Publication	n°	Mois	Pages
Agius G.	M.S.T.	Généralités concernant les infections sexuellement transmissibles	108	sept - 08	5 - 6
Agius G.	M.S.T.	L'infection par le VIH	108	sept - 08	7 - 12
Anton R.	Phytothérapie	Plantes et santé en Europe : compléments alimentaires ou phytothérapie	112	sept - 09	.5 - 18
Amira D. & Braham	Environnement	La pollution de l'environnement : Le cas de l'arsenic et dérivés	105	déc-07	17 - 22
Asli F. & Jazi R.	Histoire-Pharma.	"Le Hammam " à travers des manuscrits et autres ouvrages anciens de la littérature médicale arabe	105	déc - 07	5 - 12
Bach Hamba M.	Industrie Pharm.	Le père de l'industrie pharmaceutique maghrébine n'est plus : Abderrahim Bennis	107	juin - 08	41
Bahri K.	L'Officine	L'assurance qualité, moteur de développement de l'officine	109	déc - 08	15 - 17
Bahri S.	Galénique	Etude comparative des normes ISO 9001 - 9004 et des bonnes pratiques de fabrication (reglementation tunisienne, européenne et OMS)	107	Mars - 09	18 - 21
Bahri S.	Pharma. Hospital.	Test de remplissage aseptique pour la préparation des poches de nutrition parentérale : adaptation ion aux moyens hospitaliers	110	Mars - 09	18 - 21
Bayoudh Lajili H.	Vaccination	Le calendrier officiel de vaccination	110	Mars - 09	5 - .6
Bechraoui W.	Pharma. Hospital.	Evaluation de la satisfaction des patients de la qualité des prestations sanitaires à l'hôpital La Rabta au cours de l'année 2004	105	déc - 07	31 - 39
Bel haj Khalifa A.	ORL	Les otites externes malignes	110	Mars - 09	11 - 15
Ben Hamda K.	Cardio-Vascul.	Place des antagonistes des recepteurs de l'angiotensine 2 dans le traitement de l'hypertension artérielle	108	sept - 08	14
Benhamed L.	Assuran. Maladie	Réformes et sécurité sociale:l'expérience algérienne	101	déc - 06	9 - 21
Ben Mansour K.	Microbiologie	Helicobacter pylori et cancers gastriques	112	sept - 09	25 - 29
Ben Romdhane N.	Odontologie	Allaitement maternel et croissance mandibulaire	108	sept - 08	14
Benzarti ChayetaL.	Pneumophtisio	Rôle du pharmacien d'officine face à une toux	106	mar - 08	31 - 35
Besbes R.	Histoire-Pharma.	La pharmacie moderne s'introduit en Tunisie au XIXème siècle	109	déc - 08	47 - 54
Besbes R.	Histoire-Pharma.	un siècle de pharmaciens du Nord-ouest (1888 - 1988)	103	juin - 07	41 - 46
Besbes R.	Histoire-Pharma.	un siècle de pharmaciens du Sud (1888 - 1988)	104	sept - 07	33 - 38
Besbes R.	Histoire-Pharma.	un siècle de pharmaciens du Cap Bon et du Centre (1888 - 1988)	107	juin - 08	33 - 41
Besbes R.	Histoire-Pharma.	un siècle de pharmaciens de Sfax (1888 - 1988)	108	sept - 08	37 - 43
Besbes R.	Histoire-Pharma.	Des pharmaciens du vieux Tunis (1888 - 1943)	111	juin - 09	32 - 42
Besbes R.	Histoire-Pharma.	Des pharmaciens de la capitale Tunis (2ème partie: 1943 - 1975)	113	déc - 09	39 - 44
Blouza-Chabc	Maladie Métabol.	La prise en charge thérapeutique de l'obésité	101	déc - 06	47 - 53
Bonnemain B.	Histoire-Pharma.	Pharmaciens militaires français lors de l'expédition de Tunisie (1881-1887) : Paul Louis Roeser et Carle Gessard, et les autres	109	déc - 08	23 - 27
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Arundo donax L. Canne de Provence	107	juin - 08	45 - 47
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Astragalus Mareoticus Astragale حشيشة عقرب	113	déc - 09	53 - 54
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Arisarum vulgare Arum d'Italie, Gouet d'Italie صباط الغولة	103	juin - 07	47 - 50
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Alnus glutinosa L. Aune glutineux عود أحمر	105	déc - 07	49 - 51
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Capsicum annum L. Piment فلفل	111	juin - 09	43 - 47
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Centaurea calcitrapa L. Chardon étoilé, Chasse-trape بونقار	102	mar - 07	53 - 55
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Cyperus longus Souchet odorant, Souchet long سعد	104	sept - 07	41 - 43
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Lactuca sativa L. Laitue cultivée خص	108	sept - 08	44 - 47
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Papaver Rhoeas L. Coquelicot بوقرعون	112	sept - 09	39 - 43
Boukef K.	Pharmacop.Trad.	Sesamum Indicum Sésame جلال	109	déc - 08	55 - 58
Boukef K.	Plantes du Coran	النباتات المذكورة في القرآن الكريم	110	Mars - 09	32 - 39
Bouzghaia H.	Infectiologie	La brucellose animale: aspects cliniques, épidémiologiques et prophylactiques de 1989 à 2006	102	mar - 07	.9 - 10
Caillier S.	L'Officine	La réglementation française régissant l'assistantat en pharmacie d'officine	101	déc - 06	23 - 29
Chabbou A.	Pneumophtisio	les allergies respiratoires	106	mar - 08	9 - 14
Chebbi R.	Bactériologie	Activités antibactériennes de différents extraits de feuilles d'olivier	108	sept - 08	29 - 35
Chelbi K. M.	Oncologie	Les nouvelles voies thérapeutiques de l'arsenic : de la leucémie aigue promyélocytaire aux maladies auto-immunes	105	déc - 07	27 - 29
Chelbi K. M.	Virologie	Mécanisme de l'action antivirale des interférons : la voie PML	105	déc - 07	23 - 26
Chtourou E.	Oncologie	Les risques liés à la manipulation des anticancéreux	113	déc - 09	27 - 34
Denghir R.	Cardio-Vascul.	Insuffisance veineuse chronique (varices)	113	déc - 09	11 - 18
Dokekias E	Hématologie	Les Trombopénies auto-immunes au centre hospitalier et universitaire de Brazaville	109	déc - 08	37 - 46

1er Auteur	Thème	Titre de la Publication	n°	Mois	Pages
Ellouz F.	Cardio-Vascul.	Syndrôme inflammatoire et maladies coronariennes	102	mar - 07	37 - 43
Fazâa Ch.	Assuran. Maladie	La CNAM	103	juin - 07	19
Fendri C.	Infectiologie	La brucellose : généralités	102	mar - 07	5 - 6
Fendri C.	Vaccination	Les nouveaux vaccins	110	Mars - 09	7 - 9
Fliss Jaber L.	Microbiologie	Nouvelles dispositions de la pharmacopée européenne relatives à la contamination microbienne des produits non obligatoirement stériles	102	mar - 07	11 - 14
Garrab K.	Toxicologie	La toxicomanie à l'ecstasy	104	sept - 07	5 - 12
Gharbi N.	Assuran. Maladie	L'assurance maladie en Tunisie	101	déc - 06	5 - 8
Grenier C.	L'Officine	Les intérêts du statut OTC : Le modèle français	106	mar - 08	36 - 41
Hamzaoui Mzali	Pneumophtisio	Traitements de l'asthme : implication de tous les jours	106	mar - 08	23 - 28
Hadj Khelil A.	Oncologie	Anthropologie du cancer en Tunisie	102	mar - 07	31 - 35
Hellara I.	Gériatrie	L'ostéoporose	102	mar - 07	15 - 29
Iddir K.	Médicaments	Usage rationnel des médicaments	104	sept - 07	23 - 27
Lamine R.	L'Officine	Les obligations relatives à l'établissement des factures	110	Mars - 09	30 - 31
Jazi R.	Histoire-Pharma.	Editorial : 10 juillet 1947 - 10 juillet 2007	103	juin - 07	3
Jazi R.	Histoire-Pharma.	الأدوية المسكنة للأوجاع، عند مشاهير أطباء العرب : الأفيون مثالا	103	juin - 07	52 - 55
Jazi R.	Histoire-Pharma.	Histoire de la contraception dans la médecine arabe, du IXème - Xème et XIème siècle	113	déc - 09	5 - 10
Jlizi M.A.	Maladie Metabol.	Le pharmacien et les lecteurs de Glycémie	113	déc - 09	39 - 44
Kallel L.	Pharmacopée	Echos de travaux récents de la Pharmacopée Européenne	103	juin - 07	39 - 40
Kammoun S.	Parasitologie	Profil étiologique des teignes de l'enfant dans la région de Sfax de 1979 à 2008	113	déc - 09	35 - 37
Kébaïer H.	Antibiotiques	Résistance aux antibiotiques des souches de staphylococcus aureus isolées à l'Hôpital d'enfants de Tunis	103	juin - 07	15 - 18
Khrouf J.	Cosmétologie	Allergies aux composants parfumants des produits cosmétiques	107	juin - 08	19 - 26
Kilani B.	Infectiologie	La brucellose humaine : aspects cliniques et thérapeutiques	102	mar - 07	7 - 8
Kourda M.	Dermatologie	Peau et environnement	108	sept - 08	27 - 28
Majdoub M.A.	Cardio-Vascul.	Environnement anti-agrégant plaquettaire de l'angioplastie coronaire percutanée	103	juin - 07	29 - 37
Majdoub M.A.	Hématologie	Traitement anti-coagulant au cours de l'angioplastie coronaire percutanée	105	déc - 07	13 - 16
Masmoudi A.	Microbiologie	Diarrhées bactériennes : étiologie et diagnostic biologique	112	sept - 09	19 - 23
Naas A.	Le Pharmacien	Forum de l'emploi du pharmacien : Statistiques	106	mar - 08	46
Nacef A.	Odontologie	Tabagisme et cavité buccale	113	déc - 09	19-26
Oueslati H.	Antibiotiques	Etude pharmaco-économique des antibiotiques dans cinq hôpitaux tunisiens : Farhat Hached de Sousse, Fattouma Bourguiba de Monastir, Hôpital d'Enfants Charles Nicolle et la Rabta de Tunis	103	juin - 07	7 - 14
Oueslati M.	Immunologie	Les Antigènes des neutrophiles humains	110	Mars - 09	22 - 27
Refalo J.M.	L'Officine	Le développement de l'Officine par le management	109	déc - 08	20 - 22
Sawaya A.	Médicaments	Les médicaments génériques et la substitution	106	mar - 08	7 - 8
Sfar S.	Galénique	Les formes galéniques nouvelles en cancérologie	101	déc - 06	39 - 45
Sghaier I.	Toxicologie	Contribution à l'étude des champignons toxiques en Tunisie : étude de la mycoflore de dix neuf régions en Tunisie	109	déc - 08	29 - 35
Toumi A.	Médicaments	Les médicaments multisources : les nouvelles directives de l'OMS.	104	sept - 07	29 - 32
Toumi A.	Santé	Santé et mondialisation	101	déc - 06	35 - 38
Touiri B.Aissa.H.	Pneumophtisio	les infections respiratoires basses communautaires	106	mar - 08	15 - 18
Touiri B.Aissa.H.	Infectiologie	Les infections à gonocoque et à chlamydia, Prise en charge et traitem.	111	juin - 09	19 - 24
Triki Z.	Douleur	Place de la gabapentine dans le traitement de la douleur postopératoire	104	sept - 07	13 - 15
Triki Z.	Douleur	Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la douleur post opératoire	107	juin - 08	5 - 9
Triki Z.	Douleur	Particularités pharmacologiques du Tramadol	107	juin - 08	30 - 32
Trivin F.	Maladies Métabol.	Obésité et désordres endocriniens	101	déc - 06	54 - 59
Tritar F.	Pneumophtisio	Les affections respiratoires chroniques	106	mar - 08	19 - 22
Vexiau P.	Maladies Métabol.	Quoi de neuf en diabétologie ?	111	juin - 09	30 - 31
Viviane C.	L'Officine	Importance et mise en valeur des marques à l'officine	106	mar - 08	42 - 45
Yaacoub A.	Parasito-Mycol.	Qu'en est-il des parasitoses intestinales chez les étudiants non résidents permanents en Tunisie : bilan de 17ans de surveillance au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU la Rabta.	104	sept - 07	17 - 21
Zahaf A.	Infectiologie	IST, Sida et Toxicomanie	111	juin - 09	5 - 13
Zouiten S.	Odontologie	L'urgence médicale au cabinet dentaire	109	déc - 08	7 - 14
Zaier M.	Hématologie	Enquête sur le comportement, les connaissances et la perception des lycéens de Sousse vis-à-vis du Don de Sang	103	juin - 07	21 - 27
Zmerli M.	Histoire-Pharma.	L'Ordre des Pharmaciens de Tunisie a 60 ans	103	juin - 07	4 - 5
Zmerli M.	Le Pharmacien	Ahmed Zouiten	106	mar - 08	49
Zribi Triki E.	Pharma. Clinique	Audit d'évaluation des erreurs de préparation et d'administration des perfusions de médicament dans un service clinique	102	mar - 07	46 - 52
Zribi Triki E.	Pharma. Hospital.	Optimisation de la gestion des médicaments dans les structures publiques : apport de la formation du pharmacien	105	déc - 07	41 - 45
Zribi H.	Dermatologie	Dermatoses par photosensibilisation	111	juin - 09	25 - 29

TRAITEMENTS DES DÉMENCES EN 2009

Frédéric Assal
Neurologie

RÉSUMÉ

La démence est une maladie hétérogène car de multiples causes peuvent la causer (neurodégénératives, vasculaires, traumatiques, infectieuses, tumorales, etc...). L'examen neurologique sera donc complété par une évaluation cognitive et une neuroimagerie cérébrale puis parfois par une analyse du liquide céphalorachidien et un électroencéphalogramme. La première cause de démence est la maladie d'Alzheimer et sa prévalence augmente avec l'âge. Les lésions neuropathologiques de la maladie sont bien définies et s'accompagnent d'un déficit cholinergique qui est à la base des premiers traitements dont on dispose. Le donepezil, la rivastigmine et la galantamine stabilisent les symptômes cognitifs dans le stade débutant à modéré; ont une efficacité comparable mais malheureusement modeste seulement et qui n'est pas durable. La mémantine est un agoniste des récepteurs NMDA qui diminue les mécanismes d'excitation neuronale anormale. Ses effets sont également modestes et son indication retenue surtout à des stades plus avancés de la maladie. De nombreux traitements sont à l'essai (vaccination anti-amyloïde, anti-sécrétases,...) mais aucuns ne sont encore approuvés. Compte-tenu du rôle des facteurs de risque vasculaire sur la pathologie alzheimer et de la seconde cause de démence que sont les démences vasculaires, un suivi attentif - avec traitement le cas échéant - de l'hypertension artérielle, du diabète, du cholestérol et du poids sont indiqués, parallèlement à une bonne hygiène de vie avec exercice physique et alimentation équilibrée.

REMBOURSEMENT PAR LES ASSURANCES ?

