

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Taieb Messaoud

Assesseeurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi S. Kesraoui
F. Asli Z. Krichen
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.org.tn

Imprimerie :

Maghreb Editions: 15, rue 8602 Chargaia I - 2035 Tunis Carthage
Tél.: +216 71 772 216 / 71 773 371
Fax: +216 71 799 266

Tous droits réservés

Septembre 2010

N°116

SOMMAIRE

- Editorial 3
- * ARTICLES
- L'ostéoporose : Epidémiologie et facteurs de risque 5
H. Sahli, S. Sellami
- L'ostéoporose : Diagnostic et prise en charge 9
H. Sahli, S. Sellami
- «NDM-1 - Ces bacteries multirésistantes qui inquiètent les
scientifiques» 13
Pr C. Fendri
- Informations professionnelles 14
- Alerte aux nouvelles carbapénémases : faut-il s'en inquiéter ? 15
I. Boutiba-Ben Boubaker - S. Amine
- Investigation moléculaire d'une épidémie à *serratia marcescens* dans
un service de Réanimation (Tunisie) 17
S. Mahfoudh, A. Masmoudi, C. Fendri, L. Bakir
- Mise au point d'une méthode de dosage de la ribavirine
dans le plasma par CLHP 23
E. Chtourou, C. Fernende, C. Lamotte, F. Safta,
R. Farinotti, N. Fenina
- Rappel : le sommeil 30
- Femmes Pharmaciens de Tunisie 31
R. Besbes
- * PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE TUNISIENNE
- *Prunus Persica* L. (Batsch) 41
K. Boukef
- * ARTICLE EN ARABE
- Traité de la médecine des personnes âgées et de leur hygiène de vie 51
R. Jazi, F. Asli

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, C. Ben Rayana, K. Boukef, N. Boujaafar, A. Bouraoui, A. Bouslama, E. Chaker, R. Chemli, N. Chouchane, N. Fenina, C. Fendri, R. Jazi, F. Jenhani, N. Kaabachi, A. Hedhili, M. Kallel, S. Kesraoui, M. Kortas, A. Miled, T. Messaoud, F. Safta, M.R. Sellami, M.F. Saffar, S. Sfar, Slim, A. Toumi, N.H. Toumi, M. Zribi, M. Zili



GlaxoSmithKline



To improve the quality of
Human life
by enabling people to

do **more**
feel **better**
live **longer**

Les conflits d'intérêts en santé constituent une préoccupation ayant débuté par des questionnements relatifs à la loyauté et à l'indépendance des experts contribuant aux décisions en matière de santé publique. Ainsi, de nombreuses dispositions de la législation sanitaire européenne et américaine relaient et prolongent, depuis quelques années, des mesures générales faisant référence à la problématique des conflits d'intérêts.

A titre d'exemple, dans son article rapportant les définitions et les protocoles de régulation «des conflits d'intérêts des experts consultés par l'administration dans le domaine sanitaire», la revue «Rev. dr. sanit. et soc., 2004-4, 855-87 » donne la définition suivante : «Dans l'hypothèse des "conflits d'intérêts" stricto sensu, des intérêts pouvant entrer en conflit sont justement portés par une même personne, qui pourrait profiter de sa situation de pouvoir, pour faire prévaloir le sien ou celui de tiers au détriment de ceux qu'il est chargé de défendre, de représenter ou de protéger ».

Le but des différentes régulations consacrées aux conflits d'intérêts réside donc dans le fait d'empêcher une prise de décision partielle.

Les savoirs relatifs aux conflits d'intérêts résultent actuellement de recherches menées dans les pays « du Nord » en fonction de leurs problématiques propres. Or, il est probable que l'analyse de la situation tunisienne ou, plus largement, des pays de la région, permette d'enrichir la problématique, aujourd'hui mondiale, des conflits d'intérêts.

La sensibilisation des enseignants, des chercheurs, des soignants et du public à la réalité et aux dimensions multiples (éthique, morale, juridique, économique et technique) des conflits d'intérêts est plus que jamais d'actualité. Elle permettra de remettre l'éthique fondamentale de l'exercice de la médecine et des autres professions de santé à l'abri de l'éthos du commerce.

Un colloque a été organisé par le Comité d'éthique les 24 et 25 septembre 2010 à Tunis pour tenter d'y répondre ou, du moins, d'initier un débat concernant les conflits d'intérêt, d'explorer et d'articuler trois problématiques.

La première réside dans l'identification et l'explicitation des situations qui relèvent habituellement du champ d'analyse des conflits d'intérêts dans l'activité des professionnels et des institutions de santé (prescription, formation, recherche biomédicale, mise sur le marché des produits, publications...).

La seconde, constituée à partir des situations analysées, a proposé une exploration interdisciplinaire du concept même de conflit d'intérêts selon diverses approches : éthique, juridique, sociologique, économique et des sciences de la santé.

La troisième, enfin, s'organise autour de l'analyse des modalités, existantes ou à imaginer, de régulation des conflits d'intérêts, tant dans les pays où celle-ci existe déjà que dans ceux dans lesquels elle devrait être mise en place.

C. FENDRI

ALGESIC®

يشفيك



دار الصيدلي
DAR ESSAYDALI

Rue Commandant Bjaoui, Cité Taïeb - 3000 Sfax (Tunisie)
Tél.: (+216) 74 22 16 00 / Fax: (+216) 74 22 16 44 / E-mail: daessaydali@daessaydali.com

L'OSTEOPOROSE

EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Sahli Hela, Sellami Slaheddine.

Service de Rhumatologie la Rabta

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations de la microarchitecture du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fractures (1, 2). Elle représente un enjeu de santé publique compte tenu de sa prévalence et des conséquences potentiellement graves des fractures. En effet, seules 24% des femmes récupèrent complètement après une fracture du col fémoral et 20% décèdent dans l'année qui suit (3). La survenue d'une fracture vertébrale multiplie par 4 le risque d'avoir une autre fracture au même site et par 2 le risque de fracture de la hanche (4).

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de l'ostéoporose dans la population féminine ménopausée, d'après les études internationales serait de 20 à 40 %. Ainsi, près de 30 % des femmes ménopausées sont atteintes d'ostéoporose dans l'un des trois sites considérés : rachis lombaire, col fémoral et/ou extrémité distale du radius. En Tunisie, la fréquence de l'ostéoporose post-ménopausique est estimée à 12.9% au site le plus bas, en tenant compte de valeurs de référence densitométriques locales. Elle est de 18.6% en tenant compte de la courbe de référence italienne (5), d'où l'intérêt de vérifier systématiquement la courbe de référence adoptée dans l'interprétation d'un examen ostéodensitométrique.

MÉCANISME DE LA PERTE OSSEUSE LIÉE A L'ÂGE ET A LA MÉNOPAUSE

La masse osseuse diminue progressivement avec l'âge dans les deux sexes, mais la chute rapide de l'oestrogénémie au cours de la ménopause, entraîne une perte osseuse plus importante chez la femme ménopausée (6, 7, 8).

La perte osseuse liée à l'âge semble débiter très tôt chez l'adulte. Elle résulte d'un déséquilibre entre les processus de résorption et de formation osseuses, avec au niveau de chaque unité de remodelage, une quantité d'os formée inférieure à celle résorbée, d'où un amincissement de l'épaisseur des travées et un élargissement des distances inter trabéculaires puis une perforation des travées restantes et une diminution de leur nombre. La disparition complète d'éléments trabéculaires est responsable d'une perte de la résistance mécanique de l'os.

FACTEURS DE RISQUE D'OSTEOPOROSE PRIMITIVE

- FACTEURS GÉNÉTIQUES

La composante génétique joue un rôle important dans le risque d'ostéoporose. Elle repose sur la constatation de variations de la densité minérale osseuse selon la race et sur les observations familiales rapportées chez les filles de patientes ostéoporotiques. Soixante dix à 80% de la variation du pic de masse osseuse chez les adultes serait ainsi génétiquement déterminée (9-10). Des antécédents familiaux d'ostéoporose ou de fracture ostéoporotique doivent être recherchés systématiquement.

- FACTEURS HORMONAUX

Le déficit oestrogénique observé chez la femme à partir de la ménopause expose au risque de perte osseuse et de fracture (11, 12). La perte osseuse post ménopausique est rapide pendant les cinq à dix premières années suivant la ménopause, touchant 15 à 20% du capital osseux, puis se ralentit par la suite (9). Elle varie considérablement d'une personne à une autre et d'un site à un autre. Elle est surtout trabéculaire dans les premières années qui suivent la ménopause,

d'où un risque élevé de fractures vertébrales. L'os cortical, n'est quant à lui touché que secondairement favorisant ainsi la survenue de fractures non vertébrales, notamment celles de l'extrémité supérieure du fémur. La ménopause précoce représente ainsi un facteur de risque majeur d'ostéoporose et de fractures.

- L'HYPOVITAMINOSE D

L'hypovitaminose D représente de plus en plus un sujet d'actualité dans le monde. Elle est principalement liée à un défaut d'exposition solaire de part les risques de photo vieillissement et de carcinogenèse cutanée. En Tunisie, une étude épidémiologique faite à partir d'un échantillon de 389 sujets âgés de 20 à 60 ans, a montré la présence d'une hypovitaminose D (Seuil 20 ng/ml) dans 69.7% des cas, intéressant toutes les tranches d'âge, mais surtout les femmes âgées, voilées et multipares (13). L'hypovitaminose D représente un risque majeur d'ostéoporose. Elle entraîne une hyperparathyroïdie secondaire, une accélération du remodelage osseux et une perte osseuse, surtout fémorale. La présence de récepteurs nucléaires très spécifiques de la vitamine D au niveau du muscle explique la sarcopénie liée à l'hypovitaminose D, d'où le risque de chute et de fracture (14).

- FACTEURS NUTRITIONNELS

L'impact des facteurs nutritionnels sur la masse osseuse est important tout au long de la vie. Ceux-ci interviennent dès le jeune âge dans l'acquisition du pic de masse osseuse (15).

Le calcium intervient surtout aux âges extrêmes de la vie. Pendant la période de croissance, un déficit d'apport calcique est responsable d'une diminution du pic de masse osseuse. Chez les sujets âgés, la carence calcique est fréquente, aggravée par un défaut d'absorption intestinale du à un déficit associé en vitamine D (9). Cette double insuffisance est à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire, responsable à son tour d'une perte osseuse corticale, avec un risque accru de fractures du col du fémur (9). Une corrélation entre apports protéiques et risque fracturaire a été également démontrée ; des apports protéiques adaptés sont ainsi nécessaires pour préserver le capital osseux (126).

Certains autres facteurs risquent d'être toxiques pour l'os. Ainsi la consommation excessive de caféine peut entraîner une baisse de la DMO et une augmentation du risque fracturaire par le biais d'une

augmentation de la calciurie (16). De même, l'intoxication alcool-tabagique représente un facteur de risque classique d'ostéoporose et de fractures. L'excès d'alcool agit directement sur l'os, en diminuant la prolifération et l'activité ostéoblastique, d'où une diminution de l'ostéoformation (9). Concernant le tabac, une baisse de la concentration sanguine en œstrogène libre a été rapportée chez les fumeurs avec une augmentation du risque de fractures (17). Le tabagisme favorise la transformation des oestrogènes en dérivés inactifs. Il peut inhiber la conversion périphérique des androgènes en oestrogènes chez les femmes ménopausées et diminue même l'absorption intestinale de calcium.

- L'INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

L'IMC et la masse maigre constituent des déterminants importants de la masse osseuse. Un IMC inférieur à 19 kg/m² représente un facteur de risque d'ostéoporose et de fracture. Ainsi, la densité minérale osseuse et le poids sont fortement corrélés, particulièrement dans les sites de contraintes tels que la colonne lombaire et le col du fémur. L'obésité favorise la préservation du capital osseux, sous l'action des oestrogènes synthétisés à partir de précurseurs hormonaux de cellules adipeuses (18).

- L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'immobilisation est l'un des plus grands facteurs de risque d'ostéoporose (19). Elle accélère le remodelage osseux et diminue l'activité des ostéoblastes, d'où une perte osseuse très rapide, pouvant atteindre 40% de la masse osseuse, suite à une période d'alitement prolongé. Une activité physique suffisante a par contre un effet bénéfique sur la masse osseuse (9). Durant l'enfance, elle favorise l'accrétion osseuse. Une étude faite chez de jeunes sportifs tunisiens a en effet démontré l'effet bénéfique du football sur la masse osseuse (20). L'exercice physique s'accompagne d'un gain osseux au niveau des sites soumis à la stimulation mécanique. L'activité physique est également recommandée chez le sujet âgé. Elle permet de préserver la masse osseuse, augmente la mobilité, améliore la force musculaire et diminue le risque de chutes.

Ainsi, une meilleure connaissance des facteurs de risque d'ostéoporose est indispensable afin de mieux cibler les sujets à risque qui doivent bénéficier d'une prise en charge aussi bien préventive que curative.

REFERENCES

1. Ross PD. Osteoporosis: frequency, consequences and risk factors. *Arch Inter Med* 1996; 156: 1399-1411.
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
3. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):1001-5.
4. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):1025-44.
5. Sahli H, Testouri N, Chihaoui MB, et al. Bone mineral density in healthy Tunisian women. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):227-32.
6. Chavassieux P, Meunier PJ. Mécanisme de la perte osseuse dans les ostéoporoses. *Rev Prat* 1995; 45: 1083-8.
7. Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
8. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 134-40.
9. Orcel P. Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Prat* 1995; 45: 1107-13.
10. Mcclung MR. Clinical risk factors and evaluation of the risk of osteoporosis in clinical practice. *Ann Med Interne* 2000; 151: 392-8.
11. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannnevik G, Karlsson MK. Bone loss and size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349: 327-34.
12. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50.
13. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int*. 2005 Feb;16(2):180-3.
14. Carpintero P, Garcia-Lazaro M, Montero M, Lopez-Castro P, León F, Aguilera C. Relationship between 1,25-dihydroxycholecalciferol levels and functional outcome after hip fracture in elderly patients. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):729-32.
15. Mcclung MR. Clinical risk factors and evaluation of the risk of osteoporosis in clinical practice. *Ann Med Interne* 2000; 151: 392-8.
16. Ross PD. Osteoporosis: frequency, consequences and risk factors. *Arch Inter Med* 1996; 156: 1399-1411.
17. Van der voort DJM, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001; 12: 630-8.
18. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2010; 26:11:59.
19. Orcel P. L'ostéoporose. *Ann Med Interne* 2000; 151: 471-6. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007 Sep-Oct;65(5):519-24.
20. Kalai E, Bahlous A, Nbigb A, Sahli H, Sellami S, Abdelmoula J. Effect of physical activity on bone turnover in young boys. *Ann Biol Clin*. 2007 Sep-Oct;65(5):519-24.

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.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

NovaMox®

Amoxicilline

Le Choix de **Référence**



OBJECTIF SANTÉ

L'OSTÉOPOROSE

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Sahli Héla, Sellami Slaheddine
Service de Rhumatologie La Rabta

L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui expose au risque de fractures en l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée. Elle doit être recherchée devant la constatation de facteurs de risque personnels ou familiaux ; les quelques signes cliniques de la maladie, tels que diminution de la taille, douleurs ou déformations rachidiennes, correspondent en fait à un stade déjà évolué de maladie.

DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

L'ostéodensitométrie :

L'avènement de l'ostéodensitométrie représente un tournant décisif dans le diagnostic de l'ostéoporose (1-4). Cet examen permet en effet de mesurer la densité minérale osseuse (DMO) et de diagnostiquer précocement l'ostéoporose avant la survenue de fractures. C'est une étape clef de la démarche diagnostique ; L'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) constitue actuellement une technique de référence pour la mesure de la DMO, de part ses multiples avantages : exactitude (supérieure à 95 %), reproductibilité (1 % au rachis, 1 à 2 % au fémur), durée d'examen brève (inférieure à 5 minutes), dose effective d'irradiation très faible (50 fois inférieure à celle d'une radiographie pulmonaire), et enfin, possibilité d'analyse des principaux sites à risque d'ostéoporose (rachis, extrémité supérieure du fémur, extrémité inférieure du radius). Le résultat individuel du patient est comparé à la valeur moyenne d'une population témoin ou population de référence. La différence est exprimée en écart type, par rapport à la moyenne obtenue chez les sujets de même âge et de même sexe (Z-score) et en écart type par rapport à la moyenne théorique de l'adulte jeune (T-score). Un groupe d'experts de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition de l'ostéoporose basée sur le T score (différence en écarts-types, entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux et de la même origine ethnique) (5, 6) : T score > -1 : densité normale ; T score compris entre -1 et $-2,5$: ostéopénie ; T score $\leq -2,5$: ostéoporose ; T score $\leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures : ostéoporose

sévère. Des études prospectives ont par ailleurs démontré l'existence d'une corrélation entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque de fracture. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux témoins, le risque de fracture est multiplié par deux (7, 8). Cependant, la mesure de la DMO par DXA a ses limites liées à sa mauvaise sensibilité; elle ne peut identifier toutes les femmes qui sont susceptibles d'avoir une fracture. Le risque attribuable à la densité osseuse dans la survenue de fracture est de 30 %. Ce risque fait intervenir également de la qualité de l'os et son architecture.

Radiographies standard du rachis dorso-lombaire

Les radiographies standard ne permettent de voir une raréfaction osseuse, que lorsque la perte osseuse est supérieure à 30 % du capital osseux ; ces radiographies permettent en outre d'identifier d'éventuelles fractures vertébrales (4).

Examens biologiques standard

Pour confirmer le diagnostic d'ostéoporose primitive, il est indispensable de demander de première intention un bilan biologique standard incluant une numération de la formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS), une électrophorèse des protéides plasmatiques (EPP), une calcémie, une créatininémie et une calciurie afin d'écarter les autres ostéopathies raréfiantes. D'autres explorations seront demandées en fonction du contexte. La normalité de ces examens est en faveur d'une ostéoporose primitive.

Marqueurs du remodelage osseux

La fragilité osseuse peut être en partie reflétée de manière indépendante de la DMO, en mesurant l'activité de remodelage osseux par l'intermédiaire de marqueurs biologiques sériques ou urinaires. Les marqueurs du remodelage osseux peuvent être un composant de la matrice osseuse libéré dans la circulation lors de la formation ou lors de la résorption osseuse ou une activité enzymatique spécifique des ostéoblastes ou des ostéoclastes. Les marqueurs osseux sont traditionnellement classés en marqueurs de la formation ou

en marqueurs de la résorption car ils représentent plus spécifiquement l'une ou l'autre des deux activités cellulaires osseuses (9, 10).

Les marqueurs de formation osseuse

Les phosphatases alcalines osseuses, l'ostéocalcine et les peptides d'extension du pro-collagène type I, reflètent l'activité ostéoblastique et donc la formation osseuse.

Les marqueurs de résorption osseuse

Pyridinolines et desoxypyridinolines libres ainsi que les télopeptides N (NTX) et C terminaux (CTX) du collagène de type 1 sont spécifiques du tissu osseux. En corrélation avec le niveau de remodelage, ils reflètent l'activité ostéoclastique et permettent ainsi d'apprécier l'importance de la résorption osseuse.

Les marqueurs osseux paraissent essentiellement intéressants à l'heure actuelle pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments prescrits et l'amélioration de l'observance (11). L'interprétation des résultats doit cependant tenir compte des facteurs de variabilité pré-analytiques non contrôlables : âge, sexe, statut hormonal, fonction rénale ou hépatique, fracture récente, traitement en cours. D'autres facteurs sont au contraire parfaitement contrôlables et doivent être respectés : heure de prélèvement, nature et mode de conservation des échantillons, jeûne.

PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE

Prévention de l'ostéoporose :

S'il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe féminin, antécédents familiaux d'ostéoporose...), il est possible d'agir sur beaucoup d'autres, notamment par l'observation de règles d'hygiène de vie, la lutte contre la sédentarité en encourageant l'activité physiques aux différents stades de la vie, et par des apports suffisants en calcium et en vitamine D. Une supplémentation en

calcium et en vitamine D est en effet nécessaire en cas de carence. La lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme est également nécessaire, de même que le maintien à des valeurs normales du poids et de l'indice de masse corporelle (12).

Le traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à traiter la fragilité osseuse afin de réduire le risque de fracture. La décision du traitement est basée sur l'évaluation individuelle du risque de fracture, qui prend en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence des autres facteurs de risque de fracture.

Le traitement actuel de l'ostéoporose fait appel à différents médicaments (12-17), dont les agents anticataboliques, inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que les bisphosphonates (Risédronate, Alendronate) ou les modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (SERMS). Le traitement hormonal substitutif, doté d'un tel effet, n'est cependant plus prescrit dans un but osseux de part le risque de cancer lié à son utilisation au long cours. Les agents anaboliques trouvent également leur place dans le traitement de l'ostéoporose, compte tenu du défaut de formation osseuse observé. La parathormone (PTH), qui n'est pas encore commercialisée en Tunisie, est l'agent anabolique utilisé dans l'ostéoporose. Le ranélate de strontium, quant à lui, possède des actions inhibitrices de la résorption osseuse et stimule également la formation osseuse (12). Les BP représentent les agents anti-résorptifs les plus utilisés à l'heure actuelle dans le traitement de l'ostéoporose, ils agissent principalement sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose. Ces produits sont bien tolérés, en dehors de quelques effets secondaires digestifs. Le problème de biodisponibilité de ces molécules nécessite toutefois certaines précautions d'emploi (15,17,18). Les recommandations de l'Affssaps ont distingué différents types de situation selon que les patientes sont à risque de fracture vertébrale élevé ou périphérique. Ces recommandations sont résumées dans le tableau 1 (12).

Tableau 1 : Traitement médicamenteux de l'ostéoporose selon les recommandations de l'Affssaps 2006

En cas de fracture	Raloxifène	Alendronate Risédronate	Ranélate de Stontium	Tériparatide
Fracture vertébrale et risque faible de fracture périphérique	Oui	Oui	Oui	Oui
Fracture vertébrale et risque de fracture périphérique - Maladie sévère (2 fractures vertébrales ou plus)	Oui	Oui	Oui	Oui
En l'absence de fracture				
Avant 60 ans	Oui	Oui	Oui	-
60 - 80 ans	-	Oui	Oui	-
Dans tous les cas	Oui	-	-	-
Ostéoporose vertébrale > 80 ans	-	Oui	Oui	-

Le choix du médicament est ainsi complexe, mettant en équation de nombreux facteurs liés aux molécules d'une part, et aux patientes d'autre part. Les contre-indications, très peu nombreuses pour chacune des classes thérapeutiques, les intolérances individuelles et les effets indésirables sont également à prendre en considération dans ce choix.

Pour la surveillance du traitement, l'ostéodensitométrie a peu de place dans cette indication. En dehors du ranélate de strontium, les gains densitométriques sous traitement antiostéoporotique sont trop modestes pour que la densitométrie ait un intérêt dans le suivi du traitement. L'augmentation de la densité osseuse n'explique qu'une faible proportion du bénéfice anti-fracturaire. Il est donc conseillé de faire une seconde densitométrie de contrôle à la fin de la séquence thérapeutique, c'est-à-dire au bout de quatre à cinq années de traitement et avant son arrêt. La répétition des mesures ne peut contribuer d'une manière certaine dans la compliance aux traitements et il n'existe pas d'adaptation possible des doses des traitements, sur la

base des variations densitométriques. Par ailleurs, un délai de deux ans est le minimum à respecter entre deux mesures pour pouvoir mettre en évidence une variation significative des résultats (6). Les marqueurs de remodelage osseux trouvent par contre toute leur indication dans le suivi thérapeutique (19). Une diminution précoce dès les premières semaines de prise médicamenteuse a été en effet rapportée.

Enfin, et concernant la durée du traitement, on recommande actuellement une première séquence thérapeutique de quatre à cinq ans et une réévaluation du risque fracturaire à la fin de cette période. En fonction de cette réévaluation, on pourra proposer une poursuite du traitement chez les patientes à haut risque et une fenêtre thérapeutique de quelques années pour les patientes à risque plus faible.

Ainsi, la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose repose, d'une part, sur l'identification de patientes à risque élevé de fracture de fragilité et, d'autre part, sur la prescription du traitement le plus adapté, en s'assurant d'une bonne observance thérapeutique (12).

