

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 : IME

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

Mars 2011

N°118

SOMMAIRE

- Editorial 3
- * ARTICLES
- LES ANTIEPILEPTIQUES
M. DRIDI , F. JNENE , M.A. YOUSSEFI , H. RJAIBIA
M. ESSAIDI , A. BOURAOUI 5
- DRESS SYNDROME A LA CARBAMAZEPINE
W. SELLAMI , M. DRIDI , F. JNENE , M.A. YOUSSEFI , H. RJAIBIA
H. GHARSALLAH , M. FERJANI 11
- Mécanismes de transport membranaire
du complexe cuivre-glutamine
S. BAHRI HICHERI , N. ZERROUK , J.C. CHAUMEIL , S. SFAR 15
- Les nitrates: un réel danger pour la santé lié,
à la pollution de l'environnement
A. NASRAOUI , A. HEDHILI 22
- Préparation hospitalière d'un collyre antifongique :
mise au point et étude de stabilité
E. ZRIBI TRIKI , A. BEN AYED , MA. LASSOUED , S. SFAR 24
- * PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE TUNISIENNE
- PRUNUS ARMENIACA L.
L. KRICHEN, K. BOUKEF 31
- * RAPPEL : LA MIGRAINE 34
- * ARTICLE EN ARABE
"La toux, son étiologie et son traitement"
d'après Ibn Al Jazzar.
F. ASLI, R JAZI 43

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

Anxiété légère

Spasmes

Sommeil agité

SANS
ACCOUSTOMANCE

États anxieux et émotifs
Troubles du sommeil

Sédatif PC®

40 COMPRIMÉS

LABORATOIRES
BOIRON®

SEDATIF PC® : **Forme pharmaceutique** : Comprimés : **Boîte** de 40 comprimés de 300 mg sous plaquettes thermoformées (aluminium/PVC) **Indications** : Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les états anxieux et émotifs, les troubles du sommeil. **Posologie et mode d'administration** : Voie orale, 2 comprimés à sucer 3 fois par jour : matin, midi et soir. Le traitement ne devra pas dépasser une semaine. Enfants de moins de 6 ans : faire dissoudre le comprimé dans de l'eau avant la prise en raison du risque de fausse route. **Mises en garde et précautions d'emploi** : En raison de la présence de saccharose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). En raison de la présence de lactose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : SEDATIF PC comprimé n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Composition** : Par comprimé (0,5 mg) : *Abrus precatorius* 6 CH - 0,5 mg *Aconitum napellus* 6 CH - 0,5 mg ; *Atropa belladonna* 6 CH - 0,5 mg ; *Calendula officinalis* 6 CH - 0,5 mg ; *Chelidonium majus* 6 CH - 0,5 mg ; *Viburnum opulus* 6 CH - 0,5 mg ; Excipients : saccharose, lactose, stéarate de magnésium. **Propriétés pharmacodynamiques** : Médicament homéopathique médicament autorisé n° 6873091.

SÉDATIF PC EST UN MÉDICAMENT HOMÉOPATHIQUE.

Lire attentivement la notice. Demandez conseil à votre pharmacien. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

EDITORIAL

Notre pays vient de vivre une révolution historique qui a apporté d'énormes changements. Certains, d'ordre général et qui concernent tous les tunisiens ont déjà été acquis (liberté d'expression, refus d'une main mise due à un système totalitaire et mafieux, manifestations de masse et revendications sous toutes les formes, quelles soient syndicales, professionnelles ou libertaires...), et bien d'autres changements à acquérir dans les mois à venir.

Notre profession, longtemps sclérosée, devra profiter de cet élan rénovateur pour s'inscrire dans la logique de son évolution. Les élections prévues pour le mois de mai 2011 seront déterminantes et devront élire un Conseil National de l'Ordre capable d'assurer ce renouveau selon un programme électoral.

La tâche à venir est lourde à assurer puisque notre nouveau CNOPT devra se pencher entre autre sur les problèmes suivants :

- Relancer la révision de la loi organique de notre profession. Les changements à prévoir devront tenir compte, 38 ans après, du bouleversement dû à la démographie galopante de la pharmacie en Tunisie.

La réorganisation devra s'orienter, à mon sens, vers l'instauration de sections ou de collèges représentant les diverses activités professionnelles : officine, biologie, industrie, grossisterie, hospitaliers, enseignants, délégués, assistants ...

Le CNOPT sera alors composé des représentants élus par leurs pairs pour chaque activité, au prorata de leur nombre.

D'autres chapitres de cette loi devront eux aussi subir des transformations importantes, l'exercice en 2011 ayant bien évolué depuis quatre décades.

- Défendre, avec les divers syndicats professionnels, le Monopole du pharmacien : Ce monopole doit être strictement respecté, les divers abus doivent cesser et les autorisations données à la PCT de servir des mutuelles et autres organismes étatiques ou semi étatiques doivent être considérées comme nulles. Durant quarante ans les pharmaciens d'officine ont vu leur monopole bafoué, les responsables arguant d'une directive donnée par une simple lettre d'un premier ministre de l'époque. Il est temps que de telles mesures arbitraires disparaissent de notre quotidien.

- CNAM : faire aboutir les discussions en vue d'amener la CNAM à ne plus délivrer des médicaments à ses adhérents ayant opté pour la filière privée que par l'intermédiaire des officines privées, au lieu et place des cliniques de la CNSS ou des pharmacies hospitalières.

- Aider à un rapprochement entre les syndicats officinaux : Les problèmes d'horaires, seuls différents entre ces deux syndicats, et qui ont envenimé les rapports entre officinaux A et B ces derniers temps.

Un accord définitif devra être établi pour éviter de nouvelles tensions. Les séparations doivent être nettes et non négociables.

Ce ne sont là que quelques unes des énormes tâches qui attendent le nouveau Conseil de l'Ordre. Que ceux qui se présentent soient conscients de la responsabilité qui leur incombera. Un appel particulier est adressé aux jeunes confrères pour assurer l'avenir de la profession, leur avenir.

Moncef Zmerli

NovaMox®

Amoxicilline

Le Choix de **Référence**



OBJECTIF SANTÉ

LES ANTIEPILEPTIQUES

M. Dridi(1,2), F. Jnene(1,3), M.A. Youssfi(1,4), H. Rjaibia(1), M. Essaidi(1), A. Bouraoui(2)

1: Service de la Pharmacie Interne, Hôpital Militaire de Tunis. 1008 Tunis, Tunisie

2: Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Monastir. 5000 Monastir, Tunisie

3: Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Monastir. 5000 Monastir, Tunisie

4: Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Monastir. 5000 Monastir, Tunisie

Correspondant :

Mehdi Dridi, AHU en Pharmacologie

Adresse : Service de la Pharmacie Interne, Hôpital Militaire de Tunis. 1008 Montfleury, Tunis

Mail : dridimehdi@hotmail.com

Tel: 00216 71 391133

I. Introduction :

Le terme épilepsie apparaît en 1503 dans la langue française. Il est formé à partir du nom latin epilepsia qui dérive du verbe grec epilambanein (attaquer par surprise). Hippocrate a décrit cette pathologie depuis 400 av. J.C. Plusieurs célébrités avaient une épilepsie: Dostoïevski, Flaubert, Van Gogh, Jules César.

Le traité de l'épilepsie de Tissot (1770) constitue une des premières approches scientifiques de la maladie. Les travaux de John Hughlings Jackson (1825-1911) ont permis à l'épilepsie de passer du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie [1,2].

II. Classification des épilepsies : [3]

1. Les crises généralisées:

Sont des manifestations cliniques qui indiquent une atteinte des 2 hémisphères. Les atteintes motrices sont toujours bilatérales. Elles peuvent être subdivisées en fonction des signes cliniques et des perturbations de l'EEG.

Crises tonico-cloniques

Crises myocloniques

Crises toniques

Absences (petit mal)

2. Les crises partielles:

Ces crises commencent dans un hémisphère du cerveau et peuvent, secondairement, se généraliser. Ce sont des crises hémi corporelles (le patient perd le contrôle d'une partie de son corps). Elles peuvent être subdivisées en :

Simple (sans altération de l'état de conscience)

Complexes (avec altération de l'état de conscience)

Secondairement généralisées

3. L'état de mal épileptique:

Se définit comme une crise épileptique prolongée ou des crises épileptiques multiples se produisant à des intervalles très rapprochés. On distingue :

Un état de mal généralisé : convulsif ou non convulsif (état d'absence).

Un état de mal partiel.

4. Les crises inclassables:

Les crises inclassables incluent toutes les crises qui ne peuvent pas être rangées par manque de données exactes.