EN SUISSE

- 3 Inhibiteurs de l'AchE (donepezil; rivastigmine, galantamine): démence d'Alzheimer légère à modérée:
MMSE (<26) >10

si < 10 STOP

Rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson (légère à modérée)

2008 : Rivastigmine patch: Alzheimer et pas dans la dém de la MP

- Mémantine: démence d'Alzheimer modérée à sévère (et pas vasculaire ou autres):

MMSE < 20

TRAITEMENTS DES DÉMENCES EN 2009

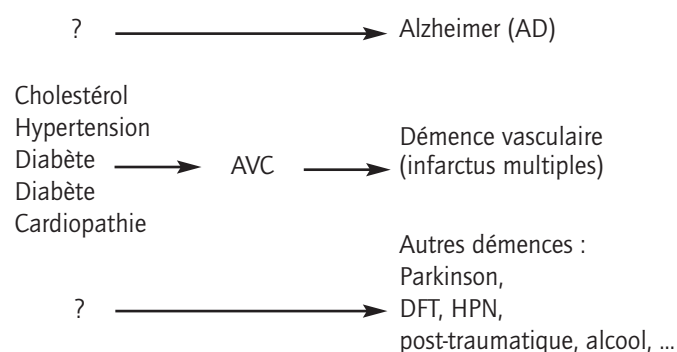
- Introduction et remarques

• Traitements

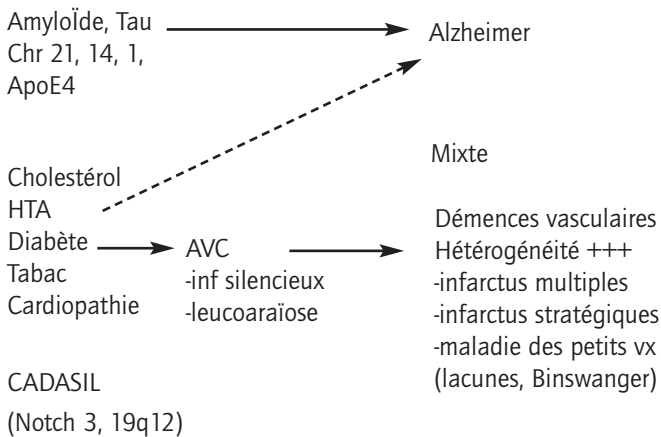
- inhibiteurs de l'AcétylCholine-estérase
- Mémantine
- Autres
 - prévention (fact de risque vasc)
 - autres

• Conclusions

Introduction : le passé



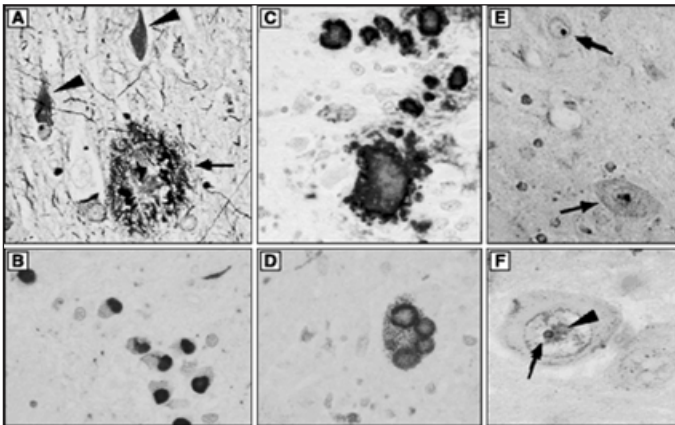
Introduction : le présent



Introduction : le futur

Stopper ou éliminer la formation des inclusions protéiques

Alz	A-beta, Tau
DFT (dém frontotemp), Pick	Tau, ubiquitine, progranuline
PSP ou Steele-Richardson	Tau
Dégén. Corticobasale	Tau
Parkinson- Maladie à corps de Lewy	Alpha-synucléine
Atrophie multisystémique	Alpha-synucléine
Huntington	Huntingtine



Remarque (1): Critères DSM-IV

A. Déficits cognitifs multiples :

1- mémoire

2- ≥ 1 perturbation cognitive: a) langage, b) praxies, c) gnosies, ou d) fcts exécutives

B. Altération significative du fctnt socioprofessionnel et déclin significatif par rapport au niveau antérieur

C. Début progressif et déclin cognitif continu

D. Pas la conséquence d'une maladie générale ou d'une substance

E. Pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion

F. Pas expliqués par un trouble de l'Axe I

Remarque (2) "Démences curables"

- "Plus de 10% ou moins d'1% ?" Weitingh 95

En diminution (Pays industrialisés)

<1% si > 75 ans; surtout facteurs aggravants Walstra 2004

7-19% si < 75 ans Hejl 02; Sobow 06

- Proches des états confusionnels (délirium) ou encéphalopathies aiguës

- Réversibles, vraiment?

Selon âge

- Echantillon de 1000 patients: dépression, hydrocéphalie à pression normale, alcool Hejl 06

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Quand s'adresser à une consultation spécialisée?(1)

- Selon expertise/formation de chaque médecin praticien

- Selon le réseau des spécialistes à disposition

- Selon politique de santé: qui peut prescrire ?

Spécialiste ou médecin de premier recours ?

- Envoyer tous les patients en clinique mémoire ferait exploser les coûts et les spécialistes seraient rapidement débordés

Quand s'adresser à une consultation spécialisée? (2)

- Suspicion de démence ou pré-démence c/o sujets en activité

- Démence du sujet jeune

- Présence d'une histoire familiale

- Démences non-alzheimer, surtout si:

- tr. non cognitifs précoces (desinhibition, apathie, hallucinations)

- signes neurologiques : parkinsonisme; signes cérébelleux; tr. de la marche; déficits focaux
- anomalies à la neuroimagerie de type hyperintensités en T2, atrophie focale, hydrocéphalie
- autres: second avis, pas de réponse aux traitements, effets secondaires inhabituels, symptômes neuropsychiatriques

TRAITEMENTS DES DÉMENCES EN 2009

- Introduction et remarques
- Traitements
 - inhibiteurs de l'AcétylCholine-estérase
 - Mémantine
 - Autres
 - prévention (fact de risque vasc)
 - autres
- Conclusions

Les inhibiteurs de l'AChE (1)

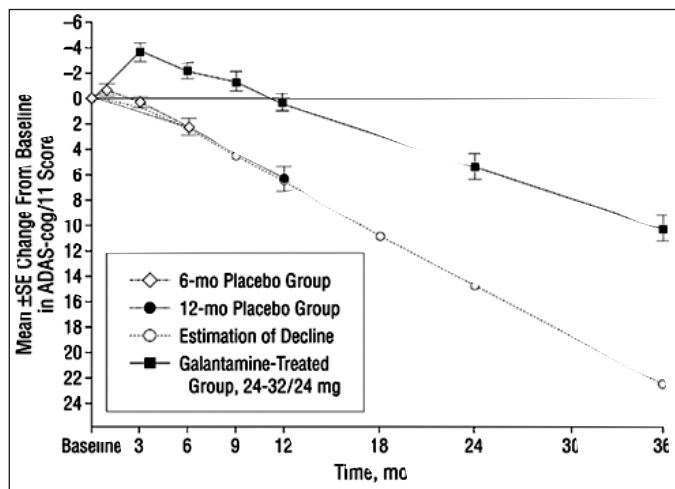
- En 1^{ère} ligne dans l'Alzheimer débutant à modéré (RCT: D-Rogers Neurology 98; G-Raskind Neurology 00, Wilcock BMJ 00; R-Rosler BMJ 99)
- Même efficacité clinique (légère à modérée) sur la cognition à 6 mois [méta-analyse (Cochrane Dementia Group, Cochrane Library 02)] – peu d'études comparatives (D - R et G - D)

Traitement	Dose (mg)	ADAS-cog (95% CI)
Donepezil	5	-1.85 (-2.6, -1.11)
	10	-2.90 (-3.65, -2.15)
Rivastigmine	1-4	-0.84 (-1.48, -0.19)
	6-12	-2.09 (-2.65, -1.54)
Galantamine	8	-1.30 (-2.75, -0.02)
	16	-3.10 (-4.12, -2.07)
	24	-3.28 (-3.92, -2.65)

- Pooled analysis de 3 RCT : moins de déclin chez patients avec D-Wilkinson 09

Les inhibiteurs de l'AChE (2)

- Effet prolongé à un an voire au-delà:
 - RCT 1 an: D-Windblad, Neurology 01
 - en ouvert 3(4) ans : D-Rogers, Eur Neuropsych 00
 - G-Raskin, Arch Neurol 04



Les inhibiteurs de l'AChE (3)

- Aussi efficaces dans les formes modérées à sévères de l'Alzheimer (MMSE 12+/-0.3):
 - D- Feldman, Neurology 01, Winblad 09; R-Aupperle 04 en ouvert
- Efficacité aussi:
 - c/o malades en institution (D- Tariot JAGS 01)
 - sur le temps du soignant (G- Sano IJGP 03)
 - sur la qualité relation-soignant (G- Cummings AJPsy 04)
 - sur le temps des soins
 - retardent le placement en EMS (D- Geldmacher, JAGS 03) (études ouvertes ou observation après RCT)
 - diminuent les coûts D- (Wimo, Dem Ger Cog Dis 03)

Les inhibiteurs de l'AChE (4)

Egalement dans

- La démence vasculaire:
 - D- Black, Stroke 03; Wilkinson, Neurology 03
 - Wilkinson, IJGP 09 (extension 30 sem post RCT 24 sem)

CAVE : *Cochrane database: évidences insuffisantes*

- La démence vasculaire ou mixte: G- Erkinjuntti, Lancet 02
- La démence à corps de Lewy: R- McKeith, Lancet 00
- La démence du Parkinson: D- Aarsland, JNNP 02, Leroy, IJGP 04, Ravina, JNNP 2005; R- Emre, NEJM 04
- La trisomie 21 : D- Prasher IJGP 02; Johnson AJ Ment R 03

Les inhibiteurs de l'AChE (5)

- Trouble cognitif léger (MCI) D- Petersen, NEJM 05
D 10 mg, VitE 2000 UI, placebo pour 3 ans
outcome primaire=conversion vers la démence (Alzheimer=AD)
 - taux de conversion MCI-AD=16%/an
 - pas de différences significatives à 3 ans (sur l'outcome primaire) mais à 6 mois pour le groupe D
 - bénéfice à 3 ans pour le groupe D ApoE4
 - secondary outcomes: MMS, CDR, ADAS-cog mod différences significatives pour le groupe D à 6-12 mois

Les inhibiteurs de l'AChE (6)

- Syndrome de sevrage? (D-Singh IJGP 03; Minett IJGP 03)- NON cf infra
agitation, ↓ concentration, insomnia
- "switch therapy" D > R (Auriacombe Curr Med Res OP 02; Bullock IJGP 02)
Bullock 05 EXCEED: D > R
 - pas de différences signif pour les échelles cognitives (SIB, MMSE) ou neuropsychiatriques (NPI) mais sur les AVQ et fct global. PLUS d'effets secondaires avec R
- ?Switch de D > mémantine: AD MMSE<19 "échappement" au D. N=46. Substitution abrupte (placebo) ou par palliers (5mg D pdt 2 semaines) titration classique de Mémantine:
 - Pas d'effets secondaires significatifs
Waldemar IJGP 2008
- **CAVE syncope et bradycardie**
Gill, S. S. et al. Syncope and its consequences in

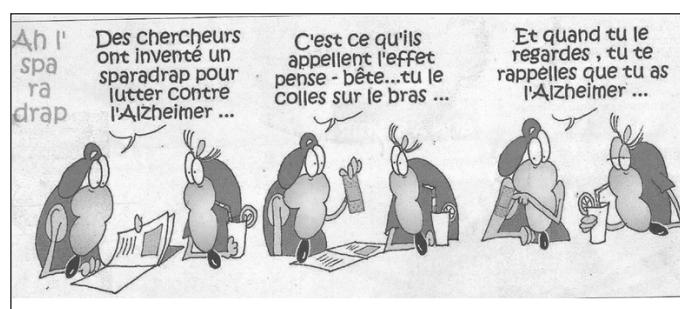
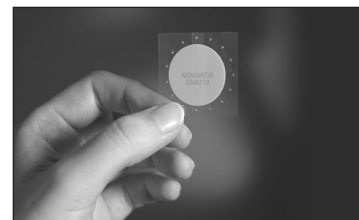
patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Arch Intern Med* 2009 **169**, 867-873 sur près de 20'000 patients versus 60'000 contrôles

Mais...

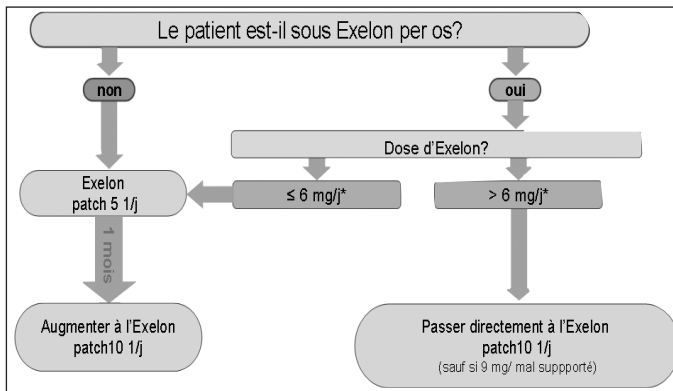
- AD2000 Lancet 2004; pas sponsorisée, suivi 3-4 ans
différence ns dans le taux d'institutionnalisation dans les 2 groupes (42 et 44%) MAIS méthodologie (n=565, principe d'incertitude, wash-out, pas d'analyse en fonction de la dose 5 ou 10) et amélioration cognition à 2 ans
- Revue systématique Kaduszkiewicz BMJ 05
12 RCT (D), 5 (R), 5 (G)
 - ADAS-Cog 1.5-3.9 points en faveur du groupe traité (70pts)
 - CIBIC-plus "bénéfice" en faveur du groupe traité mais pas significatif dans 5/16 études
 - autres échelles dans 10 études (p.ex temps pour atteindre un déclin fonctionnel ou institutionnalisation: pas de différence
 - NPI : résultats hétérogènes
 - confirme effets secondaires

Rivastigmine patch

- IDEAL study : 1095 sujets alzheimer
Winblad Neurology 2007
- efficacité similaire par rapport aux cp Exelon
 - ↓↓ incidence des effets second GI
 - Préférence des aidants (74 versus 26%)



Algorithme Exelon patch



A. Switch immédiat (la veille Donépézil puis le lendemain matin Exelon)

B. Switch retardé (8 jours d'arrêt puis Exelon patch)

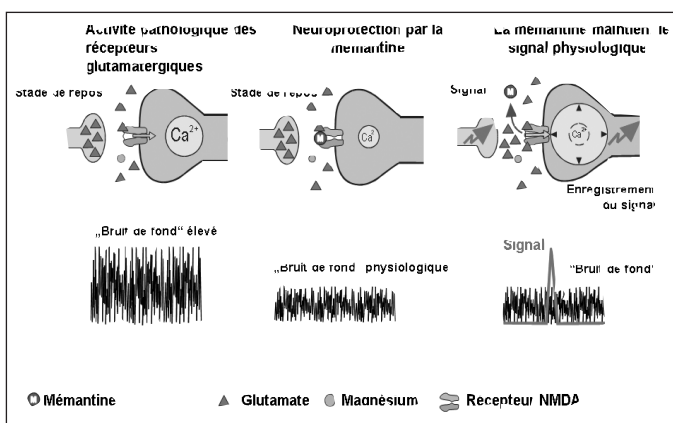
Idem hormis un peu plus d'effets Ilaies (GI, cardiologiques) avec A

Sadowsky Am J Alzh Dis Other Dement 09

La Mémantine : anti-NMDA (1)

	Patients	Durée de l'étude	Forme de la démence	Effets de la thérapie
Orgogozo Stroke 2000	288	6 mois	légère à modérée (Démences vasculaires)	Amélioration significative des fonctions cognitives
Winblad Int J Ger Psy 1999	166	3 mois	sévère (Démences)	Amélioration significative - de la motricité - des troubles cognitifs - du comportement social
Reisberg NEJM 2003	252	12 mois (6 mois placebo)	modérée à sévère (Alzheimer)	Amélioration significative - de la cognition - des activités quotidiennes - de l'évaluation clinique générale
Tariot JAMA 2004 (Association avec le Donepezil)	404	6 mois	idem Reisberg (Alzheimer)	Amélioration significative - idem Reisberg, aussi cpt (NPI, BGP)
Gautier UGP 2005	de Reisberg et de Tariot			Amélioration significative - NPI total (T et R), agitation (I)

La Mémantine : anti-NMDA (2)



La Mémantine (3)

- Aussi pour les stades débutants à modérés de la mal d'Alzheimer – (pas partout; en CH: MMSE 19-3)
- Titrations (2x par jour ou une seule fois)
- Effets secondaires: "vertiges", confusion, hallucinations (≠AchEI)
- Pas d'études comparatives avec les InhAchE
- Alternative quand les InhAchE ne sont pas tolérés (OUI)
- Alternative quand les InhAchE sont contre-indiqués (BAV, bradycardie sinus) (OUI)
- Eventuellement efficace sur l'agitation/irritabilité

Gauthier 2006

Mémantine et autres maladies neurodégénératives

- Maladie à corps de Lewy
 - aggravation (4 /11 patients) Sabbagh 2005
 - 3 cas: ↑ symptômes neuropsychiatriques Ridha 2005

• 1 RCT : amélioration significative à 24 semaines du groupe traité par mémantine 20mg (72 patients avec PDD ou DCL) pour l'outcome primaire (CGIC) mais pas pour outcomes secondaires (MMSE, DAD, NPI) hormis un sous-test d'attention (vitesse de traitement)

Aarsland Lancet Neurol 09

Les antihypertenseurs

- Etudes randomisées et en double-aveugle
- Pour la plupart pas spécifiquement conçues pour la prévention de la cognition

- 1ers résultats négatifs

Diurétique ou β-bloquant.