REFERENCES

1. Roux C. Méthodes de mesure de la densité osseuse et application à l'évaluation du risque ostéoporotique en pratique clinique. *Ann Med Interne* 2000; 151: 385-91.
2. Roux C. Densitométrie osseuse et ostéoporose. *J Radiol* 1998; 79: 821-3.
3. Pouillès JM, Ribot C. Pratique des mesures de densité osseuse. *Rev Rhum* 1997; 64: 15-26.
4. Orcel P. Ostéoporose. *Rev Prat* 2002; 52: 1033-6.
5. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series no 843. WHO, Genève, Suisse, 1994; 1-29.
6. Briot K. Ostéoporose : critères de diagnostic et de suivi. L'outil FRAX®. Scores radiologiques. *Revue du rhumatisme* 2010; 77:167-72.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Metanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
8. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiples types: long term results from the study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1947-54.
9. Delmas P. Utilité clinique des marqueurs de remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Rev Prat* 1995; 45: 1102-5.
10. Delmas PD, Garnero P. Intérêt clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Rev Rhum* 1997; 64: 57-9.
11. Garnero P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Méd Nucléaire* 2009 ; 33:17-27.
12. Thomas T. Ostéoporose postménopausique : le point sur sa prise en charge. *Méd Nucléaire* 2009 ; 33: 2-6.
13. Delmas PD. Treatment of osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-26.
14. Kuntz D. Les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 1997; 64: 62-5.
15. Marcelli C. Bisphosphonates et ostéoporose en 1998. *Rev Rhum* 1998, 65: 117-9.
16. Meunier P. Traitement de l'ostéoporose post ménopausique par les agents anaboliques. *Rev Rhum* 2001; 68: 944-50.
17. Trémollières F, Pouillès JM, Ribot C. Les moyens thérapeutiques actuels. *Presse Med* 2002; 31: 699-703.
18. Orcel P. Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Prat* 1995; 45: 1107-13.
19. Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M. Recommandations pour le suivi des traitements antirésorptifs au cours de l'ostéoporose postménopausique. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72: 27-33.

Aidez votre corps à être plus fort que l'hiver !

ETATS GRIPPAUX ? Aussitôt Oscillo !



EN PRÉVENTIF :

1 dose / semaine pendant la saison d'exposition grippale.

ÉTAT GRIPPAL DÉBUTANT :

1 dose dès les 1ers symptômes, à répéter 2 à 3 fois à 6h d'intervalle.

ÉTAT GRIPPAL DÉCLARÉ :

1 dose matin et soir pendant 1 à 3 jours.

OSCILLOCOCCINUM® : FORME ET PRÉSENTATION : Globules ; boîte de 6 doses (1 dose = 1 g de globules)
INDICATIONS : Etats grippaux. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Laisser fondre sous la langue le contenu entier du tube dose en dehors des repas. Pour les nourrissons : laisser fondre dans un peu d'eau et donner à la cuillère ou au biberon. Oscillococcinum est d'autant plus efficace qu'il est pris de façon précoce dès les premiers symptômes de l'état grippal. La posologie varie selon le moment où l'on intervient - **Traitement préventif :** une dose par semaine pendant la période d'exposition grippale ; - **Etat grippal à son début :** prendre une dose le plus tôt possible. Répéter éventuellement 2 ou 3 fois à 6 heures d'intervalle. - **Etat grippal déclaré :** prendre 1 dose matin et soir pendant 1 à 3 jours. Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, consulter un médecin. **COMPOSITION :** Extrait filtré de foie et de cœur d'*Anas barbariae* dynamisé à la 200^{ème} K. Excipients : saccharose, lactose. q.s.p. 1 dose globule de 1 g. Médicament autorisé AMM n° 6873092. OSCILLOCOCCINUM est un médicament homéopathique.

LABORATOIRES
BOIRON®

«NDM-1 - CES BACTERIES MULTIRESISTANTES QUI INQUIETENT LES SCIENTIFIQUES»

Pr Chédli Fendri - Laboratoire de Microbiologie - CHU la Rabta - Unité de recherche sur *Helicobacter pylori* et les bactéries à tropisme digestif.

I- GENERALITES :

Ce titre est celui de l'article paru sur le journal le Point.fr en Août 2010 et qui illustre bien le problème posé par les **Bactéries multi-résistantes (BMR) émergentes** et leur importation dans des pays non colonisés auparavant. Qui sont-elles et pourquoi les appelle-t-on ainsi ?

Les BMR émergentes sont des Bactérie dont le mécanisme de résistance est nouveau et possède une capacité épidémique (donc liée à l'espace et au temps).

Exemples de bactéries ayant émergé et qui posent actuellement un problème thérapeutique à l'hôpital mais, depuis quelques années, nous assistons aussi à une diffusion en médecine communautaire.

- les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline ou oxacilline (SARM)

- les Entérobactéries sécrétrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi aux céphalosporines de 3e génération (BLSE)

- les Entérocoques résistants à la vancomycine

Exemples de bactéries émergentes en cours d'apparition et qui vont encore compliquer l'antibiothérapie allant jusqu'à la rendre impossible dans certains cas:

- *S. aureus* résistant à la vancomycine par mécanisme plasmidique de type VanA (donc crainte d'une diffusion à grande échelle) transmise à partir de *E. faecium* (Weigel 2007, AAC).

- les plus redoutables sont les **Entérobactéries résistantes à l'imipénème** par synthèse de Carbapénémases plasmidiques. Les plus touchées sont actuellement

- *K. pneumoniae*

- o Mais aussi *E. coli* et autres entérobactéries

En 2007, l'épidémiologie de ces *K. pneumoniae* résistantes à l'imipénème est la suivante : France <0.1%, Grèce 42%, Israël 22%.

On décrit de plus en plus des cas d'Entérobactéries sécrétrices de carbapénémases importées dans différents pays (France : P. Brousse (Villejuif) *K. pneumoniae* VIM-1 2003, Cochin (Paris) *K. pneumoniae* KPC-2 en 2005, Pitié (Paris) *E. coli* et *E. cloacae* KPC-2 2002, New-York non Naas 2005, Grèce non Cuzon 2008, Israël non Petrella 2008...)

Actuellement, les pays où on dénombre plus de 5% de Résistance pour les carbapénèmes chez *K. pneumoniae* sont : Allemagne, Angleterre, Chypre, Grèce, Irlande, Israël, Italie, Portugal, USA.

II- KLEBSIELLA PNEUMONIAE NDM-1

L'appellation NDM1 a été donnée à la souche de *K. pneumoniae* isolée à New Delhi et sécrétrice d'une métallo-bêta-lactamase M1. Le gène de résistance qu'elle contient a diffusé dans plusieurs types de bactéries (*E. coli*, autres entérobactéries) et dans de nombreux pays. Il permet la synthèse d'une enzyme qui inactive la plupart des antibiotiques présents sur le marché, y compris les carbapénèmes, réservés aux infections les plus graves. Ce gène se localise dans des bactéries qui sont déjà résistantes aux antibiotiques. Elles deviennent ainsi multirésistantes et donc extrêmement difficiles à traiter. Un ou deux antibiotiques, dont l'efficacité n'est pas souvent certaine, peuvent être utilisés, et on peut être facilement exposé à une impasse thérapeutique.

En milieu communautaire, il s'agit surtout d'infections urinaires qui sont souvent dues à des entérobactéries et qui affectent plus souvent les femmes. **A l'hôpital**, il s'agit d'infections nosocomiales chez des patients déjà fragilisés - infections pulmonaires, septicémies, infections sur cathéter, entraînant un risque de mortalité élevé.

Ces bactéries se trouvent dans l'environnement et leur réservoir naturel chez l'homme est le tube digestif. Elles ne se transmettent essentiellement par les mains (mode féco-oral) et le contact avec des objets souillés.

D'où viennent ces bactéries ?

Le réservoir se situe dans le sous-continent indien : Pakistan, Inde, Bangladesh. Le tout premier cas a été identifié en 2008, en Suède, chez un patient d'origine indienne transféré depuis un hôpital indien vers un centre de soins suédois. Les Anglais viennent d'identifier 150 cas en Inde, mais il y en a certainement beaucoup plus. Ils ont également décelé près d'une quarantaine de cas sur leur territoire qui s'expliquent par leurs liens privilégiés avec l'Inde et la présence de nombreux Indiens. La France, qui a moins d'échanges avec l'Inde est moins exposée.

IV- CONCLUSION :

Les voyageurs dans ces zones doivent se laver très fréquemment les mains et être vigilants à ne pas absorber de boissons douteuses. Toutes les précautions indiquées pour éviter la gastroentérite sont de mise, notamment éviter les salades et les glaces.

En Tunisie, des souches de *K. pneumoniae* résistantes à l'imipénème ont été décrites en 2006 à Sfax par Pr Adnane Hammami (Antimicrobial Agents And

Chemotherapy, Dec. 2006, 4198-4201, 50, No. 12. Le mécanisme de résistance à l'imipénème est différent de celui de NDM1. Il s'agit de VIM-4 Metallo-bétaLactamase Il convient donc de rester vigilant et de déclarer l'apparition de ces souches au MSP. Une stratégie permettant de surveiller l'apparition de ces souches à partir de sources locales ou d'importation est en train de se mettre en place. Cette stratégie permettra de dépister systématiquement les patients à risque en vu de les isoler et de les traiter.

INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

NOMINATIONS

- * *Le Professeur Rached Azaiez, Ancien Doyen de la Faculté de Pharmacie, a été nommé Président Directeur Général de la SIPHAT.*
- * *Le Professeur Mohamed Kamel Boukef a été nommé Professeur émérite de la Faculté de Pharmacie de Monastir.*

Toutes Nos félicitations.

DÉCÈS DU DR. HAFEDH IBRAHIM

MÉDECIN, PROPHARMACIEN, MILITANT NATIONALISTE (1916 - 2010)

Hafedh Ibrahim, grande figure tunisienne, vient de nous quitter, à Madrid, le 13 juillet 2010.

QUI EST HAFEDH IBRAHIM ?

Né en 1916 à Akouda (Sousse) a poursuivi ses études au lycée de soussse, jusqu'au baccalauréat français, en 1935.

Parti à Paris, en France, il y a obtenu sa licence en philosophie à la Sorbonne. Il a suivi notamment les cours d'éminents professeurs, dont les conférences du grand poète Paul Valéry, au collège de France.

Revenu à Tunis, la Direction de l'Instruction publique, ayant à sa tête un directeur français nommé par le protectorat français, l'informa que l'enseignement de la philosophie était réservé uniquement à des professeurs français. Cela a d'ailleurs été le cas d'autres tunisiens, licenciés de philo. Un refus a donc été réservé à sa demande d'enseigner dans les établissements en Tunisie.

Hafedh Ibrahim retourne donc en France, et, en 1939, à la veille de la 2ème guerre mondiale, il s'inscrit à la Faculté de médecine de Montpellier. Trois ans après, il continue ses études médicales à Paris, et soutient sa thèse de doctorat en médecine en juin 1944. Entre temps, il a effectué des stages dans les hôpitaux, et en particulier au célèbre Hôpital franco-musulman de Bobigny, en banlieue parisienne (1941 - 44).

Hafedh Ibrahim, pendant sa jeunesse, militait déjà dans les rangs nationalistes : grève contre le colonialisme, au lycée des soussse (1930) : manifestation lors de la commémoration du 100ème anniversaire de la colonisation de l'Algérie, et aussi

contre le congrès eucharistique à Carthage. Ceci lui a valu de comparaître devant le conseil de discipline du lycée, et sanctionné.

Ibrahim a hérité le nationalisme de son père, qui était du vieux Destour. Il intégra donc, lui aussi, le mouvement national. Et, à Montpellier en France, il fréquenta les milieux maghrébins anti-colonialistes, œuvrant pour la libération du Grand Maghreb.

A Paris, il était actif au sein de l'Association des étudiants musulmans nord-africains (l'AEMNA) dont le siège était au n°115, Boulevard Saint-Michel. C'est là que se retrouvaient tous les leaders politiques maghrébins.

Il vécut aussi l'occupation de la France par les Allemands.

En 1943, il protesta contre la déposition de notre souverain Moncef Bey.

En 1944, Hafedh Ibrahim décide de s'installer à Madrid, en Espagne. Après avoir exercé dans un hôpital espagnol, il choisit une autre activité, à Madrid : les produits de l'industrie pharmaceutique.

Ibrahim avait des contacts aussi avec le Maroc. C'est ainsi qu'il s'est lié d'amitié avec le roi du Maroc Mohamed V, qui l'avait décoré, pour avoir aidé les résistants marocains.

Ainsi, Hafedh Ibrahim restera, en tant que tunisien, une grande figure de notre émigration. Sa mémoire mérite d'être honorée dans son pays d'origine.

(Informations recueillis par notre confrère Rachid Besbès, auprès de la famille du défunt).

ALERTE AUX NOUVELLES CARBAPÉNÉMASES: FAUT-IL S'EN INQUIÉTER ?

Boutiba-Ben Boubaker Ilhem - Laboratoire de Recherche "Résistance aux Antimicrobiens" Faculté de Médecine de Tunis
Slim Amine - Laboratoire de Microbiologie - EPS Charles Nicolle

Les carbapénèmes (imipénème, ertapénème et méropénème) représentent actuellement le traitement de choix des infections sévères dues aux entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Mais leur utilisation pourrait être compromise par l'émergence de souches productrices de carbapénémases. La publication récente dans la revue britannique "The Lancet" [1] d'un article rapportant l'émergence en Inde, au Pakistan et en Grande-Bretagne, de souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par la production d'une métallo- β -lactamase plasmidique NDM-1 (New Delhi Metallo- β -lactamase-1) a été largement médiatisée et a de ce fait inquiété l'ensemble de la communauté.

Les carbapénémases représentent une vaste famille de β -lactamases dont le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique [2]. Leurs spectres d'hydrolyse ne sont pas superposables, mais hydrolysent toutes les carbapénèmes (tableau 1). Ainsi, on distingue des métallo- β -lactamases (classe B), des oxacillinasés à spectre étendu (classe D) et des carbapénémases dont l'activité est inhibée par l'acide clavulanique (classe A). La première carbapénémase décrite chez les entérobactéries était codée par un gène chromosomique. Il s'agissait de l'enzyme SME-1 (pour "*Serratia marcescens* enzyme") rapportée en 1982 en Angleterre chez 2 souches de *S. marcescens*. Puis, ont été rapportées les enzymes SME-2 et SME-3 aux USA, IMI (pour "imipenem-hydrolyzing β -lactamase") et NMC-A (pour "not metalloenzyme carbapenemase") dans de rares isolats cliniques d'*E. cloacae* aux USA, en France et en Argentine. A partir du milieu des années 90, des carbapénémases plasmidiques ont été également décrites. D'abord des métallo-enzymes (de type IMP ou VIM) causant des épidémies hospitalières sévères dans certains pays, particulièrement en Asie et en Europe du Sud [2]. En Tunisie, une épidémie nosocomiale due à une souche de *K. pneumoniae* productrice d'une carbapénémase de type VIM-4 a été rapportée à Sfax en 2006 [3]. L'oxacillinasé OXA-48 a été ensuite décrite majoritairement chez des souches de *K. pneumoniae*, en particulier en Turquie et en Grèce et plus récemment au Liban, en Egypte et en Belgique. Enfin, les carbapénémases plasmidiques inhibées par l'acide clavulanique, comme certains variants de GES

(Guyana extended-spectrum) et les KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase). A l'origine décrites aux USA, ces dernières sont actuellement les plus répandues dans le monde et sont considérées comme endémiques sur la côte nord-est des USA, en Grèce et en Israël où il semble que leur rapide dissémination dans le système de soins hospitalier puisse être difficilement contenue [2].

Les plasmides portant les gènes codant ces carbapénémases ont largement été caractérisés. Ils varient dans leur nature, leur taille et sont le plus souvent transférables dans *E. coli*. Ils portent fréquemment d'autres gènes de résistance notamment aux aminosides et/ou aux fluoroquinolones, parfois même d'autres β -lactamases comme CTX-M-15, ce qui pose de véritables problèmes thérapeutiques. En effet, dans la majorité des cas les seules molécules actives restent la colistine et la tigécycline [1,2]. Ces plasmides de résistance sont actuellement l'apanage du milieu hospitalier. Le facteur de gravité essentiel étant la possibilité du développement d'un réservoir de colibacilles ayant acquis ces plasmides de multirésistance au sein de la population générale, avec risque accru de leur transmission communautaire et l'éclosion d'une épidémie non contrôlée en dehors des hôpitaux.

Pour l'instant, la Tunisie ne semble pas touchée par ces entérobactéries productrices de carbapénémases (super-bactéries). Par ailleurs, maîtriser une éventuelle émergence voire propagation de telles souches bactériennes constitue un enjeu majeur de Santé Publique. La stratégie consiste à dépister et à isoler les patients porteurs ou infectés par de tels microorganismes. Cependant, le portage asymptomatique et l'existence à l'état commensal de ces espèces bactériennes dans le tube digestif rendent la tâche difficile. La stratégie proposée reposera alors sur la détection du portage chez les patients à risque (ceux qui arrivent de zones considérées à risque) afin de circonscrire le développement d'épidémies.

Les prélèvements les mieux adaptés pour mettre en évidence le portage de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases sont les écouvillons rectaux et les prélèvements de selles. L'expression des carbapénémases étant variable, aucun milieu disponible n'a fait preuve à la fois d'une excellente spécificité et d'une excellente sensibilité de détection.

En pratique, dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'ensemencer l'écouvillon ou les selles sur un milieu pour recherche de BLSE et de réaliser une identification et un antibiogramme incluant les disques d'ertapénème et d'imipénème sur les colonies ayant cru sur le milieu BLSE. L'utilisation de ces milieux de culture est basée sur le fait que les carbapénémases de type KPC comme les métallo- β -lactamases hydrolysent les C3G. Ces milieux permettraient une détection des deux types de carbapénémase les plus couramment recherchées (KPC, VIM/IMP). Dans le cas d'OXA-48 qui n'hydrolyse pas les C3G, la détection des souches de *K. pneumoniae* OXA-48 (+) peut être faite avec ces milieux de détection des producteurs de BLSE si ces souches produisent simultanément une BLSE (SHV, CTX-M, etc.), ce qui n'est pas toujours le cas. Toute diminution de la sensibilité aux carbapénèmes sur l'antibiogramme standard doit conduire à une analyse bactériologique, soit localement, soit dans un laboratoire de référence. En effet, des tests *in vitro* complémentaires visant à mettre en évidence l'inactivation des carbapénèmes (test de Hodge) (figure 1) ou la synergie entre les carbapénèmes et les inhibiteurs de β -lactamases (méthode des disques combinés, bandettes E-test) ont été proposés [5]. La confirmation de la présence des gènes codant des carbapénémases ne peut être obtenue que par des techniques moléculaires de type PCR avec des amorces spécifiques des principaux types de carbapénémases (IMP/VIM, KPC, OXA-48). Dans certains cas, une simple PCR ne suffit pas et un séquençage complémentaire du gène codant la carbapénémase est nécessaire [5,6]. Ces mêmes règles doivent être appliquées aux isolats cliniques.

Dès l'identification d'un premier cas (cas index), l'alerte doit être donnée par le laboratoire de bactériologie afin de mettre en place, le plus rapidement possible, les mesures nécessaires d'isolement (géographique et technique) et d'hygiène et de prévenir la diffusion clonale. Cette stratégie étant déjà instituée dans la majorité d'hôpitaux publics, dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, notamment dans les services à risque (chirurgie et unités de soins intensifs). Cependant, dans les cliniques privées où le risque

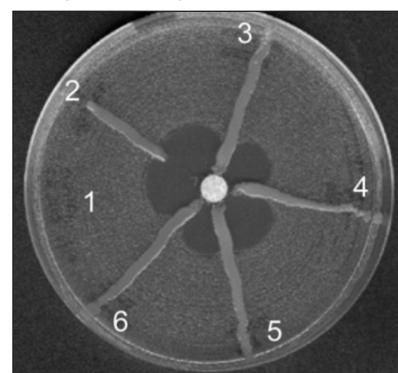
d'émergence de telles bactéries est important avec le développement ces dernières années du tourisme médical, ces règles doivent être instituées et coordonnées le plus rapidement possible.

La diffusion très rapide de ces nouveaux plasmides de résistance fait craindre leur introduction en Tunisie avec le risque de flambées épidémiques à entérobactéries résistantes dans les services de réanimation publics et privés. Une surveillance épidémiologique et microbiologique devrait être instituée afin d'atténuer les coûts pour la Santé Publique.

Tableau 1. Classification des carbapénémases

Classification d'Ambler	Type enzyme	Spectre d'activité	Germes
A	KPC	Toutes β -lactamines	Entérobactéries <i>P. aeruginosa</i>
A	SME	Toutes β -lactamines sauf C3G	<i>S. marcescens</i>
A	NMC-A, IMI	Toutes β -lactamines sauf C3G	<i>Enterobacter</i> spp
A	GES	Toutes β -lactamines	Entérobactéries <i>P. aeruginosa</i>
B	IMP, VIM, NDM-1	Toutes β -lactamine sauf aztréonam	Enterobacter <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>
D	OXA-48	Carbapénèmes (faible activité)	<i>Acinetobacter</i> entérobactéries

Figure 1. Hodge test modifié [4]



Souches 1: *E. coli* ATCC 25922 ; souches 3, 4 et 6: test positif (déformation du diamètre d'inhibition à l'intersection entre la strie de la souche testée et la culture de *E. coli*) ; Souches 2 et 5 test négatif (absence de déformation)

RÉFÉRENCES:

- 1- Kumarasamy K, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Published Online August 11, 2010 DOI:10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
- 2- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
- 3- Ktari S, Arlet G, Mnif B et al. Emergence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing VIM-4 Metallo- β -Lactamase, CTX-M-15 Extended-Spectrum β -Lactamase, and CMY-4 AmpC β -Lactamase in a Tunisian University Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2006;50(2):4198-201.

4- Cuzon G, Naas T, Nordmann P. KPC carbapenemases: What issue in clinical microbiology? *Path Biol.* 2010; 58:39-4.

5- CDC. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR* 2009;58:256-60.

6- Commission spécialisée Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques. Recommandation : Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518_bmrimportees.pdf

INVESTIGATION MOLÉCULAIRE D'UNE ÉPIDÉMIE À *SERRATIA MARCESCENS* DANS UN SERVICE DE RÉANIMATION (TUNISIE)

S. Mahfoudh¹, A. Masmoudi², C. Fendri², L. Bakir¹

¹ : Laboratoire de Biologie Clinique, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie.

² : Laboratoire de Microbiologie, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ :

Objectif : *Serratia marcescens* est considérée comme un pathogène opportuniste, impliquée dans de nombreuses infections nosocomiales. Suite à une recrudescence de ces infections au service d'anesthésie-réanimation en 2004 à l'hôpital Mongi Slim La Marsa (Tunisie), nous avons effectué une analyse biochimique et moléculaire des souches isolées afin de déterminer les différents clones bactériens, de suivre leur persistance et leur dissémination au sein de notre hôpital.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 3 ans (mars 2003 à mars 2006). Elle a porté sur 20 souches. Toutes les souches ont bénéficié d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques, un biotypage par Api 50 CH et une analyse génomique par RAPD et par analyse génomique par électrophorèse en champs pulsé (PFGE).

Résultats : *S. marcescens* a été responsable de bactériémies dans 11 cas. Treize souches ont été isolées chez des malades hospitalisés dans le service d'anesthésie-réanimation. Neuf parmi elles étaient productrices de β -lactamases à spectre élargi et résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones. L'analyse par PFGE a pu montrer l'appartenance des souches épidémiques à un même clone bactérien, ainsi que la persistance de ce clone après l'année 2004 dans le service d'anesthésie-réanimation.

Conclusion : L'étude des marqueurs épidémiologiques notamment par le biais de la biologie moléculaire est nécessaire pour la détection des différents clones bactériens circulants et la prévention de ces épidémies.

ABSTRACT

Objective: *S. marcescens* is implicated in many nosocomial infections. In 2004, after an outbreak in the intensive care unit of Mongi Slim hospital (Tunisia), we analysed isolates in order to determine clones, their persistence and their dissemination throughout the hospital.

Material and methods: A retrospective study during 3 years (March 2003- March 2006). We included 20 patient isolates. We study susceptibility to antibiotics, biotyping using an API 50 CH and we explored the genotyping by RAPD and PFGE;

Results: *S. marcescens* was responsible of bacteraemia (11 cases). Thirteen patients were hospitalised in the intensive care unit of our hospital. Nine strains of *S. marcescens* were producing ESBL, resistant to aminosides and fluoroquinolones. Genomic analyse revealed one clone responsible of the outbreak in the intensive care unit and his persistence in this department more than one year later.

Conclusion: Epidemiological typing, especially molecular methods are important to investigate bacterial clones and contain outbreaks.

Mots clés : *Serratia marcescens* ; infections nosocomiales ; antibiotypie ; RAPD ; PFGE

Keywords : *Serratia marcescens* ; nosocomial infections ; antibiotyping ; RAPD ; PFGE

1. INTRODUCTION

Serratia marcescens (*S. marcescens*) est une entérobactérie considérée comme pathogène opportuniste, impliquée dans de nombreuses infections nosocomiales, essentiellement des bactériémies, des infections urinaires et pulmonaires. Ainsi plusieurs épidémies associées à cette bactérie et à d'autres bactéries multirésistantes ont été décrites dans la littérature, essentiellement dans les unités de réanimation [1-3]. L'émergence de ces souches pose aux équipes médicales, de véritables problèmes : cliniques, thérapeutiques, maîtrise de l'infection, lutte et éradication [4, 2]. De ce fait, les études épidémiologiques sont devenues indispensables pour suivre la dissémination de ces souches et détecter les réservoirs potentiels [5-7].