III. Données physiopathologiques de l'épilepsie :

La crise épileptique résulte d'une dépolarisation prolongée d'un groupe de neurones.

Cette dépolarisation pourrait être due à :

- Une diminution de l'inhibition GABAergique.
- Une augmentation des mécanismes excitateurs Glutamatergiques.
- La présence de neurones endommagés et défaut de fonctionnement de ces neurones (foyers épileptogènes).

IV. Les médicaments antiépileptiques : [4]

De 1910 à 1960, la classe des antiépileptiques étaient représentée par 4 médicaments: le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium. Depuis 1990, on a eu sur le marché international plus que 15 molécules.

Les antiépileptiques sont des médicaments symptomatiques, capables de diminuer ou de supprimer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme. Étant donné la très grande hétérogénéité de ces produits, les 2 classifications suivantes permettent de distinguer deux catégories d'antiépileptiques (AE):

Classification 1: (selon le mode d'action)

A. AE bloquant les canaux ioniques voltages-dépendants

- Bloquant les canaux sodiques
- Bloquants les canaux calciques

B. AE interférant avec la neurotransmission

1. Sur le système GABAergique (inhibiteur)

Agissant sur le récepteur-canal GABA-A

Agissant sur le métabolisme du GABA

2. Sur le système glutamatergique (excitateur)

Inhibant la libération de l'acide glutamique

Bloquant les récepteurs de l'acide glutamique

Classification 2 :

A. Les anciennes molécules

1. Les AE majeurs: efficaces en monothérapie: le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium.

2. Les AE mineurs: les benzodiazépines, éthosuximide, corticoïdes, primidone.

B. Les antiépileptiques de nouvelle génération

On distingue les molécules obtenues par modification des structures chimiques (oxcarbazépine, fosphénytoïne etc...) et les molécules issues des connaissances approfondies des systèmes GABAergique (vigabatrin, gabapentine, tiagabine, stripentol) et glutamatergique (lamotrigine, topiramate).

V. Pharmacologie des antiépileptiques :

A. Les antiépileptiques majeurs :

1. Mécanisme d'action : [5]

Pour la plupart et notamment pour les plus anciens, ils sont mal connus. Sur le plan théorique, il existe deux impacts possibles: action sur les neurotransmissions (renforcer la neurotransmission inhibitrice GABAergique ou diminuer la neurotransmission excitatrice glutamatergique) ou stabilisation des membranes cellulaires (blocage des canaux Na^+ ou Ca^{++} voltages-dépendants).

a. Le phénobarbital (PB, 1943): le PB est un agoniste du récepteur GABA-A : il augmente le temps d'ouverture du canal Cl^- de ce récepteur, d'où une hyperpolarisation des cellules neuronales.

b. Le valproate de sodium (VP, 1967): le VP augmente la concentration en GABA cérébral par inhibition du GABA transaminase (enzyme responsable de la dégradation du GABA).

c. La carbamazépine (CBZ, 1961): la CBZ, en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants à l'état fermé, prolonge l'inactivation de ces canaux d'où une diminution de la dépolarisation neuronale se traduisant par une diminution de l'excitabilité neuronale et de la libération des AA excitateurs.

d. La phénytoïne (PHT, 1952): même mécanisme que la CBZ.

L'épilepsie de Jules César

• Jules César est l'un des épileptiques les plus célèbres. Dans le film Cléopâtre, l'acteur Rex Harrison mime une crise généralisée tonico-clonique, alors qu'Elisabeth Taylor/Cléopâtre l'observe à la dérobée.

• Voici comment Shakespeare, dans son Jules César (1599; acte I, scène 2), dramatise l'épilepsie:

Lorsque la foule présente à César la couronne de roi de Rome, il perd connaissance. Casca, témoin de la scène, la rapporta à Brutus:

Casca: «He fell down in the marketplace, and foamed in the mouth, and was speechless » (Il tomba sur la place du marché, l'écume lui vint aux lèvres, il ne put parler).

Brutus: "Tis very like, he has the falling sickness" (C'est compréhensible, il est épileptique).



	<i>Phénobarbital</i>	<i>Phénytoïne</i>	<i>Carbamazépine</i>	<i>Valproate de Na⁺</i>
Résorption digestive	Variable plutôt lente	Variable et lente dose-dépendante	Incomplète, lente et aléatoire	rapide
T max.	6 – 8 H	3 – 12 H	4 – 24 H	1 – 7 H
Fixation aux protéines plasmatiques	50 %	90 %	70 %	90 %
Induction enzymatique	+++	+++	+++	0 (inhibiteur)
T ½	50 – 160 H	20 – 60 H	15 – 20 H	8 – 16 H
Nb de prises / j	1	2	2 – 3	2 – 3
Concentrations plasmatiques efficaces (µg/ml)	15 – 40	10 – 20	4 – 10	50 – 100

2. Pharmacocinétique :

Les antiépileptiques majeurs sont des puissants inducteurs enzymatiques (PB, CBZ, PHT), le VPA étant inhibiteur enzymatique.

Cette propriété doit être tenue en compte lors d'associations médicamenteuses pour éviter les interactions.

	<i>Phénobarbital</i>	<i>Phénytoïne</i>	<i>Carbamazépine</i>	<i>Valproate de Na⁺</i>
Centraux	Somnolence Confusion mentale, sédation (adulte) Irritabilité/hyperactivité (enfant)	Troubles visuels, ataxie	Sédation Troubles visuels, diplopie, ataxie, vertige Somnolence	Insomnie Asthénie Céphalées
Digestifs	Nausées, vomissements	Hypertrophie gingivale		Nausées, vomissements
Hépatiques		Rares cas d'hépatite	Hépatite cholestatique	Insuffisance hépatique sévère
Rénales			Insuffisance rénale	
Hémato	Anémie mégalo-blastique (carence en acide folique)	Thrombopénie, leucopénie (voir agranulocytose) Anémie mégalo-blastique	Agranulocytose Aplasie médullaire	Thrombopénie
Cutanées	Urticaire	Urticaire, hirsutisme		
Autres	Rhumatisme gardénalique Carence en vitamine D	Syndrome lupique	Insuffisance cardiaque Rétention hydrique	Pancréatite Prise de poids

3. Effets indésirables : [6]

Certains effets indésirables sont communs (exp : effets indésirables centraux et hématologiques), d'autres sont spécifiques (exp :

hypertrophie gingivale à la phénytoïne ou rhumatisme gardénalique au phénobarbital) d'un antiépileptique.



Hypertrophie gingivale sous phénytoïne



B. Les antiépileptiques mineurs :

1. Les benzodiazépines :

Les BDZ sont des agonistes du récepteur canal GABA-A : elles augmentent la fréquence d'ouverture du canal clore de ce récepteur d'où une hyperpolarisation des cellules neuronales.

Les BDZ sont indiquées dans:

- L'état de mal épileptique (voie IV ou éventuellement par administration intra-rectale d'une solution injectable).
- Les convulsions fébriles du nourrisson.
- La crise d'absence (petit mal) en cas de résistance à d'autres AE.
- Le traitement prophylactique de courte durée et comme couverture lors d'un changement de traitement anticonvulsivant.

2. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont indiqués dans certaines épilepsies graves et complexes de l'enfant.

3. L'éthosuximide :

L'éthosuximide est indiqué dans les crises d'absence (petit mal).

C. Les antiépileptiques de nouvelle génération : [7]

Les molécules de cette classe ont été obtenues par trois approches :

- * Screening pharmacologique de plus de 15 000 molécules (NIH, USA).
- * Modification de structure chimique (oxcarbazépine, felbamate, fosphénytoïne).
- * Connaissance approfondies de la physiopathologie de l'épilepsie et des mécanismes de la transmission synaptique des acides aminés inhibiteurs et excitateurs.

Molécules	Mécanisme d'action	
	Mécanisme cellulaire	Commentaire
Molécules Lamictal [®] 1995	↓ Na ⁺ ↓ Glu	Prolonge l'inactivation des canaux sodiques voltage dépendants : * Stabilise les membranes de neurones pré synaptiques * Inhibe la libération des AA excitateur (Glu)
Felbamat Taloxa [®] 1998	↓ Na ⁺ ↓ Glu	Bloque les récepteurs NMDA du glutamate
Vigabatrin Sabrit [®] 1990	↑ GABA	Inhibiteur irréversible du GABA-transaminase (GABA-T): augmentation de la concentration de GABA dans les fluides cérébro-spinaux
Tiagabine Gabitril [®] 1996	↑ GABA	Inhibiteur de la recapture du GABA en se fixant sur le transporteur GAT -1
Progabide Gabrène [®] 1984	↑ GABA	Agoniste du récepteur GABA-A
Gabapentine Neurontin [®] 1994	↑ GABA	La gabapentine est apparentée au GABA par sa structure, mais son mode d'action, différent des autres antiépileptiques, n'est pas encore parfaitement connu. (Action sur certains canaux calciques voltage dépendants, au niveau de la sous unité alpha-2- delta)
Pregabaline Lyrica [®] 2004		—
Rufinamide Inovelon [®] 2004		Action au niveau des canaux sodiques avec stabilisation des membranes

Sur le plan mécanistique il n'y a pas vraiment une grande différence entre ces produits et les antiépileptiques majeurs. Mais comparés aux anciens produits, la majorité de ces antiépileptiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques d'où l'avantage pour une polythérapie.