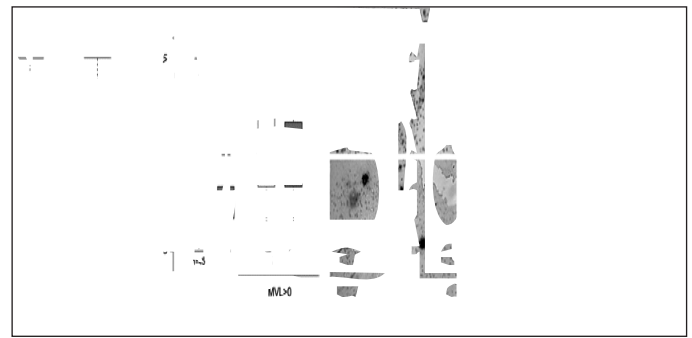
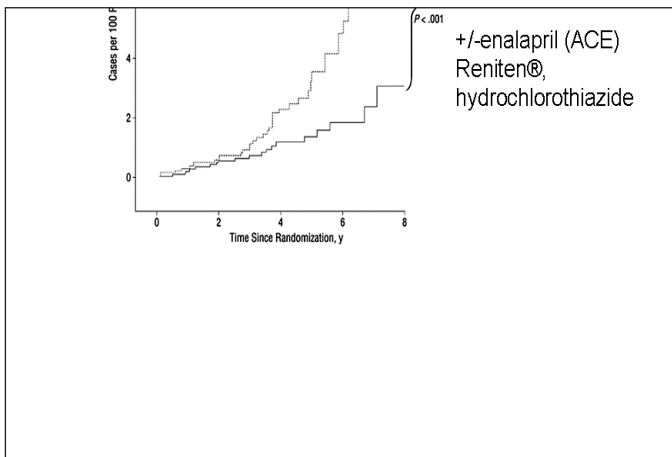
Prince BMJ 96

Chlortalidone ou β-bloquant.

SHEP Cooperative Research Group JAMA 91

Essais cliniques: Syst-Eur

(Systolic Hypertension in Europe Study) TAS 160-219



Les antiagrégants

- 1ère RCT sur 6 mois avec indométhacine 100-150 mg effets + c/o AD mais effets secondaires digestifs - Rodgers Neurology 93

- 2ème RCT: pas d'effet protecteur (rofecoxib ou naproxen) à un an (ADAS-Cog) dans Alz - Aisen JAMA 03, Reines Neurol 04

- Open-label AD2000 Aspirin 75 mg: à 3 ans: pas de diff sur la cognition et IADL et hémorr dans le groupe traité -AD2000coll group Lancet 08

- ADAPT: Alzheimer Disease Anti-inflam Prev Trial: pas de protection (naproxen 440 mg/j, celecoxib 400 mg/j) -Arch Neurol 2008

En cours:

- 15000 sujets de plus de 70 ans sur 5 ans : Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) : low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly

Autres (1)

- Vitamin E: 2 years RCT, selegiline 10mg-vitamine E 2000UI: moins d'institutionnalisation dans le groupe vitE -Sano NEJM 97

- Ginkgo (240 mg): résultats hétérogènes

- efficacité modeste sur les patients (3 essais, faible N) et sujets normaux

- la plus grande RCT dans l'Alzh: pas d'amélioration significative -LeBars JAMA 97

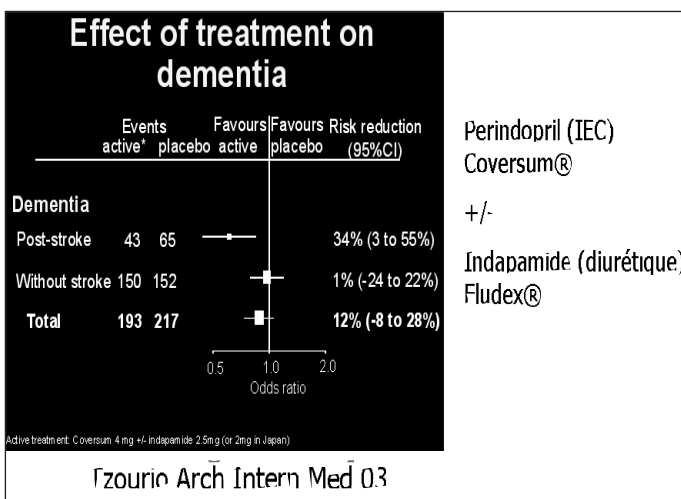
- pas d'effet chez l'agé sans démence (RCT, 6 semaines)

-Solomon JAMA 02

- aussi Van Dongen 2003 (Alz-Dém vasc, AAMI) : pas d'effet

Essais cliniques : PROGRESS

Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (HTA ou non)



Statines : RCT

- Patients AD normocholestérolémiques, N=44, 26 semaines. [Abeta40 et Abeta 42] dans le LCR inchangés dans le groupe traité. [Abeta40]Ø dans sous-groupe AD léger. Simons Ann Neurol 2002

- HPS (simvastatin, Zocor®) et PROSPER (pravastatin, Selipran®) Lancet 02 (études randomisées de patients avec hyperchol)

Pas de diminution du déclin cognitif sur 3,2 et 5 ans

- GEM study=RCT de 3069 subjects (N et MCI), >75 ans, 6.1 années de suivi. Pas de protection comparée au placebo

-Dekosky JAMA 2008

Autres (2)

- Hormones oestrogènes :

- Epidemiologie +

- WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study)

-(↑ morbidité et démences dans le groupe traité)

Rapp JAMA 03, Shumaker JAMA 03

• Vaccin Anti-amyloïde : stop (méningoencephalite), nouveaux essais

- Alzhemed (↑ clearance amyloïde): essai interrompu

- Education : effet protecteur (et pas biais)

Wilson Neurology 02, Bennett Neurology 03

- (Alcool), régime méditerranéen Scarmeas Ann Neurol 06

• Vie sociale "riche" (lecture, jeux, musique, dance) : 5,1 an de suivi de 469 sujets > ↓ significative du risque de développer une démence

Verghese NEJM 2003

"Happiness" bonheur

- 180 journaux intimes de religieuses

(moyenne de 22 ans) :

- score émotionnel

- relation entre ce score et longévité

Snowden J Pers Soc Psychol 01; Ann Intern Med 03

Exercice

• 1740 sujets normaux > 65 ans suivis pendant 6.2 ans où mesure de l'activité physique

- ↓ 38% risque de démence dans le groupe où activité physique 3 x par semaine Larson Ann Intern Med 06, Scarmeas JAMA 09

"Take home messages"

• Importance du diagnostic; démences traitables

- Traitements

- inhibiteurs de l'AChE: efficacité modeste à discrète dans les RCT

- mémantine: mieux tolérée, 1x/j, aussi dans la mal d'Alz déb à mod

• Efficacité : meilleurs marqueurs cliniques et biologiques d'efficacité, mieux définir les répondeurs

- Switch? Rotation? Quand arrêter?

• Rivastigmine patch: moins d'effets secondaires ? population cible

• Mémantine: alternative. Association? Plus de données nécessaires

• Prévention des facteurs de risque vasculaire: HTA, (hypercholestérolémie), diabète et mode-de-vie: alimentation, exercice, activités sociales

- Traitements à visée étiologiques (à l'essai)



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.

EVOLUTION DE L'UTILISATION DES NEUROMÉDICAMENTS EN TUNISIE

*Souhail Kesraoui, Assistant en Pharmacie Clinique
Chef de service de la pharmacie interne
Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis*

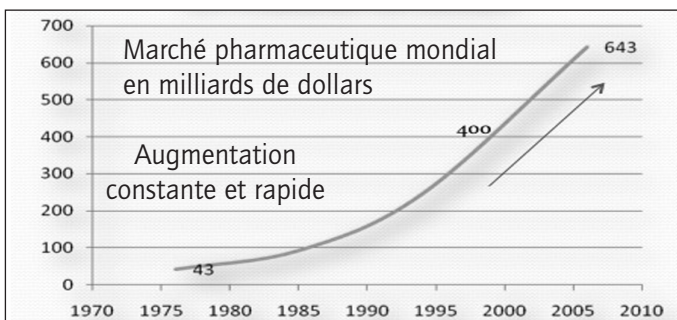
INTRODUCTION

- nombre pathologies neurologiques dépistées
progrès médical
+
- nombre de neuromédicaments nouveaux et coûteux
progrès pharmaceutique
+
- Volonté politique d'une meilleure prise en charge des pathologies chroniques neurologiques en Tunisie
↓
- des dépenses des neuromédicaments
6ème classe en Tunisie en 2006

OBJECTIF

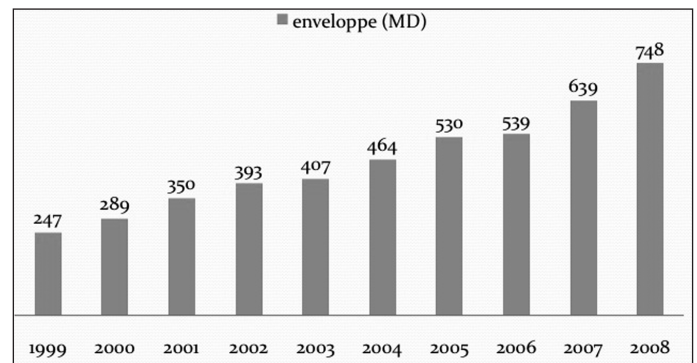
- Résultats d'une étude pharmaco économique:
- 6 familles représentatives de la classe des neuromédicaments
- dernière décennie en Tunisie
- données de statistiques nationales de la DPM
- place de + en + importante dépenses de cette classe en Tunisie
- conclusions pour aboutir à une meilleure maîtrise de ces dépenses.

Evolution de l'enveloppe globale des médicaments dans le monde



Les dépenses en matière de santé dans le monde n'ont pas cessé de croître depuis plusieurs décennies

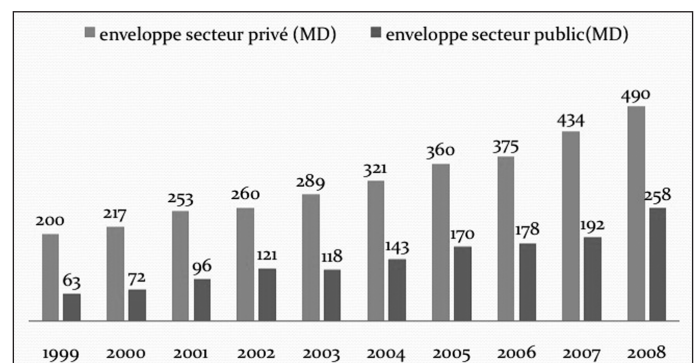
Evolution de l'enveloppe globale des médicaments en Tunisie



CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS EN TUNISIE 1999-2008

- 1999 : 0.5 ‰ des dépenses mondiales
- 2008 : 1 ‰ des dépenses mondiales,
- La Tunisie a dépensé en 2008 3 fois plus qu'en 1999
- Est-ce qu'on couvre en 2008 3 fois plus de patients qu'en 1999 ?

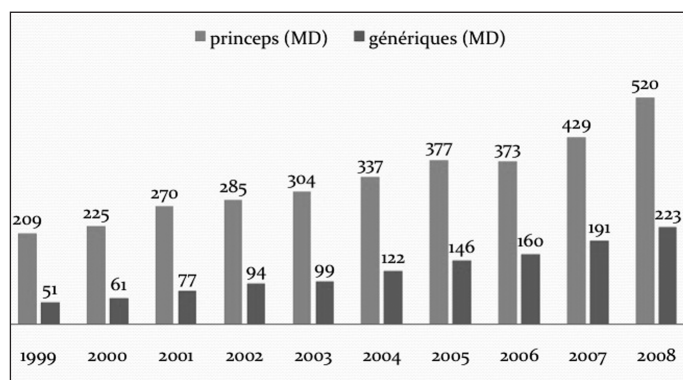
Enveloppes du secteur privé et du secteur public (MD)



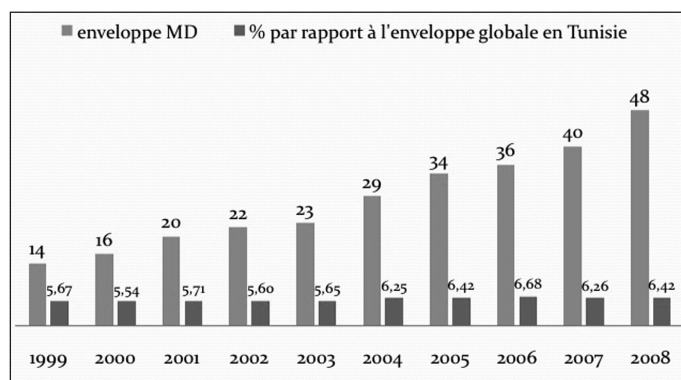
- En 1999: secteur public 24%, secteur privé 76%
- En 2008: secteur public 34.5%, secteur privé 65.5%

Nomenclature hospitalière inchangée depuis 10 ans
Les hôpitaux achètent en HN (en 2008, 70% des achats)

Répartition de l'enveloppe globale en Tunisie entre princeps et génériques



Evolution de l'enveloppe globale des médicaments neuropsychiatriques en Tunisie



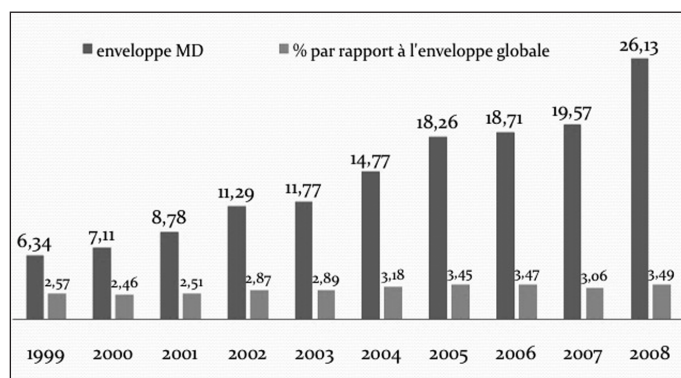
Répartition de l'enveloppe globale en Tunisie entre princeps et génériques