Suite à une recrudescence des infections à *S. marcescens* observées à l'hôpital "Mongi Slim de La Marsa" (hôpital général de 220 lits) durant l'année 2004, dans le service d'anesthésie-réanimation, nous avons effectué une analyse épidémiologique rétrospective des différentes souches isolées en étudiant leur sensibilité aux antibiotiques et en effectuant une analyse du génome grâce à deux techniques de typage moléculaire : analyse par RAPD-PCR (Random Amplified Polymorphic-DNA polymerase chain reaction) et analyse des profils de macrorestriction obtenus par électrophorèse en champ pulsé (PFGE : pulse field gel electrophoresis typing). Notre but était de déterminer les différents clones bactériens, d'évaluer leur persistance et leur dissémination au sein de l'hôpital, de sorte à prévenir ces épidémies.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Souches bactériennes : l'étude a été entreprise sur une période de 3 ans, de mars 2003 à mars 2006 et a porté sur 16 souches cliniques (non redondantes) de *S. marcescens* isolées de prélèvements pathologiques (sang, urine, cathéter et prélèvement distal protégé) de malades hospitalisés aux services d'anesthésie-réanimation, de Pédiatrie et de Chirurgie générale. Des prélèvements bactériologiques ont été faits dans l'environnement proche des patients lors de l'épidémie de 2004 au service d'anesthésie-réanimation et ont permis d'isoler une souche de *S. marcescens* à partir du matelas d'un patient. La notion d'infection nosocomiale a été recherchée dans les dossiers cliniques des malades qui étaient hospitalisés depuis plus de 48

heures. Trois souches témoins, productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE), ont été choisies à partir de la collection du laboratoire de microbiologie de l'hôpital "La Rabta" de l'année 2005. L'identification des souches a été effectuée par une galerie API 20 E (BioMérieux®).

2.2. Etude de la sensibilité aux antibiotiques : un antibiogramme a été réalisé pour toutes les souches, par la méthode de diffusion. Le choix des disques d'antibiotiques (Biorad®) et la lecture des antibiogrammes ont été faits selon les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 2006 (CA-SFM). Une recherche de la production de BLSE par le test de double synergie a été effectuée pour toutes les souches. Une détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis du céfotaxime, de la ceftazidime et de la ceftazidime + acide clavulanique a été réalisée par la technique des E-tests (AB-biodisk®) pour toutes les souches ayant présenté une image de double synergie à l'antibiogramme.

Interprétation : une souche est résistante au céfotaxime si la CMI est $\geq$ à 32 $\mu\text{g/ml}$, la souche est productrice de BLSE si le rapport ceftazidime (TZ) / ceftazidime + acide clavulanique (TZL) est $\geq$ 8. Toutes les souches ont été classées en différents antibiogrammes selon leurs phénotypes de résistance aux β -lactamines, aux aminosides et aux quinolones.

2.3. Biotypie : le typage biochimique des souches a été effectué par l'étude de la fermentation de substrats à base d'hydrates de carbone et dérivés (hétérosides, polyalcools, acides uroniques) en utilisant une galerie API 50 CH (bioMérieux®), les profils obtenus ont été identifiés par l'automate mini API (bioMérieux®) et regroupés en biotypes similaires.

2.4. Typage des souches par RAPD-PCR : l'extraction de l'ADN a été réalisée par le kit Qiagen® à partir de cultures des souches de 24 heures à 37° C, sur une gélose nutritive (BioRad®). Pour les réactions de RAPD, les amorces 1254 (5'CCGCAGCCAA3') et 1283 (5'GCGATCCCCA3') ont été utilisées avec le protocole suivant : cinq minutes à 94 °C, puis 30 cycles comprenant chacun une minute à 94 °C, une minute à 39 °C, deux minutes à 72 °C et un cycle final de cinq minutes à 72° C. Les conditions de PCR ont été les suivantes : 4 μl d'ADN, 1 μM d'amorce (Invitrogen®), 6 mM de dNTP (Invitrogen®), 0.5 U de Taq Polymérase (Invitrogen®), 1 x tampon Taq (Invitrogen®), 3 mM de

MgCl₂ (Invitrogen®) dans un volume final de 100 µl [8].

Les électrophorèses ont été réalisées en gel d'agarose (Fermentas®) à 1% avec une migration durant 20 minutes à 150 V. Deux souches sont considérées non reliées génétiquement si leurs profils diffèrent par au moins deux bandes [9].

2.5. Typage par PFGE : le typage des souches a été pratiqué à l'aide du coffret « Genepath Group 3 kit » (BioRad®) pour toutes les souches étudiées. Les produits de digestion ont été séparés par électrophorèse en champ pulsé « CHEF DR IIITM » (BioRad®). Le gel a été coloré pendant 20 minutes dans une eau désionisée additionnée de cinq gouttes de bromure d'éthidium (1 mg/ml). Le gel a été visualisé sous UV, photographié par le système « Gel Doc 2000TM » (BioRad®) et l'image a été traitée par le logiciel «Quantity one» (BioRad®). Les souches appartiennent au même clone si elles ont le même pulsotype, elles sont considérées comme très reliées génétiquement si les pulsotypes diffèrent par une ou deux bandes et elles sont considérées non reliées génétiquement si leurs pulsotypes diffèrent par plus que trois bandes [10].

Un dendrogramme a été réalisé par le logiciel «Fingerprinting-II» (BioRad®) selon la méthode UPGMA (unweighted pair group method with mathematical averaging).

3. RÉSULTATS

3.1. Description des souches : les différents isolats cliniques de *S. marcescens* ont été responsables de bactériémies dans 11 cas, d'infections sur cathéter (2 cas), d'infections urinaires (2 cas) et d'une infection pulmonaire. Douze souches cliniques isolées de patients hospitalisés dans le service d'anesthésie-réanimation étaient responsables d'infections nosocomiales. Aucune répartition saisonnière particulière n'a été signalée. En effet, nous avons dénombré quatre souches en 2003, huit souches en 2004 avec un pic épidémique pendant le mois de novembre, quatre souches en 2005 et une souche en début de l'année 2006.

3.2. Sensibilité aux antibiotiques : huit parmi les 17 souches de l'hôpital Mongi Slim ont présenté un phénotype sauvage de résistance aux β-lactamines (souches N° 1, 2, 3, 4, 10, 11, 12 et 15). Les neufs

autres souches ont présenté le phénotype _LSE selon le test de double synergie (souches N° 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17). Ces souches ont été isolées chez des malades du service d'Anesthésie-Réanimation. Quant aux souches témoins, deux étaient de phénotype BLSE (souches N°18 et 19) et la troisième de phénotype sauvage (souche N° 20). Toutes les souches étaient sensibles à l'imipénème.

En ce qui concerne la confirmation du phénotype BLSE par les E-tests, toutes les souches étaient résistantes au céfotaxime avec une CMI ≥ 32 µg/ml et les rapports des CMI (TZ/TZL) variaient entre 5.26 et 8, donc les E-tests n'ont pas pu confirmer systématiquement la présence de BLSE.

Tableau 1: Différents antibiotypes des souches

Antibiotype et phénotype de résistance	Nombre de souches
a1 : phénotype sauvage aux β-lactamines	8 souches
a2 : phénotype sauvage aux β-lactamines + S	1 souche
a3 : phénotype BLSE + (S+KGT(AN)) + (NAL+PEF+OFL):	7 souches
a4 : phénotype BLSE + S + (NAL+ PEF+OFL+CIP):	1 souche
a5 : phénotype BLSE + (S+ KGT(AN)) + (NAL+ PEF+OFL+CIP):	1 souche
a6 : phénotype BLSE + (KT (AN)):	2 souches

S : streptomycine, K : kanamycine, G : gentamicine, T : tobramycine, AN : amikacine,

NAL : acide nalidixique, PEF : pefloxacin, OFL : ofloxacine, CIP : ciprofloxacine

3.3. Typage des souches : nous avons pu classer les souches étudiées en six antibiotypes (a) différents (Tableau 1). Les souches isolées en réanimation en 2004 et en 2005 avaient le même antibiotype (a3).

L'Api 50 CH® nous a permis de classer les 20 souches en huit biotypes (b) différents. Le même biotype (b5) a été isolé chez quelques souches de la réanimation, mais aussi chez une souche témoin.

Le typage par RAPD a permis d'individualiser un groupe épidémique (profil R1) comprenant 8 souches isolées au service d'anesthésie-réanimation : les souches (N° 5, 6, 7, 8 et 9) appartiennent au pic épidémique de novembre 2004, les souches (N° 13 et 14) qui ont été isolées en juin 2005 et la souche N° 17 qui a été isolée en mars 2006.

En PFGE, les souches (N° 5, 6, 8 et 13) étaient identiques (profil A) ; les souches (N° 7, 9 et 17) avaient un profil (A1) qui diffère du profil (A) par une bande uniquement; la souche N°16 qui avait un profil (A2), qui diffère aussi du profil (A) par une autre bande, donc toutes ces souches sont reliées génétiquement et appartiennent au même clone bactérien (figure 1).

La souche N° 10 isolée à partir du matelas d'un malade pendant cette période avait un profil (F) différent de toutes les autres souches isolées au service d'anesthésie-réanimation.

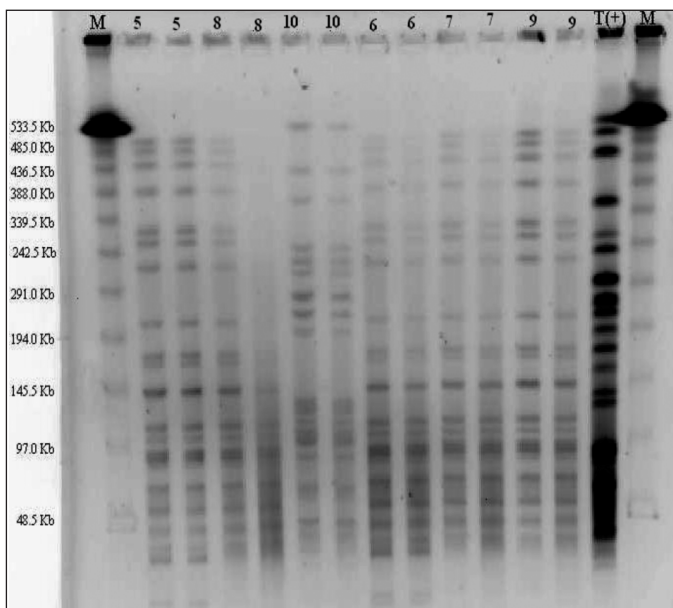


Figure 1 : Gel de PFGE de *S. marcescens* obtenu après digestion par *SpeI*. Souches du pic épidémique au service d'Anesthésie-Réanimation en novembre 2004 : N° 5, 6, 7, 8, 9 semblent avoir le même profil épidémiologique (A). La souche N° 10 isolée à partir du matelas du malade pendant cette période a un profil différent (F). M : marqueur de poids moléculaire en kilo-base (Kb), T(+) : témoin positif *Pseudomonas*.

Le dendrogramme montre les degrés de similitude entre les différentes souches isolées (figure 2).

Le tableau 2 récapitule l'origine des souches (services, prélèvements), la date d'isolement ainsi que les différents biotypes, antibiotypes et les profils en RAPD et PFGE.

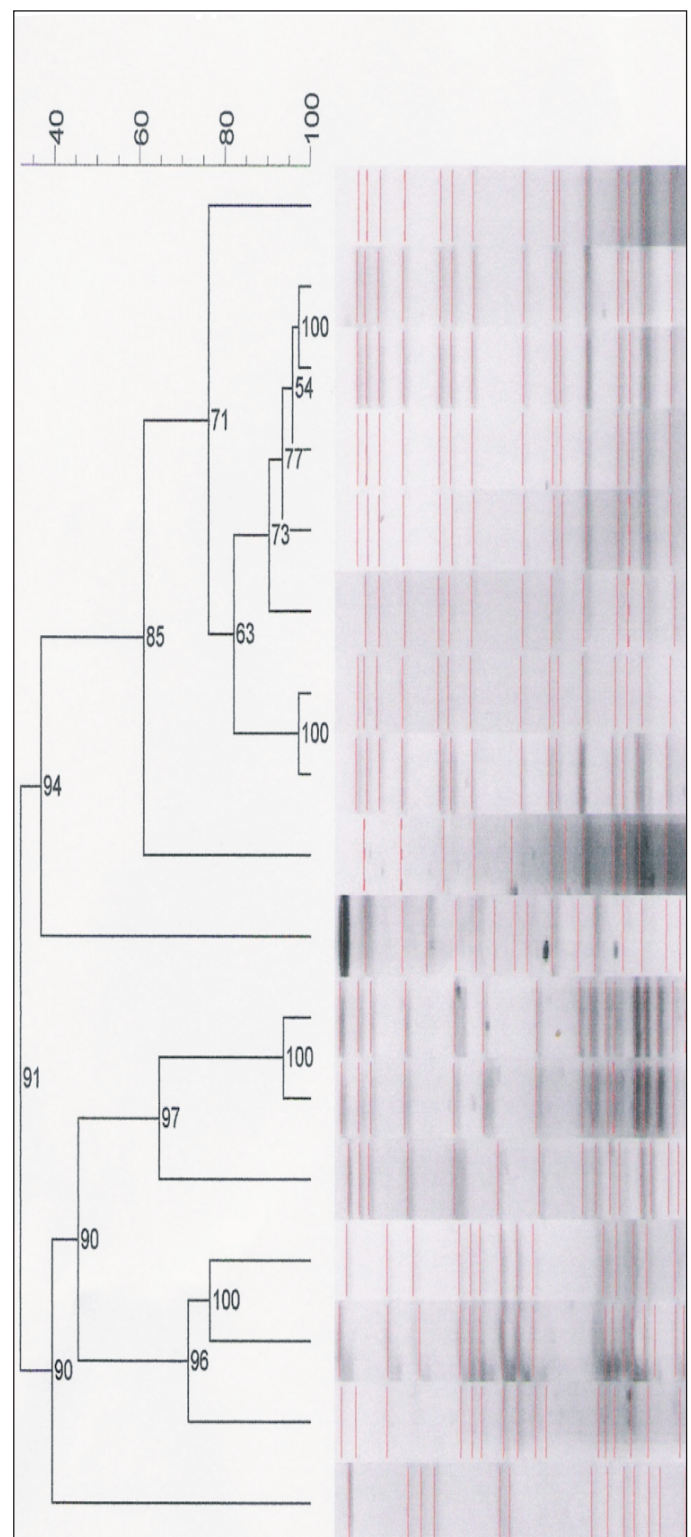


Figure 2 : Dendrogramme des souches. N° de souche et pulsotype correspondant (de haut vers le bas) : 6 (A), 5 (A), 9 (A1), 7 (A1), 8 (A), 16 (A2), 17 (A1), 13 (A), 14 (B), 15 (C), 18 (D), 19 (D), 20 (E), 10 (F), 11 (G), 2 (H), 1 (I).

Tableau 2 : caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches

N° souche	Date d'isolement	Service/Hôpital	Prélèvement	Antibiotype	biotype	Profil RAPD	Profil PFGE
1	12/03/03	Pédiatrie	Hémoculture	a2	b1	/	I
2	20/06/03	Réanimation	Hémoculture	a1	b2	R4	H
3	20/06/03	Réanimation	Hémoculture	a1	b3	R4	/
4	27/05/03	Réanimation	Hémoculture	a1	b4	R4	/
5	01/11/04	Réanimation	Hémoculture	a3	b5	R1	A
6	05/11/04	Réanimation	Hémoculture	a3	b5	R1	A
7	05/11/04	Réanimation	Hémoculture	a3	b5	R1	A1
8	09/11/04	Réanimation	PDP	a3	b6	R1	A
9	09/11/04	Réanimation	Hémoculture	a3	b5	R1	A1
10	18/11/04	Réanimation	Matelas	a1	b3	R2	F
11	13/12/04	Pédiatrie	Urines	a1	b3	/	G
12	05/01/04	Pédiatrie	Hémoculture	a1	b4	R2	/
13	29/06/05	Réanimation	Cathéter	a3	b2	R1	A
14	29/06/05	Réanimation	Cathéter	a3	b5	R1	B
15	18/07/05	Chirurgie	Hémoculture	a1	b7	R3	C
16	29/12/05	Réanimation	Hémoculture	a4	b5	/	A2
17	18/03/06	Réanimation	Urines	a5	b5	R1	A1
18	2005	La Rabta	Témoin	a6	b5	R3	D
19	2005	La Rabta	Témoin	a6	b8	R3	D
20	2005	La Rabta	Témoin	a1	b5	R3	E

PDP: prélèvement distal protégé

4. DISCUSSION

S. marcescens est une entérobactérie ubiquitaire, incriminée dans de nombreuses infections et épidémies hospitalières [11, 1]. Dans notre étude, *S. marcescens* a été responsable de septicémies, d'infections urinaires et pulmonaires, et d'infections sur cathéters. Le caractère opportuniste de cette bactérie est souvent décrit dans la littérature ; en effet, elle est responsable de 2 à 6% des infections nosocomiales et elle touche surtout les unités de soins intensifs où les malades sont affaiblis et présentent de nombreux facteurs de risque tels que le cathétérisme, la trachéotomie et une durée d'hospitalisation longue [11, 4, 12].

Par ailleurs, nous avons remarqué une nette augmentation d'isolement de *S. marcescens* durant le mois de novembre 2004, ceci nous a amené à suspecter une épidémie dans le service d'anesthésie-réanimation. L'alerte a été rapidement donnée et un renforcement des règles d'hygiène et d'isolement a été entrepris afin de maîtriser l'épidémie.

Neufs souches isolées au niveau de l'unité de réanimation sont multirésistantes aux antibiotiques. Elles sont productrices d'une BLSE, associée à une résistance aux aminosides et parfois aux fluoroquinolones, ce qui a posé de véritables problèmes thérapeutiques.

La production d'une BLSE plasmidique est souvent décrite pour *S. marcescens* [13, 14]. D'ailleurs une étude cas-témoins d'une épidémie dans un service de réanimation pédiatrique a rapporté que l'incidence des infections ou colonisations à *S. marcescens* BLSE est de 8.8 (6 - 11.6) pour 1000 journées d'hospitalisation [13].

L'acquisition de cet enzyme pourrait s'expliquer par le transfert de plasmide entre les entérobactéries d'un même environnement tel que les malades de la réanimation contaminés par plusieurs entérobactéries en même temps [14].

L'utilisation des E-test n'a pas permis la confirmation du phénotype BLSE, Naumiuk L. explique ce fait par l'existence probable d'une céphalosporinase de haut niveau concomitante à la BLSE chez *S. marcescens* [14].

L'antibiotypie est une technique simple, fréquemment utilisée mais des souches ayant le même génotype peuvent ne pas avoir le même antibiotype et inversement. Mais l'antibiotypie reste un bon marqueur épidémiologique, de premier abord à confirmer par la biologie moléculaire [15, 5]. Le biotypage par "l'API 50 CH®" ne nous a pas permis de classer les souches en biotypes prédominants malgré le nombre important de caractères étudiés ; en effet, A. Hejazi, rapporte que certaines souches de *S. marcescens* donnent des résultats irréguliers avec les systèmes API [1].

Le typage moléculaire est indispensable pour la caractérisation des différentes épidémies. Le génotypage par RAPD utilisant les amorces 1254 et 1283, nous a permis d'individualiser un premier pic épidémique constitué de cinq souches isolées pendant le mois de novembre 2004. Ce même profil a été retrouvé pour deux souches isolées en 2005 et une souche isolée en mars 2006 dans le service d'anesthésie-réanimation. La technique RAPD est une technique simple, rapide et qui ne nécessite pas une connaissance préalable du génome bactérien [16, 8, 9]. Mais cette technique n'est pas assez discriminante. L'analyse des profils de

macrorestriction obtenus par électrophorèse en champ pulsé a confirmé le pic épidémique du mois de novembre 2004. En outre, elle a permis de relier au même clone bactérien ces souches épidémiques et les souches (N° 13, 16 et 17) isolées durant l'année 2005 et mars 2006 (profils A, A1 et A2). Les profils obtenus différent par 2 ou 3 bandes au niveau des pulsotypes traduisant selon Tenover F.C, un événement génétique qui pourrait être une mutation spontanée qui crée un nouveau site de restriction ou une insertion ou une délétion au niveau de l'ADN bactérien. Ces variations mineures sont dues aux nombreux repiquages qui altèrent la structure génétique des souches et s'observent aussi avec les souches isolées chez un même malade au cours du temps [10].

Le génotypage par RAPD et PFGE a permis de mettre en évidence la persistance d'un même clone bactérien dans le service d'anesthésie-réanimation. Le clone responsable de l'épidémie en 2004 a été retrouvé chez d'autres malades après deux ans (souches N° 13,

16 et 17). En effet, la persistance de clones particuliers a été également observée par d'autres auteurs qui expliquent ce phénomène par la résistance de certaines souches de *S. marcescens* vis-à-vis des désinfectants et/ou par une recontamination de l'environnement par un malade ou par le manuportage du personnel soignant, même après nettoyage par un désinfectant efficace [17, 14, 15]. La souche N° 10 isolée à partir de l'environnement ne semble pas la source de contamination, en effet l'existence d'une source environnementale de contamination a été rarement rapportée dans la description d'autres épidémies [19, 6, 15]. Dans notre cas le manuportage pourrait être la source de transmission.

La comparaison des pulsotypes des souches sporadiques avec les profils des souches épidémiques n'a pas conclu à la circulation de ces dernières au niveau de l'hôpital.

D'après la littérature, notre étude serait la première investigation moléculaire d'une épidémie à *S. marcescens* en Tunisie et en Afrique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 1997; 46 : 903-12.

[2] Hee JY, Jun YC, Yoon SP, Chang OK, June M, Dong EY, Kyung WL, Yoong GS. Outbreaks of *Serratia marcescens* bacteriuria in a neurosurgical intensive care unit of a tertiary care teaching hospital: A clinical epidemiologic, and laboratory perspective. Am J Infect Control 2005; 10: 595-01.

[3] Byrne AH, Boyle B, Herra CM, Hone R, Keane CT. *Serratia marcescens* causing hospital-acquired lower respiratory tract infection. J Hosp Infect 2000; 45: 242-51.

[4] Fleisch F, Zimmermann Baer U, Zbinden R, Bischoff G, Arietazy R, Waldvogel K, Nadal D, Ruef C. Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a Neonatal Intensive Care Unit. Clin Infect Dis 2002; 34: 767-77.

[5] Parvaz P, Tille D, Meugnier H, Perraud M, Chevallier P, Ritter J, Fabry J, Sepetjan M. A rapid and easy PCR-RFLP method for genotyping *Serratia marcescens* strains isolated in different hospital outbreaks and patient environments in the Lyon area, France. J Hosp Infect 2002; 51: 96-105.

[6] Jang TN, Fung CP, Yang TL, Shen SH, Huang CS, Lee SH. Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2001; 48: 13-9.

[7] Hejazi A, Auken HM, Falkiner FR. Epidemiology and susceptibility of *Serratia marcescens* in a large general hospital over an 8-year period. J Hosp Infect 2000; 45: 42-6.

[8] Patton TG, Katz S, Sobieski RJ, Crupper SS. Genotyping of clinical *Serratia marcescens* isolates : a comparison of PCR-based methods. FEMS Microbiol Lett 2001; 194 : 19-5.

[9] Hejazi A, Keane CT, Falkiner FR. The use of RAPD-PCR as a typing method for *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 1997; 46 : 913-9.

[10] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33 : 2233-9.

[11] Ganga-Zandzou PS, Budniok T, Denier MJ, Lacombe A, Sapelier J, Briche L, Pillaert C, Fuentes B, Dekeyser MJ, Membre S, Verhaeghe A, Moulrout S. Contrôle d'une épidémie à *Serratia marcescens* en néonatalogie. Arch Pédiatr 1999; 6 : 343-4.

[12] Kazakova SV, Tarkhashvili N, Stephens D, Noble-Wang J, Srinivasan A. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections in cardiac surgery patient- Kentucky, 2004. Am J Infect Control 2005; 33 : 113-7.

[13] Adjidé CC, Li-Thiao-Le V, Biendo M, Weibel B, Weibel G, Laurans G, Krim G, Eb F. Etude cas-témoins d'une épidémie à *Serratia marcescens* dans un service de réanimation pédiatrique. Path Biol 2004; 52 : 423-8.

[14] Naumiuk L, Baraniak A, Gniadkowski M, Kawczyk B, Sadowy B, Samet A, Kur J. Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* in two hospitals in a 5 year period. J Clin Microbiol 2004; 42(7) : 3108-16.

[15] Miranda-Novales G, Leanos-Miranda B, Diaz-Ramos R, Gonzales-Tejeda L, Peregrino-Bejarano L, Villegas-Silva R, Solorzano-Santos F. An outbreak due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit typed by 2-day pulsed field gel electrophoresis protocol. Arch Med Res 2003; 34: 237-41.

[16] Enciso-Moreno JA, Pernas-Buitron N, Ortiz-Herrera M, Coria-Jiménez R. Identification of *Serratia marcescens* Populations of nosocomial origin by RAPD-PCR. Arch Med Res 2004; 35 : 12-7.

[17] Parvaz P, Chevallier P, Ritter J, Cetre JC, Sepetjan M. L'investigation d'infections hospitalières à *Serratia marcescens* par la technique de marcescintypie. Lyon Pharmaceutique. 1994; 45(1) : 3-8.