Ces produits sont généralement indiqués en 2ème ligne ou en association avec un antiépileptique majeur.



VI. Pharmacoeconomie des antiépileptiques en Tunisie : [8]

Plusieurs médicaments antiépileptiques sont disponibles en Tunisie à l'hôpital et dans le secteur privé.

Entre 1999 et 2008, l'enveloppe des antiépileptiques est augmentée de 4.5 fois pour passer de 2.2 à 9.8 MD.

Les génériques ne représentent actuellement (en terme de chiffre d'affaire) qu'environ 5% des dépenses globales des antiépileptiques en Tunisie, alors qu'en 1999 ce pourcentage était de 25% environ. Ceci s'explique par la mise sur le marché de plusieurs nouvelles molécules (antiépileptiques de nouvelle génération) et qui ne sont pas dans la majorité des cas génériques.

Entre 2007 et 2008, les dépenses à l'hôpital en termes d'antiépileptiques sont augmentées d'environ 100% (1.8 MD en 2007 à 3.6 MD en 2008). Ceci s'explique par l'importance des achats hors nomenclature hospitalière puisque cette dernière n'a été révisée qu'en 2010 pour n'inclure que deux nouvelles molécules, la lamotrigine et le vigabatrin.

Antiépileptiques disponibles en TUNISIE

1. Les antiépileptiques majeurs :

Phénobarbital : Gardénal® Phénobarbital®

Phénytoïne: Dihydan®, Dilantin®

Acide valproïque : Dépakine®, Dépakine chrono®

Carbamazépine: Tegretol®, Tegretol LP®, Taver® , Carbatol®.

2. Les antiépileptiques mineurs :

Clonazépam: Rivotril®, Aklonil®

Diazépam: Valium®, Diazépam®

3. Les antiépileptiques de nouvelle génération :

Gabapentine: Neurontin®, Gabanet®, Gabantin®

Prégabaline: Lyrica®

Topiramate: Eptimax®

Vigabatrin: Sabril®

Lamotrigine: Lamictal® Lamotrène®

Lévétiracétam: Keppra®

VII. Antiépileptiques et grossesse : [9]

a. Tératogénicité :

Les antiépileptiques peuvent avoir un effet tératogène important avec une augmentation du taux des malformations congénitales (X 2 à 3 fois la population normale). Ce risque est plus important avec les AE majeurs (anciennes molécules) et avec

une polythérapie.

b. Prévention et dépistage:

L'effet tératogène des antiépileptiques peut être prévenu par les approches suivantes :

- Recours à la monothérapie
- Utilisation de la posologie minimale lors du premier trimestre
- Fragmentation des doses
- Utilisation des formes retard
- Supplémentation en acide folique
- Surveillance échographique

VIII. Dosage des antiépileptiques : [10, 11, 12]

Le dosage des antiépileptiques est intéressant dans plusieurs situations surtout que l'index thérapeutique de la majorité des molécules est étroit et que les risques d'interactions médicamenteuses sont importants surtout dans un contexte de polythérapie.

Le dosage sérique peut aussi être effectué pour confirmer un surdosage évoqué cliniquement et aussi pour vérifier l'observance.

Des dosages sont actuellement disponibles pour: CBZ, OXC, PB, PHT, VPA, LTG.

Il est important de noter que les taux plasmatiques « efficaces » n'ont qu'une valeur statistique et doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

IX. Nouvelles molécules :

Plusieurs nouvelles molécules disponibles sur le marché international ou encours d'essais cliniques, ne sont pas encore commercialisées en Tunisie. On peut citer :

- Zonizamide (Zonegran®) [13].
- Stiripentol (Diacomit®) indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson et insuffisamment contrôlés par l'association valproate de sodium/clobazam.
- Lacosamide (Vimpat®) [14].
- Eslicarbazépine (Zebinix®) [15] indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.
- Losigamone, remacemide (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate), ralitoline.
- Safinamide: bloque les canaux sodiques voltage dépendant et les canaux calciques et inhibe la

libération du glutamate.

X. Conclusion :

Malgré la richesse de l'arsenal thérapeutique et malgré le nombre important de nouvelles molécules, la prise en charge de l'épilepsie reste jusqu'à nos jours assez difficile.

Le traitement de l'épilepsie est un traitement chronique, les médicaments majeurs sont difficilement maniables et présentent des effets indésirables importants. Alors que les molécules de deuxième génération, aussi efficaces que les anciennes molécules dans certaines formes d'épilepsie, et présentant moins d'effets indésirables sont très chères par rapport aux anciennes molécules.

Plusieurs règles générales doivent être suivies lors d'un traitement antiépileptique :

- Respecter certaines règles de vie afin de stabiliser les crises :
- * Proscrire la consommation d'alcool
- * S'assurer d'une durée de sommeil suffisante
- * Éviter le surmenage et le stress
- * Éviter toute cause d'hyperthermie
- Commencer par une monothérapie progressive

(éventuellement passer à une polythérapie si les crises persistent).

- Surveillance du traitement clinique et biologique.
- Arrêter les traitements de façon progressive (l'arrêt brusque peut entraîner un état de mal épileptique).
- Psychothérapie de soutien: essentielle surtout pour l'enfant, elle lui permet de mener une vie normale. Il faut éviter les mesures d'exclusion (piscine, sport).

Le traitement de l'épilepsie se heurte à un problème important : la pharmacorésistance (multidrug resistance il epilepsy). On rencontre ce phénomène chez 20% de l'ensemble des épilepsies et chez 50% des épilepsies secondaires. Ce phénomène se manifeste par une persistance des crises invalidantes malgré un traitement médical adapté et bien conduit. La pharmacorésistance est multifactorielle. Un début précoce des crises (< 2 ans), une fréquence importante de la survenue des crises et un échec d'un contrôle rapide sont les facteurs favorisant les plus importants. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer les mécanismes de cette pharmacorésistance parmi lesquelles l'hypothèse de la surexpression des transporteurs des médicaments antiépileptiques [16, 17, 18].

Bibliographie

1. Diamantis A, Sidiropoulou K, Magiorkinis E. Epilepsy during the middle ages, the Renaissance and the Enlightenment. *J Neurol*. 2010 May; 257(5):691-8.
2. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010 Jan; 17(1):103-8. Epub 2009 Dec 5.
3. P. Thomas, A. Arzimanoglou. *Epilepsie abrégés*. Masson 2ème édition (1999).
4. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Antiepileptic drugs. *Thérapie*. 2008 Nov-Dec; 63(6):425-51. Epub 2009 Feb 24.
5. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010 Apr; 23(2):157-63.
6. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun; 10(6):885-91.
7. Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Jun; 15(6):637-47.
8. S. Kesraoui. Evolution de l'utilisation des neuromédicaments en Tunisie. *Essaydali de Tunisie*. N°114, mars 2010, pages : 40-48.
9. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun; 10(6):943-59.
10. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Therapeutic drug monitoring of valproate. *Thérapie*. 2010 May-Jun; 65(3):233-40. Epub 2010 Aug 11.
11. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jun; 8(6):929-39.
12. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep; 8(3):254-67.
13. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jan; 11(1):115-26.
14. Patyar S, Medhi B. Lacosamide, a newer antiepileptic. *Neurosciences (Riyadh)*. 2010 Jan; 15(1):3-6.
15. Mestre T, Ferreira J. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Feb; 18(2):221-9.
16. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. 2010 Jul; 77(7):457-67.
17. Berg AT. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin*. 2009 Nov; 27(4):1003-13.
18. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Apr; 301(1):7-14.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn



DRESS SYNDROME A LA CARBAMAZEPINE

W. Sellami(1), M. Dridi(2), F. Jnene(2), M.A. Youssfi(2), H. Rjaibia(2), H. Gharssallah(1), M. Ferjani(1)

1 : Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Militaire de Tunis. 1008 Tunis. Tunisie

2: Service de la Pharmacie Interne, Hôpital Militaire de Tunis. 1008 Tunis. Tunisie

Correspondant :

Mehdi Dridi, AHU en Pharmacologie

Adresse : Service de la Pharmacie Interne, Hôpital Militaire de Tunis. 1008 Montfleury, Tunis

Mail : dridimehdi@hotmail.com

Tel: 00216 71 391133

Résumé

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) est une toxidermie grave associée à un nombre limité de médicaments.