• 1999 → 2008

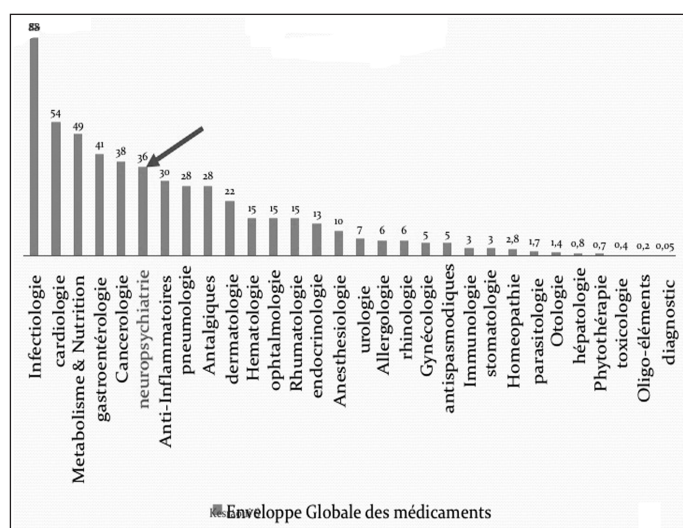
Princeps : 80% → 70%

Génériques : 20% → 30%

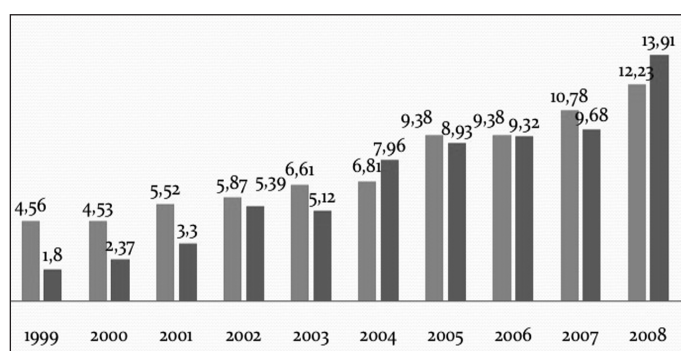
Enveloppe des neuromédicaments



Répartition des dépenses selon la classe thérapeutique en MD (2006)



Enveloppe des neuromédicaments: secteur privé / secteur public

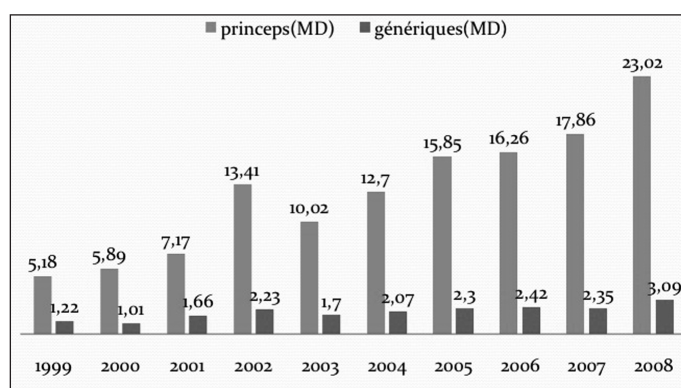


NEUROMÉDICAMENTS

Les 6 familles les plus représentatives des neuromédicaments:

- Antiépileptiques
- Antiparkinsoniens
- Médicaments de la migraine
- Médicaments de la maladie d'Alzheimer
- Médicaments de la sclérose en plaques
- Médicaments du déficit cognitif

Enveloppe des neuromédicaments : princeps/ génériques



NEUROMÉDICAMENTS

- 1999 → 2008

Dépenses : 4.5 fois plus

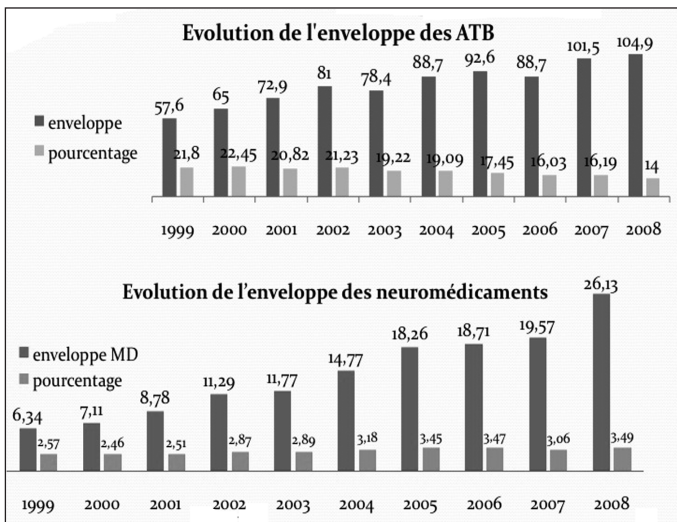
% : 1.22 → 3.09

Privé : 72% → 47%

Public : 28% → 53%

Princeps : 80% → 88%

Génériques : 20% → 12%



	Neuromédicaments	Antibiotiques
Age des molécules	+	+++
Génériques	+	+++
Prix matières premières	+++	+
Nouvelles molécules	+++	+
Durée du traitement	+++	+
Usage rationnel	+	+++
	↓	
Maîtrise des dépenses	+	+++

LES ANTIÉPILEPTIQUES : AE

Médicaments symptomatiques, capables de diminuer ou de supprimer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme

LES MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

De 1910 à 1960,

4 médicaments,

Phénobarbital,

Phénytoïne,

Carbamazépine,

Valproate de sodium

Depuis 1990, plus de 15....

2008 ≈ 22 molécules

LES ANTIÉPILEPTIQUES : AE

Classification 1 : (selon le mode d'action)

A. AE bloquant les canaux ioniques voltages-dépendants

- Bloquant les canaux sodiques (Carbamazépine, Phénytoïne, Lamotrigine, phosphénytoïne, oxcarbazépine, Topiramate...)
- Bloquants les canaux calciques (Ethosuximide)

B. AE interférant avec la neurotransmission

1. Sur le système GABAergique (inhibiteur)

Agissant sur le récepteur-canal GABA-A (benzodiazepine, barbituriques, progabide)

Agissant sur le métabolisme du GABA

(vigabatrin, tiagabine, valproate de sodium)

2. Sur le système glutamate-ergique (excitateur)

Inhibant la libération de l'acide glutamique (Lamotrigine)

Bloquant les récepteurs de l'acide glutamique (Topiramate, Felbamate...)

Classification 2 :

A. Les anciennes molécules

- Les AE majeurs : le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium
- Les AE mineurs : les benzodiazépines, l'éthosuximide, les corticoïdes, la primidone

B. Les antiépileptiques de nouvelle génération

- Par modification des structures chimiques : oxcarbazépine, fosphénytoïne etc...
- Molécules issues des connaissances approfondies des systèmes GABAergique : vigabatrin, gabapentine, tiagabine, stiripentole
- Glutamatergique : lamotrigine, topiramate

ANTIÉPILEPTIQUES DISPONIBLES EN TUNISIE

P	Gabapentine	NEURONTIN® GABANET®, GABANTIN®
	Prégabaline	LYRICA®
	Topiramate	EPITOMAX® (AMM 01/06/2006)

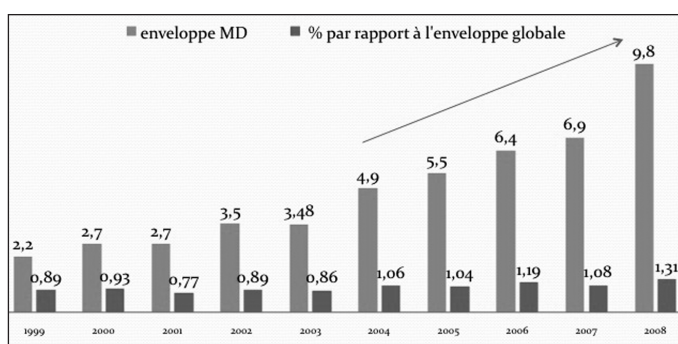
H → Vigabatrin SABRIL®

H+P	Ac.Valproïque,	DEPAKINE®
	Phénobarbital	GARDENAL®
	Phénytoïne	DIHYDAN®,
	Lamotrigine	LAMICTAL®
	Diazepam	VALIUM® DIAZEPAM®,
	Clonazepam	RIVOTRIL® AKLONIL®,
	Carbamazépine	TEGRETOL® TAVER®,

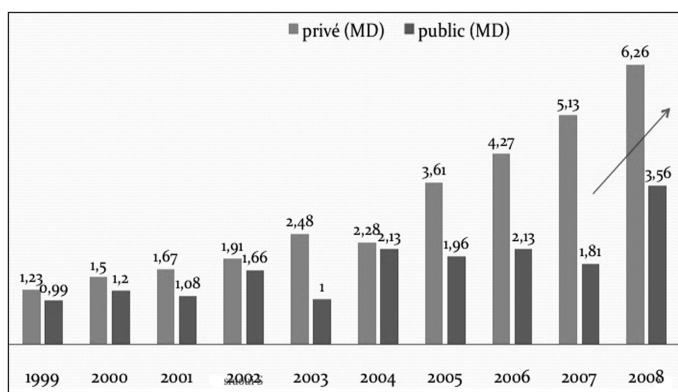
Evolution de la disponibilité des antiépileptiques en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Ac.valproïque	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbamazépine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Clonazepam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diazepam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phenobarbital	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phénytoïne	+		+			+	+	+		
Valpromide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vigabatrin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gabapentine				+	+	+	+	+	+	+
Lamotrigine					+	+	+	+	+	+
Pregabaline									+	+

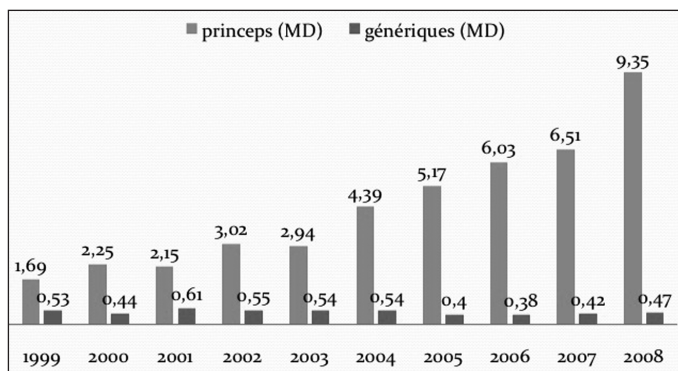
Enveloppe des antiépileptiques en Tunisie



Antiépileptiques: privé/public



Antiépileptiques: princeps/génériques



ANTIÉPILEPTIQUES:

- De 1999 → 2008

Dépenses : 4.5 fois

% : 0.89 → 1.31

Privé : 55.5% → 64%

Public : 44.5% → 36%

Princeps : 76% → 95.2%

Génériques: 24% → 4.8%

- 2007 → 2008 :

Dépenses globales : ↑ 42%.

Dépenses à l'hôpital : ↑ 97%



Achats HN

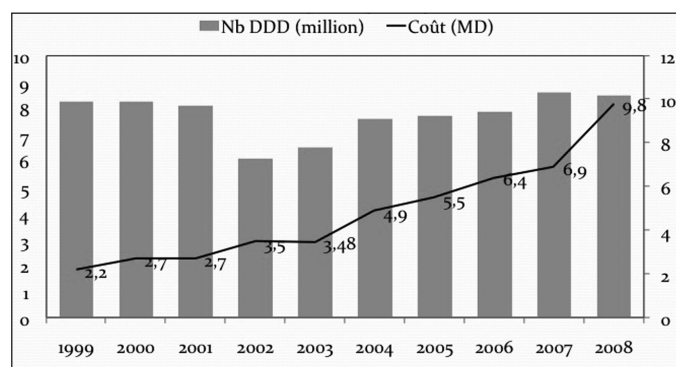
ANTIÉPILEPTIQUES EN DDD

• Defined Daily Dose = dose journalière moyenne d'un P.A dans sa principale indication utilisé chez un adulte d'un poids moyen de 70kg.

- Les DDD = excellent outil pour:

- Définir des besoins d'approvisionnement
 - Des études comparatives de consommations
- OMS ⇒ Mise à disposition des DDD

Evolution de la consommation des antiépileptiques



- ↑ dépenses d'un facteur de 4.5
- Nombre de patient est resté le même



• Transfert d'une partie des prescriptions de la 1ère génération à la 2ème génération

DDD ANTIÉPILEPTIQUES (2008)

	DCI	Nombre de DDD	Coût moyen d'une DDD
1 ^{ère} génération	Ac.valproïque	1 269 190	1.160
	Carbamazépine	3 504 594	0.731
	Clonazepam	430 000	0.163
	Diazepam	1 377 000	0.154
	Phenobarbital	2 215 700	0.052
	Phénytoïne	0	0.175 (2006)
	Valpromide	303 630	0.942
2 ^{ème} génération	Vigabatrin	101 070	4.160
	Gabapentine	256 039	4.119
	Lamotrigine	57 022	5.350
	Pregabaline	208 964	4.232
Total DDD		Kesraoui S	9 723 209

DDD ANTIÉPILEPTIQUES

	Nombre de DDD		Coût moyen DDD
1 ^{ère} génération	9 100 114	85%	0.780
2 ^{ème} génération	623 095	15%	4.370

LES ANTIPARKINSONIENS

Maladie de parkinson = une maladie neurodégénérative due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale.