[18] O'Connell NH, Humphreys H. Intensive care unit design and environmental factors in the acquisition of infection. J Hosp Infect 2000; 45: 255-62.

[19] Casolari C, Pecorari M, Fabio G, Cattani S, Venturelli C, Piccinini L, Tamassia MG, Gennari W, Sabbatini AMT, Leporati G, Marchegiano P, Rumpianesi F, Ferrari F. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2005; 61 (4): 312-20.

MISE AU POINT D'UNE METHODE DE DOSAGE DE LA RIBAVIRINE DANS LE PLASMA PAR CLHP

EMNA CHTOUROU¹, CHRISTINE FERNENDEZ², CLAIRE LAMOTTE³, FATHI SAFTA¹, ROBERT FARINOTTI², NADIA FENINA¹

1 Faculté de pharmacie de Monastir

2 Faculté de pharmacie Paris XI

3 Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière - service pharmacie

RESUME

La ribavirine est un antiviral utilisé dans le traitement des patients atteints d'une hépatite C chronique. Elle possède une toxicité hématologique qui se traduit par une anémie réversible à l'arrêt du traitement, limitant son utilisation. La concentration plasmatique de la ribavirine est corrélée aussi bien à la réponse virale qu'à la toxicité hématologique de la molécule.

Notre travail consiste à mettre au point et à valider une méthode de dosage de la ribavirine plasmatique par chromatographie liquide haute performance (CLHP) après extraction solide- liquide (S/L) et de l'appliquer à des patients atteints d'une hépatite C chronique.

La méthode développée utilise une extraction solide-liquide sur des colonnes acide boronique phenyl suivie d'une chromatographie liquide haute performance avec une colonne C18 et une phase mobile constituée de tampon phosphate (10 mM, pH 2,5) et une détection UV à 210 nm. La fidélité, l'exactitude, la linéarité et la stabilité ont été validées. Lors de l'étude de la spécificité de la méthode, nous avons pu montrer que les molécules antirétrovirales, utilisées en association avec la ribavirine chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine, n'interfèrent pas avec le dosage de la ribavirine.

Notre méthode présente l'avantage d'avoir une limite de quantification inférieure à celle reportée dans les études antérieures, soit 75 ng/mL versus 200 ng/mL, et un volume d'échantillon plus réduit, soit 500 µL versus 1000µL.

ABSTRACT

Ribavirin is an antiviral used for chronically infected Hepatitis C patients. But its use is limited by its haematological toxicity. It results in anaemia which is reversible when the treatment is discontinued. The ribavirin plasmatic concentration is strongly correlated to the patients's viral response to the drug and to its haematological toxicity.

The purpose of the study was to set up and validate a method to measure the plasmatic concentration of Ribavirin by chromatography liquid high performance (CLHP) after a solid-liquid extraction (S/L). We aim to use this method for the follow-up of Hepatitis C patients receiving Ribavirin treatment.

The method developed uses a solid-liquid extraction on phenyl boronic acid columns followed by a CLHP using a C18 column and a liquid phase composed of phosphate buffer (10mM, pH 2.5) and a UV detection at 210 nm. The accuracy and linearity of this method have been validated. In terms of specificity, we have proven that the use of other antiretroviral drugs

in association with Ribavirin (for HIV and Hepatitis C co-infected patients) does not cause any interference to the measurement of Ribavirin concentration.

The method we are using has 2 advantages in comparison to previously published studies: a low threshold detectable concentration 75 hg/ml vs 200ng/ml and a low sample volume 500 vs 1000

INTRODUCTION

La ribavirine (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) est un antiviral, analogue de la guanosine, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, actif sur un grand nombre de virus à ADN et à ARN. C'est une prodrogue qui subit plusieurs phosphorylations intracellulaires pour donner le dérivé triphosphorylé, actif [1].

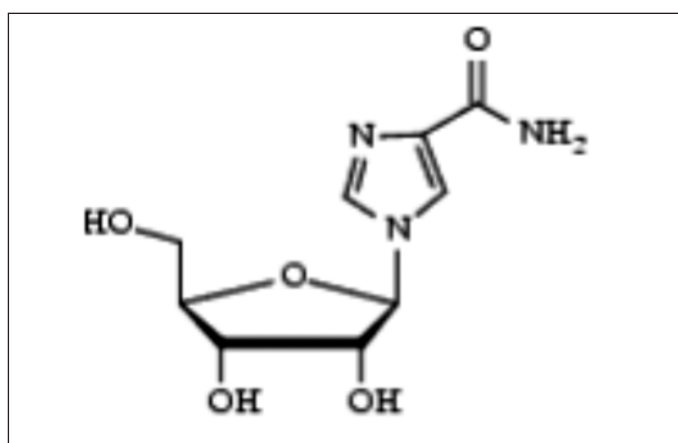


Figure 1 : Structure chimique de la ribavirine [1]

En 1998, l'association ribavirine / interféron $\pm$ a été approuvée par United Regulatory Authorities dans le traitement de l'hépatite C [2].

Son utilisation en bithérapie en association à l'interféron puis à sa forme à libération prolongée, le peginterféron, a permis d'améliorer la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).

Toutefois, la ribavirine possède une toxicité hématologique se traduisant par une anémie réversible à l'arrêt du traitement limitant ainsi son utilisation [3, 4, 5].

La concentration plasmatique de la ribavirine est corrélée aussi bien à la réponse virale qu'à la toxicité hématologique de la molécule [6]. Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier ses propriétés pharmacocinétiques [7] ce qui pourrait engendrer une augmentation de la toxicité. Des études pharmacocinétiques chez des

volontaires sains et des patients avec ou sans hépatite C chronique ont montré qu'il existait une variabilité interindividuelle significative et estiment qu'un dosage conduisant à une adaptation de posologie pourrait être réalisé chez environ 26% des patients [8].

Dans le cadre du suivi thérapeutique, il est nécessaire de disposer d'une méthode simple, rapide, suffisamment sensible et applicable en mode isocratique pour déterminer les concentrations plasmatiques de la ribavirine.

Plusieurs méthodes analytiques sont décrites dans la littérature pour quantifier la ribavirine dans le plasma par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Nous avons ainsi mis au point et validé une méthode de dosage de la ribavirine plasmatique par CLHP après extraction solide-liquide et nous l'avons appliquée aux patients atteints d'une hépatite C chronique.

MATERIELS ET METHODES

Matières premières, réactifs et matériels :

Les matières premières pures et titrées de ribavirine (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) (pureté 99%) et de 3-méthylcytidine méthosulfate (pureté 98%), utilisé comme étalon interne, ainsi que les réactifs suivants : acétate d'ammonium, dihydrogénéno-phosphate d'ammonium et acide orthophosphorique 84% Normapur® ont été fournis par Sigma (Saint-Quentin Fallavier, France).

L'ammoniaque 28 % Rectapur® et l'acide formique 99-100 % Normapur® ont été fournis par VWR (Fontenay-sous-bois, France).

Les solvants utilisés pour la préparation des réactifs et l'analyse par chromatographie liquide sont le méthanol Lichrosolv® et l'acétonitrile Lichrosolv®. Ils ont été fournis par Merck (Darmstadt, Allemagne).

L'approvisionnement en plasma vierge est effectué auprès de l'EFS (Etablissement Français de Sang (EFS) - Ile de France, France).

Les Colonnes Varian Bond Elut phenyl boronic acid (PBA) 100 mg/10mL, utilisées pour l'extraction solide-liquide, sont fournies par Interchim (Asnières, France).

Des solutions mères de ribavirine (1g/L) et de 3méthylcytidine méthosulfate (10 g/L) sont préparées dans l'eau distillée et conservées à -20°C jusqu'à utilisation ultérieure. Les solutions filles de ribavirine (1000 mg/L, 10 mg/L et 1 mg/L) et de 3méthylcytidine méthosulfate (100 mg/L) sont préparées quotidiennement par dilution des solutions mères dans le méthanol.

Des solutions filles (10 mg/L) d'antirétroviraux (lopinavir, éfavirenz, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir et son métabolite (le M8), tenofovir, adéfovir, nevirapine, zidovudine (AZT) et ses métabolites (3amino 3'désoxy thymidine et Glucoronide-AZT), DDC, lamuvidine, stavudine, didanosine, abacavir) sont préparées, extemporanément, à partir de solutions mères (1 g/L) par dilution dans le méthanol.

Système et conditions chromatographiques :

Le système HPLC utilisé est constitué d' : une pompe à gradient (Waters 600 Controller®) qui permet de garantir un débit de 1mL/min, un injecteur automatique (Wisp 717 plus Autosampler Waters®) qui permet d'injecter un volume de 20µL, une colonne Atlantis® dC18 5µm (4,6 x 250 mm), une précolonne Atlantis® dC18 5µm (4,6 x 20 mm), un détecteur UV à barrette de diode (Photodiode Array Detector Waters®), un système informatique (Millénium®) qui permet l'acquisition et le traitement des données.

La longueur d'onde est fixée à 210 nm. La phase mobile est composée d'un tampon phosphate 10mM ajusté à pH 2,5 par de l'acide orthophosphorique.

Après analyse, la colonne est rincée à l'eau distillée puis à l'acétonitrile à un débit de 0,5 mL/min pendant 30 minutes chacune.

Gamme d'étalonnage et étalons :

Une gamme d'étalonnage constituée d'un blanc et de 6 points de gamme correspondants à des concentrations de 100, 250, 500, 1000, 2500 et 5000 ng/mL.

Trois niveaux de concentrations (480, 1200 et 4800 ng/mL) sont préparés pour le contrôle qualité. Ces étalons sont préparés à l'avance dans des fioles jaugées de 20 mL à partir de solutions mère et fille différentes de celles utilisées pour préparer la gamme d'étalonnage. Ils sont, ensuite, aliquotés par 570 µL dans des cônes Eppendorf munis d'étiquettes mentionnant le niveau de concentration, la date de fabrication et les initiales de la personne ayant préparé les étalons. Les aliquots sont conservés à -20°C.

Procédure d'extraction solide-liquide :

L'échantillon ou l'étalon de la gamme d'étalonnage (500 µL) est dilué au quart dans le tampon acétate d'ammonium 250mM (pH8,5 ajusté par l'ammoniaque) après avoir ajouté 20 µL de 3méthylcytidine méthosulfate (étalon interne).

L'échantillon prétraité est déposé dans la colonne d'extraction (Colonnes Varian Bond Elut phenyl boronic acid (PBA) 100 mg/10mL) après conditionnement de celle-ci par 1mL d'acide formique 3% (préparé dans le méthanol) suivi de 5mL de tampon acétate d'ammonium 250mM pH8,5. Le lavage de la colonne d'extraction est réalisé par 1mL de tampon acétate d'ammonium 250mM pH8,5 répété cinq fois. La ribavirine et le 3méthylcytidine méthosulfate sont élués par 1mL d'acide formique 3%. L'éluat est évaporé à sec sous azote. Le résidu sec est repris ensuite par 200 µL de phase mobile et 20 µL sont injectés dans le chromatographe.

Validation de la méthode :

Les protocoles de validation et les tests statistiques utilisés sont ceux applicables pour la validation des méthodes bioanalytiques.

Les calculs sont réalisés en tenant compte du rapport aire du pic de la ribavirine sur aire du pic de l'étalon interne.

- Linéarité : Trois séries de gammes d'étalonnage allant de 100 à 5000 ng/mL sont préparées puis analysées sur trois jours successifs. Chaque série est constituée d'un blanc et six solutions étalons et pour chaque solution trois injections successives sont effectuées.

- Spécificité : la spécificité est vérifiée pour les substances endogènes et exogènes. La comparaison du chromatogramme du blanc plasma avec celui du plasma surchargé en ribavirine et en étalon interne permet d'étudier les interférences dues aux substances endogènes.

Pour les substances exogènes, la spécificité est

vérifiée sur du plasma surchargé en antirétroviraux susceptibles d'être co-administrés aux patients atteints d'une hépatite C chronique.

Les antirétroviraux à 10 ng/mL testés sont : lopinavir, éfavirenz, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir et son métabolite (le M8), tenofovir, adéfovir, nevirapine, zidovudine (AZT) et ses métabolites (3amino 3'désoxy thymidine et Glucoronide-AZT), DDC, lamivudine, stavudine, didanosine et abacavir.

Les facteurs de capacité de ces composés sont comparés à ceux de la ribavirine et de l'étalon interne.

- Fidélité et exactitude : la fidélité (répétabilité et reproductibilité intermédiaire) est réalisée sur les trois niveaux de contrôle qualité (480, 1200 et 4800 ng/mL).

Chaque niveau est analysé 10 fois le même jour (répétabilité) et pendant trois jours successifs (reproductibilité intermédiaire).

Ces deux critères sont validés par le calcul des coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité.

L'exactitude est définie par le pourcentage de recouvrement. Elle est évaluée par le rapport concentration trouvée sur concentration théorique exprimée en pourcentage. Elle est déduite des résultats obtenus lors de l'étude de la reproductibilité intermédiaire.

- Stabilité : la stabilité est étudiée sur deux niveaux de contrôle qualité (480 ng/mL et 4800 ng/mL).

Chaque niveau a subi les traitements suivants :

- extraction et évaporation de l'éluat à sec
- extraction, évaporation puis reprise du résidu par la phase mobile
- échantillon sans extraction

Pour chaque échantillon, trois cycles de congélation-décongélation sont réalisés.

La congélation est effectuée à -20°C pendant 30 minutes et la décongélation est assurée à température ambiante pendant une heure. Chaque analyse est répétée 4 fois.

- Rendement d'extraction et limite de quantification : le rendement d'extraction est évalué en comparant les aires des pics des étalons de contrôle qualité après extraction aux aires des pics de ces mêmes composés sans extraction. Il est exprimé en pourcentage.

La limite de quantification est définie comme étant la concentration plasmatique pour laquelle le coefficient de variation de la répétabilité et le pourcentage de

déviations par rapport à la concentration théorique ne sont pas supérieures à 20%.

Application :

Cette méthode a été appliquée à deux patients de sexe féminin âgées respectivement de 66 ans et 62 ans et atteintes d'une hépatite C chronique. Chaque patiente est traitée par l'association ribavirine / interféron. La posologie de ribavirine est de 2 comprimés de Rebetol® 200 mg deux fois par jour soit 400 mg x 2 /jour. Les prélèvements ont été effectués deux heures après la prise matinale de ribavirine.

RESULTATS

Validation de la méthode :

Notre méthode de dosage nous permet d'obtenir des chromatogrammes avec des pics de la substance étudiée, la ribavirine, et de son étalon interne, 3méthylcytidine méthosulfate, bien séparés des pics parasites d'origine plasmatique ainsi que ceux des molécules antirétrovirales testées (figure 2).

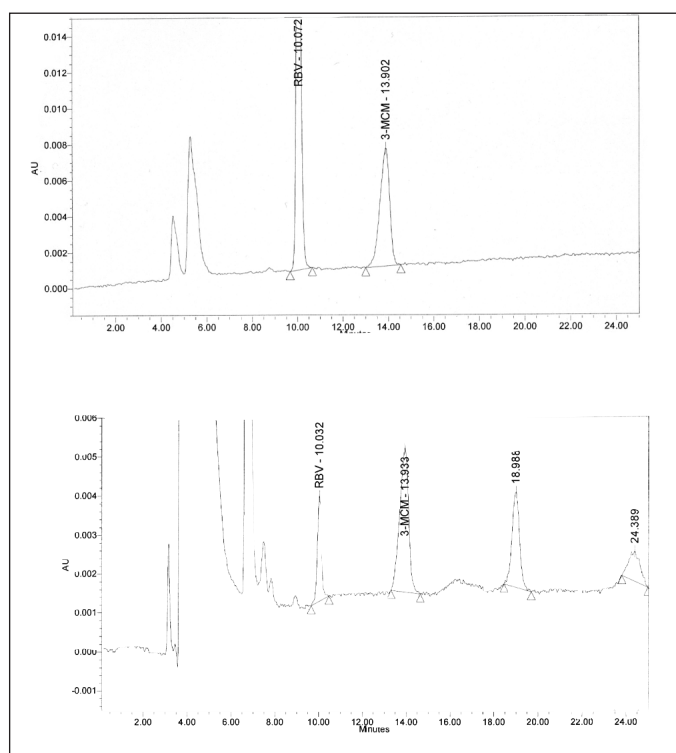


Figure 2 : Chromatogrammes d'une solution fille de RBV (10 ng/mL) et de 3MCM (100 ng/mL) en injection directe (A) et de la RBV dans le plasma après extraction (B) obtenus dans les conditions chromatographiques fixées :

- phase mobile : tampon phosphate 250 mM pH2,5
- colonne : Atlantis® dC18 (4,6 x 250 mm)
- débit : 1 mL/min

- Linéarité : le tableau I résume les paramètres de la droite de régression. L'équation de la droite est de type : $Y = 3,78e-0,03x + 2,35e-0,02$

Le coefficient de corrélation est de 0,999 avec un écart type de 1,49. Ces résultats montrent l'existence d'une relation linéaire entre les rapports des aires des pics et les concentrations de la zone comprise entre 100 et 5000 ng/mL.

Tableau I : Equation des droites de calibration de la méthode de dosage de la ribavirine

$$(y = ax + b) (n = 6)$$

	a	b	R2
Moyenne	3,78e-003	2,35e-002	0,999
Ecart type	0,005	0,027	1,49

- Fidélité et exactitude : les coefficients de variation de la répétabilité et de la reproductibilité intermédiaire sont représentés dans les tableaux II et III. Ils sont compris entre 2,24 et 4,93% quel que soit le niveau de concentration. Ces coefficients sont inférieurs à 10%. Ils sont jugés satisfaisants.

Tableau II : Répétabilité intra journalière de la méthode de dosage de la ribavirine (n = 10).

(CV : coefficient de variation)

Contrôle qualité (ng/mL)	CV (%)		
	J1	J2	J3
480	4,93	0,79	7,89
1 200	2,24	2,18	5,60
4 800	3,95	6,07	6,30

Tableau III : Les coefficients de variation obtenus dans l'étude de la reproductibilité inter journalière pour chaque contrôle qualité (n = 30). (CV : coefficient de variation)

Contrôle qualité (ng/mL)	CV (%)
480	6,86
1 200	5,96
4 800	6,47

Les résultats de l'exactitude évaluée par le pourcentage de recouvrement sont consignés dans le tableau IV. Les valeurs trouvées sont comprises entre

95 et 95,7%. Ils sont satisfaisants compte tenu de la complexité de la matrice.

Tableau IV : Exactitude de la méthode de dosage de la ribavirine (n = 30).

(m : moyenne sd : écart type)

Contrôle qualité (ng/mL)	m ± sd (ng/mL)	Pourcentage de recouvrement (%)
480	496 ± 34	95
1 200	1273 ± 76	95,69
4 800	4736 ± 306	95,40

- Stabilité : après trois cycles de congélation-décongélation et quelques soit le traitement subi par les échantillons, les coefficients de variation sont toujours inférieurs à 10%. Ils sont compris entre 3,94% et 9,89% (Tableau V).

Tableau V : Stabilité de la ribavirine dans le plasma avant extraction, sous forme de résidu sec

après extraction et après extraction puis reconstitution par la phase mobile après 3 cycles de congélation (-20°C) / décongélation (température ambiante). (Erreurs sur la mesure de la concentration) (n = 4)

Concentration en ribavirine : 480 ng/mL			
	Avant extraction	Résidu sec	Après reconstitution
CV (%)	5,48	3,94	4,35

Concentration en ribavirine : 4 800 ng/mL			
	Avant extraction	Résidu sec	Après reconstitution
CV (%)	4,48	6,83	9,89

- Rendement d'extraction et limite de quantification : le rendement d'extraction de la ribavirine est de 83±0,5%.

La limite de quantification est de 75 ng/mL avec un coefficient de variation de répétabilité de 15,26%.

Application de la méthode chez l'homme :

Les figures 2 et 3 montrent les chromatogrammes des deux patients. Le patient N°1 a un pic plasmatique de 4 422,5 ng/mL (figure 3). La valeur du pic du patient N°2 était de 1 254,1 ng/mL (figure 4).

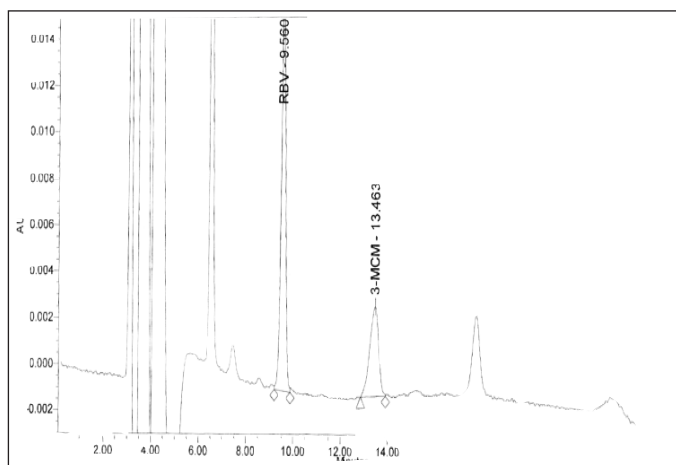


Figure 3 : Chromatogramme obtenue après extraction et injection du plasma d'un patient (patient N°1) atteint d'une hépatite C chronique et traité par l'association interféron / RBV. Posologie de la RBV : 400 mg x 2/j

Temps de prélèvement : à 2h après la prise de la RBV

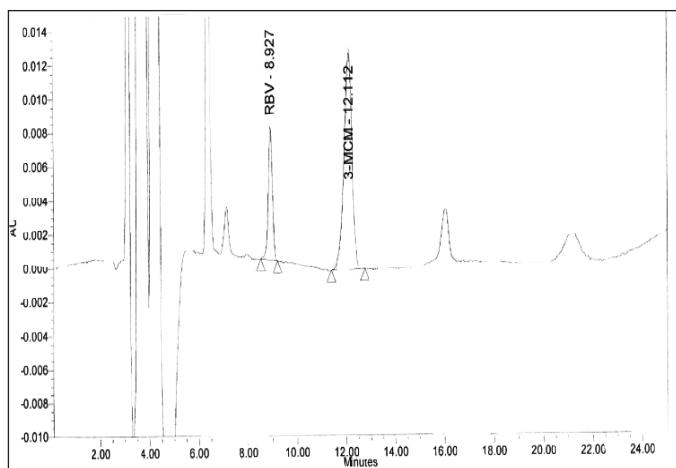


Figure 4 : Chromatogramme obtenue après extraction et injection du plasma d'un patient (patient N°2) atteint d'une hépatite C chronique et traité par l'association RBV / interféron. Posologie de la RBV 400 mg x 2 / J

Temps de prélèvement : à 2h après la prise de la RBV

DISCUSSION

Ce travail présente une méthode bioanalytique simple et validée pour la détermination des concentrations plasmatiques de la ribavirine.

La méthode est inspirée de Larrat et coll [9]. Elle vise à améliorer la limite de quantification (75ng/mL au lieu de 200 ng/mL) tout en réduisant le volume de l'échantillon à analyser (500µL au lieu de 1000µL), ce qui est très important sur le plan analytique. Ceci a été réalisé en modifiant certaines conditions chromatographiques principalement la phase stationnaire

(AtlantisÆ). Les mêmes étapes d'extraction solide-liquide ont été utilisées, pourtant notre méthode nécessite une prise d'essai de l'échantillon biologique réduite de moitié par rapport à la méthode déjà publiée (500 µL). Cet apport par rapport aux autres études : la meilleure sensibilité avec un volume d'échantillon biologique réduit est très important sur le plan pratique puisque on ne sera pas obligé de prélever un volume important de sang pour pouvoir faire le suivi thérapeutique chez les patients atteints d'une hépatite C chronique et traités par l'association ribavirine / interféron.

D'autres procédés d'extraction ont été proposés dans la littérature qui sont l'extraction liquide liquide [10] et la précipitation des protéines par l'acétonitrile [8]. La ribavirine est une molécule de nature très hydrophile c'est pourquoi l'extraction liquide liquide n'est pas le meilleur choix. Le manque de spécificité de la précipitation des protéines par l'acétonitrile laisse échapper un grand nombre de substances endogènes qui seront présentes dans l'extrait et pourraient ainsi entraîner des interférences avec la ribavirine. Le meilleur choix donc pour l'extraction de la ribavirine reste l'extraction solide-liquide.

La méthode décrite dans ce travail donne des résultats linéaires avec une limite de quantification de 75 ng/mL, inférieure à celles trouvées dans la littérature [8, 9].

La fidélité, l'exactitude et la linéarité de la gamme de calibration ont été vérifiées.

Aucune interférence avec d'autres analogues nucléosidiques n'a été trouvée. Cette spécificité est due à la méthode d'extraction S/L qui est basée sur le principe que la ribavirine ainsi que les molécules possédant un groupement hydroxyl vinyl se lient spécifiquement à la PBA à pH élevé [8]. Ainsi, la zidovudine, la didanosine, la stavudine et la lamivudine ne possèdent pas de groupement hydroxyl vinyl dans leur structure. L'absence d'interférence était donc prévisible. Il est important d'étudier cette spécificité puisque les patients co-infectés par le VHC et le VIH sont les plus fréquemment traités par cette association ribavirine / inhibiteurs nucléosidiques. Cette association est, parfois, à l'origine de toxicité mitochondriale qui pourrait être maîtrisée par l'adaptation des doses en fonctions des patients [9].