Il survient au bout de un à huit semaines de traitement. Nous rapportons l'observation d'un homme âgé de 36 ans ayant développé un DRESS syndrome, 4 semaines après la prise de carbamazépine associé à une réactivation virale à Cytomégalovirus. L'évolution est favorable après l'arrêt du médicament incriminé associé à une corticothérapie et un traitement par ganciclovir. A travers cette observation et après revue de la littérature, nous discutons les aspects cliniques, la physiopathologie et le traitement du DRESS syndrome.

Mots clés : Syndrome DRESS, Toxidermie, Cytomégalovirus, Carbamazépine.

Summary

DRESS syndrome associated with the use of carbamazepine

Drug-induced hypersensitivity or Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome is a severe cutaneous adverse drug reaction induced by a limited number of drugs. It occurs within 1 to 8 weeks of treatment. This case report is about a 36-year-old man who presented a DRESS syndrome associated with a Cytomegalovirus reactivation and the use of carbamazepine. All symptoms resolved after drug withdrawal, corticosteroid therapy and a treatment with Ganciclovir. The clinical features, pathophysiology and treatment of this DRESS syndrome are discussed with a review of the available literature.

Keywords: DRESS syndrome, cutaneous drug-induced reaction, Cytomegalovirus, Carbamazepine.

1. Introduction:

La plupart des toxidermies sont considérées comme une réaction d'hypersensibilité, néanmoins le terme de « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » est réservé à une réaction idiosyncrasique rare, particulièrement sévère, associant une éruption

cutanée grave, une atteinte viscérale et des anomalies hématologiques. Cette réaction est décrite le plus souvent avec les anticonvulsivants aromatiques. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) décrit initialement par Bocquet

[1] est une toxidermie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital [2]. Les critères diagnostiques cliniques et biologiques sont maintenant bien connus et permettent son identification [3,4]. Récemment, sa physiopathologie s'est éclairée par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpes : Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV) et Human Herpesvirus 7 (HHV-7) [5-9]. Ces réactivations virales et la réponse immune dirigée contre ces réactivations expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font toute sa gravité [10]. Nous rapportons un cas de DRESS syndrome à la carbamazépine associé à une réactivation à Cytomégalovirus.

2. Observation:

Mr. K A, âgé de 36 ans a été hospitalisé en avril 2010 pour érythrodermie fébrile. Ses antécédents étaient marqués par un traumatisme crânien grave suite à un accident de la voie publique survenu en 2007. Le patient a gardé une épilepsie séquellaire rebelle initialement mis sous phénobarbital puis acide valproïque puis sous phénobarbital et carbamazépine pour état de mal convulsif.

Quatre semaines après le début du traitement par carbamazépine, apparaissait une éruption maculopapuleuse prurigineuse, initialement au niveau abdominal et thoracique. Progressivement cette éruption s'étendait avec diffusion au niveau des membres, des paumes et des plantes, puis au niveau du visage, et ce en trois jours.

A l'examen initial d'entrée, le patient était fébrile à 39°C sans frissons, la pression artérielle était à 130/70 mmHg, le pouls à 125b/min, dyspnéique avec présence de signes de lutte, cyanose, sueurs et des râles ronflants à l'auscultation pleuropulmonaire.

L'examen neurologique est normal sans signes méningés.

Sur le plan cutané, il existait un exanthème maculopapuleux, prurigineux généralisé avec fine desquamation, sans pustule, associé à une infiltration oedémateuse de la face et dans les régions périorbitaires.

Le reste de l'examen trouvait une polyadénopathie axillaire et inguinale bilatérale sans hépatosplénomégalie, ni signe en faveur d'une hépatopathie chronique.

Le bilan sanguin montrait une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec urée à 15 mmol/l et créatinine à 136 µmol/l, une cytolyse et une

choléstase hépatique (ASAT à 107 UI/l, ALAT à 197 UI/L, des phosphatases alcalines à 321 UI/L, la gammaglutamyl transférase à 215 UI/L et une bilirubinémie à 39 µmol/l), le taux de prothrombine est à 45%. La numération de la formule sanguine montrait une hyperleucocytose à 18900/mm³, une hyperéosinophilie à 800/mm³, une monocytose à 1100/mm³ et une thrombopénie à 99000/mm³. Le bilan thyroïdien est normal.

La ponction lombaire, l'échographie abdominale et l'échographie cardiaque se révélaient normales.

La tomодensitométrie cérébrale montrait une cavité porencéphalique séquellaire sans lésion récente. La tomодensitométrie thoracique montrait une pneumopathie interstitielle.

Devant cette érythrodermie fébrile, un bilan infectieux était pratiqué : les sérologies des hépatites virales A, B, C, VIH, toxoplasmose, virus de l'Epstein Barr, Herpes simplex (HHV-6 et HHV-7) étaient toutes négatives sauf celle du CMV qui était en faveur d'une infection ancienne (IgG positives, IgM négatives). Les prélèvements bactériologiques (ECBU, PTP, Hémocultures) revenaient négatifs.

La biopsie cutanée était compatible avec une toxidermie (spongiose, exocytose et vésicules intraépidermiques avec infiltrat périvasculaire dermique de type eczématiforme).

Le patient a nécessité une ventilation artificielle pendant 8 jours pour détresse respiratoire en rapport avec une pneumopathie interstitielle.

Devant la prise récente de carbamazépine, la symptomatologie clinique, le bilan biologique et la réactivation virale à Cytomégalovirus, le diagnostic de DRESS syndrome était évoqué d'emblée.

La carbamazépine était immédiatement arrêtée et une corticothérapie à la dose de 1 mg/Kg/j par voie générale était débutée. L'évolution initiale était marquée par une diminution de l'intensité de l'éruption avec apparition d'une fine desquamation diffuse et une amélioration du bilan biologique au prix d'une aggravation de la pneumopathie.

Devant cette aggravation, la recherche systématique par PCR quantitative d'une virémie à HHV-6, HHV-7, EBV et CMV a été faite. Seulement la PCR quantitative sur sang total à la recherche d'ADN de Cytomégalovirus était positive. La ganciclovir à la dose de 10 mg/Kg/j a été instauré six jours après, en plus de la corticothérapie par voie générale.

Lors de la diminution de la corticothérapie à 20 mg/j,



apparaissait une aggravation de la symptomatologie et une élévation des enzymes hépatiques. La corticothérapie est alors reprise à 1mg/Kg/j, les symptômes s'amendaient progressivement. A deux mois, toutes les anomalies avaient régressé, la corticothérapie a été interrompue progressivement.

3. Discussion:

Cette observation correspond à un DRESS syndrome dont le délai de survenue est compatible avec la prise de carbamazépine. De plus, la prescription antérieure de phénobarbital et l'absence de survenue de toxidermie exclut son rôle et renforce celui de la carbamazépine. Le diagnostic de DRESS syndrome à la carbamazépine a été établi selon la méthode d'imputabilité de la pharmacovigilance. Le DRESS syndrome pour Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [1] ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une toxidermie aiguë, sévère, sans élément diagnostique spécifique. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments associant de façon variable une éruption cutanée généralisée à type d'exanthème maculopapuleux ou d'érythrodermie, une fièvre. Une poly adénopathie superficielle bilatérale symétrique est retrouvée dans 30 à 80% des cas [11,12]. L'œdème facial périorbitaire est évocateur dans ce contexte de toxidermie, l'atteinte des muqueuses est possible mais rare, unipolaire et le plus souvent discrète.