↓ du tonus dopaminergique

↑ du tonus cholinergique

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

- Anticholinergiques (Trihexyphénidyle)
- Agonistes dopaminergiques (Piribédil, Ropinirole)
- Inhibiteur de la cathécol-O-méthyl transférase =ICOMT (Entacapone, Tolcapone)
- L Dopa

ANTIPARKINSONIENS DISPONIBLES EN TUNISIE

Bépiridène AKINETON®

Ropirinol REQUIP®

Amantadine MANTADIX®

Trihexyphénidyle ARTANE®, PARKIZOL®,

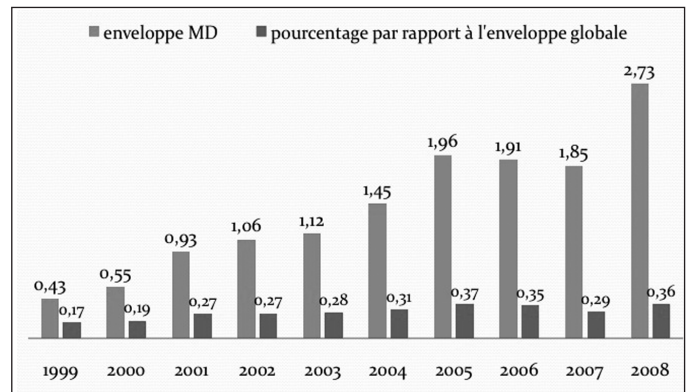
Bromocriptine PARLODEL®,

Lévodopa+bensérazide MADOPAR®

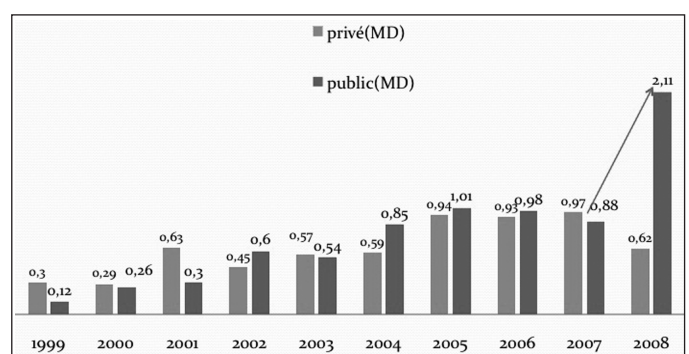
Evolution de la disponibilité des antiparkinsoniens en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Amantadine :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Benserazide + levodopa :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trihexyphénidyle :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ropinirole:			+	+	+	+	+	+	+	+
Biperidène :						+	+	+	+	+

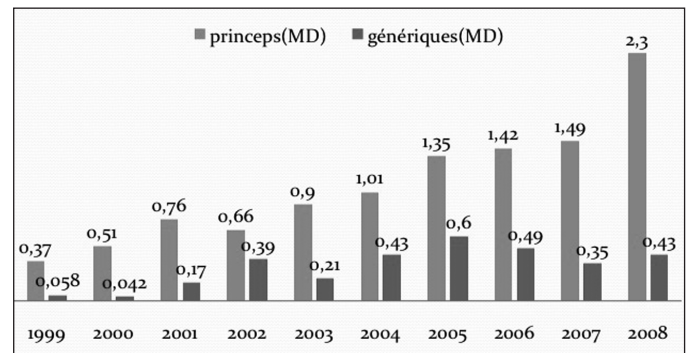
Enveloppe des antiparkinsoniens



Antiparkinsoniens : secteur privé /secteur public



Antiparkinsoniens : princeps/génériques



ANTIPARKINSONIENS

- De 1999 → 2008

Dépenses : 6.5 fois

% : 0.17 → 0.36

Privé : 71 % → 23%

Public : 29% → 77%

Achats HN +
prix MADOPAR

Princeps : 86% → 84%

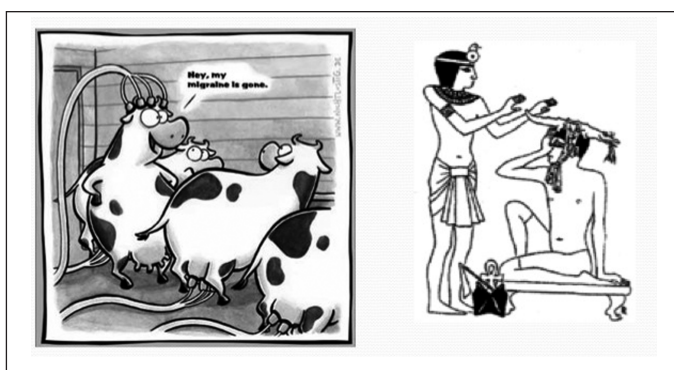
Génériques: 14% → 16%

LA MIGRAINE

C'est une affection caractérisée par des accès répétitifs de céphalées, très variables dans leur intensité, leur fréquence et leur durée.



Les antimigraineux



LES ANTIMIGRAINEUX TRAITEMENT DE LA CRISE

Médicaments non spécifiques (1ère intention)

- Antalgiques, AINS

Médicaments spécifiques (2ème intention)

- Dérivés de l'ergot de seigle
 - Tartrate d'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE®)
 - Dihydroergotamine (DIHYDROERGOTAMINE®, IKARAN®)
- Triptans (Ag sélectifs des récepteurs 5HT1B/1D)
 - Zolmitriptan (ZOMIC®)
 - Naratriptan (NARAMIG®)
 - Sumatriptan (IMIGRANE®)

LES ANTIMIGRAINEUX TRAITEMENT DE FOND

1. Les antisérotonines :

- Pizotifène (SANMIGRAN®)
- Oxétorone (NOCERTONE®)
- Méthylsergide (DESERNIL®)
- DHE par voie orale (IKARAN®, DIHYDROERGOTAMINE®)

2. Les médicaments non spécifiques:

Les bêta-bloquants ,les inhibiteurs calciques , ADT....

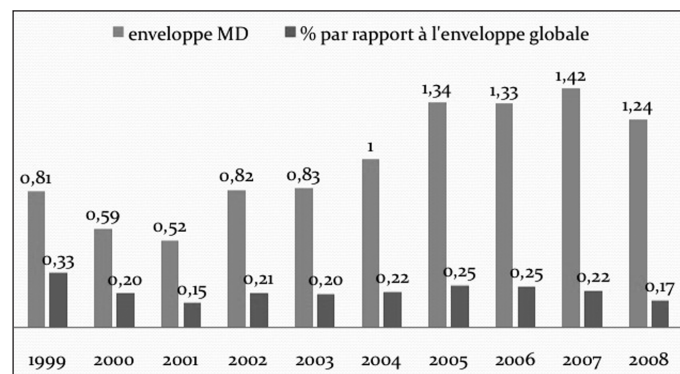
ANTIMIGRAINEUX : DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS EN TUNISIE

Pizotifène SANMIGRAN®,
 Elétriptan RELPAX®,
 Sumatriptan IMIGRANE®
 Oxétorone NOCERTONE®,
 Ergotamine GYNERGENE CAFEINE®
 privé
 Hôpital+Privé

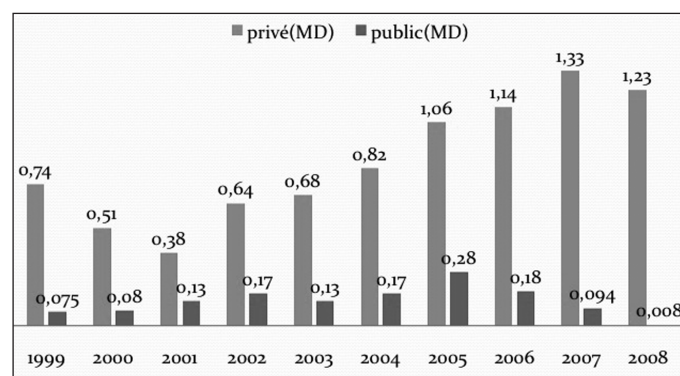
EVOLUTION DE LA DISPONIBILITÉ DES ANTIMIGRAINEUX EN TUNISIE

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Caféine + ergotamine tartrate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxétorone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pizotifène	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zolmitriptan	+				+	+	+			
dihydroergotamine	+	+	+	+	+					
Sumatriptane				+		+	+	+	+	+
Elétriptan						+	+	+	+	+

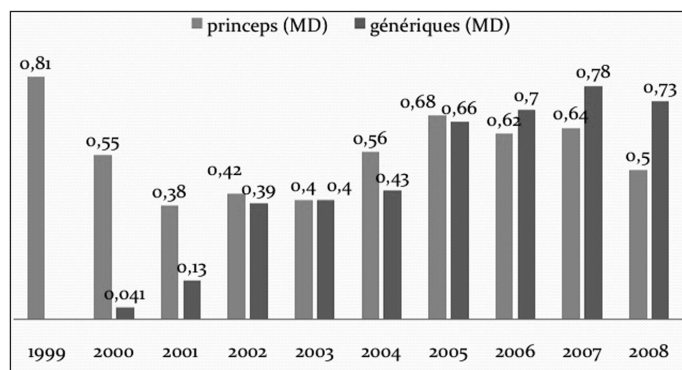
Enveloppe des médicaments de la migraine en Tunisie



Répartition secteur privé/ public des médicaments de la migraine



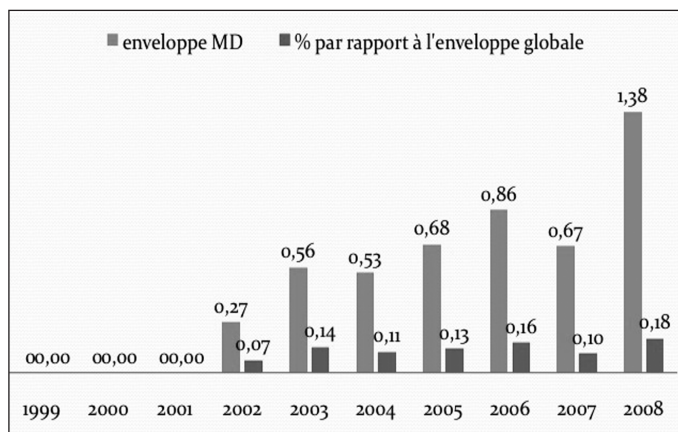
Antimigraineux : princeps / génériques



Evolution de la disponibilité des médicaments de la maladie d'Alzheimer en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Donépézil:				+	+	+	+	+	+	+
Rivastigmine:						+	+	+	+	+

Enveloppe et part des médicaments de la maladie d'Alzheimer



MÉDICAMENTS DE LA MIGRAINE

- De 1999 → 2008

Dépenses : ↑ 1.5 fois

% : 0.33 → 0.17

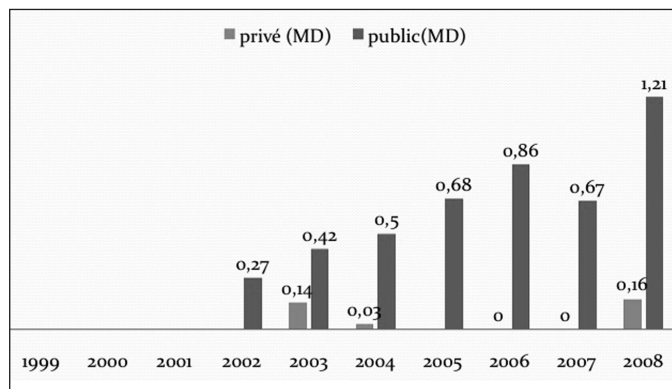
Privé : 91% → 99%

Public : 9% → 1%

Princeps : 100% → 40%

Génériques: 0% → 60%

Répartition des médicaments de la maladie d'Alzheimer entre les secteurs privé et public



MALADIE D'ALZHEIMER

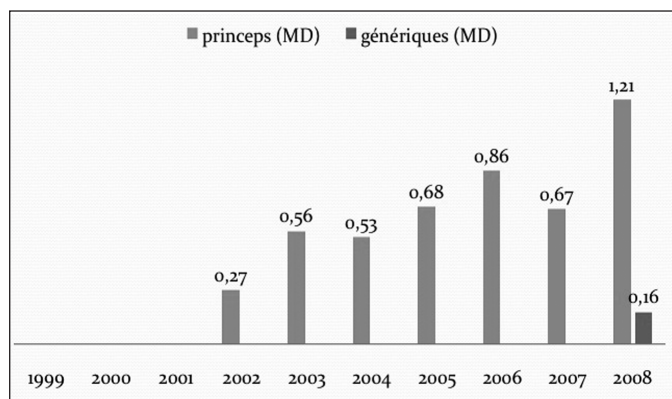
• Maladie **neurodégénérative** du tissu cérébral entraînant la **perte** progressive et **irréversible** des **fonctions mentales** et notamment de la mémoire.

• Découverte par le médecin allemand Aloïs Alzheimer (1864 - 1915)

- 15 millions atteintes dans le monde
- Canada et USA : 4 millions cas

Coût annuel : 100 milliards \$

Médicaments de la maladie d'Alzheimer : princeps/ génériques



TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Traitement symptomatique :

• **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** : Donépézil, Rivastigmine, Galantamine (bientôt sur le marché)

• **Antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)** : Mémantine

MALADIE D'ALZHEIMER: DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS EN TUNISIE

- Donépézil (DOPEZIL ® et ARICEPT ®)
- Rivastigmine (EXELON ®)

Hôpital

Médicaments de la maladie d'Alzheimer

- De 2002 → 2008

Dépenses : 5 fois plus

% : 0,07 → 0,18

Privé : 0 % → 12%

Public : 100% → 88%

Principes : 100% → 88%

Génériques: 0% → 12 % 2008

- 2007→2008 : ↑ des dépenses d'un facteur de 2



Augmentation importante des dépenses

SCLÉROSE EN PLAQUES

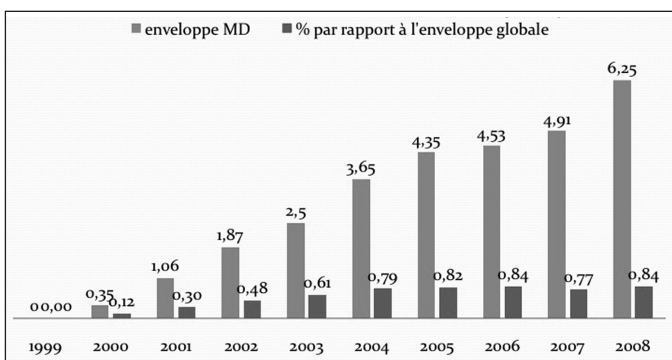
Maladie :

- **inflammatoire**, chronique, progressive, irréversible,
- affectant typiquement la **substance blanche** du cerveau et des **nerf périphériques**

MÉDICAMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES DISPONIBLES EN TUNISIE

- Interféron bêta- 1a :
 - REBIF® 22 µg 6 MUI solution injectable
 - REBIF® 44 µg 12 MUI solution injectable
 - AVONEX® 6 MUI solution injectable
- Natalizumab :
 - TYSABRI ® (a obtenu dernièrement son AMM en Tunisie)

Evolution de l'enveloppe et de la part des médicaments de la sclérose en plaque



MÉDICAMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

- 2000→2008

Dépenses : 18 fois plus

% : 0,12 → 0,84

Usage strictement hospitalier

Absence de génériques



Augmentation importante des dépenses

DÉFICIT NEUROCOGNITIF

• Atteinte d'une **fonction cognitive**, telle que le **langage**, la **mémoire** à court ou à long terme, un trouble de l'attribution des actions ou de la planification des actions, trouble qui correspond à un corrélat cérébral et donc non psychologique.