L'étude de stabilité de la ribavirine après trois cycles de congélation / décongélation a montré que l'échantillon était stable même après extraction, évaporation et reconstitution.

La méthode développée ci-dessus nous permettra de déterminer les concentrations plasmatiques de la ribavirine et faire ainsi un suivi thérapeutique afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C chronique et traités par l'association ribavirine / interféron puisque les concentrations plasmatiques sont corrélées aussi bien à la réponse virale qu'à la toxicité hématologique.

Il serait intéressant par la suite de développer une méthode de dosage de la ribavirine intra érythrocytaire puisqu'elle est mieux corrélée à la toxicité hématologique.

En conclusion, la méthode de dosage par HPLC que nous venons de décrire est relativement simple et rapide à mettre en œuvre avec une sensibilité, reproductibilité, linéarité et spécificité satisfaisante pour réaliser des études pharmacocinétiques de la ribavirine. La méthode présente deux avantages principaux, elle est plus sensible que les méthodes déjà publiées et de plus, elle ne nécessite pas un volume d'échantillon biologique important.

En ce qui concerne les deux patientes incluses dans l'étude, les prélèvements ont été effectués deux heures

après la prise matinale de ribavirine. Il s'agit donc des valeurs des pics plasmatiques et non des résiduelles. Les concentrations mesurées nous renseignent sur l'efficacité mais ne permettent pas de prédire une éventuelle toxicité.

D'après la référence [11], Jen et coll nous proposent une marge thérapeutique allant de 2 440 à 3 660 ng/mL. Nous pouvons avancer que le patient N°2 est sous dosé par contre on ne peut pas interpréter pour le patient N°1 puisque la toxicité est corrélée à la concentration plasmatique de la ribavirine déterminée juste avant la prise médicamenteuse.

L'application de la méthode de dosage des concentrations plasmatiques de la ribavirine développée chez l'homme peut être utilisée en routine dans le but du suivi thérapeutique des patients traités par la ribavirine.

CONCLUSION

Nous avons développé, dans ce travail, une méthode de détermination des concentrations plasmatiques de la ribavirine par chromatographie liquide haute performance après extraction solide / liquide. Cette méthode est spécifique, linéaire, exacte et fidèle avec une limite de quantification inférieure à celle reportée dans les études précédentes (soit 75 ng/mL) et un volume d'échantillon plus réduit (500 µL).

BIBLIOGRAPHIE

[1] S. Faure, *Actualités pharmaceutiques* 2009, 485, 51

[2] Y. N. Johnson Y. N. Lau, C. Robert, T. Tam, J. Liang, Z. Hong, *Hepatology* 2002, 35, 1002

[3] www.thériaque.com, Date de la consultation : 21/06/2009

[4] H. Van Vlierberghe, J. R. Delanghe, M. De Vos, G. Leroux-Roel, *Journal of Hepatology* 2001, 34, 911

[5] H. Homma, Y. Matsushi, Y. Inoue, M. Shibata, K. Mitamura, N. Tanaka, Y. Kohda, *Clinical gastroenterology and hepatology* 2004, 2, 337

[6] A. Tsubota, Y. Hirose, N. Izuma, H. Kumada, *J Clin Pharmacol* 2003, 55, 360

[7] J. F. Jen, P. Glue, S. Gupta, D. Zambas, G. Hajian, *Ther Drug Monit* 2000, 22, 255

[8] M. C. Bredmore et coll, *Electrophoresis* 2004, 25, 1615

[9] S. Larrat, F. Stanke-Labesque, A. Plages, J. P. Zarski, G. Bessard, C. Souvignet, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003, 47, 124

[10] Y. Maeda, Y. Kiribayashi, T. Moriya, A. Maruhashi, K. Omoda, S. Funakoshi, T. Murakami, M. Takano, *Ther Drug Monit.* 2004, 26, 9

[11] S. J. Hadziyannis, H. Sette, T. R. Morgan, V. Balan, M. Diago, P. Marcellin, G. Ramadori, H. Bodenheimer, D. Bernstein, M. Rizzetto, S. Zeuzem, P. J. Pockros, A. Lin, A. M. Ackrill, *Annals of Internal Medicine* 2004, 140, 346

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

LE SOMMEIL

Le sommeil rythme la vie de tout individu. Ces périodes de repos représentent en moyenne un tiers de sa vie (8 heures de sommeil par jour). Indispensable pour la croissance des enfants, le sommeil joue également un rôle important sur la vigilance à l'état de veille.

DÉFINITION

Le sommeil se définit comme un état physiologique naturel, temporel et réversible caractérisé par un ralentissement du métabolisme et la suppression de la vigilance.

PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

Le sommeil se déroule en plusieurs cycles de 90 minutes environ. Chaque cycle se décompose en plusieurs étapes :

- la 1ère phase est un stade de **sommeil lent** (60 à 75 minutes) : le cerveau sécrète de la sérotonine. Cette hormone est responsable d'une sensation de somnolence, de picotements des yeux et de bâillements. C'est le moment privilégié pour se coucher, le pouls et la respiration ralentissent, la température corporelle baisse. Cette phase peut se décomposer en 2 sous-phases : le **sommeil lent léger** où on aura un ralentissement général de l'organisme, et le **sommeil lent profond**, où le métabolisme ralentit encore rendant le "dormeur" de plus en plus insensible.

- la 2ème phase est un stade de **sommeil paradoxal** (15 à 20 minutes) durant lequel il est difficile de réveiller la personne. Cette phase est caractérisée par un net relâchement musculaire, une activité cérébrale similaire au début du sommeil léger et des mouvements oculaires rapides et intermittents.

- la 3ème phase est un stade de **sommeil intermédiaire** (très court) : au cours de cette étape, les sensations de l'individu sont moins nettes et son activité cérébrale est réduite. Un faible bruit peut suffire à le réveiller. Cette phase débouche généralement sur un nouveau cycle.

LES CONSÉQUENCES D'UN MAUVAIS SOMMEIL

Un mauvais sommeil peut avoir un impact sur :

- le maintien de la vigilance à l'état de veille,
- la reconstitution des stocks énergétiques au sein des cellules musculaires et nerveuses,
- la régulation des fonctions telles que la glycémie,
- la stimulation des défenses immunitaires,

- la régulation de l'humeur et de l'activation du stress,
- l'élimination des déchets des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et glandulaire...

Un bon sommeil est particulièrement important chez les enfants et les adolescents, car il joue sur :

- la production d'hormones de croissance et donc la croissance,
- les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation,
- l'attention en classe...

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Parce qu'il est important pour tout un chacun de bien dormir, conseillez à vos patients ::

- d'éviter les excitants (thé, café, cola, alcool, vitamine C...) et de faire un dîner léger le soir,
- de privilégier les activités relaxantes avant de se coucher (lecture, bain chaud au moins 2 heures avant...),
- de ne plus faire de sport après 20h00,
- d'éviter de regarder la télévision, de travailler ou de manger dans leur lit,
- d'être attentif aux signaux du sommeil (picotements des yeux, bâillements...),

Pour les enfants, recommandez à leurs parents :

- d'instaurer une heure de coucher fixe tout au long de la semaine (pas de grands décalages entre les jours travaillés et les jours de repos),
- de respecter le temps de sommeil en fonction de l'âge (coucher à une heure raisonnable, sieste...),
- de rassurer l'enfant avant de le coucher et d'instaurer un "rituel" (lecture d'une histoire...).

Les adultes sont parfois sujets à des insomnies. Dans ce cas, vous devez leur déconseiller de prendre des médicaments pour dormir sans avoir consulté un médecin et vous pouvez les aider à trouver la solution la plus efficace pour qu'ils retrouvent un bon sommeil. S'ils se réveillent très tôt le matin, conseillez-leur de se lever et de commencer leur journée.

Par ailleurs, vous pouvez proposer à vos patients des compléments alimentaires et des tisanes à base de plantes favorisant le sommeil (aubépine, verveine, camomille, tilleul...).

FEMMES PHARMACIENS¹ DE TUNISIE

Rached BESBES, C.M.N.N. de Monastir

La Pharmacie Moderne qui s'est introduite en Tunisie au milieu du XIX^{ème} siècle, a ramené avec elle la notion de «La femme au travail» par opposition à la notion classique de «La Femme au foyer». En effet la lecture des listes de pharmaciens exerçant en Tunisie, qui paraissaient dans le Journal Officiel Tunisien, nous a permis de remarquer la présence de la femme pharmacien diplômée dans le corps pharmaceutique tunisien après la fin de la 1^{ère} guerre mondiale, précisément depuis 1922. (1)

Mme Ketty SINIGAGLIA ép. GALLICO : du même nom que SINIGAGLIA pharmacien italien diplômé de la Faculté de Rome, installé depuis 1881 à la rue de l'Eglise (actuellement rue Jamâa Zitouna). Mme Ketty SINIGAGLIA ép. GALLICO, diplômée elle aussi de la Faculté de Rome, était installée à Tunis, 12 rue d'Italie (rue Ch. De Gaulle) jusqu'à 1943, fin de la 2^{ème} guerre mondiale en Tunisie, que de nombreux italiens ont quitté suite à la défaite des forces de l'Axe, par peur des représailles des autorités Françaises.

Sa pharmacie a été acquise par Charles DIACONO. Il l'a gérée de 1943 à 1962 ; elle a été alors acquise par Habib Ben H'MIDA, et est actuellement tenue par Mahmoud KAMOUN, depuis 1978.

En 1927 : (2) Quatre autres femmes ont rejoint la précédente :

Mme YVANOFF BOUGAEF, pharmacien d'origine russe, diplômée de la Faculté de Kazan, elle a fondée la pharmacie du 20 rue Théodore Roustan à Tunis (actuelle av. H. Thameur); en 1939, elle devient gérante des Etablissements Granara et Bogo, 87, avenue de Paris à Tunis. Sa pharmacie a été acquise par Ugo DE MARTINO, pharmacien diplômé de la Faculté de Rome. En 1941, elle sera achetée par Hédi ZOUARI(3), Pharmacien

diplômé de la Faculté de Paris. Décédé en 2002, son fils Malek ZOUARI, diplômé de la Faculté de Monastir en 1987, lui succédera. Le local de cette pharmacie avait été bombardé en décembre 1942.

De 1956 à 1961, on trouve Mme Hélène BOUGAEF, gérante des Etablissements CHOUFFAN au 4 rue des marchands d'huile à Tunis (y-a-t'il une parenté ?). (4)(5)

Mme TONINI épouse **BRAICOVITCH**, diplômée de la Faculté de Rome, installée au 8 bis, rue des Maltais à Tunis (2) ; elle cède sa pharmacie, en 1939, à **Mme Aurora MEDINA** née **RIZZO** (4) diplômée de la Faculté de Palerme ; cette dernière figure parmi les Italiens ayant quitté la Tunisie à la fin de la 2^{ème} guerre mondiale. Le même local sert encore de pharmacie : ce fut Sadok Ben YAHMED au lendemain de la guerre, puis sa fille Hajer qui l'a reprise après le décès de son père.

Mlle Angèle PIRAINO (2) (3), diplômée de la Faculté de Naples et de Padoue, gérante des Etablissements Elie et Auguste de Haï Khiat, 46, rue de Naples à Tunis jusqu'en 1943.

Mlle Yvette HADDAD : tunisienne de confession israélite, diplômée de la Faculté de Toulouse, installée à La Goulette jusqu'en 1983; elle cède alors sa pharmacie à Slim FAREH. (Elle a vécu célibataire, sa sœur lui servant de préparateur).

Réclamation du droit de la Femme tunisienne musulmane à l'instruction et son accès aux professions médicales.

Un esprit audacieux, révolutionnaire et novateur a marqué la jeunesse tunisienne. Il s'est manifesté notamment par la Conférence présentée par Abou Al

¹ La littérature française attribue le terme Pharmacien à la profession, il ne se féminise pas. On dit Pharmacienne pour la femme du pharmacien.

Kacem CHABBI en arabe « L'Imaginaire poétique chez les Arabes », le 1er février 1929 à La Khaldounia², publiée la même année. En 1930, Tahar Haddad publie son livre en arabe : « Notre femme dans la législation et la société ». Ces deux documents ont constitué une réaction contre l'immobilisme et l'archaïsme dans la société tunisienne, arabo-musulmane.

Mais les circonstances d'antan n'étaient pas favorables pour de telles réformes sociales et elles ont été prises par les nationalistes, comme une aliénation et un déracinement de la Tunisie arabo-musulmane, au profit des colonialistes, de la christianisation et de l'occidentalisation, surtout qu'en cette même année, a été organisé le « Congrès Eucharistique » à Carthage. Le livre de Tahar Haddad a fait couler beaucoup d'encre et la réaction a consisté notamment par la parution du livre en arabe de Mohamed Salah Ben M'rad (Al Hidad Âla Im'raâti Al Haddad » (22)

Ceci n'a pas empêché un nombre très limité de pères de famille, cultivés et d'esprit ouvert, d'avoir le courage pour aller contre us et coutumes et autoriser l'instruction de leurs filles, chose que la religion n'interdisait pas ; il y a même un hadith du prophète qui dit que « la science est un devoir pour chaque musulman et musulmane ».

Habib Bourguiba, qui était parmi ceux qui ont refusé l'idée de la libération de la femme par Tahar HADAD en 1930, le moment n'étant pas jugé propice, avait promulgué «**le Code du Statut Personnel**» le **13 Août 1956**, juste trois mois après avoir été chargé par Lamine Bey de diriger le premier gouvernement de l'indépendance, avant même de devenir le premier Président de la Tunisie après la proclamation de la République le 25 Juillet 1957. C'est ainsi qu'au lendemain de l'indépendance la jeune fille tunisienne va accéder massivement aux études jusqu'au supérieur ; ainsi le nombre de femmes devenues pharmaciens s'est multiplié à partir de la fin des années soixante.

Les premières femmes qui ont accédées aux études supérieures médicales :

Tawhida BEN CHEIKH qui a obtenu son baccalauréat en 1928, fût autorisée à poursuivre des études supérieures à la Faculté de Médecine de Paris, pour

devenir la première femme médecin gynécologue, et elle exercera à Tunis à partir de 1936.

Badra BEN MUSTAFA sera la première sage femme diplômée de la Faculté de Médecine d'Alger en 1932, suivi de sa cousine **Farida AGREBI** (les familles tunisiennes tolèrent plus, l'envoi de leurs filles, faire des études supérieures à Alger, ville arabe, plutôt qu'en France, surtout pour la facilité et la sécurité du transport par le train).

Les années cinquante ont connu les premières bachelières tunisiennes autorisées par les parents, à poursuivre **des études de pharmacie** à l'étranger, spécialement en France. Rappelons que l'étudiante **Jalila REBAÏ** ép. **LAJIMI**, était la première Femme Pharmacien, diplômée en 1954 de la Faculté de Pharmacie de Marseille, suivie de **Dorra BOUZID**, Pharmacien diplômée de la Faculté de Paris en 1957. La 3^{ème} fut **Nabila MOKHTAR** ép. **ENNEIFAR**, la 4^{ème} **Frida HAMZA** ép. **BOUZIRI**, la 5^{ème} **Feu Aziza BEN CHERIFA** ép. **OUAHCHI** en 1962 et la liste s'allonge.

Il a fallut attendre l'année 1964, pour connaître la 1^{ère} femme médecin dentiste, **Firouza HADDAD** ép. **DARGOUTH** diplômée de la Faculté de Paris.

En 1935-39 :

On retrouve sur les 153 pharmaciens exerçant en Tunisie, une vingtaine de femmes, dont 13 Italiennes, 7 Françaises, une russe et une tunisienne de confession israélite. La majorité des italiennes a quitté la Tunisie en 1943, par peur des autorités françaises qui leur reprochait leur collaboration avec les troupes italiennes, durant la 2^{ème} guerre mondiale.

On peut citer, parmi les italiennes qui ont fermé et quitté la Tunisie en 1943 : **Mme Adragna Amorosi**, diplômée de la Faculté de Palerme installée à Jendouba, naguère Souk El Arbâa, **Mme Maccotta GUIPESSINA** épouse **BALDOCCI**, diplômée de la Faculté de Palerme, installée à Tunis, **Mme Rosette NAGAR** née **MEDINA**, diplômée de la Faculté de Rome installée au Kram, **Mme Fausta MAZZI CHIASERINI**, diplômée de la Faculté de Florence, installée à Megrine, **Mme Adèle CAROSELLI**, diplômée de la Faculté de Turin, installée à Sfax, **Mme Ester ORLANDO**, diplômée

² Centre culturel du nom de l'illustre sociologue Ibn Khaldoun situé dans le vieux Tunis où se déroulait des conférences et débats entre les gens de cultures.

des Universités de Rome et Naples et pharmacien de l'Hôpital Italien. (4)

Rares étaient celles qui ont continué leur activité jusqu'à l'indépendance et plus : **Mlle Marguerite KERTESZ**, diplômée des Universités de Rome et Naples, installée au 83, rue Bab El Fella à Tunis. Elle a fermé et quitté volontairement en 1965, pour fuir le collectivisme.

Par contre les françaises ont continué jusqu'à l'indépendance et même plus, **Mme Jeanne LOGEROT** épouse **CALM**, diplômée de la Faculté de Paris, installée à la rue de Tebessa, au Kef, de 1935 à Février 1958, date des bombardements de Sakiet Sidi Youssef sur la frontière algérienne. **Mme Pierrette VIDAL** épouse **CASTAN**, diplômée de la Faculté de Montpellier, installée à Gabès avec son mari Raoul CASTAN. Chacun avait sa pharmacie. En 1962, ils se sont réunis à «La Pharmacie Tunisienne», 16 avenue du Président Fallières (actuelle avenue H. Bourguiba). En 1964, ils ont fermé pour partir s'installer dans la région de Marseille. Leur pharmacie a été ré ouverte par Khaled KILANI, en 1967. **Mlle Cécile GRIMA**, diplômée de la Faculté de Paris, installée d'abord au 20, av. de France à Bizerte, ensuite après la deuxième guerre mondiale, elle a transféré sa pharmacie au 7, Avenue de France à Tunis. En 1971 elle l'a cédée à Habib KHESSAÏRI.

Après la 2ème guerre mondiale :

Le nombre de pharmaciens exerçant en Tunisie en 1956, a atteint 262, dont 30 femmes officinales, 10 femmes représentant de grossistes- répartiteurs et 5 femmes biologistes, la majorité des françaises ou des tunisiennes de confession israélite, naturalisées françaises depuis les années trente.

Les italiennes se comptent sur les bouts des doigts (**Annonciade AMATO-ANDREANI**, installée à Mégrine-Coteaux ; elle quitte la Tunisie vers 1962)³.

En 1956 : 13 femmes pharmaciens exerçaient à Tunis, certaines ont fermé et quitté juste après l'indépendance, d'autres ont continué jusqu'au début des années soixante dix.

On peut citer :

- **Mme Paulette GUERIN BLOCH** qui détenait la pharmacie de Léon BLOCH, fondateur du Syndicat des Pharmaciens en 1933, au 24, Av. de France à Bab B'har, naguère Porte de France. Elle l'a cédée à Abdelkader KABADOU en 1962.
 - **Mme GIUNTA CES Yolande**, Pharmacie de la Place Bab Saâdoun, fermée en 1969.
 - **Mlle Jacqueline JARMON**, installée au 10, rue d'Espagne, pharmacie fondée par son père Paul JARMON depuis 1922, et acquise par Dorra BOUZID en 1960.
 - **Mme Gabrielle MARTY BERGER** au 88, rue de Serbie (qui devient en 1966 rue de Yougoslavie) ; elle a continué à vivre à Tunis jusqu'à la fin des années 80. Elle est alors partie en France où elle est décédée en 2008. Sa pharmacie a été acquise par Mme Mounira LIMAM vers 1974.
 - **Mme Igéa Attal SOREA** tunisienne de confession israélite, installée au 4, rue d'Alger, elle a fermé en 1965.
 - **Mme Raphaëlle Bristot** au 3 rue de Rome. Sa pharmacie a été rachetée par Mohamed Jalel Dargouth en 1970.
 - **Mme Jacqueline Peze**, au 1 rue Bab el Khadra.
- Les autres étaient réparties à l'intérieur du pays :
- **Mlle Yvette HADDAD** et **Mme Gabrielle SOA-NEN DIMECH** à La Goulette
 - **Mme Altman Sialom Rivéa** épouse d'un médecin, à Ben Arous. Elle a vendu à Rached TRIMECHE en 1973.
 - A Saint Germain (actuelle Ezzahra), **Mme Anne-Marie PAOLI** au Boulevard Ch. De Gaulle.
 - A Carthage, **Mme Anne-Marie BOSSOUTROT** à la rue Echmoun.
 - A l'Ariana, **Mlle Inès LEVI** au 31, Bd de France.
 - A Bizerte, **Mme Paule LEGALLOU-LE GOUSSE**, au 21, rue de Barcelone.
 - A Hammamet, **Mme Paulette ICARD BEBON** à la rue de la Gare.

3 J.O.T du 26 Juin 1956

- A Menzel Bouzelfa, **Mme Denise Haddad** sœur de Richard Haddad, officinal à Hammam Lif. On les retrouve en 1963 à la même pharmacie à Menzel Temime, jusqu'à 1965. Ils quittent alors volontairement et discrètement la Tunisie.
- **Mme Audette TUNAER FABRE** à Bou Âarada, et **Mme Elise Ferrie Roumiguieres**, épouse d'un instituteur, installée à Zarzis.

En 1956, il y avait 51 pharmaciens inscrits au 2ème collège (grossistes & industriels) dont neuf femmes. Seule **Mme ASCLIPÉ BOIDIN Geneviève** était propriétaire de son dépôt à l'avenue Paul Doumer à Sousse, son mari Jean ASCLIPÉ était le Pharmacien officinal de la ville de Monastir. Toutes les autres étaient gérantes de dépôt importateur distributeur à Tunis; elles ont quitté progressivement la Tunisie entre 1956 et 1970.

A partir de la fin des années soixante, les femmes pharmaciens sont devenues de plus en plus nombreuses à savoir : **Cherifa MÂAMER, Alya BEN YOUSSEF, Néjia AZAÏEZ** ép. **BEN SALAH** et **Malika BAHRI** ép. **HAYOUNI** diplômées en 1966, **Mounira LIMAM, Jamila BEL HADJ** ép. **EZZINE** et **Radhia HOUISSA** ép. **KASTALLI**, diplômées en 1967, **Nefissa BOUZAYEN, Fériel AMMAR** ép. **ELLOUZE**, et **Souad LABIDI** ép. **KNANI** diplômées en 1968, ...

Par la suite le nombre de femmes diplômées en pharmacie est de plus en plus croissant,

jusqu'à ce qu'elles soient devenues majoritaires dans les années 2000.

Les femmes pharmaciens tunisiennes ont accédé à toutes les branches de l'activité pharmaceutique, nous citerons ci-dessous les premières d'entre elles.

FEMMES PHARMACIEN TUNISIENNES

1. Officinales:

En 1954 :

Jalila REBAÏ ép. **LAJIMI** : première femme pharmacien tunisienne, épouse de Khaled LADJIMI, un des 1ers dentistes tunisien (installé au Bardo). Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1954 (la même promotion que Mohamed EL OUAHCHI, Mohamed FEKIH et Mohsen KCHOUK). D'abord elle a été recrutée à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de

Tunisie ; elle fût désignée par décret du 25 février 1957, membre de la commission consultative de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Tunisie. Puis elle ne tardera pas à devenir officinale par l'acquisition de la pharmacie de Mlle Prana CLAUDE au 10 rue d'Angleterre vers 1961.

En 2007 elle prendra sa retraite après avoir vendu sa pharmacie à Othman DRIRA.

Dorra BOUZID : 2^{ème} femme pharmacien tunisienne.

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris (l'Observatoire) en 1957.

Elle avait effectuée son stage de 12 mois, en 1951, dans l'officine de Feu Abderahmane DZIRI, maître de stage agréé, dont la Pharmacie se situait au 34 rue Bab Souika à Tunis; en même temps elle fréquentait l'école des beaux arts au passage Ben Ayed dans la vieille ville. Son stage pharmaceutique terminé, elle se rendait à Paris en 1952 pour poursuivre les études de pharmacie. Ses parents Mahmoud et Cherifa MESSAËDI tous les deux des littéraires surtout son père, l'auteur d' « Essod », l'obligent à se consacrer uniquement aux études de pharmacie au détriment des beaux arts.

Elle collaborait au Magazine l'Action future Jeune Afrique ; donc elle est la 1^{ère} femme journaliste.

Diplômée en 1957, elle passe le Certificat de Sérologie ; la même année elle rentrera en Tunisie où elle sera recrutée à l'Hôpital H. Thameur pour remplacer Mme Amiable-Corsin Suzie pharmacien française. Elle sera responsable de la pharmacie et munie de son Certificat de Sérologie, elle va monter le laboratoire de cet hôpital.