Une hyperéosinophilie sanguine, une hyperlymphocytose basophile et une ou plusieurs atteintes viscérales. Bien que l'hyperéosinophilie appartienne à l'acronyme DRESS, son absence n'élimine pas le diagnostic puisqu'elle n'est présente que dans 70 à 80% des cas [12]. Le délai moyen d'apparition des symptômes après l'introduction du médicament causal est de 2 à 8 semaines. Ce délai de survenue est plus long que celui des autres toxidermies et constitue donc un élément d'orientation diagnostique mais également une cause de diagnostic retardé. Les atteintes systémiques du DRESS syndrome sont variées : Hépatite aiguë rarement fulminante, pneumopathie interstitielle, rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, myocardite ou péricardite à éosinophiles, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, neuropathie centrale ou périphérique, thyroïdite aiguë, pancréatite aiguë. L'atteinte hépatique est présente dans plus de 50% des cas. Elle se manifeste par une hépatite aiguë pouvant durer plusieurs semaines à l'arrêt

du médicament. Elle est généralement peu sévère mais quelques cas d'insuffisance hépatocellulaire avec évolution mortelle ont été rapportés [2]. Le DRESS syndrome est essentiellement associé aux anticonvulsivants aromatiques (carbamazépine, hydantoïne, phénobarbital) et certains antibiotiques dont les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole®). La carbamazépine (tégrétol®) avec une incidence de 1/5000 fait partie des médicaments usuels à risque de DRESS syndrome [2]. Récemment, la physiopathologie du DRESS syndrome s'est éclairée par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpes :

Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Cytomégalo virus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Human Herpesvirus 7 (HHV-7) [5-9]. Ces réactivations virales et la réponse immune dirigée contre ces réactivations expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font toute sa gravité [10]. Selon Descamps [13], plusieurs arguments existent pour considérer ce syndrome comme une maladie principalement virale induite par un médicament sur un terrain de prédisposition génétique non encore déterminé : une similitude entre le tableau clinicobiologique du DRESS et des infections aux virus Herpès (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV), une mise en évidence d'une virémie HHV-6 ou autres Herpesvirus (HHV-7, EBV, CMV), une mise en évidence du virus au niveau des atteintes viscérales du DRESS, une possible action immunomodulatrice des médicaments associés au DRESS favorisant la réactivation virale, une réponse lymphocytaire T dirigée contre les antigènes viraux avec un profil du répertoire T proche de celui observé dans les infections à EBV.

Certains auteurs, en particulier, français [13] considèrent que la réactivation virale est la conséquence de la réponse immunitaire T dirigée contre le médicament causal. Cette réponse apparaît toutefois d'emblée principalement dirigée contre les antigènes viraux. Si le lien entre médicament et réactivation virale ne se fait pas par une étape intermédiaire de toxidermie immunologique, il reste à expliquer le lien entre la prise médicamenteuse et la survenue de la réactivation virale. Peu de médicaments sont associés au DRESS. Ils comprennent principalement les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, valproate de sodium, phénytoïne), l'allopurinol, la minocycline, la

disulone et la salazopyrine. Ces médicaments n'ont aucune parenté biochimique. Ils sont connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices et sont parfois utilisés en dehors de leur indication initiale comme agent à visée immunologique (minocycline, disulone, salazopyrine). De même les antiépileptiques cités sont connus pour être à l'origine d'une hypogammaglobulinémie [10]. Il est possible que ces médicaments favorisent après un délai nécessaire de 3 à 6 semaines un état immunologique favorisant cette réactivation. Cela permet de comprendre le délai inhabituellement long de survenue du DRESS après le début de la prise du traitement nécessaire à l'établissement de cette réactivation.

Le traitement actuel repose, en premier lieu sur l'arrêt immédiat du traitement suspect. Une prise en charge hospitalière est le plus souvent nécessaire. Alors que dans la majorité des DRESS la corticothérapie locale ou générale permet de contrôler les manifestations par son action contre la réponse immune antivirale [14], il existe toutefois un effet rebond, et dans les formes sévères le pronostic vital peut être engagé avec une évolution vers une défaillance multiviscérale dont la mortalité globale est évaluée à 10%. Dans notre cas, l'aggravation transitoire de l'atteinte pulmonaire sous corticothérapie seule

justifie d'emblée, la recherche systématique précoce par PCR quantitative d'une virémie afin de proposer dans les formes graves, un traitement antiviral (Ig IV et/ou ganciclovir) en plus de la corticothérapie générale [15]. Les sérologies, comme dans notre observation, peuvent être faussement rassurantes [16]. Enfin, la corticodépendance, constatée dans notre cas et rapportée dans la littérature [12], serait un argument de plus en faveur de la part des phénomènes immunologiques dans le mécanisme pathogénique du DRESS.

4. Conclusion:

Le DRESS syndrome est une entité rare, imprévisible importante à connaître du fait de sa gravité potentielle, de son risque évolutif et de la sanction thérapeutique qui s'impose à savoir l'arrêt du médicament en cause et la recherche d'une réactivation virale. La notification de ces cas aux centres de pharmacovigilance, en plus d'une aide dans l'identification du médicament suspect, permet un recensement de ces atteintes et participe à une meilleure connaissance de cette pathologie médicamenteuse iatrogène.

Référence :

- [1] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 1:250-7.
- [2] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
- [3] Shiohara T, Lijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156:1083-4.
- [4] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; 156:609-11.
- [5] Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Véber B, Descamps D. Human Herpes virus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137:605-8.
- [6] Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human Herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:1108-12.
- [7] Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K. Severe hypersensitivity syndrome to sulfasalazine associated with reactivation of Human Herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134:1113.
- [8] Descamps V, Valnce A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B. Associated of Human Herpesvirus 6 infection with drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137:301-4.
- [9] Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms: a cause of severe of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009; 145:67-72.
- [10] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33:124-33.
- [11] Queyrel V, Catteau B, Michon-Pastrel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de 2 cas. *Rev Med Interne* 2001; 22 :582-6.
- [12] Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Vénereol* 2004; 131 :293-97.
- [13] Descamps V, Mardvirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Revue Française d'allergologie* 2010; 50 :171-3.
- [14] Bocquet H, Roujeau JC. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997; 37 :654-9.
- [15] Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005; 209:165-7.
- [16] Segondy M. Diagnostic des infections virales à CMV chez les sujets immunocompétents. *Revue française des laboratoires* 2002; 345:23-27.



Mécanismes de transport membranaire du complexe cuivre-glutamine

S. Bahri Hicheri(1), N. Zerrouk(2), J.C. Chaumeil(2), S. Sfar(1)

Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie de Monastir¹, Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie Paris Descartes²

RESUME

Présent à l'état de traces, le cuivre est un oligo-élément essentiel au fonctionnement de différents systèmes biologiques. La maladie de Menkes est une pathologie génétique résultant d'une altération du transport du cuivre. L'implication physiologique des complexes cuivre-acides aminés a inspiré une nouvelle voie thérapeutique pour ce syndrome. Ces complexes peuvent constituer un moyen d'amélioration de la biodisponibilité du cuivre administré par voie orale.

L'objectif de notre travail a été d'étudier le comportement biopharmaceutique du complexe cuivre-glutamine et de déterminer le mécanisme de passage du cuivre à partir de ce complexe. Cette étude a été effectuée à l'aide du modèle de culture cellulaire Caco-2, modèle de choix pour déterminer la perméabilité et prédire le transport des substances médicamenteuses à travers l'épithélium intestinal.

Les résultats montrent un passage du cuivre à partir du complexe cuivre-glutamine. Le transport est un transport actif, sodium dépendant, inhibé par la présence d'acides aminés compétiteurs du transport de la glutamine ; correspondant probablement à la voie de transport de la glutamine.

Le complexe cuivre-glutamine se comporterait comme une entité moléculaire capable de traverser la barrière intestinale grâce aux transporteurs de la glutamine.

Cette étude préliminaire a montré des résultats prometteurs pour l'amélioration de l'absorption du cuivre administré sous forme de complexe avec les acides aminés.

Mots clés : Cuivre, glutamine, transport transmembranaire, perméabilité apparente, cellules Caco-2.

1.INTRODUCTION

La maladie de Menkes, pathologie génétique liée au chromosome X, résulte de l'altération du métabolisme du cuivre. Sur le plan clinique, elle se manifeste par des troubles neurologiques responsables de l'évolution fatale de la maladie chez le jeune enfant. L'étiologie de cette pathologie est le dysfonctionnement d'une ATPase de type P, la MNK, responsable de l'excrétion cellulaire du cuivre. Dans le circuit métabolique du cuivre, le rôle primordial de la MNK est d'assurer

l'expulsion du cuivre intracellulaire pour le maintien de l'homéostasie. Les principales conséquences sur le métabolisme du cuivre sont une altération de son transport de l'épithélium intestinal vers la circulation, une séquestration paradoxale du cuivre absorbé dans les cellules des tissus périphériques et une absence de son passage dans les tissus cérébraux. Il s'ensuit principalement une réduction ou l'absence d'activité des enzymes cupro-dépendantes qui interviennent dans les fonctions essentielles du système nerveux central.

Les conclusions issues de nombreuses investigations biochimiques indiquent que le cuivre plasmatique est véhiculé sous forme cuivre-acides aminés. En effet, les acides aminés sont des ligands physiologiques du cuivre qui jouent un rôle important dans sa distribution tissulaire. Les complexes majoritaires dans le sang sont le complexe binaire cuivre-histidine (14-16% du cuivre total), les complexes ternaires cuivre-histidine-glutamine (19%), cuivre-histidine-thréonine (8-15%) et cuivre-histidine-cystéine (21%).