- Les **troubles de l'attention** sont très présents

CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS DU DÉFICIT COGNITIF

- **Vasodilatateurs périphériques**

- Alcaloïde de l'ergot: Dihydroergocryptine, dihydroergocristine et Raubasine

- Naftidrofuryl

- Pentoxifylline

- **Psychostimulants**

- Cinnarizine

- Piracétam

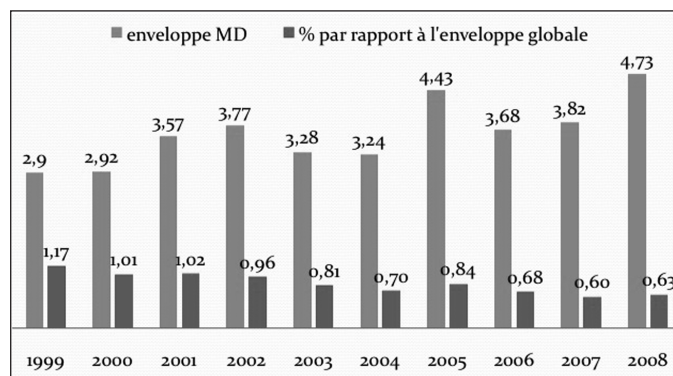
- **psychoanaleptiques**

- Ginkgo biloba

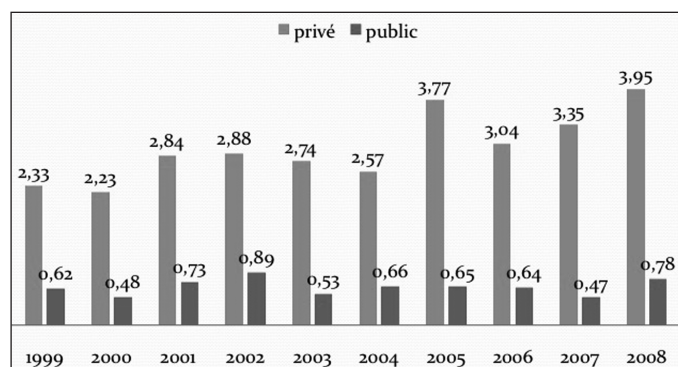
- **Agoniste dopaminérgique**

- Piribédil

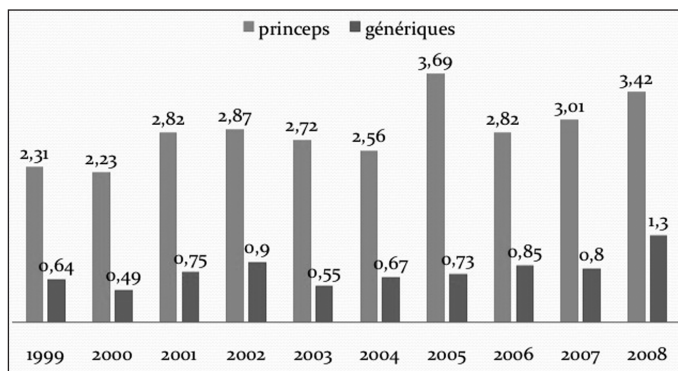
Evolution de l'enveloppe et de la part des médicaments du déficit cognitif



Répartition entre secteurs privé et public des médicaments du déficit cognitif



Médicaments du déficit cognitif: princeps/ génériques



MÉDICAMENTS DU DÉFICIT COGNITIF

- De 1999 → 2008

Dépenses : ↑ 1.6 fois

% : 1.17 → 0.63

Privé : 79 % → 84%

Public : 21 % → 16 %

Princeps : 78% → 72 %

Génériques : 22 % → 28 %

QUELQUES MÉDICAMENTS COÛTEUX NON ENCORE DISPONIBLES EN TUNISIE

- Nouveaux antiépileptiques:
 - INOVELON® (Rifinamide)
 - VIMPAT® (Lacosamide)
 - DIACOMIT® (Stiripentol)
- Nouvel antiparkinsonien :
 - STALEVO® = levodopa+ carbidopa +entacapone
- Nouveaux médicaments de la maladie d'Alzheimer:
 - REMINYL® (galantamine): Anticholinestérasique
 - EBIXA® (Mémantine) : Agoniste des récepteurs NMDA

CONCLUSION

- 1999 → 2008 :

Antiépileptiques, antiparkinsoniens, médicaments de la maladie d'Alzheimer et les médicaments de la SEP :

Enveloppe des dépenses

% par rapport à l'enveloppe globale
(surtout pour la SEP)

augmentés

- 1999 → 2008 :

% des génériques de la classe

Les achats HN des hôpitaux

Insuffisance de la maîtrise des dépenses

- Dans le futur?

Transfert de prescriptions vers les nouvelles générations

Exemple : antiépileptiques de 9.8MD → 42MD

Nouveaux médicaments coûteux sur le marché tunisien
(avec rapport bénéfices/risques ↑)

Meilleur dépistage des pathologies

Volonté politique d'une meilleure couverture sociale



Fort dérapage des dépenses de santé

Recommandations pour la maîtrise des dépenses:

- Etablir des protocoles et des consensus de prescriptions qui permettront:
 - D'éviter le transfert non justifié des prescriptions vers les nouvelles générations
 - D'éviter l'effet d'entraînement (pression des laboratoires)
- De garantir l'usage rationnel
 - Encourager encore plus la fabrication locale
 - Encourager encore plus l'utilisation des génériques, pour cela:
 - Convaincre les prescripteurs de la qualité (tests de bioéquivalence)
 - Résoudre le problème de la marge bénéficiaire et du manque à gagner des pharmaciens officinaux lors de la substitution

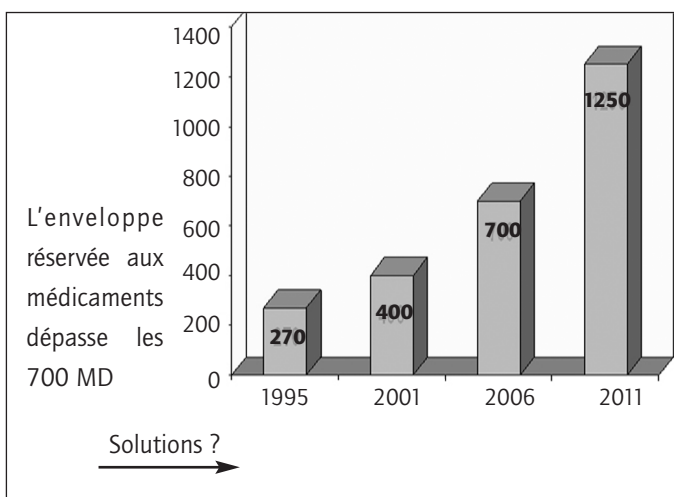
Recommandations pour la maîtrise des dépenses :

- Consolider le pouvoir de négociation des prix de la PCT
 - Réviser la nomenclature hospitalière pour:
 - Diminuer les achats hors nomenclature par les hôpitaux
 - Obtenir des prix intéressants (PCT achète par AO pour les besoins des hôpitaux)
- Si ces mesures s'avèrent insuffisantes:
- A-t-on le droit de ne pas faire bénéficier le tunisien de l'apport de certaines molécules coûteuses?
- Comment faire face aux dépenses?
- Qui va payer la facture?
- Le Débat est ouvert !!!

SUBSTITUTION ET BIOSIMILAIRES : ASPECTS JURIDIQUES EN TUNISIE

Pr. Nadia FENINA

Evolution de l'Enveloppe Médicaments (Million de DT)
(Indice de progression 10 à 15% / an)



Les médicaments soumis à l'enregistrement doivent :

- Apporter une amélioration du S.M.R.
- Faire bénéficier le système d'une économie sur le coût de la santé et ce notamment par rapport aux produits de même visée thérapeutique et similaires commercialisés.

* Développement du marché des génériques et des biosimilaires

* Développement de la fabrication locale
(Décret 90-1400 du 3 Septembre 1990 fixant les règles BPF)

* Octroi au pharmacien d'officine d'un droit de substitution (France -1998, Suisse et Italie - 2001, Allemagne - 1989, Pays Bas - 1988, Espagne - 1999, Finlande- 2003 - Tunisie 2008.....)

CADRE JURIDIQUE

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

Art 26 bis

Dans le cadre de la rationalisation et de la maîtrise des dépenses de la santé, le pharmacien est autorisé à procéder à la substitution d'une spécialité pharma-

ceutique prescrite par une autre spécialité ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs.

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

Loi n° 2008-32 du 13 mai, modifiant et complétant la loi n° 73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques Art 22

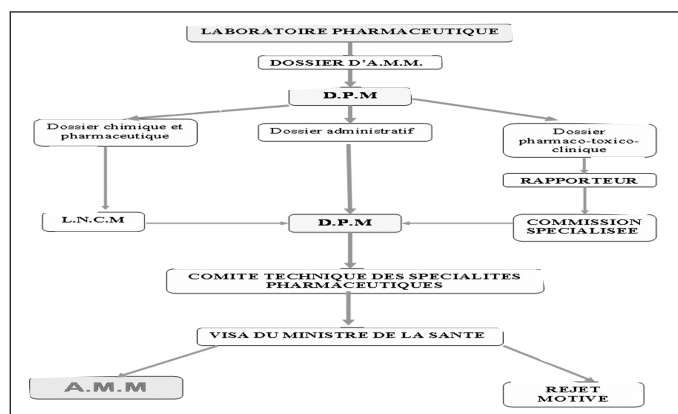
LA SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE ?

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

LA SPÉCIALITÉ DE RÉFÉRENCE ?

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

Procédure d'enregistrement des médicaments



LA SPÉCIALITÉ GÉNÉRIQUE ?

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

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

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES (1)?

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a prouvé sa "similarité" par rapport à un médicament de référence enregistré sur la base d'un dossier complet conformément à la législation et à la réglementation en vigueur

La société pharmaceutique qui choisit de développer un nouveau médicament biologique, "biosimilaire" à un produit de référence, doit démontrer la nature similaire des deux médicaments biologiques.

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES (2)

Des études comparatives sont nécessaires pour fournir la preuve de la nature "similaire" en terme de qualité, sécurité et efficacité du nouveau produit biologique par rapport au produit de référence.

Il est précisé que moins de données sont nécessaires pour les biosimilaires par rapport à ce qui est nécessaire pour le produit de référence original.

ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE ET BIOÉQUIVALENCE

Comparaison des Génériques et des Princeps

	Spécialité	Générique
	Princeps	Identique
- Forme galénique	<u>Princeps</u>	Similaire
- Dose par unité de prise	<u>Princeps</u>	Identique
- Excipients	Eventuellement différents (excipients à effet notoire)	
- F (AUC ; Cmax ; Tmax)	<u>Princeps</u>	Similaire $\pm 10\%$ (90% - 110%).

Sur la base du concept de bioéquivalence deux produits sont déclarés équivalents thérapeutiques si les paramètres pharmacocinétiques sanguins sont essentiellement similaires (Cmax, tmax, AUC) (pas les biosimilaires).

Cette démarche repose sur une extrapolation d'une concentration sanguine supposée reproduire la concentration au niveau du site d'action.

—————> Concept reconnu et admis

Les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité chez l'homme sont :

- Marge thérapeutique
- Pharmacocinétiques compliquée ou non linéaire
- Propriétés physico-chimiques
- Taux élevé d'excipient

Les études de bioéquivalence ne sont pas requises (formes pharmaceutiques suivantes)

- 1- Solutions aqueuses pour usage auriculaires, ophtalmiques et topiques,
- 2- Les gaz médicaux
- 3- Solutions aqueuses pour inhalation ou pulvérisation nasale (sans ou avec dispositif identique),
- 4- Solutions ou poudres à reconstituer sous forme de solution à usage oral (sirops, élixirs, teintures)
- 5- Produits topiques préparés en solution aqueuse

"Bioéquivalence non requise" ne s'appliquent pas aux produits biologiques dont les éléments d'interchangeabilité sont plus complexes (sécurité ou bio-similaires)

Lorsque plusieurs P.A sont associés l'exonération est basée sur le P.A ayant la situation la plus défavorable

CONCLUSIONS

➤ Le générique est un médicament à part entière : dispose d'une AMM ; il est autorisé, inspecté et contrôlé et donc bénéficie des mêmes garanties de qualité qu'un médicament de référence.

➤ Du fait de ses avantages économiques, il apparaît comme un outil majeur dans la maîtrise des dépenses de la santé.

➤ Promouvoir les médicaments génériques et biosimilaires et la fabrication locale

➤ Avec la mise en place de la CNAM en Tunisie, la substitution d'un princeps par son générique est devenue une évidence.

substitution / Interchangeabilité

PRIX SAIPH

La première version du prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques a eu lieu lors de nos XIV^{èmes} journées pharmaceutiques, les 12 et 13 novembre 2009. Les travaux ont été déposés au niveau de la société SAIPH et le jury a été composé comme suit :

Présidente : Chédli Fendri (Présidente de la Société des Sciences Pharmaceutiques)

Membres : Souad Sfar (Doyenne de la Faculté de Pharmacie de Monastir)

Abdelkrim Hamrouni (Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)

Ali Bousnina (Représentant de la Société SAIPH)

Kamel Boukef Président honoraire de la Société des Sciences pharmaceutiques)

Mokhtar Belaiba (Trésorier de la Société des Sciences pharmaceutiques)

Souheil Kasraoui (Membre de la Société des Sciences pharmaceutiques)

Le jury s'est réuni à 3 reprises. Les membres du jury ont pris connaissance des 12 dossiers participants. Cinq critères de sélection ont été établis : originalité du travail, mise au point d'une technique originale, apport du travail en matière de santé publique, apport au développement et à la promotion des sciences pharmaceutiques, publications internationales en rapport avec le sujet.

Liste des travaux ayant concouru aux prix SAIPH 2009

N° des travaux classés par ordre alphabétique	Titres des travaux	Auteurs des travaux
01	Analyse de la lithiase urinaire chez des enfants tunisiens : influence de l'âge, du sexe, de l'évolution épidémiologique de la composition des calculs	
02	Application de quelques techniques moléculaires dans le diagnostic prénatal des béta-talassémies	
03	Circulaires de la pharmacie hospitalière	
04	Contribution à l'étude des facteurs de risques biologiques et génétiques des coronaropathies	
05	Contribution à l'étude du profil de l'élimination urinaire de la prednisolone et de son principal métabolite, la prednisonne et recherche d'éventuels métabolites inconnus dans le cadre du dépistage du dopage	
06	Dépistage de la maladie coeliaque chez l'enfant de petite taille : est-il une alternative au dépistage systématique ?	
07	Développement d'un outil moléculaire pour l'identification des réservoirs de leishmania par l'analyse du repas sanguin de l'insecte vecteur	
08	Exploration de la réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose oculaire chez l'homme et la souris	Hamouda Babba
09	Pratiques de préparation et d'administration des perfusions de médicaments dans un service de chirurgie orthopédique : état des lieux et recommandations	
10	Produits de santé et vigilance sanitaire en Tunisie	
11	Projet de centralisation pharmaceutique de la préparation des injectables en Tunisie	Senda Hichri Bahri
12	Séparation et dosage simultané du triméthoprim et de la sulfadiméthoxine (SDM) dans les formulations à usage vétérinaire	

Après étude minutieuse des 12 dossiers, le jury a décerné le prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques pour l'année 2009 aux deux candidats suivants :

• **Senda Bahri** pour son travail intitulé : projet de

centralisation pharmaceutique de la préparation des injectables en néonatalogie.

• **Hamouda Babba** pour son travail intitulé : Exploration de la réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose oculaire chez l'homme et la souris

Ce prix dont la somme a été fixée à 5000 DT est à partager équitablement entre les deux candidats.

CONCLUSION :

Tous les travaux présentés étaient d'une excellente qualité scientifique et il a été difficile de les départager. Nous tenons à remercier les candidats ayant postulé

pour ce prix en espérant qu'ils seront plus nombreux lors de la prochaine version de ce prix qui est déjà programmé pour nos prochaines journées pharmaceutiques en 2011. Nous remercions vivement la société SAIPH pour cette initiative et pour ses encouragements permanents aux travaux de notre société et à la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques.



Remise du Prix SAIPH

RÉSUMÉ DES TRAVAUX PRIMÉS

PROJET DE CENTRALISATION PHARMACEUTIQUE DE LA PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS INJECTABLES EN NÉONATOLOGIE

S Bahri^{1,3}, A Sakka¹, N Khrouf², S. SFAR³.

Service Pharmacie¹, Service de Néonatalogie², Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis. Laboratoire de Pharmacie Galénique³, Faculté de Pharmacie de Monastir.

INTRODUCTION

La préparation centralisée des médicaments est en plein essor en milieu hospitalier et vise à satisfaire des objectifs de qualité et de sécurité à l'égard du patient, du personnel manipulant et de l'environnement.

Largement documentée en ce qui concerne la préparation des anticancéreux et des mélanges de nutrition parentérale, la centralisation des préparations parentérales pédiatriques notamment des antibiotiques, est encore en développement. Elle permettrait de répondre à

des problématiques cruciales chez l'enfant et plus particulièrement chez le nouveau-né à savoir palier à l'absence ou à l'inadaptation des médicaments industriels destinés à l'enfant.

Les services de préparation centralisée des médicaments injectables ou CIVAS (Centralised IntraVenous Additive Service) s'inscrivent dans une démarche de sécurisation du circuit du médicament en milieu hospitalier dont les maîtres mots sont : simplification, standardisation, informatisation et industrialisation.