Au bout de 3 ans, vu qu'elle n'a pas été titularisée et que sa situation matérielle ne s'est pas améliorée faute de statut du pharmacien hospitalier et encore plus du biologiste, elle a décidé de s'installer en officine par l'achat de la pharmacie de Mlle Jacqueline Jarmon au 10 rue d'Espagne à Tunis (Pharmacie fondée vers 1922 par Paul Jarmon qu'il a cédée vers 1952 à sa fille Jacqueline). Ainsi **elle était la première femme tunisienne Pharmacien d'officine en 1960**. En même temps elle poursuivait, et pour quelques années, par le biais d'une convention, ses responsabilités à l'Hôpital H. Thameur.

Dorra Bouzid a cédé son officine en septembre 2008, pour se consacrer au journalisme culturel.

Militante nationaliste, elle faisait du journalisme, féministe et culturel.

Activités nationalistes et syndicalistes de Dorra BOUZID : imbue des idées nationalistes et syndicalistes de ses parents, elle débute sa participation au mouvement national par des grèves de faim au siège de l'AEMNA (Association des étudiants Musulmans Nord Africains) au 115 Boulevard Saint Michel à Paris, et par l'appui du Néo Destour. Elle fût la seule jeune fille tunisienne membre de l'UGET (Union Générale des Etudiants Tunisiens) à Paris en 1953.

Etudiante à Paris, elle a participé à la création de la « Voix de l'Etudiant » en 1955.

Bien que d'idées progressistes, elle a contribué dans les années 60 (période du collectivisme) à la lutte contre la nationalisation de la pharmacie d'officine par des interventions percutantes lors des AG.

Elle fit une intervention très remarquée lors de l'AG du 4 mars 1972 et a contribué au renversement du Conseil de l'Ordre et à la formation du Comité Provisoire des Pharmaciens ; «intervention» qui a inspiré certains de ses confrères par sa désignation de « Passionnaria » de la profession.

Activités de journalisme féminin et culturel :

Dés 1953, et en tant qu'étudiante, elle a eu une activité journalistique dans la « Voix de l'Etudiant » ; ceci a convaincu Béchir Ben Yahmed, qui venait de lancer son journal hebdomadaire, l'actuel «Jeune Afrique», de créer une rubrique féministe, « Leila vous parle », pour laquelle il a choisi Dorra Bouzid. De Paris elle a écrit sous ce pseudonyme, la première page féministe et féminine arabo-musulmane, ce qui en fit la première femme tunisienne journaliste. Cette rubrique s'est maintenue jusqu'en 1961.

Les articles de Dorra Bouzid, un an avant l'indépendance de la Tunisie et la promulgation du Code de Statut Personnel (13 Août 1956), dénonçaient déjà la polygamie, la répudiation et réclamaient la reconnaissance des droits de la femme.

Elle a fondée et dirigé le magazine « Faïza » qui a paru de 1959 à 1967. Par la suite elle a collaboré avec plusieurs journaux : La Presse, Le Temps, Tunis Hebdo où elle a tenu des rubriques féministes et culturelles.

Activités artistiques :

- Promotion de la danse : par l'organisation chaque année et dans le cadre du festival international de Carthage : « la soirée des écoles de danse » de 1976 à 1988 (13ans).

- La peinture, elle a écrit un best-seller de la peinture tunisienne : «L'école de Tunis» (1).

Nabila EL MOKHTAR ép. ENNAÏFER, 3^{ème} femme pharmacien tunisienne.

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris (av. de l'Observatoire) en 1958, elle a d'abord exercé à l'Institut Pasteur de Tunis, jusqu'en 1963. Elle a acquis la Pharmacie de Charles CASANOVA, au 83 avenue F. Hached (naguère rue du Portugal). Celui-ci s'est révélé membre de l'organisation terroriste coloniale, « La main rouge » ; sa pharmacie a été mise sous séquestre par le MSP et le COPT. Mme Nabila EL MOKHTAR, l'a achetée auprès de son frère Vincent alors agent d'assurance au Colisé de Tunis, sur procuration; au profit de son propriétaire Charles, qui a quitté la Tunisie par peur de représailles.

Nabila EL MOKHTAR épouse en 1965 son confrère Mokhtar ENNAÏFER, lui même Pharmacien d'officine à Saint Henri. Il a fermé et remis le local à son propriétaire (faute d'acquéreur à la période du collectivisme), pour se consacrer à la carrière hospitalière, biologique et universitaire.

Mounira LIMAM

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1967.

En 1968-69, elle exercé à l'hôpital E. Conseil, puis en 1973 à l'Institut Salah Azaiez.

En 1975 elle acquies la Pharmacie de Mme Gabrielle MARTY-BERGER au 88, rue de Serbie (renommée rue de Yougoslavie en 1966.

Mme Gabrielle MARTY-BERGER a pris sa retraite à Tunis.

Jamila BEL HAJ ép. EZZINE

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1967

Elle a exercé pendant une courte période à la PCT avant de s'installer au 4, rue Jamel Abdennasser en 1971.

Nefissa BOUZAYEN

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Bordeaux en 1968.

Elle exerce une courte période à l'Hôpital de Ksar Saïd puis à l'Hôpital d'Enfants.

Nommée Pharmacien des Hôpitaux en 1970, avant d'ouvrir une officine au 40, rue du Ghana à Tunis, en 1971.

Secrétaire du Comité Provisoire du 4 Mars 1972.

Trésorier du Conseil de l'Ordre en Octobre 1973.

Deuxième femme Présidente du Conseil de l'Ordre après les élections partielles de Février 1989, suite à l'annulation de l'élection d'Aziza El Ouahchi.

Présidente de l'Association Tunisienne de l'Education Sanitaire et Sociale en 2002 (27)

Ferida KNANI ép. GUEDIRA :

Originaire d'Akouada, ville de Cheikh Salem Ben H'mida, notaire, "Philosophe du Sahel", partisan de l'instruction de la fille, écrivain de « Ezzahriet », recueil de proses et poèmes qui met en valeur l'entité féminine ; décédé en 1961. Mme Ferida Knani se rappelle qu'elle le rencontrait sur son passage à l'école et il l'encourageait à poursuivre ses études.

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1970 (Option : industrie)

Elle a exercée à la pharmacie hospitalière de l'Hôpital Charles Nicolle puis au Laboratoire de l'Hôpital La Rabta.

En juillet 1972, elle fût la première femme officinale au Sahel, en créant la deuxième officine de Monastir.

Mère de 3 enfants dont Mohamed Aziz, pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Monastir en 2004, assistant à la pharmacie de sa mère.

Frida El Kamel ép. GHARIANI :

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1969

Elle a exercée à l'Hôpital La Rabta -Ernest Conseil jusqu'en 1975.

Elle a ouvert une officine en 1975, à l'avenue de l'indépendance, Den-Den (La Manouba) Epouse du Dr Mahmoud GHARIANI.

Mona DHIB ép. BEN ABDERRAZAK :

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1969

Pharmacien des Hôpitaux en 1970

Elle a créé une officine en 1971, au 2, rue El Mahrajène- Belvédère. En 2008 elle l'a cédée pour prendre sa retraite.

2. Biologistes

Huguette BEL LAKHAL :

Diplômée en 1958

Certificat de Sérologie.

Elle a exercé une courte période à l'Hôpital d'Enfants avant d'acquérir le laboratoire d'analyse médicale d'Hector DIACONO situé au 6 rue d'Angleterre à Tunis.

Elle cède son poste en 2002 à Mme Nejma BEL LAKHAL BEN ISMAÏL

Cherifa MAÂMER : Pharmacien biologiste

Fille d'un militant nationaliste zeitounien qui a milité pour la libération d'un Maghreb Uni. Après avoir fait ses études primaires en Tunisie, elle a suivi son père dans son activité militante à Alger où elle a fait ses études secondaires et supérieures (Ils étaient 20 étudiants en pharmacie de 1962 à 1966).

Diplômée de la Faculté de Pharmacie d'Alger en 1966.

Interne à l'Hôpital Mustapha d'Alger.

Elle a préparé les CES de Biochimie Hématologie et Immunologie à Paris

Elle a exercé à l'Institut de l'Enfance sous l'égide du Pr Béchir Hamza de 1970 à 1972 où elle a contribué à la mise en place du laboratoire de Microbiologie, en collaboration avec une équipe canadienne, sous l'égide de l'OMS.

Lors de cette courte période d'exercice, elle et Mme Radhia KASTALLY ont eu des discussions avec le Ministre de la Santé Publique à propos de leur statut, suite à la parution du Décret n° 70-210 du 18 juin 1970, portant dérogation aux modalités de recrutement des médecins, pharmaciens biologistes. Comme Cherifa MÂAMER n'a pas été convaincue, elle a quitté la santé publique pour installer son LAM au 8, avenue de la Liberté de 1973 où elle exerce à ce jour.

Trésorier adjoint de la SSPT en mai 1974.

Membre du Bureau Exécutif du Syndicat National des Biologistes de Libre Pratique en Décembre 1988.

Alya BEN YOUSSEF ép. GORDAH : Diplômée de la Faculté de Paris en 1966.

Pharmacien biologiste. Elle a exercé à l'Institut Pasteur de 1975 à 1977. Elle a acquis en 1979 le LAM du 17, Rue Al Jazira à Tunis, fondé par Abdessalem KHALED en 1950.

Membre du Conseil de l'Ordre lors des élections partielles de février 1990.

3. Biologistes Hospitalières:

Yvonne ESSAFI : recrutée à l'hôpital Charles Nicolle à Tunis en 1960

Chef de service du Laboratoire de Chimie en 1982 (Femme du renommé Chirurgien Zouheir ESSAFI).

Denise ABDELKAFI à l'hôpital Charles Nicolle en 1964.

Gisèle CHINE à l'hôpital Habib Thameur en 1964.

Khawla BEN ACHOUR épouse BEN ABDALLAH :

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1970

Pharmacien biologiste à l'Hôpital Charles Nicolle de 1979 à 1989 ; devenue Pharmacien Principal en 1983, puis Pharmacien Major par décret en 1990. Elle a exercé au Laboratoire de la Clinique Ettaoufik, puis à l'Hôpital des FSI de La Marsa, de 2002 à sa retraite en 2006.

Membre du Conseil de l'Ordre de 1980.

Souad LABIDI ép. KNANI :

Pharmacien biologiste diplômée de la Faculté de pharmacie de Paris en 1968.

Biologiste, 4 CES :

Pharmacien biologiste de SP de 1971 à 1976 : à l'Institut Pasteur puis à l'Hôpital Ch. Nicolle et enfin à l'Hôpital Farhat Hached à Sousse.

Elle a exercé en officine à Msaken de 1976 à 1983.

Pharmacien biologiste à la Polyclinique CNSS à Sousse de 1983 à 2006.

4. Grossistes

Feu Aziza OUAHCHI née Ben CHERIFA

Fille de Jelloul BEN CHERIFA, Pharmacien biologiste diplômée de la Faculté de pharmacie de Paris, épouse de Mohamed EL OUAHCHI, Pharmacien diplômé de la Faculté de pharmacie de Marseille ; de retour de France en 1962, ils acquièrent ensemble l'officine et le laboratoire d'analyse médicale d'**Yves RIVEMALE**, rue de la République (naguère rue du Dr Roux, dans les actuels bureaux de la CNSS à Sousse.

Elle avait commencé sa carrière professionnelle comme biologiste.

En 1966 elle a été désignée pharmacienne gérante de la COTUPHA. C'était la première femme tunisienne grossiste. Elle devient la Présidente Directeur Générale de la COTUPHA en 1987 et occupera ce poste jusqu'à son décès.

Elle a assumée plusieurs responsabilités depuis 1972, quand elle était le trésorier du «Comité Provisoire» qui allait établir la loi organique de la profession pharmaceutique (loi du 3 août 1973).

Pendant un quart de siècle elle eu un rayonnement particulier sur la pharmacie en Tunisie ainsi que dans les pays du Maghreb et du Monde Arabe, en étant la première femme qui occupe le poste de Président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie ; elle fût élue pendant 6 mandats successifs (1973-76-80-83-86) !⁴

Elle a été aussi Présidente de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, de la Fédération des Pharmaciens du Maghreb Arabe et Vice-présidente de l'Union des Pharmaciens Arabes.

Décédée le 27 juin 1993.

(1) Essaydali n° 98 Mars 06 p. 37

(2) Essaydali n° 100 Sept 2006 pp. 40-42

⁴ Mme Aziza BEN CHERIFA épouse OUAHCHI a été réélue pour la 6ème fois consécutive. Mais suite aux dispositions de la nouvelle loi n°89-101 du 11-12-89, sa candidature a été contestée ainsi que celle de Farid BACCOUCH, vu qu'ils ont déjà effectuée au moins 2 mandats consécutifs. Le M.S.P. ainsi que 3 pharmaciens ont porté l'affaire devant le tribunal administratif. L'arrêt du tribunal déclare l'élection de Mme Aziza BEN CHERIFA épouse OUAHCHI et de Férid BACCOUCH non valide. Des élections partielles, pour pourvoir au remplacement, ont eu lieu et un nouveau bureau a été composé.

5. Femmes Pharmaciens Hospitalières :

Frida HAMZA épouse BOUZIRI : 4^{ème} femme pharmacien tunisienne.

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1959.

Epouse du diplomate Néjib BOUZIRI, elle a suivi son mari dans ses affectations diplomatiques. Par la suite elle a fait une carrière hospitalière entrecoupée par des départs pour accompagner son mari.

1992 : Centre National de Transfusion Sanguine

Retraitée en 1995.

Nadhira KHESSAIRI née KAROUI :

Pharmacien diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1969.

Elle a effectué toute sa carrière comme pharmacien des hôpitaux. Elle avait débuté à l'hôpital Ernest Conseil (La Rabta actuellement), a fait un passage à l'hôpital de Ksar Saïd (1973-74) pour terminer à l'hôpital d'enfants (de 1975 à la retraite en 2002). Elle a évolué tout au long de sa carrière et a terminé comme pharmacien major des hôpitaux.

Présidente d'honneur de l'ATPH depuis janvier 2002.

Elle avait été honorée et s'était vu décerner par le CNOP la médaille du mérite pharmaceutique le 29 octobre 2005. (2)

Retraitée en 1999.

Nahed BEN NACEUR épouse ENNAÏFER

Pharmacien diplômée en 1973 de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

Elle avait comme Maître de stage Mme Jalila REBAÏ. Elle a exercé à l'Institut d'Orthopédie de Ksar Saïd en 1974, puis à l'Institut Salah Azaïz en 1975, pour faire une carrière à l'Hôpital Ernest Conseil-La Rabta, depuis 1978, avec Khalil MATERI en tant que Chef de Service de la Pharmacie à mi-temps.

Membre fondateur de l'ATPH en 1998, elle était Secrétaire Générale du 1^{er} bureau en janvier 2002. Elle a présenté de nombreuses conférences aux journées de Formation Continue de l'ATPH.

Elle a fait l'expérience pilote de gestion de stock informatisé à La Rabta au début des années 80, ainsi que l'expérience pilote de la pharmacie clinique au début des années 90, contribuant ainsi à la réforme des études en pharmacie.

Epouse de Ali ENNAÏFER (Pharmacien Biologiste: LAM 4, av. des Etats-Unis d'Amérique)

Mmes Nadhira KAROUI ép. KHESAIRI et Nahed BEN NACEUR ép. ENNAÏFER étaient les premières pharmaciennes hospitalières à passer avec succès le concours de principalat en 1983. En 1990 elles ont été nommées Pharmacien Major par décret, par mesure transitoire.

4. Bernadette FRIPIAT épouse CHERIF :

Pharmacien diplômé en 1974, de l'Université Libre de Bruxelles.

Elle a exercé à l'hôpital Régional de Menzel Bourguiba (1974-75), puis à l'Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire (INNTA) de 1975 à 1981.

Mutée à l'Hôpital Régional de Khereddine - La Goulette de 1981 à ce jour. Elle a été nommée Pharmacien Principal, puis Pharmacien Major.

6. Femmes Pharmaciens Inspecteurs

Neziha ESCHEIKH : diplômée de la faculté de Toulouse. Pendant 8 ans elle a été pharmacien d'officine à Radès puis à Bab El Assal, à Tunis. Elle a rejoint le secteur étatique où elle a occupé des fonctions administratives. Pharmacien Inspecteur, puis Pharmacien Inspecteur Principale, elle a été nommée sous-directeur de la Pharmacie et du Médicament (DPM) au Ministère de la Santé Publique avant d'être désignée à la tête de l'Institut National de Protection de l'Enfance à Ksar Saïd. A la fin de l'année 1999 elle a été nommée Secrétaire d'Etat à la Santé Publique chargé des hôpitaux.

Mère d'une fille pharmacien, diplômée de la Faculté de Pharmacie de Monastir en 2003.

Dalila DARGOUTH née BEN ABDALLAH : diplômée de la Faculté de Montpellier (1975).

1975 : pharmacien hospitalière à l'hôpital Charles Nicolle à Tunis

1980 : pharmacien inspecteur régional à Tunis I.

1985 : pharmacien inspecteur divisionnaire - Sous directeur de la Pharmacie et des Médicaments.

1993 : pharmacien inspecteur général - Directeur de l'Inspection Pharmaceutique.

De 2005 à 2008 elle sera chargée de la Direction de la Pharmacie et du Médicament.

7. Femmes Pharmaciens Universitaires

Le statut des pharmaciens hospitalo-universitaires a été fixé par le décret n° 80-1264 de septembre 1980. Il précisait dans son article 4 que les Maîtres de Conférences Agrégés hospitalo-universitaires étaient recrutés par voie de concours ouvert par discipline aux assistants H.U. ayant quatre années au moins d'ancienneté dans leur grade.

Des dispositions transitoires étaient prévues dans l'art. 16, pour la constitution initiale des cadres de la Faculté de Pharmacie de Monastir, les quatre premiers concours de recrutements de M.C.A. hospitalo-universitaires sont également ouverts dans la limite des postes vacants :

- * Aux pharmaciens biologistes et titulaires du Doctorat d'Etat en Pharmacie (Moncef JEDDI, Kamel BOUKEF, Feriel ELLOUZ)
- * Aux pharmaciens biologistes principaux justifiants de deux années dans leurs grades (Radhia KASTALLI)

Feriel ELLOUZ née AMMAR :

Diplôme d'Etat en Pharmacie de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1968.

- Concours d'internat des hôpitaux de Paris en 1968.
- C.E.S. d'Hématologie : Faculté de Pharmacie de Paris en 1969
- C.E.S. de Parasitologie : Faculté de Pharmacie de Paris en 1969
- C.E.S. d'Immunologie : Faculté de Pharmacie de Paris en 1970
- C.E.S. de Biochimie : Faculté de Pharmacie de Paris en 1971
- Vacataire au rein artificiel Hôpital Broussais Paris en 1972
- Vacataire au gaz du sang Hôpital Broussais Paris en 1972
- AEA de Biochimie : Faculté des Sciences Paris VII en 1973
- DEA de Biochimie (mention très bien) : Faculté des Sciences Paris VII en 1973
- C.E.S. de Bactériologie : Faculté de Médecine de Tunis en 1975
- Doctorat d'Etat es Sciences Pharmaceutiques (option Biochimie)

Université de Paris Sud, Centre de Chatenay Malabry, Mars 1975.

Elle occupe plusieurs responsabilités :

- Pharmacien biologiste assistant à l'hôpital Charles Nicolle (1975) puis au CHU Hédi Chaker Sfax (depuis 1985).
- Responsable des Laboratoires de Biologie du Sud de 1975 à 1988.
- Enseignant vacataire à la Faculté de Pharmacie de Monastir (1975-81)
- Pharmacien biologiste Principal le 04 Décembre 1980
- Concours d'agrégation en Pharmacie : Faculté de Pharmacie de Monastir : 19 Mars 1981
- Chef de service de Laboratoire au CHU Sfax depuis le 18 Février 1984
- Chef de Département de 1990 à 1993.
- Chef de section Biologie à l'ESSTS depuis sa création en 1990 jusqu'à 2007
- Biologiste du Laboratoire de la Polyclinique Ettawfik par Autorisation Ministérielle de 1976 à 1984.
- Professeur de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Monastir le 31 octobre 1992
- Professeur hospitalo-universitaire en Pharmacie et Chef de service hospitalo-universitaire à l'Hôpital Habib Bourguiba Sfax (jusqu'en 2007).
- Fondateur de l'INNER WHEEL Club à Sfax en 1987
- Membre du CNOP de 1990 à 1993
- Direction de plusieurs mémoires, thèses et projets de recherche.

Mère de 5 enfant dont 2 jumelles et toutes les deux pharmaciens, épouses de pharmaciens : Hyem, biologiste chef de service du l'aboratoire du Centre Intermédiaire, épouse de Elyes SIALA fils de Fatma KAMOUN ép. SIALA pharmacien d'officine à l'avenue H.Bourguiba à Sfax, et Fairouz, Directeur du Production aux Laboratoires Aventis Phama, épouse de Mohamed KHESSARI, fils de Habib et Nadhira KHESSAIRI (officine à l'avenue de France à Tunis).

Radhia HOUISSA épouse KASTALLI :

- Diplôme de Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1968.

- Interne des hôpitaux de Paris (1968).
- Centre de Carcinologie Pierre et Marie Curie
- Vacation à la Faculté de Médecine de Tunis : 1971-74.
- Pharmacien biologiste assistant en 1972 (Concours de Pharmacien Biologistes assistants de 1972)
- Pharmacien biologiste à l'Institut Pasteur en 1973.
- Pharmacien biologiste Chef de service en 1974.
- Chef de service au Centre National de Transfusion Sanguine en 1978-79 (Hôpital Aziza Othmana) puis à l'Hôpital Habib Thameur à partir de 1979.
- Enseignante vacataire d'Hématologie à la Faculté de Pharmacie de Monastir (1977-81)
- Maître de conférences agrégé en **Hématologie** en mars 1981.
- Professeur hospitalo-universitaire en Pharmacie et Chef de service hospitalo-universitaire à l'Hôpital Habib Thameur de 1992 à 2006.
- Professeur émérite, Retraitée.

8. Direction de Bureau Scientifique

Malika BAHRI ép. HAYOUNI

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris en 1966.

Elle a exercé pendant quelques années à la PCT, au laboratoire de contrôle avant de reprendre l'agence

pharmaceutique de Carthage. Elle y exerce jusqu'en 1985. Elle vend alors son officine pour diriger le bureau d'information scientifique et médicale des Laboratoires DOLISOS.

Elle était trésorier adjoint de la SSPT en 1968, et a été membre du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de décembre 1976 et mars 1980.

Mémia Hayder ép. KEKHIA

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Marseille en 1969.

Elle a exercé pendant une courte période à la PCT avant d'établir une pharmacie à Tebourba en 1974 puis elle l'a transférée à la Goulette en 1975. Elle vend en 1986 et dirige depuis le bureau d'information scientifique de Diagnostica International au 4, rue Ibn Marouen à Tunis Belvédère.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements à Mmes Dorra Bouzid, Nabila MOKHTAR ENNAÏFER, Néfissa Bouzayen, Chérifa MAÂMER, Nadhira KAROUI KHESAÏRI, Nahed BEN NACER ENNAÏFER, Férida KNANI GUEDIRA, Feriel ELLOUZ, sans oublier ceux qui m'ont donné les premières informations pour me faciliter de contacter ces femmes pharmaciens : Radhi JAZI, Mohamed EL OUAHCHI, Hassen Abbès, Moncef ZMERLI, Habib KHESAÏRI, Radhi DARGOUTH, Moncef JEDDI, Hichem ENNEIFER, Khaled et Fethi BAHRI, avec mes excuses aux confrères et consœurs que j'ai oubliés.

BIBLIOGRAPHIE :

1. JOT du 8 février 1922 p. 118
2. JOT du 9 Mars 1927 p. 569-70
3. JOT du 9 Avril 1935 p. 764-5
4. JOT du 25 Mai 1939 p. 642-51
5. JOT du 21 Mars 1950 p. 457-60
6. JOT du 26 juin 1956 p. 1155-60
7. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1961.
8. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1964.
9. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1969.
10. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1973.
11. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1980.
12. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1986.
13. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1993.
14. Tableau de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1999.
15. LUCIANI P. Ouvrez cette porte de l'islam Ed° 1948
16. ZITOUNA M.M. La Médecine en Tunisie (1881 - 1994) Ed°

SIMPAC Tunis 1999

17. ZMERLI M. M. Histoire de la Pharmacie en Tunisie

18. J.O. T. du 19/05/1953

19. J.O. T. du 08/03/1957 p.143

20. J.O.R.T. du 05/04/1968

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

22. Ahmed KHALED, Lumières sur le milieu tunisien de Tahar EL HADDAD et le combat d'une génération, Tunis, MTE, 1979 p. 311

23. Ameur GHEDIRA Chabbi Ed° du Centenaire 2009 p. 30

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

25. ESAYDALI (Revue): n°31 Mars 89; n°42 Déc. 91 ; n° 74 Juin 1999 ; n° 78 Mars 2001 ; n° 89 Déc 2003 ; n° 91 Juin 2004, n°90 Mars 2004

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

27. Le Guide de la Santé en Tunisie. Volume I. Editions El Farabi p. 326

PRUNUS PERSICA L. (BATSCH)

BOUKEF K.