Le traitement actuel repose sur l'administration d'une solution de Cu(II)-histidine par voie sous cutanée. Cependant, il n'apporte pas entière satisfaction sur le plan clinique.

Des travaux récents menés au sein de notre laboratoire ont permis la caractérisation physico-chimique de différents complexes cuivre-acides aminés (cuivre-histidine, cuivre-glutamine et cuivre-histidine-glutamine) [Deschamps, 2002]. Ces complexes de petite taille (20 Å) et de charge neutre sont des candidats potentiels capables de traverser les membranes biologiques. Dans cette étude, notre choix s'est porté sur le complexe cuivre-glutamine car ce complexe existe sous la forme d'une seule espèce (CuGln_2) et présente une stabilité élevée (sa constante de formation β_2 est de l'ordre de $10^{11,6}$ à $10^{13,4}$).

Les cellules Caco-2 issues d'adénocarcinome colique humain représentent un modèle reconnu d'épithélium intestinal. Ces cellules forment spontanément une monocouche adhérente polarisée et caractérisée par une membrane apicale présentant des microvillosités et une membrane basale. Ainsi, elles présentent les caractéristiques biochimiques, morphologiques et fonctionnelles des entérocytes humains. Ce modèle est largement utilisé pour étudier les processus d'absorption et de transport de molécules au niveau intestinal [Artursson et al., 2001].

L'objectif de ce travail est d'étudier le transport trans-épithélial du complexe cuivre- glutamine à l'aide du modèle de culture cellulaire Caco-2 et de déterminer la voie de passage du cuivre afin d'évaluer son absorption intestinale à partir du complexe cuivre- acide aminé et d'optimiser son utilisation

thérapeutique par voie orale dans la maladie de Menkes.

L'objectif du traitement de la maladie de Menkes est de distribuer le cuivre dans l'ensemble des compartiments biologiques.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

Le Chlorure de Cuivre ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) provient de l'agence générale des équipements et produits de santé AGEPS, France . La L-Glutamine et la L-lysine ont été obtenues auprès de Merck, France. Les autres acides aminés utilisés : L-alanine et L-phénylalanine ont été fournis par Sigma-Aldrich, France. Les milieux de la culture cellulaire Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), acide N-2 hydroxyéthylpipérazine-N'-éthanesulfonique (HEPES) (1 M), sérum de veau fœtal (SVF), acides aminés non essentiels (AANE) (100 X), mélange de pénicilline (10.000 UI/mL) et streptomycine (10.000 µg/mL), tampon phosphate (PBS), mélange de trypsine/EDTA (0,25% trypsine, 1 mM EDTA) ont été obtenus auprès de In Vitrogen/GibcoTMLifetechnologies(Cergy Pontoise, France). Les plaques de culture cellulaire Transwell® (4,71 cm², porosité 0,4 µm), les flacons de culture 75 cm², les microplaques 96 puits noires à fond transparent ont été fournis par CorningTM Costar (Dutcher, Brumath, France). Le Lucifer Yellow a été obtenu auprès de Sigma Chemicals (St Quentin-Fallavier, France).

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation des complexes

Les complexes cuivre-glutamine, de stœchiométrie 1:2, sont préparés à partir de solutions aqueuses de chlorure de cuivre et de glutamine dans le milieu de transport (tampon HBSS /HEPES 25 mM) ayant un pH de 7,4. A cause de l'instabilité de la glutamine en solution aqueuse [Arii et al., 1999], les manipulations sont effectuées avec des solutions fraîchement préparées.

Une étude par spectroscopie UV-visible est réalisée avant chaque expérience pour contrôler la formation du complexe. Les spectres sont enregistrés à



température ambiante dans le visible 400-900 nm avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer Lambda 40. Dans ces conditions, la longueur d'onde caractéristique de la formation du complexe cuivre-glutamine (CuGln₂) est de 620 nm.

2.2.2. Culture cellulaire

Les cellules Caco-2/TC7 ont été obtenues auprès des Dr. A. Zweibaum et Dr. M. Rousset (INSERM, U170, Villejuif, France) au passage 8. Les cellules Caco-2/TC7 sontensemencées à la densité de $0,9 \times 10^6$ cellules/cm² dans des flasques de 75 cm² en présence d'un milieu de culture composé de DMEM complété de SVF (10%) et d'AANE (1%). Le milieu de culture est remplacé cinq jours sur sept et les cellules sont maintenues dans un incubateur à 37°C et sous atmosphère de 10% de CO₂ et 95% d'humidité relative. A confluence (tous les 7 jours), les cellules sont décrochées à l'aide d'un mélange de trypsine-EDTA etensemencées sur des flacons de culture, afin d'assurer l'entretien de la lignée cellulaire, ou sur des filtres pour les études de transport. Lesensemencements sur les filtres Transwell® sont effectués à la densité de $1,5 \times 10^6$ cellules par puits. Le milieu de culture est additionné d'un mélange de pénicilline-streptomycine. Après 21 jours de culture, les cellules sont utilisées pour les études de perméabilité. Ces études peuvent être effectuées sur les monocouches de cellules datant de 21 à 28 jours.

2.2.3. Etudes de perméabilité

Le contrôle de l'intégrité jonctionnelle de la monocouche cellulaire est réalisé avant et pendant l'étude de transport par la mesure de la résistance électrique transépithéliale (TEER) à l'aide d'un ohmmètre (Millipore, USA). Les valeurs de TEER avant les études de transport sont comprises entre 210 et 300.Ω.cm². Une variation de la TEER supérieure à 25% de la valeur de contrôle de départ indique une altération des propriétés jonctionnelles de la monocouche cellulaire [Pontier et al., 2001].

La deuxième méthode permettant le contrôle l'intégrité jonctionnelle des cellules est la détermination de la perméabilité apparente du Lucifer Yellow. En effet, le Lucifer Yellow (sel de dilithium), molécule hydrophile de faible poids moléculaire, passe à

travers les monocouches cellulaires par la voie paracellulaire. Ce composant fluorescent présente un maximum d'excitation à 430 nm et un maximum d'émission à 540 nm. Le dosage de ce composé a été réalisé dans des microplaques 96 puits noires à fond transparent en utilisant le Cytofluor™ 4000 (Perkin Elmer, France) à une longueur d'onde d'excitation de 450/50 et une longueur d'onde d'émission de 530/25.

Les molécules à tester sont introduites dans le compartiment apical donneur en présence du Lucifer Yellow (300µg/ml). Le compartiment receveur basolatéral contient uniquement le milieu de transport.

La cinétique d'apparition de la molécule est suivie pendant 120 minutes. Des échantillons sont prélevés dans les compartiments receveurs toutes les 30 minutes. La quantité apparue (dQ) en fonction du temps (dt) est traduite en vitesse d'apparition (Papp cm/s) selon l'équation :

Sachant que :

dQ est la quantité passée entre deux prélèvements exprimée en mole, dt est l'intervalle de prélèvement exprimé en secondes, A est la surface membranaire en cm², C₀ est la concentration du compartiment donneur (mole/mL).

Le bilan de masse ou taux de recouvrement (%R) permet de vérifier l'adsorption de molécules sur le support ou sur les cellules au cours de l'essai. Il est également utilisé pour vérifier que les prélèvements ont été correctement effectués au cours de l'étude. Le taux de recouvrement (%R) est calculé selon l'équation suivante :

Sachant que :

- Q receveur t120 est la quantité passée à 120 min dans le compartiment receveur,
- Q donneur t120 est la quantité restante dans le compartiment donneur après 120 min d'incubation,
- Q donneur t₀ est la quantité présente dans le compartiment donneur au début de l'étude de transport.

2.2.4. Méthodes d'analyse

Le dosage du cuivre est effectué par spectroscopie d'absorption atomique à flamme (Varian AA-1275).

La longueur d'onde d'excitation du cuivre est de 324,8 nm.

Le dosage de la glutamine est réalisé par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse par paires d'ions. La détection se fait par spectrométrie de masse (electrospray). Le système est constitué d'une pompe MS Pump Surveyor (Thermo Finnigan), d'un injecteur Autosampler Surveyor (Thermo Finnigan) et d'un détecteur de masse LCQ Advantage (Thermo Finnigan). La phase stationnaire est une colonne Nucléosil® 100-5 C18 (Macherey-Nagel) et la phase mobile est constituée d'acide pentadécafluorooctanoïque, 0,5mM, 96% (PDFOA) (Sigma Aldrich Chimie, St Quentin-Fallavier, France) [Chaimbault et al., 1999].