A l'origine anglo-saxonne, le terme CIVAS désigne un service de la pharmacie qui vise à mettre à disposition des soignants des médicaments injectables prêts à l'emploi, soit sous forme de poche ou de seringue. Ce service permet entre autre de garantir la stabilité et la stérilité du médicament ainsi qu'un certain standard de qualité (production BPF), d'administrer des médicaments injectables aux bons dosages avec un étiquetage adéquat et par la bonne voie d'administration, de standardiser les concentrations des médicaments et les modes d'administration et d'améliorer l'ergonomie, les contrôles et les stocks des pharmacies.

Au service de néonatalogie du Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis, la préparation des médicaments injectables et plus particulièrement celle des antibiotiques occupe une place importante dans l'activité quotidienne du service. Face à l'inadaptation de nombreuses spécialités commerciales, nous nous sommes proposés d'évaluer l'intérêt de la création d'une unité de préparation pharmaceutique centralisée des médicaments injectables.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Avant tout projet de centralisation de préparations médicamenteuses, une étude préalable de faisabilité est nécessaire. Dans cette perspective, notre travail s'est articulé en trois parties. Une enquête prospective a été réalisée au sein des unités du service de néonatalogie par observation directe des pratiques des soignants lors de la préparation des médicaments injectables. Les données recueillies ont été comparées aux prescriptions médicales et aux recommandations de la littérature. L'erreur de préparation est définie comme une erreur de dose, une erreur de produit, une erreur de reconstitution/dilution, une incompatibilité physico-chimique, un problème de stabilité ou une erreur d'hygiène générant une contamination microbiologique ou chimique de la préparation.

A partir des observations de l'enquête, une analyse de risques sur le processus de préparation des injectables a été effectuée afin de mettre en évidence les étapes critiques et d'envisager des actions correctives. La méthode retenue est la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance et des indices de criticité). Elle permet de relever l'ensemble des modes de défaillance au niveau du processus et d'évaluer leur criticité à l'aide d'une échelle de cotation définie, de définir des seuils d'acceptabilité et de proposer des mesures correctives. Parmi les actions correctives, l'intérêt et la faisabilité de la création d'une unité de préparation pharmaceutique centralisée des médicaments injectables ont été étudiés.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'enquête de pratique a permis d'observer 16 préparations de solutions-mère sous hotte à flux d'air laminaire et 10 préparations de doses à administrer par

les infirmières. Aucune erreur de dose ou de produit n'a été relevée. Toutefois, 66.6% des préparations sont non-conformes au niveau du processus de reconstitution/dilution. Les préparations ayant fait l'objet de mélanges de plusieurs principes actifs ont été jugées non conformes en raison de l'absence de données de compatibilités dans la littérature. Aucune donnée de stabilité n'est retrouvée pour 33% des préparations. Concernant l'hygiène, le lavage des mains n'est pas constant. Les facteurs de risques mis en évidence sont la présence d'une retranscription des prescriptions, l'absence de protocoles concernant l'hygiène et la stabilité des reconstitutions et dilutions, l'absence de double contrôle au moment de la préparation.

L'AMDEC a identifié 7 modes de défaillance : erreur de retranscription, erreur de produit, erreur de dose, erreur de stabilité, erreur d'asepsie, contamination croisée, erreur d'étiquetage. Les points les plus critiques étaient les risques d'erreur de dose, de produit, d'étiquetage et d'asepsie. Ces différents éléments sont en faveur d'une modification de l'organisation actuelle du processus de préparation des médicaments injectables. Quatre mesures correctives ont été proposées : la préparation dans l'unité de soins avec standardisation des modalités de préparation (rédaction de protocoles par l'équipe pharmaceutique, validés par l'équipe médicale) ; la centralisation des préparations dans le service de soins sur paillasse ; la centralisation dans le service de soins sous hotte sous responsabilité de l'équipe soignante et enfin la centralisation pharmaceutique.

Les indices de criticité ont été calculés pour les diverses mesures correctives proposées. Seule la centralisation pharmaceutique des préparations injectables a permis d'obtenir des indices inférieurs aux seuils d'acceptabilité fixés.

Par conséquent, l'étude de faisabilité du projet de CIVAS a été effectuée. L'ensemble du projet s'est décliné en plusieurs étapes : définition du champ d'action du projet, définition des locaux, définition des équipements, définitions des moyens humains nécessaires, définition des méthodes de travail, de la documentation (système de management de la qualité), définition du circuit des préparations, définition des moyens économiques, et proposition d'un calendrier de mise en œuvre du projet.

CONCLUSION

Un état des lieux et une analyse de risque sont préliminaires à tout projet de centralisation pharmaceutique de préparation des injectables. Les types d'erreurs de préparation et les facteurs de risque retrouvés sont conformes à la littérature. Cet état des lieux a permis de sensibiliser le personnel à l'erreur médicamenteuse. Des mesures correctives adaptées ont été proposées : parmi celles-ci la centralisation pharmaceutique permet d'atteindre le plus haut niveau de qualité.

EXPLORATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AU COURS DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE CHEZ L'HOMME ET LA SOURIS

H. BABBA

La toxoplasmose oculaire (TO) est une pathologie intraoculaire redoutable car potentiellement cécitante. Elle est due à la présence dans les tissus rétinien d'un parasite intracellulaire, *Toxoplasma gondii*. Le traitement d'une poussée de chorioretinite toxoplasmique fait appel à la fois aux molécules anti-parasitaires et aux corticoïdes. Toutefois les récives sont fréquentes dans la mesure où le traitement de cette infection n'est pas stérilisant. En effet les corticoïdes employés à ce jour sont certes anti-inflammatoires mais ils tétanisent également la réponse immunitaire nécessaire à l'élimination des parasites. Dans ce contexte une réflexion générale sur les traitements à base de cytokines ou d'anti-cytokine pourrait être envisagée. C'est dans ce cadre que nous avons voulu approfondir nos connaissances concernant la nature de la réponse immunitaire au cours de la TO humaine et murine. Dans un premier temps nous avons analysé un large spectre de cytokines produites dans l'humeur aqueuse (HA) des 27 patients atteints de TO. Cette analyse a été analysée grâce à l'utilisation d'une nouvelle technologie de dosage des cytokines, le Bio-Plex™ Cytokine Suspension Array System, qui nous a permis de doser 17 médiateurs immuns (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, G-CSF, IL-8, MCP-1, MIP-1 β) simultanément dans un même échantillon d'HA de faible volume (20 μ L). Parallèlement, et dans le but de déterminer la particularité et la spécificité du profil cytokinique produit chez ces patients, nous avons également déterminé le profil de ces mêmes médiateurs dans un groupe témoin composé de patients opérés de cataracte (N=20), groupe de patients atteints d'uvéites non infectieuses (N=13) et groupe de patients atteints d'uvéites infectieuses d'origine virale (N=14). Ce travail de recherche clinique nous a permis pour la première fois de montrer que le profil des cytokines produites dans l'œil au cours de TO est caractérisé par une réponse de type Th1 et Th17 prédominante contrebalancé par des cytokines de type Th2. On peut donc émettre l'hypothèse qu'il existe une réaction inflammatoire locale et probablement protectrice vis-à-vis du parasite grâce aux cytokines de type Th1 et délétère par le biais des cytokines de type Th17. Par ailleurs, nous avons montré que les cytokines IL-12 et IL-5 sont spécifiques de la TO, alors que IL-1 β et GM-CSF sont spécifiques des uvéites virales. De tels médiateurs pourraient avoir un intérêt potentiel dans le diagnostic différentiel de ces pathologies. Dans une seconde partie de ce travail nous avons développé un modèle d'infection néonatale, après 7 jours de naissance par une souche de type II de toxoplasme, en s'appuyant sur la cinétique du développement embryonnaire de la rétine. En effet, la rétino-genèse murine s'étale sur les 3 premières semaines après la naissance selon un processus similaire au développement de la rétine humaine pendant le troisième trimestre de la

grossesse. L'étude anatomopathologique des rétines après 5 semaines de naissance montre une désorganisation des tissus avec modifications architecturales des cellules gliales, secondaire à une réaction immunitaire et inflammatoire médiée par les cellules rétinien et suggérant une infection parasitaire de l'œil à travers le nerf optique, aspect très novateur dans l'étude de la physiopathologie de l'infection oculaire d'origine toxoplasmique. Le modèle établi s'est avéré être innovant et nous a permis la poursuite de l'analyse de la réponse immunitaire oculaire. Celle-ci a été étudiée par analyse des transcrits des gènes (IL-27, IL-17, IFN- γ , TGF- β , MCP-1, ROR- γ t, T-bet, GATA-3, Foxp-3 et iNOS.) impliqués dans les voies de l'inflammation par RT PCR quantitative. Nous avons également ajouté un modèle expérimental de réinfection par injection intraoculaire des parasites de même génotype, de façon à simuler les phénomènes de "réactivation" qui peuvent être observés dans les toxoplasmoses congénitales humaines (phénomènes survenant tout au cours de la vie sans que l'on puisse pour l'instant prédire leur survenue, posant un problème de pronostic oculaire chez les enfants atteints de cette maladie). Les résultats apportés par ce travail sont tout à fait originaux avec mise en évidence d'une cytokine clé (IL-17) dans la régulation de la réponse à l'infection. En effet, nous avons observé que le taux d'expression de ces médiateurs est significativement augmenté dans le groupe des souris réinfectées par rapport aux souris infectées en néonatal. De plus nous avons observé que le taux d'expression des gènes de GATA-3, T-bet et IFN- γ est stable entre J1 et J7 post-réinfection ce qui suggère la présence d'un équilibre entre les réponses Th1 et Th2. De plus, nous avons observé que les taux d'expression des gènes de ROR- γ t, Foxp-3, IL-17 et MCP-1 suivent une évolution en cloche, avec une augmentation à J1 post-réinfection et une diminution à J7 post-réinfection. Les taux d'expression des gènes d'IL-27 et de TGF- β continuent à augmenter tout au long de la première semaine post-réinfection. Ces résultats sont décrits pour la première fois dans la TO et viennent proposer un mécanisme de réponse immunitaire au cours de l'infection avec un rôle protecteur de la réponse cellulaire T régulatrice, inhibant les cellules Th17 via une sécrétion accrue d'IL27 et de TGF- β . Par ailleurs, la comparaison des niveaux de production des ces médiateurs immuns chez la souris par rapport à celle chez l'homme, montre que l'IL-17 pourrait être un marqueur d'inflammation au cours de TO. En effet elle a été retrouvée chez 70% des patients atteints par cette pathologie oculaire. Ces notions ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques par l'injection intraoculaire des anticorps anti-IL-17, de l'IL-27 recombinante ou d'ARN-interférents, agissant spécifiquement en stimulant ou en inhibant certaines voies de régulation immunitaire impliquées lors de TO.

JOURNÉES INTER ORDRE DES PHARMACIENS MAGHRÉBINS

Sous le Haut Patronage de Son Excellence Monsieur Le Président de La République Tunisienne "Zine El Abidine Ben Ali", le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a tenu, au HILTON TUNIS CARTHAGE HOTEL - GAMMARTH, les 6 et 7 février 2010, les premières Journées de l'Inter Ordre des Pharmaciens Maghrébins.

Ces journées constituent une première dans le genre puisque des représentants du Moyen Orient et de France se sont joints à leurs confrères maghrébins pour discuter, devant une salle comble, deux jours durant, de l'éducation thérapeutique et la formation continue du pharmacien.

La séance inaugurale a été présidée par Messieurs Mohamed Gueddiche, Ministre Conseiller auprès de Monsieur Le Président de la République, et Monsieur Mondher Zenaïdi, Ministre de La Santé Publique.

Parmi les présents, Nous citerons

- Une délégation du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens d'Algérie présidée par Monsieur Lahouari ABED,
- Monsieur Younes BEL AYACHI, Vice-président du Conseil de l'Ordre du Maroc et plusieurs autres responsables et membres,
- Monsieur Mohamed Mahmoud DJEILANI, Président du Conseil de l'Ordre de Mauritanie,
- Monsieur Nasreddine ETTABIB Président du Conseil de l'Ordre de Libye,

- Messieurs Fawas SIAM et Bilel Ihsen TAHAR de Palestine,

- Monsieur Salah SIWAR DHAHEB, Président du Conseil de l'Ordre du Soudan,

- Monsieur Talel ABIDETTE, Président du Conseil de l'Ordre de la Jordanie,

- Monsieur Hossein SOUROUR Président du Conseil de l'Ordre du Liban,

- Nahla NEJMA de Syrie

-Docteur Isabelle ADENOT, Présidente du Conseil National des Pharmaciens de France, Jean et Nathalie CALOP, François TRIVIN, Claude DREUX, Michèle BOIRON.

-Monsieur Tahar Radhi CHAKHCHIR Président de l'Union des Pharmaciens Arabes ainsi que Monsieur Ali IBRAHIM, son Secrétaire Général.

Au cours de ces journées, les pharmaciens tunisiens et leurs confrères venus du Maghreb, d'Afrique, de France et du Moyen Orient ont écouté avec attention les conférenciers venus présenter leur expérience en formation de base, formation continue du pharmacien, du biologiste, de l'assistanat, de l'évolution des professions pharmaceutiques, de l'éducation thérapeutique, du dossier pharmaceutique, de médicaments homéopathiques.

Madame Chédia FENDRI, Présidente de la SSPT, a fait partie du Comité Scientifique qui a préparé ces journées et a présidé une séance.

LISTE DES ANNONCEURS

AVENTIS
BOIRON
BLÉDINA

SAIPH
SIPHAT

XIII^{èmes} JOURNÉES PHARMACEUTIQUES DU SUD

Elles ont eu lieu le samedi 19/12/2009, en présence d'un grand nombre de pharmaciens de la région et des représentants des diverses structures pharmaceutiques et ont connu un excellent succès.

Les conférences suivantes ont été présentées :

- Optimisation du conseil pharmaceutique en hygiène bucco-dentaire Dr. J.P. ANGLADE (Pharmaguideur - Marseille)
- Variabilité génétique des virus : Pr. Abdelhalim TRABELSI, faculté de Pharmacie de Monastir, responsable de l'unité de virologie de l'hôpital sahloul Sousse.
- Modalité de validation des prescriptions médicales : Pr J. Calop Pr à la faculté de pharmacie de Grenoble, chef de département de la pharmacie du CHU de Grenoble
- Les maladies neuro-dégénératives (alzheimer, sclérose en plaque, parkinson,) Pr. Fayçal HENTATI (chef service à l'institut de neurologie La Rabta).
- Compléments alimentaires : spécificités et preuves d'efficacité : Mme Brigitte LEREVEREND : direction recherche et développement des laboratoires OENOBIOL

Le dimanche 20/12/2009 a vu l'organisation d'une excursion en 4 x 4 : CHEBIKA, TAMAGHZA, MIDESS, Déjeuner à l'hôtel Tamaghza Palace, puis couché de soleil à ONG-JEMEL.

Félicitation aux membres du Conseil Régional du Sud pour la réussite de ces journées.

INAUGURATION DU NOUVEAU SIÈGE DES CONSEILS DE L'ORDRE RÉGIONAUX DE TUNIS ET DE L'ARIANA

Le 23 février dernier a été inauguré le nouveau siège des Conseils de l'Ordre Régionaux de Tunis et de l'Ariana, sis au 71, Rue Alain Savary à Tunis, au 8^{ème} étage.

En effet, l'ancien siège, situé 34 place du 7 novembre à Tunis, a abrité le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de 1966 à 1995, et le Conseil Régional de Tunis depuis cette date. Le Conseil Régional de l'Ariana l'a rejoint pour en faire un siège mixte.