FAMILLE : ROSACEAE

SYNONYMES : AMYGDALUS PERSICA L., PERSICA VULGARIS Mill.

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : KHOUKH خوخ
 ALGERIE (25) : KHOKHA خوخة
 MAROC (5) : KHOUKH خوخ
 IRAK (3) : KHOKH خوخ

NOMS ARABES (2) KHOUKH خوخ

ACHAARA الشعراء

TOUFFAH FAARISI تفاح فارسي

DARAKI درّاقى

AZ ZAARAA الزعراء

FARSAK فرسك

TOUFFAH ADDOUB تفاح الدُّب

THAMRA FAARISIA ثمرة فاريسيا

AL KARIK الكرك

AL RAGHBAA الرغباء



Persica vulgaris Mill.

NOM FRANCAIS : Pêcher

HISTOIRE

Selon les botanistes modernes, originaire du Nord de la Chine (provinces de Guizhou, Hebei, Sichuan et Shanxi). Dans ces régions on le surnomme « arbre de la vie » (symbole de l'immortalité et de la fécondité) et où on le cultivait depuis 3 000 ans avant J.-C. Un très vieux dicton chinois affirme que quiconque mange des pêches de la montagne de Kouoliou, aura la vie éternelle. Au Japon, le pêcher est encore aujourd'hui considéré comme une protection contre les forces maléfiques et on l'utilise dans les rites d'exorcisme. Au Viêt-Nam, les jeunes filles portent des vêtements ornés de broderies de fleurs de pêcher pour conjurer le mauvais sort. Il en va de même en Chine, comme au Japon, où les couronnes des mariées sont encore confectionnées de fleurs de pêchers.

De Chine, la pêche traverse la Perse (Iran), et se disperse en suivant les grandes routes des caravanes : l'Arabie, la Mésopotamie, l'Égypte (où la pêche était le fruit d'Harpocrate, dieu du silence). Rapportée en Grèce par Alexandre le Grand, qui l'avait baptisée

«pecta», elle gagne Rome à l'époque d'Auguste où elle prend le nom de Malum Persicum. ou Prunus Persica, ce qui signifie «pomme de Perse». Prunus Persica donna persica, puis pessica en italien, puis pesca en italien, pour devenir pêche en français

Les Romains, en identifiaient déjà cinq variétés ; elle mit quelques siècles à se faire apprécier en France. Mais dès le XVe siècle et surtout le XVIe siècle, la France devient le centre de sa culture en Europe. La pêche était un des fruits préférés de Louis XIV : grâce à son admirable jardinier, il en fit cultiver trente trois variétés différentes dans son jardin fruitier à Versailles. C'est à la même époque que commencèrent les plantations en espaliers, qui firent bientôt la réputation de la pêche de Montreuil.

Sensuelle, parée d'une robe de velours, fondante et juteuse, la pêche avait jadis des noms évocateurs qui rappelaient davantage le lupanar que le fruit : «Belle de Chevreuse», «Belle de Vitry», et l'admirable "Téton de Vénus", «Grosse Mignonne», «Pucelle de Malines», etc.

On raconte que «le célèbre cuisinier Escoffier se trouva un jour si remué par l'interprétation de Lohengrin de Wagner par Nellie Melba qu'il remua casseroles et sorbetière pour réaliser un dessert à la fois simple et élégant pour honorer la cantatrice australienne. Il lui fit servir des pêches pochées sur un lit de glace à la vanille, dans une timbale enchâssée entre les ailes d'un cygne taillé dans un bloc de glace et recouvert de sucre filé. Ce n'est qu'en 1900, pour l'inauguration du Carlton dont il dirigeait les cuisines, qu'il inscrivit ce dessert au menu sous le nom de Pêche Melba.»

BOTANIQUE

Le pêcher est un arbrisseau non épineux, à rameaux effilés et glabres. Les feuilles, à pétioles non glanduleux, sont lancéolées, dentées en scie et glabres.

Les fleurs d'un rose vif, sont solitaires ou géminées.

Le fruit est une drupe globuleuse, pubescente et veloutée, charnue.

CHIMIE (21) (26) :

Plante

- Acides abscissique, capronique, d-glucuronique, férulique, mucique
- 3',5'-dihydroxy-4',7-diméthoxy-flavanone, kaempférol-3-O-galactoside kaempférol-3-O-glucoside, kaempférol-3-rhamnoside, naringénine quercétine
- cryptoxanthin
- gamma-octalactone
- gibberelline-a-32-acétonide
- gibberelline-a-5.

Fleur

- afzéline
- acide chlorogénique et méthyl-gallate
- multiflorin-a et b
- multinoside-a et b
- quercitrine
- trifoline

Fruit

- décalactone, gamma-heptalactone, gamma-hexalactone ,gamma-nonolactone
- acides : acétique ,chlorogénique, formique, hexanoïque, isovalérianique l-malique, malonique néochlorogénique et pentanoïque
- anthocyanidin, cyanidin-3-monoglucoside
- benzaldéhyde, benzyl-acétate, benzyl-alcohol, ethyl-acétate, ethyl-benzoate, méthyl-acétate, pentyl-acétate hexyl-acétate, hexyl-formate ,trans-2-hexenyl-acétate
- flavonol-glycosides : quercétine-3'-glucoside, quercétine-3-O-galactoside, quercétine-3-diglucoside quercétine-3-o-rhamnoside
- lutéine
- lycopene
- pectines
- phytosterols
- vit-b-6
- zéaxanthin

Feuille

- amygdaline
- acides :caféique et son ester, chlorogénique, p-coumarique et son ester, quinique , ursolique
- flavonol-gylcosides,quercétine-3'-glucoside,quercétine-3-O-galactoside, quercétine-3-diglucoside, quercétine-3-o-rhamnoside, kaempférol

Graine

- 24-méthylene-cycloartanol
- 4-alpha-méthylstigmasta-7,z,24(28)-dien-3-beta-ol
- amandine, amygdaline, prunasine
- benzaldéhyde
- benzaldéhydecyanhydrine
- campestérol-3-o-beta-(6-o-oléyl)-glucopyranoside, campestérol-3-o-beta-(6-o-palmityl)-glucopyranoside, campestérol-3-o-beta-d-glucopyranoside, campestérol
- gibberellin-a-32

- méthyl-glucopyranoside, méthyl-fructofuranoside
- squalène
- trioléine

Racine

- d-afzeléchine

Gomme

- d-galactose ,d-xylose, l-arabinose, l-rhamnose

Pharmacologie

Les fleurs sont laxatives et peuvent être utiles dans le traitement de la constipation chez les enfants. L'activité est due, entre autres, à la multiflorine A, qui est vraisemblablement un hétéroside du kaempférol. La prescription doit être très prudente en raison de la présence d'hétérosides cyanogénétiques. Des auteurs japonais ont montré que la graine contient de la trioléine à activité anticoagulante : cette propriété est mise à profit par la médecine chinoise (7).

L'extrait préparé à partir du péricarpe de pêche, atténue chez la souris, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité induite par le cisplatine (17). Des auteurs (24) ont montré que l'extrait aqueux préparé à partir des fruits diminue chez le rat le taux de cholinestérase au niveau du cerveau et notamment la fraction chloroformique. Ce qui pourrait présenter un intérêt dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Fukuda et coll. (11) ont montré une activité anti tumorale des graines chez la souris.

L'extrait préparé à partir d'une variété de pêche à chair jaune, inhibe la lignée du cancer du sein MDBA-MB-435 œstrogène dépendante. Le support de cette activité seraient les flavonoïdes, plus particulièrement la quercétine 3 beta glucoside et les procyanidines mais également les acides phénols (acides chlorogénique et néochlorogénique) (21).

L'extrait de chair de prunus persica améliore l'efficacité de la chimiothérapie et protège contre la néphrotoxicité induite chez la souris traitée par le cisplatine.(19) et atténue l'hépatotoxicité secondaire au traitement à base de cisplatine (18)

Par ailleurs Prunus persica a montré une certaine activité lors de l'étude sur l'évaluation de certaines plantes médicinales pour leur activité oestrogénique et antiproliférative (13)

TOXICOLOGIE.

La présence d'hétérosides cyanogénétiques dans les feuilles et les graines incitent à la prudence.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (8)

Plusieurs indications de cette plante nous ont été rapportées : les otites sont soignées indifféremment selon les régions par les instillations auriculaires de la décoction ou du suc exprimé des feuilles fraîches.

Le décocté des feuilles est également recommandé en cas d'hypertension artérielle et pour ses vertus diurétiques.

La décoction des fleurs sert à la préparation d'un sirop purgatif pour les enfants.

Enfin, dans le Nord Ouest, pour faire mûrir les abcès on conseille d'utiliser les feuilles écrasées en cataplasme.

ALGERIE

Non signalé par Ben Merabet (6) ni par Brette (9)

LIBYE

El gady (30) et Kotb (14) ne font pas référence à cette plante.

MAROC (5)

A Fès, les amandes écrasées sont utilisées, en masque facial, pour éclaircir le teint et adoucir la peau du visage. L'usage principal de la pêche est alimentaire.

ARABIE SAOUDITE (32)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

Fleurs et feuilles sont diurétiques, laxatives, vermifuges, sédatives, fébrifuges, relaxantes, sédatives et aromatiques.

L'écorce est fébrifuge et vermifuge. Le fruit est nutritif, rafraîchissant, apéritif antiscorbutique et émollient.

L'huile est émolliente, utilisée comme substituant à l'huile d'amandes douces.

La gomme est sédative, émolliente et astringente. Le noyau est utilisé en confiserie.

YEMEN

Non signalé par Fleurentin (10) ni par Ashemeri (12)

AFGHANISTAN (15)

Non signalé

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (28)

Non signalé

IHYAA ATTADHKIRA (29)

Les feuilles sont laxatives et les feuilles présentent des propriétés émollientes légères utiles pour les enfants.

AL MOOTAMED (27)

IBN ALBAYTAR : feuilles et tiges sont amères d'où leur utilisation comme vermifuges ; à cet effet la poudre est placée directement sur l'ombilic.

Le pêcher stimule l'appétit ; on préconise de ne pas manger le fruit après les repas.

C'est un expectorant, il calme la soif et c'est un aphrodisiaque.

IBN JAZLA : les propriétés suivantes sont rapportées : c'est un émollient, stimulant de l'appétit, aphrodisiaque, fébrifuge et un expectorant.

ATTAFISSI : quant il est mur, il est bon pour l'estomac. Sa digestion est cependant difficile.

HADIKAT AL AZHAR (31)

Le jus ainsi que le jus des feuilles sont vermifuges. En gouttes auriculaires tue les vers qui s'y développent. Son huile est utile pour soigner les migraines et les douleurs auriculaires. Les fruits murs stimulent l'appétit. En cataplasme sur le nombril, le fruit et les feuilles sont vermifuges. Le fruit est aphrodisiaque.

DIVERS (16)

Leclerc signale que les fleurs de pêcher sont à rapprocher de la rose pâle. Leur infusion (30gr pour 1/2 litre d'eau ou de lait) , leur sirop (extrait fluide 6 gr dans 94gr de sirop simple) à raison de 1 cuillerée à soupe le soir au coucher exercent une action laxative doublée d'effets sédatifs dus à la présence dans les fleurs d'amygdaline. Leclerc poursuit en disant que c'est un remède conseillé aux enfants chez lesquels une constipation habituelle retentit sur le système nerveux. D'après M. J. LUIS Espinosa, il offre l'avantage d'augmenter le péristaltisme intestinal, de provoquer des selles normales sans mucus, ni tracs de réactions coliques. Je le recommande dit il spécialement aux coquelucheux comme capable de répondre à cette triple indication : calmer l'élément spasmodique, assurer la liberté des entrailles et soustraire les petits malades aux débauches polypharmaceutiques dont ne les rend que trop souvent victimes la sollicitude de leur entourage.

BIBLIOGRAPHIE

1) Abdelkader Beloued

Plantes médicinales d'Algérie

Office des publications universitaires 2003 - Algérie

2) Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes

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

3) Ali Al Rawi , HL Chakravarty

Medicinal Plants of Iraq

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

4) Batanouny K. H.

Wild medicinal plant in Egypt

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

5) Bellakhdar J.

La pharmacopée marocaine Traditionnelle

Editions Ibis Press 1999 Paris.

6) Ben Merabet K, Abed L.

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

7) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F. Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.

Maloine S.A. 1980 Paris.

8) Boukef K.

Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne

Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.

9) Brette JP.

Phytothérapie Traditionnelle Kabyle

Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes

Faculté de Médecine Cochin Port Royal.

10) Fleurentin J , Pelt JM

Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen

J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108

11) Fukuda T, Ito H, Mukainaka T, Tokuda H, Nishino H, Yoshida T.

Anti-tumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds.

Biol Pharm Bull. 2003 Feb;26(2):271-3.

12) Kamel Abdullftah AL Shameri

Atlas of Medicinal plants in Yemen

WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen

13) Kang SC, Lee CM, Choi H, Lee JH, Oh JS, Kwak JH, Zee OP.

Evaluation of oriental medicinal herbs for estrogenic and antiproliferative activities.

Phytother Res. 2006 Nov;20(11):1017-9.

14) Kotb F.

Medicinal plants in Libya

1985 Arab En cyclopedia House Beirut - Liban

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

Jean Marie Pelt

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

Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290

16) Leclerc H.

Précis de Phytothérapie

17) Lee CK, Park KK, Hwang JK, Lee SK, Chung WY.

The extract of *Prunus persica* flesh (PPFE) attenuates chemotherapy-induced hepatotoxicity in mice.

Phytother Res. 2008 Feb;22(2):223-7.

18) Lee CK, Park KK, Hwang JK, Lee SK, Chung WY.

The pericarp extract of *Prunus persica* attenuates chemotherapy-induced acute nephrotoxicity and hepatotoxicity in mice.

J Med Food. 2008 Jun;11(2):302-6.

19) Lee CK, Park KK, Hwang JK, Lee SK, Chung WY.

Extract of *Prunus persica* flesh (PPFE) improves chemotherapeutic efficacy and protects against nephrotoxicity in cisplatin-treated mice.

Phytother Res. 2009 Jul;23(7):999-1005.

20) Le Floc'h E.

Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

21) Noratto G, Porter W, Byrne D, Cisneros-Zevallos L.

Identifying peach and plum polyphenols with chemopreventive potential against estrogen-independent breast cancer cells.

J Agric Food Chem. 2009 Jun 24;57(12):5219-26.

22) Ouertani S.

Plantes a Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village

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

Paris..

23) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

24) Suh SJ, Koo BS, Jin UH, Hwang MJ, Lee IS, Kim CH

Pharmacological characterization of orally active cholinesterase inhibitory activity of *Prunus persica* L.

Batsch in rats.

J Mol Neurosci. 2006;29(2):101-7.

25) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes

Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

26) <http://www.ars-grin.gov/duke/> (consulté en juillet 2010)

(27) المعتمد في الأدوية

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

(28) كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

(29) إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

(30) استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

(31) حديقة الأزهار في ماهية العشب والعقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

(32) النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

(33) النباتات الطبية في الجزائر

تأليف الدكتور حلمي عبد القادر

الطبعة الأولى مؤسسة برتي (Berti) الجزائر 2004.

LISTE DES ANNONCEURS

**ADWYA
BOIRON
DAR ESSAYDALI**

**GSK
SAIPH
SANOFI AVENTIS**

الخاتمة

بعدما تعرّفنا على الأسباب الضرورية التي بها يتغيّر البدن والتي ذكرها ابن الجزّار ينبغي أن يدبّروا المشائخ بما عرضه المؤلف، فإنّهم إذا لموا هذا التدبير لم يسرع إليهم الهرم ولم تنهدم قوتهم بسرعة.

ولا بدّ لنا كذلك من التركيز خصوصا على الصحة الفكرية التي مكانها ومعدنها الدماغ، فهي مسألة لا بدّ من طرحها وذلك أنّه ينبغي تخصيص أوقات فراغ المسنّ للقراءة والاستماع إلى المحاضرات ومشاهدة الأفلام السينمائية، فإنّها نافعة لقواه النفسانية التي يكون بها التدبير بالذهن والفكر والتي ينفصل بها الإنسان عن سائر الحيوان غير الناطق.

فيتحتّم علينا تشغيل دماغ الشيخ لأن تقاعد الدماغ وانعزاله عن التدبير هو خطر عظيم وليس هناك ما يعجل الهرم كالتقاعد الفكري وهذا يتطلّب منا إعداد العدة للشيخوخة بالتفكير والتدبير لنشاطات مختلفة لتعويض انعزال الشيخ المسنّ عن العمل.

المراجع

I. المخطوطة

1. أبو القاسم الزهراوي: التصريف لمن عجز عن التأليف - مخطوطة بشير آغا 502 - مكتبة السليمانية - استانبول.
2. السمرقندي (محمد بن علي، نجيب الدين): أصول تراكيب الأدوية - مخطوط رقم 1188.495 - دار الكتب الوطنية بتونس.

3. علي بن العباس المجوسي: كامل الصناعة الطبية - مخطوطة رقم 47713أ - 6375 مكتبة جامعة استانبول.
4. محمد بن عمر التونسي: الشذور الذهبية في الألفاظ الطبية - مخطوطة رقم 4641 - المكتبة الوطنية بباريس.

II. المطبوعة

5. ابن أبي أصيبعة: عيون الأبناء في طبقات الأطباء - دار الفكر بيروت 1957.
6. ابن الجزّار: سياسة الصبيان وتدبيرهم. تحقيق د. محمد الحبيب الهيلة - نشر بيت الحكمة - قرطاج 2008.
7. ابن الجزار: طبّ المشائخ وحفظ صحتهم - تحقيق د. فاروق عمر العسلي ود. الرازي الجازي - نشر بيت الحكمة قرطاج 2009.
8. ابن جلجل (أبو داود سليمان بن حسّان الأندلسي): طبقات الأطباء والحكماء تحقيق فؤاد سيّد - مؤسسة الرسالة - بيروت 1985.
9. ابن فضل الله العمري: طبقات الحكماء والأطباء (من مسالك الأبصار) منشورات أسمار - باريس 2007.
10. البغدادي: هدية العارفين - دار الفكر - بيروت 1982.
11. حاجي خليفة: كشف الظنون - دار الفكر - بيروت 1982.
12. حسن حسني عبد الوهاب: ورقات عن الحضارة العربية بأفريقية التونسية مكتبة المنار 1981 - 1972 - تونس.
13. رفائيل نخلة اليسوعي: غرائب اللغة العربية - دار المشرق بيروت 1984.
14. محمد البهلي النيّال: الحقيقة التاريخية للتصوف الإسلامي نشر مكتبة النجاح - تونس 1965.
15. محمد الحبيب الهيلة: المفتي أبو القاسم عظم في عصره نشر بيت الحكمة - قرطاج 2009.

في العدد القادم

ستنشر «مجلة الصيدلي التونسي» في عددها القادم بحثا هامًا عنوانه :

ابن المطراف الدمشقي وكتابه (الذي لم ينشر)

وهو : «بستان الأطباء وروضة الألباء»

(القرن الثالث عشر ميلادي)

بقلم الدكتور فاروق عمر العسلي والدكتور الرازي الجازي

وأخذا عن أبقرط، قال ابن الجزار: «مما يعين على الصحة ألا يأكل الرجل حتى يتعب قليلا ثم يستريح حتى يشتهي الطعام. فإذا أكل اضطجع ثم شرب الماء لإيصال الغذاء إلى الأعضاء».

تعقيبا على هذا: يجب أن يجتنب شرب الماء إلى أن يستقر الغذاء في المعدة لأن الماء يحول بين جرم المعدة والغذاء ويمنعها من لقائه، فلا ينهضم جيّداً وذلك أن جرم المعدة يحتاج أن يماس الغذاء بحرارته لينضجه.

(3) القول في النوم واليقظة

يعرف ابن الجزار النوم فيقول: «أما حد النوم فإنه سكون الحواس على الطبيعة لما هو أصلح، وأقصى حد النوم ترك النفس الناطقة الطبيعية المعتادة تعمل أعمالها».

وتبيان ما أراده ابن الجزار بسكون الحواس هو حاسة البصر والسمع والذوق واللمس والحركة الإرادية، أما النفس الطبيعية المعتادة تعمل أعمالها يعني به الأفعال الحيوانية الطبيعية، فهي جارية على حالها وقت النوم مثل التنفس وحركة الشرايين وجودة الهضم.

يقول ابن الجزار: «إن الله تبارك وتعالى قسم الدهر نصفين فجعل الليل مظلما والنهار مضيئا. وخلق الأبدان محتاجة إلى الغذاء ولا يأتي ذلك إليها إلا بطلب». فجعل النهار لطلب العيش بكثرة الحركة وانتشار الحرارة الغريزية في ظاهر الجسد مما يحبس الطبيعة عن الطبخ وجعل الليل مظلما ليكون لراحة الأجساد وسكون الحواس، وكان الطبخ فيه أقوى لورود الحرارة الغريزية في عمق الجسد، ولهذا خصّ الليل بالنوم والنهار بالمعاش، وفي هذا المجال قال: كان أبقرط أول من عرف إن بدن المنتبه من ظاهره أسخن وبدن النائم من داخله أسخن.

وتعقيبا على هذا يقول ابن الجزار: «أحمد حالات الأصحاء أن يكون لهم النوم ليلا وتكون اليقظة نهارا. فإن زاد النوم على المقدار في الأصحاء لم يحمد ذلك».

«أما الإفراط في السهر فإنه يهزل البدن، وقد ينتفع من كانت هذه حاله بالتدليك بالدهن والاستحمام بالماء العذب الحار والرياضة المسكنة البطيئة».

(4) منفعة الرياضة للأبدان

يقول: «إن الرياضة المعتدلة هي شديدة النفع لأبدان الأصحاء، وذلك أنها تنشئ الحرارة الغريزية وتبسطها في جميع أقطار البدن».

«وقد يصح عندنا أن الموسيقى والرياضة ملائمان مربيان للطبيعة والذي يمكنه استعمال هاتين الصناعتين استعمالا جيّداً فإنه يورث بدنه ونفسه أدبا حسنا».

ثم إنه يذكر بقول أبقرط في كتاب أفيزيميا: «التعب والأطعمة والأشربة والنوم والجماع ينبغي أن تكون كلّها باعتدال».

وابن الجزار ينصح باستعمال الرياضة بحذر: ينبغي أن تكون قبل الطعام، وأحدها ما كان في المشي المعتدل فلا يكلّ منها صاحبها ولا يكسل. فإذا بدأ يعيا ويكسل عن المشي فليتركه ولا سيما إذا كثر عرقه، فإن ذلك ممّا يهزل قوّته ويضعف بدنه. وشرّها ما كان بالركض على الخيل والمشى الحثيث. ثم يؤكّد ابن الجزار: «السكون شرّ عظيم في حفظ الصحة والحركة المعتدلة خير عظيم».

(5) القول في الاستحمام بعد الشرب والطعام

يقول ابن الجزار: «إن الإستحمام بعد تناول الطعام يحدث على أبدان الأصحاء والمرضى ضررا مثل ما يحدث من الرياضة. وذلك أن الحمام إذا وافى في المعدة فضولا من الغذاء، لم ينهضم جذبها بحرارته إلى الأعضاء قبل تمام هضمها، فتولّد سدا في الكبد وفي مسام البدن».

كذلك السباحة في الصيف لا ينبغي أن تكون إلا بعد انهضام الطعام لئلا يجذب به حركة السباح إلى الأعضاء وهو غير منهضم، فتتولّد منه حميات ووجع المفاصل

وقال: لا ينبغي أن يتناول الطعام والشرب إلا بعد سكون البدن بعقب الخروج من الحمام، كذلك لا ينبغي شرب الماء البارد في الحمام أو بعقبه لأن ذلك يبرد الكبد ويولّد الأورام.

أما فيما يخصّ الاستحمام بالماء البارد الذي يقصد به تقوية الهاضمة في أيام الحرّ، فقد ذكر ابن الجزار ما قاله جالينوس في هذا الصدد. يقول جالينوس: «قد اختبرت ذلك في نفسي فرأيت من أعون الهواضم في زمان القيظ عند خوف التخم».

(6) إصلاح أخلاق النفس

يقول ابن الجزار عن جالينوس في كتابه في أخلاق النفس: «جعلت في النفس القوة الشهوانية للذة الغذاء والجماع. ولولا هاته القوة الشهوانية لما أمكن أن تحيا ولولا أنه لا يوجد لذة شديدة في الجماع لما استعمله أحد. فمتى كانت اللذة بتقدير من النفس الناطقة في الوقت الذي تحبّه كانت نافعة. ومتى تجاوزت الحد والاعتدال ضرتّ مضرّة شديدة، وأخلاق النفس تفسد من اليسيرة الرديئة في الطعام والشرب والرياضة وما تبصر من الأشياء وما تسمع من الموسيقى».

يقول ابن الجزار: «ينبغي أن يكون من إلتمس صناعة حفظ الصحة مدربا في هذه كلّها ولا يتوهم أن إصلاح النفس إنما هو من شأن الفيلسوف وحده. فإنّ الفيلسوف من شأنه صحة النفس والطبيب من شأنه إصلاح أخلاق النفس».