3. RESULTATS ET DISCUSSION

Pendant toutes les études de transport les valeurs de perméabilité apparente du Lucifer Yellow sont faibles (de l'ordre de 10^{-7} M) ainsi que les variations des TEER qui sont comprises entre -23,6 et 18,9 % (tableau I). L'intégrité jonctionnelle des cellules est donc maintenue pendant les différentes études de transport.

3.1. Cinétique de transport du cuivre

L'étude de transport du cuivre (CuCl_2) est réalisée en maintenant le compartiment apical à un pH égal à 6 (HBSS /MES 10mM) et le compartiment basolatéral à pH 7,4 (tampon HBSS /HEPES 25 mM) afin de reproduire le gradient de pH existant à travers la muqueuse intestinale in vivo [Ranaldi et al., 1994]. De plus, l'absorption du cuivre par les cellules Caco-2 est optimale quand le pH du milieu, côté apical, est compris entre 6 et 6,5 [Ferruzza et al., 1999].

La cinétique de transport du CuCl_2 sur 120 min a permis de déterminer une perméabilité apparente du cuivre de $1,8 - 0,35 \cdot 10^{-6}$ M (figure 1). Les faibles variations des TEER et de perméabilité apparente du Lucifer Yellow pendant cette étude, confirment le passage trans-cellulaire du cuivre à travers les cellules caco-2 et suggèrent le rôle d'un transporteur dans le passage du cuivre à travers ces cellules. En effet, différents auteurs ont montré l'existence d'un transporteur spécifique à la surface apicale des

entérocytes nommé l'hCTR-1 [Pena et al. 1999]. De même, Andrews et al. ont postulé pour l'existence d'un autre transporteur de cations divalents, le DMT-1 ; ce transporteur ayant une faible affinité pour le cuivre [Andrews et al., 1999]. Une étude portant sur le transport du cuivre à travers la monocouche cellulaire Caco-2 a montré le rôle des transporteurs (hCTR-1 et DMT-1) dans le passage du cuivre à travers le modèle Caco-2 [Tennant et al. 2000]. Nos résultats sont en accord avec cette étude.

3.2. Cinétique de transport du complexe cuivre-glutamine

Le transport du complexe cuivre-glutamine (10^{-3} M) est étudié dans le sens apical- basolatéral et basolatéral- apical.

Les valeurs de perméabilité apparente du cuivre et de la glutamine, pendant l'étude du transport du complexe Cu-Gln_2 (10^{-3} M) dans le sens apical-basolatéral, ($3,92 - 1,83 \cdot 10^{-7}$ cm/s et $1,83 \cdot 10^{-7}$ cm/s respectivement) indique un passage trans-cellulaire du cuivre et de la glutamine à partir du complexe. Afin d'identifier le mécanisme de transport du complexe, la cinétique de transport a été étudiée à 4°C. A cette température, les systèmes de transport actifs ATP-dépendants sont inhibés.

L'inhibition du transport à 4°C confirme la mise en jeu d'un mécanisme de transport actif du cuivre et de la glutamine. En effet, comme pour le cuivre, le transport de la glutamine à travers les cellules Caco-2 est assuré par un mécanisme de transport sodium-dépendant : le système B (90%) et un mécanisme de transport sodium-indépendant : le système L (10%) qui sont inhibés à 4°C [Souba et al., 1992]. Costa et al. ont confirmé le rôle de ces transporteurs et ont, de plus, mis en évidence le rôle des transporteurs sodium-dépendant $\text{B}_{0,+}$ et sodium-indépendant $\text{b}_{0,+}$; toutefois ces transporteurs semblent être moins impliqués dans le transport de la glutamine [Costa et al., 2000].

L'étude de transport du complexe (10^{-3} M) dans le sens basolatéral-apical montre une absence de passage du cuivre et de la glutamine à travers la monocouche cellulaire Caco-2. Cette absence de transport suggère l'absence d'un système d'efflux de ces molécules. Dans l'état actuel des connaissances, aucun mécanisme d'efflux n'a été mis en évidence



pour le cuivre ni pour la glutamine bien que certains transporteurs de la glutamine comme le système L [Chen et al., 1994] et le système b0,+ [Thwaites et al., 1996] sont exprimés au niveau basolatéral.

A ce stade de l'étude, nous avons mis en évidence que le transport du cuivre à partir du complexe. Cependant, deux voies de transport sont possibles : la voie de transport du cuivre (hCTR-1 ou DMT-1) ou la voie de transport de la glutamine.

Afin de définir la voie de transport du complexe, nous avons cherché à évaluer le passage du cuivre à partir du complexe après inhibition du transport de la glutamine.

Tableau I : Paramètres renseignant sur l'intégrité jonctionnelle des cellules caco-2 au cours des différentes études de transport du

	CuCl₂ 10⁻³ M	CuGln₂ 10⁻³ M AB	CuGln₂ 10⁻³ M BA	CuGln₂ 10⁻³ M à 4°C
P_{app} (x10⁻⁷ cm/s)	5,33 ± 1,06	2,3 ± 1,1	1,88 ± 0,37	1,42 ± 0,74
% R	90,8 ± 12	107 ± 10	104 ± 5,2	92,4 ± 3,1
% Variation TEER	-23,6 ± 5,7	-20,8 ± 3,24	-10,4 ± 4,2	18,9 ± 2,1

c- Perméabilité apparente du Lucifer Yellow

d- Pourcentage de recouvrement du Lucifer Yellow

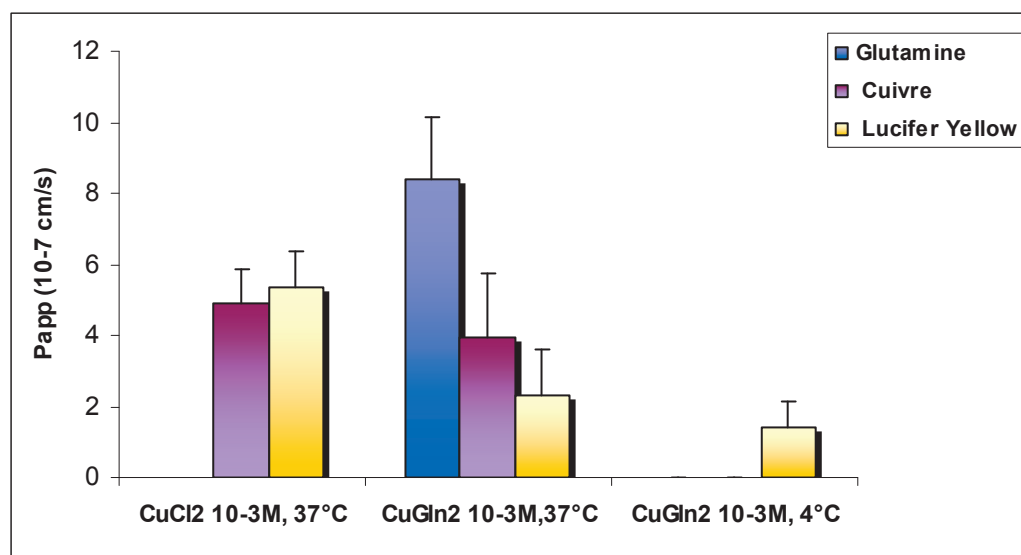


Figure 1 : Coefficients de perméabilité du cuivre, de la glutamine et du Lucifer Yellow (300µg/ml) sur 120 minutes (n=6). Les études de transport sont effectuées dans le sens apical-basolatéral à 37°C sur la monocouche cellulaire caco-2 et à 4°C à la concentration 10⁻³ M.

3.3. Cinétique de transport du complexe cuivre-glutamine en présence d'acides aminés compétiteurs

Le complexe Cu-Gln₂ (10⁻³ M) est préparé dans le milieu de transport : le tampon Krebs (137mM NaCl, 5.4mM KCl, 2.8mM CaCl₂, 1mM MgSO₄, 0.3mM NaH₂PO₄, 0.3mM KH₂PO₄, 10mM glucose et 10mM HEPES, pH 7,4).

Les acides aminés compétiteurs (alanine, phénylalanine et lysine) sont additionnés au milieu de transport à une concentration égale à 10 fois la concentration de la glutamine. Deux types d'études sont réalisées : une étude dans un milieu contenant du sodium (tampon Krebs) et une autre dans un milieu dépourvu de sodium. Cette étude est effectuée en éliminant du tampon Krebs le NaH₂PO₄ et en remplaçant le chlorure de sodium par le chlorure de choline (Tableau 2)

Le choix des acides aminés a été effectué en fonction de leur spécificité pour chaque transporteur. Les transporteurs les plus impliqués dans le transport de la glutamine sont le système B inhibé par la phénylalanine [Costa et al., 2000] et le système L inhibé par l'alanine [Souba et al., 1992]. Une inhibition

marquée du transport de la glutamine à travers les cellules Caco-2 en présence de ces acides aminés a été observée [Costa et al., 2000]. D'autres systèmes participent au transport de la glutamine à travers les cellules Caco-2 de manière moins importante. Ce sont les systèmes Na⁺ dépendant B₀,+ et Na⁺ indépendant b₀,+ qui ont comme substrat commun la lysine [Costa et al., 2000; Thwaites et al., 1996].