Cette "maison du Pharmacien" a connu toutes les péripéties vécues par la profession, et les moments historiques de la pharmacie tunisienne pendant une trentaine d'année. Elle a abrité les assemblées

générales et autres réunions de pharmaciens durant toute cette période, ainsi que les réunions de formation continue organisées par la société des Sciences Pharmaceutiques pendant une quinzaine d'années.

Le Conseil de l'Ordre a dû céder ce haut lieu de la pharmacie au propriétaire du local qui le réclamait depuis fort longtemps et avait obtenu gain de cause.

La cérémonie d'inauguration du nouveau siège a eu lieu en présence de nombreux pharmaciens, anciens présidents et responsables de l'Ordre des Pharmaciens. Ce local a été acheté et est donc devenu la propriété de l'Ordre des Pharmaciens.

La Faculté de Pharmacie de Monastir / UR "contrôle de qualité des médicaments"
Avec la collaboration de la
Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Organise

LA 4^{ème} JOURNÉE DE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

"MÉDICAMENTS ET CHIRALITÉ"

Vendredi 16 Avril 2010

Hôtel Delphin El Habib - Monastir

INTRODUCTION

La chiralité peut être définie comme une caractéristique structurale qui fait qu'une molécule pharmaceutique est asymétrique et non superposable à son image dans un miroir. Les molécules présentant cette caractéristique sont appelées énantiomères (R ou S)

Cependant, ces énantiomères, bien qu'ils conservent des propriétés physico-chimiques identiques peuvent parfois posséder des propriétés biologiques différentes en termes de pharmacocinétique, d'efficacité ou de toxicité. De nombreux médicaments chiraux sont néanmoins encore présents sur le marché sous forme de mélange racémique (50 % de chaque énantiomère).

Dans le cadre du développement d'un médicament, il est devenu indispensable de disposer très tôt de méthodes d'identification et de dosage capables d'analyser spécifiquement l'un ou l'autre des énantiomères. Ces méthodes, utilisées lors du développement chimique et pour les études pharmacocinétiques, seront par la suite transférées aux usines de production pour le contrôle qualité.

Cette journée a pour objectifs :

- De comprendre les concepts de chiralité, les bases de la synthèse d'énantiomères, les définitions et le vocabulaire associé au phénomène de la chiralité,
- De mieux appréhender l'incidence de la chiralité sur l'activité biologique des médicaments et par voie de conséquence les enjeux réglementaires,
- De comprendre les principales techniques d'analyse physico-chimiques utilisées pour la séparation et l'analyse des énantiomères, de façon à pouvoir utiliser ces informations dans le développement de méthodes d'analyse chirales.

PROGRAMME

8H30 : Accueil des participants

9H00 : "Introduction aux médicaments chiraux : du racémique vers l'énantiomère"

Pr Mohamed Kallel ; *Faculté de Pharmacie de Monastir*

9H30 : "Synthèse asymétrique des nouveaux médicaments chiraux"

Dr Jamil Kraeim ; *Faculté de Pharmacie de Monastir*

10H00 : "Médicaments chiraux et pharmacocinétique"

Pr Robert. Farinotti ; *Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry*

10H30 : Pause – café

11H00 : "Analyse chirale par Chromatographie Liquide et Electrophorèse Capillaire"

Pr Jacques Crommen, *Institut de Pharmacie de Liège*

11H45 Discussion ; Séance Posters

12H30 : Déjeuner

14H00 : Communications Orales

14H30 : "chiralité et stabilité des médicaments"

Dr Nicolas Vanthuyne ; *Université Paul Cézanne, Marseille*

15H00 : "Réglementation des médicaments chiraux"

Pr Fethi Safta ; *Faculté de Pharmacie de Monastir*

15H30 : Discussion Générale ;

16H00 Clôture

- Une séance de communications est organisée sous forme de Posters .

Thème des communications : Développement des médicaments.

La date limite d'envoi des posters est fixée au 19 Mars 2010.

(voir Instructions concernant la soumission des résumés)

* **Lieu : Hôtel Delphin El Habib , Monastir**

* **Frais d'inscription**

- Professionnel / Universitaire : **50 DT**
- Résident / Etudiant 3^o cycle : **25 DT**

• E-mail : Salwa.Trimech@fphm.rnu.tn ou par Fax, à l'attention de **Saloua Trimèche**, secrétariat du département des sciences pharmaceutiques B, Faculté de Pharmacie de Monastir, au n° suivant : **73 461 830**

كلمة الأستاذة نجوى الميلادي

كاتبة الدولة لدى وزير الصحة العمومية المكلفة بالمؤسسات الاستشفائية في افتتاح

الأيام الرابعة عشرة للجمعية التونسية لعلوم الصيدلية

الخميس 12 نوفمبر 2009 - الساعة 8.45 - نزل كارطاقو بالاص - قمرت

بسم الله الرحمن الرحيم

وتبرزُ هذه النقلة من خلال تطور مختلف المؤشرات الصحية ومن ذلك بالخصوص :

- ارتفاع معدل مؤمل الحياة عند الولادة إلى أكثر من 74.6 سنة،
- تطور معدل الكثافة الطبية من طبيب لكل 2160 ساكن سنة 1987 إلى طبيب لحوالي 860 ساكن حالياً،
- توفير صيدلاني لكل 3380 ساكن،

- اقتحام الصناعة الصيدلية التونسية للأسواق الخارجية بعد تمكّنها من تغطية 50 بالمائة من الحاجيات المحلية من الأدوية من حيث القيمة وما يقارب 60 بالمائة من حيث الكم.

وبالتوازي مع هذه المكاسب ينبغي التأكيد على أهمية الرهانات والأهداف التي تضمنها المحور الخامس من البرنامج الرئاسي الرائد للفترة 2009-2014 والتي يتعين على القطاع كسبها ومنها خاصة :

- إرساء منظومة صحية متطورة وبلوغ أداء ومردودية أرفع للمؤسسات الاستشفائية والصحية،

- تطوير آليات اليقظة الصحية وإرساء القدرات الكفيلة بمواجهة مخاطر الأمراض الجديدة والمستجدة،

- ضمان مقومات الأمن الصحي ودعم الشراكة مع الخارج في مجال الأدوية والتلقيح والأمصال،

- دعم تموقع تونس كقطب للسياسة الصحية وفق المعايير العالمية.

وإذ تحرص وزارة الصحة العمومية على إحكام تجسيم هذه الرهانات، فإنها تعول على الانخراط الفاعل لكافة مكونات المنظومة الصحية وتظافر الجهود من أجل تحقيق الأهداف المرسومة ولا شك أن الصيادلة الذين أسهموا بشكل فاعل في تطوير المنظومة الصحية والنهوض برفاه الإنسان يتحملون اليوم مسؤولية جسيمة في كسب هذه الرهانات وذلك باعتبار قدرتهم على التواصل مع المواطنين وتعدد الأبعاد الصحية والاجتماعية والاقتصادية لوظيفة الصيدلي.

وأود في هذا الإطار أن أؤكد بالخصوص على الدور الموكل للصيادلة في تنمية الوعي الصحي وتدعيم السلوك المتوازن بما يسهم في دعم نجاعة البرامج الوقائية التي تحتل مكانة بارزة في صلب السياسة الصحية المنتهجة.

ولا يفوتني في هذا الصدد أن أشيد بالمساهمة الفاعلة لمصنعي الأدوية والصيادلة في مختلف مراحل الخطة الوطنية

- الأستاذة سعاد صفر، عميدة كلية الصيدلة بالمنستير،
- السيد عبد الكريم الحمروني، رئيس مجلس عمادة الصيادلة،
- السيد كمال إيدر، مدير عام وحدة الصيدلة والدواء،
- السيدة شاذلية الفندري، رئيسة الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية،
- السيد عبد الفتاح الفساطوي، الرئيس المدير العام لمخابر «سيف»،
- حضرات السيدات والسادة،

يسعدني أن أفتتح الأيام الصيدلية الرابعة عشرة التي بادرت بتنظيمها الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية وتونس تعيش أفراح شعبها بتجديد العهد مع سيادة الرئيس زين العابدين بن علي لفترة رئاسية جديدة مباركة، وكذلك مع غمرة الاحتفالات بالذكرى 22 للتحوّل المجيد في كنف الفخر والاعتزاز بما تحقّق لتونس من إنجازات رائدة شملت مختلف الميادين.

ولا يفوتني أيضاً التوجّه بالشكر إلى أسرة الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية وعلى رأسها السيدة شاذلية الفندري مشيدة بما تحلّت به هذه الجمعية ولا تزال منذ نشأتها من حيوية ونشاط وروح المبادرة وحرص متواصل لمساعدة الصيدلي على مواكبة أحدث المستجدات العلمية مثمناً في هذا الإطار إقرارها إسناد جائزة «سيف» السنوية لتطوير العلوم الصيدلية التي ستسند بعد حين في دورتها الأولى.

كما يطيب لي أن أتوجّه بعبارات الشكر والترحيب إلى هذه النخبة المتميزة من الأطباء والصيادلة التونسيين ونظرائهم من فرنسا وسويسرا متمنياً لأعمالهم كل النجاح والتوفيق.

ولا شك أن لقاءكم هذا يتيح مناسبة هامة للإحاطة بوضعية مهنة الصيدلة من جميع جوانبها وتعميق النظر حول واقع الصيدلة في بلادنا والآفاق المتاحة لمزيد تطويرها.

حضرات السيدات والسادة،

حقّق القطاع الصحي، كما تعلمون، نقلة بارزة منذ التحوّل المبارك بفضل الرعاية الفاتكة التي يحظى بها من لدن سيادة الرئيس زين العابدين بن علي، وحرصه المتواصل على تعزيز التغطية الصحية والارتقاء بجودة الخدمات.

لحوارٍ ثريٍّ مُعمّقٍ يُساعد بكلِّ تأكيدٍ على مزيدٍ الإحاطة بمختلف جوانب هذا الرّهان الذي يتعيّن علينا كسبهُ حفاظًا على مصلحة المواطن ودعمًا للتّوازنات الاجتماعية.

حضرات السيدات والسادة،

كلمة الختام هي أن أجددُ شكري وكبير تقديرِي لكافة منظّمِي هذه التّظاهرة التي أرى فيها خير تعبير عن عزمكم الشّدِيد على تعزيز الأمن الدوائي في بلادنا ودعم الصناعة الصيدلانية الوطنية باعتبارها عنصراً من عناصر الجاذبية واستقطاب الاستثمار بما يُسهم في استحثاث الشراكة مع الخارج ويجعل من تونس قطباً لتصدير الخدمات الصحية في أفق 2016.

وفي إطار تنفيذ هذه التوجّهات، أكتفي بالإشارة في هذا المقام إلى أنّه سيتمّ مساعدة المصنّعين المحليّين على إحداث مجامع تصدير تهدف إلى التنسيق بينهم وتثمين جهودهم والحدّ من التكاليف المنجّرة عن تصدير الأدوية خاصّة منها تكاليف التّسجيل والنقل والإعلام الطّبيّ.

كما سيتمّ استحثاث نسقٍ إحداث شركات مختصّة في التكنولوجيات الحيّاتية مع حماية إنتاجها وتسجيل براءاتها، إضافة إلى تشجيع إجراء الاختبارات السّريّة مع إرساء مركز لدراسات التكافؤ الحيوي.

شكري يتجدّد لكلّ المشاركين والمنظّمين مع تمنّياتي بالنّجاح والتّوفيق لأشغالكم وتهاني الحارّة للفائز بجائزة «سيف» لتطوير العلوم الصيدليّة.

والسّلام

لمُجابهة أنفلونزا AH1N1 وكذلك من خلال انخراطهم في جلّ حملات التّحسيس والوقاية والتّلقّيح وفي مجال الإرشاد وحفظ الصحة، كما كانت لهم مشاركات فعّالة في قوافل التّضامن وإرساء البك الخيري للأدوية.

سيّداتي،

سادتي،

لقد أدرجتم ضمن جدول أعمالكم لهذه التّظاهرة، زيادة على الخوض في مواضيع مهنيّة كالتّي تتعلّق باستعمالات أدوية الأعصاب والمواد الحيويّة الشّبيهة (Biosimilaires)، موضوع الاستبدال بالأدوية الجنسية (Substitution) وما يضطلع به هذا الصّنف من الأدوية من دور هام صلب السّياسة الدوائية الوطنيّة وفي مجال التّحكّم في نفقات العلاج.

ويُمثّل التّحكّم في أسعار الأدوية أحد أولويّات السّياسة الوطنيّة في المجال الدوائي، وهو يرتكز على عدّة آليات مثل نظام تسجيل الأدوية الذي أصبح يأخذُ بعين الاعتبار العلاقة بين النّجاعة والكلفة، إلى جانب تصنيفها بالأساس إلى أدوية حيّاتية وأساسية وأدوية غير أساسية مع تركيز كافّة الجهود على التّحكّم في أسعار الأدوية الحيّاتية والأساسية والحفاظ على مناليّتها.

ويُعتبر تدعيم استعمال الأدوية الجنسية الذي تطوّر في بلادنا ليصل إلى نسبة تفوق 31 بالمائة سنة 2008 مُقابل 18,42 بالمائة سنة 1995، أفضل وسيلة للتّحكّم في أسعار الأدوية والحدّ من كلفة الوصفة الطّبيّة نظراً لانخفاض أسعارها مقارنة مع الدّواء الأصل.

وما من شكّ في أنّ الخوض في هذا الموضوع في مثل هذه التّظاهرات العلميّة من شأنه أن يوفّر لمثل هذه النخبة فرصة ثمينة



Mme Chédli Fendri, entourée de M. A. Fassatouri, M. Belaïba et R. Dargouth remettant un souvenir à Mme Najoua Miladi.

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 114

مارس 2010

الفهرس

مقالات

- كلمة السيدة كاتبة الدولة للصحة العمومية في افتتاح الأيام الصيدلانية 59
- كلمة الأستاذة شاذلية الفندري رئيسة الجمعية التونسية للأيام الصيدلانية 3
- استعمال الأدوية العصبية لأهداف علاجية : الوضع الحالي والمشاكل الأخلاقية 5
- برنار بارتشي**
- داء الباركنسون : المعالجة حاضرا والبحث الأساسي 9
- المهدي الحريدي**
- تعكّر الاستدراك الخفيف 19
- ف. عسّال**
- الأدوية الشبيهة حيويًا 26
- عمر التومي**
- فهارس مجلة «الصيدلي التونسي»، حسب أسماء المؤلفين، من العدد 30
- 101 (ديسمبر 2006) إلى العدد 113 (ديسمبر 2009)
- معالجة الخرف (اختلال العقل) في سنة 2009 33
- ف. عسّال**
- تقدير استعمال الأدوية العصبية في البلاد التونسية 40
- سهيل الكسراوي**
- الأدوية البديلة والأدوية الشبيهة حيويًا : النواحي التشريعية في تونس 49
- نادية فنيّة**
- الجائزة العلمية لشركة «سيف» 51
- أخبار مهنية 55

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
م. الزمرلي
ب. اللواتي

ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري

العنوان

دار الصيدلي
56، نهج ابن شرف - 1002 تونس - البلفيدير
الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847
Site Web : www.sciencespharmaceutiques.tn

مطبوعة

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

الهيئة العلمية

س. عبّيد، ر. عزيز، ف. بيا، خ. بن عبد الله، م. أ. بن عمر، ن. ف. بن عريبي، س. بن ريان، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، أ. بوسلامة، أ. شاكور، 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، ط. مسعود، م. ف. نجار، ف. صفطة، م. ر. سلامي، م. ف. صفار، س. صفار، س. صغار، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زربي، ك. معروف، م. زيلي.