ويؤكّد جالينوس على رفاهية النفس لإجتناّب الغمّ والرعب والهّم، فإنّ ذلك كلّّه ينحف البدن ويقصّفه ولذلك ينبغي تجنّب هاته الأعراض النفسانية ويلهم الإنسان نفسه الفرح والسرور.

أما الجماع الذي هو من الإستفراغات الطبيعية التي يحتاج إليها في حفظ الصحة، يقول ابن الجزار «إنه مضر لأصحاب الأمزجة اليابسة الباردة ولذلك كان أطول الناس عمرا من قل ييبسه». وفي هذا المجال قال علي بن العباس المجوسي¹ وهو طبيب له شأن معاصر لابن الجزار : «الاستكثار من الجماع يناسب أصحاب الأمزجة الحارة الرطبة... ومتى أسرف الإنسان في إستعماله نقصت حرارته الغريزية وتخلخل بدنه... ومتى عرض في الجماع تقصير فينبغي أن يتعرف على سبب التقصير». ويذكر ابن الجزار أدوية مركبة تعرف على نجاحها في أبدان المشائخ، منها :

جوارش² جالينوس الذي قال عنه : «من أدامه من المشائخ لم يحتج في حفظ صحته غيره». جوارش كان عمه أبو بكر يستعمله لاستدامة صحته عندما بلغ ستين سنة. وهو مجرب محمود. جوارش ألفه ابن الجزار لإصلاح أبدان المشائخ، وهو جوارش ركبه لنفسه عندما بلغ ستين سنة. تفاصيل هذه الأدوية المركبة موجودة في الكتاب المطبوع في «بيت الحكمة» بقرطاج (تونس).

القسم الثاني

يقول ابن الجزار : «لما كان البدن قد يستحيل ويفسد ويتغير على الحال التي طبع عليها أول مرة، احتيج إلى معرفة ما في حفظ الصحة التي جعلها الله سببا من أسباب البقاء» والأسباب التي تغير البدن هي أسباب ضرورية سماها الأطباء أسبابا مشتركة. وعدد جملة الأسباب ستة : الهواء المحيط بالأبدان - ما يؤكل ويشرب - النوم واليقظة - الحركة والسكون - الإستفراغ والامتناع - الأعراض النفسانية. يقول ابن الجزار : «إذا استعملت هاته الأسباب على التعديل والتقسيم وقدّرت على ما يجب من الترتيب في الكمية والكيفية، كانت أسبابا تحفظ الصحة إذا كانت موجودة وتجلبها إذا كانت مفقودة. وإذا أفرط فيها واستعملت على غير نظام وتعديل كانت جالبة للمرض أو مؤكدة له».

1) القول في الهواء الذي يحيط بالأبدان

يقول ابن الجزار : «إذا امتنع الإنسان من المأكّل والمشرب وسائر الأشياء، استطاع أن يحيا بذلك يومين أو ثلاثة أو أكثر من ذلك، فإن هو منع مداخل الهواء ضرره لأن في الرياح منفعة للجسد، والهواء المحيط الجيد موافق لجميع الناس في جميع الأزمان».

«ومن المعلوم أن الهواء المحيط بالأبدان إذا أفرطت فيه الحرارة أو البرودة أو الرطوبة أو اليبوسة فإنه يكدر ويفسد مزاج الأبدان الذي هو عمود الصحة».

ويحذر ابن الجزار من تغيير الهواء من قبل البخارات المتصاعدة من البحيرات والماء المجتمع في الحفر والخنادق وذلك لأنه يعفن الهواء ويفسده.

وقد أوجز في الكلام على تغيير الهواء من قبل البلدان فقال : «إن البلدان التي على ساحل البحر لرطوبتها وكثرة المياه فيها تكثر الفضول في الأبدان وتمنع التحليل وذلك لأن هواءها مشوب بالعفونة غير نقي ولا صاف». والأبدان في حاجة إلى الهواء الخالص النقاء والصفاء فينبغي أن يورد منه على أبدان الأصحاء في الشتاء والخريف الرياح الشرقية لأنها تحفظ الحرارة وفي الربيع والصيف الرياح الشمالية لأنها تحفظ الحرارة الغريزية وتعين الأبدان على حسن الحركة.

2) القول في أمر الطعام

يعطي هنا ابن الجزار بعض النصائح ويؤكد على :
* عدم الإدمان على أخذ الأغذية المولدة للكموسات³ الفاسدة
* أخذ الغذاء في أوقات موقوتة
* تقليل الأكل والاقتصار على أكلة واحدة وأخذه إلا مع الشهوة
* اعتزال الشهوات التي تقوم في النفس لتجنّب التخمة وهي من أعظم الأسباب لتوليد الأمراض.
فالعامل بهاته النصائح يجعل الإنسان أصحّ بدنا وأطول عمرا.

1 - علي بن العباس المجوسي : طبيب فارسي، مسلم النحلة ولد بالأهواز وتوفي 994 - 982م. عمل طبيبا للسلطان عضد الدولة البويهية وألف له كتابه الشهير «كامل الصناعة الطبية» الذي كان المرجع الأول في الطب إلى أن حل محله كتاب القانون لابن سينا.

2 - جوارش : كلمة فارسية تعني الدواء الهاضم (وهو الهاضوم) - ج جوارشنيات Electuaires aromatiques وهو شكل صيدلاني لم ينسب إلى اليونان. وهو من خواص الفرس.

تعتبر الجوارشنيات من الأدوية العظيمة المنافع لأنها تصرف في حفظ الصحة كما تصرف في التداوي. فلذلك كانت محمودة وممدوحة عند جميع الناس من الأصحاء والمرضى.

والجوارشنيات عبارة عن الدواء الذي لم يحكم سحقه ولم يطرح على النار بشرط تقطيعه رقاقا وخلطه غالبا بالعسل لما فيه من خواص وأفعال شريفة. ولا تكون إلا طيبة. وأطيبها وألذها جوارش العود، يقوي المعدة ويسخنها تسخيناً لطيفاً.

3 - كيموس : (Chyme) بالفتح لفظ مقتبس من اليونانية (Kumos) - وفي عبارة الأطباء الطعام إذا انهضم في المعدة قبل أن ينصرف عنها (Produit de la digestion gastrique du bol alimentaire)

كيلوس : (Chyle) بالفتح لفظ من أصل يوناني (Khulos) قيل هو سائل ثخين متكوّن من انهضام الأغذية وجاهز للإمتصاص المعوي.

* الطرافة الرابعة :

وهي طرافة الموضوع. يتطرق الكتاب إلى حفظ صحة المشائخ وهذا موضوع اهتم به الأطباء القدامى، فقدّموا نصائح جليّة يقرّها الطب الحديث ولا زالت صالحة إلى يومنا هذا.

تقديم كتاب « في طب المشائخ وحفظ صحتهم »

يقع الكتاب في 48 صفحة مخطوطة ((من ص 108 إلى ص 155) ضمن مجموع به سبعة تأليف. وهي بخط أبو الطيب بن محمد الظريف التونسي.

* اسم الكتاب : مشار إليه في وجه الصفحة رقم 108 كالآتي : « في طب المشائخ وحفظ صحتهم ». وهاته التسمية مثبتة قبل متن المخطوطة، وهي من الراجح أن تكون من وضع النساخ لأن المؤلف لم يثبتها في المتن كما جرت به عادة ابن الجزار في تقديم تأليفه.

* وصف المخطوطة :

عدد الأوراق 24 ورقة مرقّمة في أعلى كل ورقة بأرقام هندية، وهاته الأرقام ليست بيد الناسخ وفي أسفل كل ظهر ورقة يوجد تعقيب أي أول كلمة من وجه الورقة التي تليها.

— المسطرة : 15 سطر

— الخط : مغربي معتاد واضح، ورغم فريدة النسخة فإنّها لا تشكل إعاقة في طريق التحقيق.

— الإملاء : مغربية، فتجد الدال تشبه الراء والطاء تشبه الكاف. كذلك الفاء تنقط بنقطة من تحت والقاف بنقطة من فوق.

— الكتابة : بالتنقيط مع بعض التشكيل

— الترقيم : ليس هناك فصل بين الجمل

نشير كذلك أنّه لا توجد كتابة أو تعاليق بالهامشية والنسخة سليمة من التخريم وأكل العث.

II. الفصل الثاني : في محتوى متن المخطوطة

لقد تبين لنا أن المخطوطة تشتمل على ثلاثة أقسام منفصلة.

القسم الأول : من ص 109 إلى ص 118 (عشر صفحات) يتعلّق بطب المشائخ الذين تجاوز سنّهم الستين سنة. ولعلّ هذا القسم مأخوذ من كتاب « البلغة في حفظ الصحة » لابن الجزار، وهو كتاب مفقود ذكر في عيون الأنباء وكشف الظنون وهدية العارفين.

القسم الثاني : من ص 118 إلى ص 150 (33 صفحة) يتكلم فيه المؤلف على عدّة وعون على حفظ الصحة وطول مدة الحياة. وهذا يجعلنا نتوقّع أن هذا القسم مأخوذ من كتاب لابن الجزار «العدة لطول المدّة» المذكور في عيون الأنباء وكشف ظنون وهدية العارفين وهو أيضا كتاب مفقود.

القسم الثالث : في الترياقات، من ص 150 إلى ص 155. وهو نص يلي ما قبله دون إشارة ولا تمهيد من قبل المؤلف خلال متن المخطوط. فلعلّ هذا النصّ قطعة أخرى من كتاب العدة.

فمهما يكن من أمر، فإنّ هذا المخطوط يمكننا من الإطلاع على اهتمام ابن الجزار بالمشائخ وحفظ صحتهم منذ القرن الرابع هـ / العاشر ميلادي. فلنستعرض الآن محتوى القسم الأول والقسم الثاني من المخطوط. أمّا القسم الثالث المتعلّق بالترياقات فيكون إن شاء الله في محله.

القسم الأول

يقول ابن الجزار في حفظ صحة المشائخ : «إنّ العلم بحفظ الصحة على الأصحاء جليل القدر في صناعة الطب، وذلك أنّ الإنسان إذا علم ذلك أمكنه أن يصير إلى حدّ الشيخوخة القصوى وجميع جوارحه سليمة من الأمراض ويبذل أقصى العمر الطبيعي» وقال أيضا : «زعم رؤف¹ أنّ من الناس من يشيخ قبل وقت الشيخوخة وبعضهم يتأخّر، وفي الجملة إذا جاوز الإنسان ستين سنة سمي شيخا» وهذا هو الحدّ الذي سنّه المشرّع للتقاعد في زمننا هذا.

فإذا بلغوا هذا السنّ فلا بدّ لهم الابتعاد عن التعب الشديد والأطعمة الكثيرة. ونقلنا عن جالينوس قال أنّ الواجب في حفظ الصحة هو الرياضة أو لا ثمّ بعد ذلك الطعام والشراب ومن بعد ذلك النوم ومن بعد النوم الجماع. كلّ ذلك باعتدال وخاصة عند المشائخ الذين يحتاجون أن يتحركوا بعد الطعام وذلك للأمان من رداءة الهضم. وينصح ابن الجزار المشائخ بذلك بالزيت بالغداة عند يقظتهم من النوم.

وذلك نافع لهم لأنّ أبدانهم باردة، والدلك ينه قوتهم الغريزية ويسخّنهم ويعين على تأدية الغذاء وإيصاله إلى الأعضاء.

وقد أشار إلى الأدهان المستعملة في فصل الشتاء في الحمّام فذكر :

— دهن الخيري Giroflee jaune

— دهن الناردين Nard indien

— دهن البابونج Camomille

— دهن الشبث وغيرها من الأدهان الحارّة Aneth

أمّا في فصل الصيف، فينبغي استعمال الأدهان الباردة مثل دهن الورد أو دهن البنفسج.

ثمّ يؤكّد على لبث المشائخ في فراشهم أكثر من الشباب وذلك ليكون هضمهم الفضول التي فيهم هضمًا ناعما.

1- هوروفس الافيسيسي Rufus d'Ephèse كان متقدّمًا على جالينوس، عاش بعد القرن الخامس ق.م.. وخلف العديد من الكتب الطبيّة شملت مختلف الإختصاصات. «خلف كتاب تدبير الشيخوخة» حسب الفهرست للنديم.

ونعتقد أنّ عدد مؤلّفات ابن الجزار يتجاوز الخمسين.
فالمجال مفتوح للباحثين الشبان !

II. الفصل الأول : في المخطوطة وطرافتها

طرافة كتاب «في طب المشائخ وحفظ صحتهم»

* الطرافة الأولى :

يخرج الكتاب في 48 صفحة لم يذكره ابن أبي أصيبعة ولا المصادر القديمة الأخرى. وقد أشار إليه حسن حسني عبد الوهاب في كتاب الورقات وقال إنّه استنسخه في مصر وجلبه إلى تونس - وقدم عنه إسماعيل بؤدربه أطروحة دكتوراه بالفرنسية بجامعة الجزائر سنة 1952 ولم يحقق الأصل العربي.

* الطرافة الثانية :

نسخة المخطوط فريدة ليس لها نظير في مكتبات العالم حسب علمنا ومنها صورة في دار الكتب المصرية تحت رقم 5636 ل طب، وهو مجموع يحتوي على 191 ص بيد واحدة ومكوّن من عدة كتب.

وطرافة هذا المجموع أنّه يحتوي كذلك على «طبقات ابن جلجل²» وهو مخطوط فريد في العالم ليس له نظير أيضا وقد حقّقه فؤاد سيد، أمين المخطوطات بدار الكتب المصرية.

* الطرافة الثالثة :

تخصّ الناسخ وقد ورد اسمه في الصفحة رقم 108 من المجموع كما يلي : «على يد كاتبه أبي الطيب بن محمد الظريف التونسي».

يقول فؤاد سيد أخذنا عن ح.ج. عبد الوهاب ونقلنا عن فهرست المنجور : إنّ الناسخ من ذرية الشيخ الصالح أبو عبد الله محمد بن أبي بكر الظريف³ دفين جبل سيدي بوسعيد القريب من العاصمة التونسية. وهذا فيه نظر لأننا لا نعرف إلا القليل على الحياة الخاصة للشيخ الصالح والولي الشاعر والعالم في المقامات الموسيقية محمد الظريف صاحب «ناعورة الطبوع» ثم إنّنا لم نقف على فهرست المنجور.

وكانت المخطوطة كتبها الناسخ بمدينة فاس سنة 993 هـ/1585م إثر هجرته من موطنه بعد هجوم الإسبان سنة 941 هـ/1535م على تونس (وهي الهجمة المعروفة عند المؤرخين التونسيين «وقعة الأربعاء» بقيادة شارلكان)) فتملكها آل الصديق الغماري بالمغرب ثم آلت النسخة إلى خزانة السيد أحمد خيرى بروضة خيرى باشا بمصر.

ولإثراء الحديث لا بدّ لنا من الإشارة إلى ما يلي :
* **أوّلا : اسمه الكامل** هو أبو جعفر أحمد بن إبراهيم بن علي بن أبي خالد الملقّب والمعروف «بابن الجزار».

* **ثانيا : ولادته** كانت بالقيروان حوالي سنة 284 هـ / 898م
* **ثالثا وفاته** : عاش أبو جعفر عتيا ولا يمكننا التدقيق في سنة وفاته ولكنّا اعتمدنا سنة 369 هـ/980م حسب ما ورد أيضا عن حسن حسني عبد الوهاب الذي رجّح قول ابن عذراي. وتوفي بالقيروان.

* **رابعا عائلته** : ينتسب إلى عائلة قيروانية مشهورة بالعلم وخاصة بالطب.

فكان أبوه إبراهيم كحالا وعمّه أبو بكر عالما في الطب حسن النظر فيه.

* **خامسا** : شيوخه المباشرون : لا نعرف منهم إلا ثلاثة وهم : والده إبراهيم وعمّه أبو بكر محمد والطبيب إسحاق بن سليمان الذي استقدمه من مصر زيادة الله الثالث سنة 293 هـ/905م.

ولا بدّ لنا أن نذكر إسحاق بن عمران (ت294 هـ / 907م) الذي استقدمه من بغداد إبراهيم الثاني سنة 264 هـ/877م وكان له تأثيرا غير مباشر ولكن كبيرا جدا في تأليف ابن الجزار.

* **سادسا تلاميذه** : لا نعرف إلا واحدا وهو الطبيب الأندلسي أبو حفص عمر بن بريق¹ الذي لازم ابن الجزار مدة ستة أشهر. وهو الذي أدخل للأندلس كتاب زاد المسافر وشهر أمره فيها. والمتأكد أن عدد تلاميذه كبير.

* **سابعا ما نجهله عن ابن الجزار** : تساؤلات عديدة لا نجد لها جواب اليوم وهي :

- مكان مثواه الأخير بالقيروان وقد رجّح د. سليم عمّار مقبرة قریش بالقيروان

- هل تزوّج وخلف أم لا ؟ لم نعثّر على أيّ خبر في الموضوع !

- مذهبه الديني : سنيا أم شيعيا ؟ وهو محلّ خلاف.

- تحديد عدد مؤلّفات ابن الجزار :

ألّف ابن الجزار كتباً متعدّدة في مختلف المعارف والعلوم. وقد سبق لابن أبي أصيبعة أن ذكر سبعة وعشرون عنوانا ووضع المرحوم حسن حسني عبد الوهاب قائمة احتوت 37 عنوانا وأعاد الأستاذ الدكتور الحبيب الهيلة النظر في تلك القائمة فتبيّن نقصها وأضاف إليها عناوين أخرى فأصبحت 42 عنوانا.

نشير كذلك إلى وجود رسالتين أخرتين ذكرهما بروكلمان وهما : رسالة في السعال ورسالة في الطحال ولدينا منهما الأصل العربي وهما بصدد التحقيق.

1 - يقال : بريق بكسرة الباء والراء - يريق بضم الباء وفتح الراء وسكون الياء.

2 - «طبقات الأطباء والحكماء» لأبي داود سليمان بن حسان الأندلسي المعروف بابن جلجل.

3 - كان الظريف ظريفا في عمله وأدبه وأخلاقه وهذا ما جلب له التقدير والاعتبار من الأمراء الحفصيين. كان من ساكني دار فضال بسكرة ثم سكن أريانة ومنها إلى تونس العاصمة. توفي سنة 787 هـ / 1385م وعمره قارب المائة.

كتاب في طب المشائخ وحفظ صحتهم

لأحمد ابن الجزار

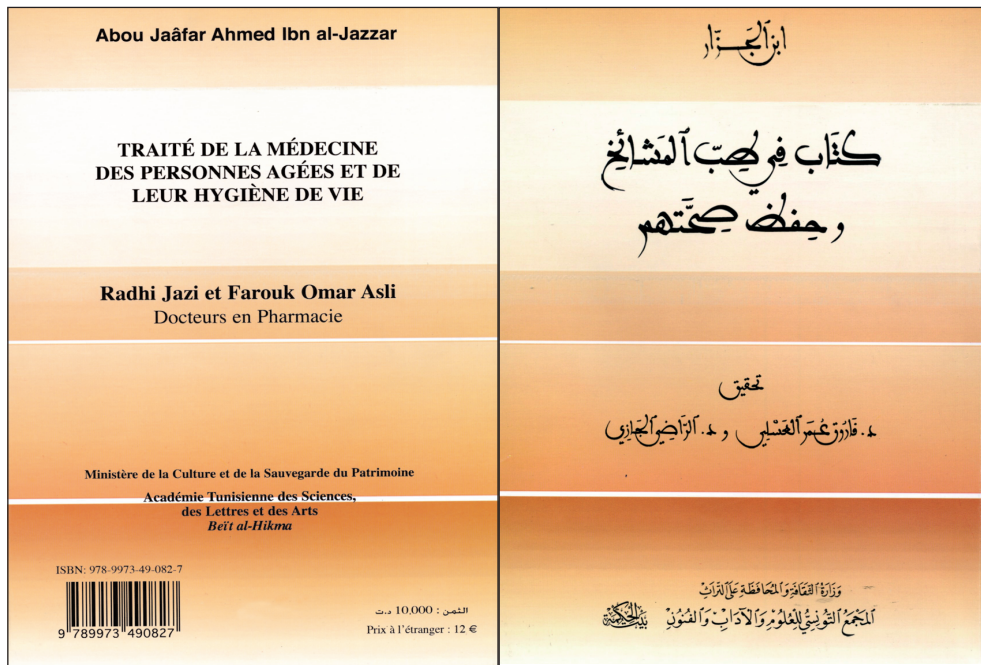
تحقيق وتقديم : د. فاروق عمر العسلي ود. الرازي الجازي

المخطوطة وطرافتها، أما الفصل الثاني فيكون في محتوى متن المخطوطة.

I. مقدمة وجيزة

ابن الجزار اسم معروف له قدر عظيم شامخ في تاريخ الطب العربي. وقد قال عنه ابن فضل الله العمري دمشقي¹: «طبيب كان في فعله محمودا وعلى فضله محسودا. يكاد طبه يدافع الآجال ويضيق على جالينوس المجال» (كتاب طبقات الحكماء والأطباء²). لقد تحدثنا عنه وعن حياته في عديد المناسبات والجدير بالذكر أن ابن الجزار لم يكن غريبا على بلدة المنستير، فكان يصطاف بها أيام القيظ في كل سنة.

مقالنا هذا يدور حول تحقيق كتاب مخطوط لابن الجزار عنوانه: «في طب المشائخ وحفظ صحتهم» قبل الدخول في محتوى متن المخطوط نود التعريف بكلمة تحقيق: التحقيق هو عبارة تدل على إخراج النصوص العربية القديمة من تحت غبار المكتبات (خاصة أو عمومية) ونشرها إلى العموم وذلك أقرب ما تكون إلى ما أراده المؤلف بالنسخ الشخصي أو بالإملاء على تلاميذه أو بنسخ النسخ. والتحقيق هو صناعة عسيرة لها أدوات وطرق وقواعد يسلكها المتخصص ولسنا اليوم بصدد الحديث فيها لأنها تهم الراغبين لهذا العمل. نتناول في هذا الحديث مقدمة وفصلين: فالمقدمة تخص بإيجاز شخصية ابن الجزار. والفصل الأول نتكلم فيه على



- 1 - هو أبو العباس أحمد بن يحيى بن فضل الله شهاب الدين العمري العدوي القرشي الكرمانى الشافعى - ولد في دمشق 700 هـ/ 1301م وتوفي في دمشق 749 هـ/ 1349م وكان أديبا ومؤرخا له شأن.
- 2 - هو الجزء التاسع من كتابه «مسالك الأبصار في ممالك الأمصار» (مخطوطة المكتبة السليمانية في أيا صوفيا تحت رقم 2422). ومسالك الأبصار هو موسوعة في 27 أو 22 مجلدا على ما أورده بروكلمان.

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 116

سبتمبر 2010

الفهرس

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنيّة
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

س. كسراوي
م. الزمرلي
ز. كريشان

ك. بوكاف

ر. الجازي

ف. العسلي

ش. الفندري

العنوان

دار الصيدلي

56، نهج ابن شرف - 1002 تونس - البليدي

الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847

الواب : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

مطبعة

مطبعة المغرب للنشر : 15 نهج 8602 الشرقية I

الهاتف : +216 71 772 216 / 71 773 371

الفاكس : +216 71 799 266

جميع الحقوق محفوظة

3 ■ الافتتاحية

■ المقالات

■ مقالة في التاريخ :

51 ■ ابن الجزار : «كتاب في طبّ المشايخ وحفظ صحتهم»

ر. الجازي، ف.ع. العسلي

■ مقالات علمية

5 ■ تخلخل العظام : الوبئيات وعوامل الخطورة

أ. الساحلي، س. السلامي

9 ■ تخلخل العظام : التشخيص والتكفل بالمريض

أ. الساحلي، س. السلامي

■ NDM 1 (ن.د.م.1) : جراثيم متعددة أنواع المقاومة، تشغل

13 بال العلماء

ش. الفندري

14 ■ أخبار علمية ومهنية

15 ■ الحذر من «الكربانيماز» الجديدة : فهل هي خطيرة؟

أ. بوتيبة بن أبو بكر، س. أمين

■ الاستقصاء من جزيئات وباء «سيراكيا مرسيسنس»

17 في قسم الإنعاش بالمستشفى (تونس)

23 ■ ضبط طريقة لتقدير دواء «ريبافيرين» في البلازما باستعمال CLHP

أ. شتورو، س. فرناند، س. لاموط، ف. صفطة، ر. فنوتي، ن. فنيّة

30 ■ للتذكير : «النوم»

■ مقالة تاريخية :

31 النساء الصيدلانيات الممارسة في تونس

ر. بسباس

■ الصيدلة التقليدية التونسية

41 ■ الخوخ

ك. بوكاف

الهيئة العلمية

س. عبيد، ر. عزيز، ف. بيا، س. بن ريانة، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، ع. بوراوي، أ. بوسلامة، أ. شاكر، ر. شملي، ن. شوشان، ن. فنيّة، ش. فندري، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كعباشي، ع. هذيلي، م. قلال، س. كسراوي، م. كرتاس، ع. ميلاد، ت. مسعود، ف. صفطة، م. ر. سلامي، ف. صفار، س. صفر، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زريبي، م. زيلي.