Nos travaux effectués en milieu Na⁺-dépendant et Na⁺-indépendant (en présence de chlorure de choline) nous ont permis de classer le système de transport de la glutamine et de déterminer la voie de passage du complexe.

Nos résultats montrent une absence de passage du cuivre et de la glutamine en présence des acides aminés inhibiteurs introduits dans le milieu de transport au temps T₀ de l'expérience. Cette inhibition suggère l'implication des transporteurs spécifiques de la glutamine dans le passage du cuivre. En effet, une inhibition des transporteurs de la glutamine a induit une inhibition du transport du cuivre.

Ainsi, le complexe Cu-Gln₂ se comporterait comme une entité moléculaire qui emprunterait la voie de la glutamine.

Tableau II : Paramètres renseignant sur l'intégrité jonctionnelle des cellules Caco-2 au cours de l'étude de transport du complexe CuGln₂ (10⁻³M)

	CuGln ₂ 10 ⁻³ M 10x (Na ⁺) ^(e)	CuGln ₂ 10 ⁻³ M 10x (choline) ^(f)
Papp(x10⁻⁸ cm/s)	4,26 ± 3,16	5,16 ± 3,2
% R	94,8 ± 11	105,1 ± 0,02
% Variation TEER	-15,2	-20,6

(e): Etude de transport du complexe CuGln₂ en présence d'un excès d'acides aminés de concentration égale à 10 fois celle de la glutamine en milieu Na⁺ dépendant

(f): Etude de transport du complexe CuGln₂ en présence excès d'acides aminés de concentration égale à 10 fois celle de la glutamine en milieu Na⁺ indépendant



4. Conclusion

L'objectif de ce travail a été d'étudier le comportement biopharmaceutique du complexe cuivre-glutamine et d'évaluer le passage du cuivre à partir de ce complexe à travers la monocouche cellulaire Caco-2. Nos travaux montrent, pour la première fois, que le complexe forme une entité moléculaire en ce qui concerne le passage trans-membranaire de la monocouche cellulaire Caco-2. Ce modèle représente un modèle expérimental de choix pour l'étude de l'absorption intestinale des substances administrées

par voie orale.

Cette étude nous a permis d'établir les premières caractéristiques du système de transport du complexe cuivre-glutamine. Ce transport est un transport actif sodium-dépendant qui est inhibé après inhibition des transporteurs de la glutamine. Ceci est en faveur d'un transport du complexe à travers la voie de la glutamine.

Les complexes cuivre-acides aminés, présents physiologiquement dans le sang, représentent une voie thérapeutique prometteuse pour améliorer le transport du cuivre à travers les entérocytes.

5. Références

- Arii K., Kobayashi H., Kai T., Kokuba Y. Degradation kinetics of L-glutamine in aqueous solution. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999; 9: 75-78.
- Arredondo M., Uauy R. and Gonzalez M. Regulation of copper uptake and transport in intestinal cell monolayers by acute and chronic copper exposure. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000; 1474 (2): 169-76.
- Artursson P., Palm K. and Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2001; 46 (1-3): 27-43.
- Carrière V., Barbat A., Rousset M., Brot-Laroche E., Dussaulx E., Cambier D., Dewaziers I., Beaune P., Zweibaum A. Regulation of sucrase-isomaltase and hexose transporters in Caco-2 cells : a role for cytochrome P450-1A1. *Am. J. Physiol.*, 1996; 270 : G976-G986.
- Chaimbault P., Petritis K., Elfakir C., Dreux M. Determination of 20 underivatized proteinic amino acids by ion-pairing chromatography and pneumatically assisted electrospray mass-spectrometry. *J. Chromatography A.*, 1999; 855: 191-202.
- Chen J., Zhu Y. and Hu M. Mechanisms and kinetics of uptake and efflux of L-methionine in an intestinal epithelial model (Caco-2). *J Nutr.* 1994; 124 (10): 1907-16.
- Costa C., Huneau J. and Tome D. Characteristics of L-glutamine transport during Caco-2 cell differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000; 1509 (1-2): 95-102.
- Deschamps P., Complexation du cuivre avec des acides aminés en vue du traitement de la maladie de Menkes. Thèse de doctorat de l'université PARIS XI, 2002.
- Ferruzza S., Scarino M. L., Rotilio G., Ciriolo M. R., Santaroni P., Muda A. O. and Sambuy Y. Copper treatment alters the permeability of tight junctions in cultured human intestinal Caco-2 cells. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277 (6 Pt 1): G1138-48.
- Ferruzza S., Sambuy Y., Ciriolo M. R., De Martino A., Santaroni P., Rotilio G. and Scarino M. L. Copper uptake and intracellular distribution in the human intestinal Caco-2 cell line. *Biomaterials*, 2000; 13 (2): 179-85.
- Fraga S., Serrao M. P. and Soares-da-Silva P. The L-3,4-dihydroxyphenylalanine transporter in human and rat epithelial intestinal cells is a type 2 hetero amino acid exchanger. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 441 (3): 127-35.
- Hidalgo I.J., Raub T.J., Borchardt R.T. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*, 1989; 96 : 736-749.
- Mas A., Sarkar B. Uptake of ⁶⁷Cu by isolated human trophoblast cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1992; 1135: 123-128.
- Mc Ardle H., Gross S., Danks D. Uptake of copper by mouse hepatocytes. *J. Cell. Physiol.*, 1988; 136: 373-378.
- Neumann P. Z. and Sass-Kortsak A. The state of copper in human serum: evidence for an amino acid-bound fraction. *J Clin Invest*, 1967; 46 (4): 646-58.
- Pena M. M. O., Lee J. and Thiele D. T. A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. *J. Nutr.*, 1999; 129: 1251-1260.
- Pontier C., Pachot J., Botham R., Lenfant B., Arnaud P. HT-29 MTX and Caco-2/TC7 monolayers as predictive models for human intestinal absorption: role of mucus layer. *J. Pharm. Sci.*, 2001; 90 :1608-1619.
- Ranaldi G., Islam K., Sambuy Y. D-cycloserine uses an active transport mechanism in the human intestinal cell line Caco-2. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994; 38: 1239-1245.
- Reeves P. G., Briske-Anderson M. and Johnson L. Physiologic concentrations of zinc affect the kinetics of copper uptake and transport in the human intestinal cell model, Caco-2. *J. Nutr.*, 1998; 128 (10): 1794-801.
- Souba W. W., Pan M. and Stevens B. R. Kinetics of the sodium-dependent glutamine transporter in human intestinal cell confluent monolayers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 188 (2): 746-53.
- Tennant J., Stansfield M., Yamaji S., Srai S. K. and Sharp P. Effects of copper on the expression of metal transporters in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.*, 2002; 527 (1-3): 239-44.
- Thwaites D. T., Markovich D., Murer H. and Simmons N. L. Na⁺-independent lysine transport in human intestinal Caco-2 cells. *J. Membr. Biol.*, 1996; 151 (3): 215-24.

Les nitrates: un réel danger pour la santé lié, à la pollution de l'environnement

A. NASRAOUI (1), A. HEDHILI (2).

1. Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis.

2. Centre d'Aide Médicale Urgente et de Réanimation – Tunis.

Introduction

La pollution de l'environnement par les nitrates est un sujet toujours d'une grande importance. De nombreux travaux ont été réalisés sur ce thème dans divers pays et ce depuis des décennies et concernent plusieurs aspects du sujet: toxicité et risques sanitaires des nitrates, origine des nitrates, évaluation quantitative des nitrates notamment dans les produits alimentaires. En Tunisie, peu d'études ont été faites sur ce sujet bien que tous les indices sont en faveur d'une pollution nitrique croissante liée au développement industriel et agricole et à l'urbanisation à l'origine de déchets et de rejets, principales sources de nitrates dans l'environnement.

Les risques sanitaires des nitrates

L'impact sanitaire des nitrates est lié essentiellement à leur produits de transformation: les nitrites et les nitrosamines (1). Les nitrites, obtenus par réduction des nitrates par la flore bactérienne digestive sont très réactifs et cytotoxiques par leur caractère oxydant. Ils sont responsables de la genèse de la méthémoglobinémie surtout chez le nourrisson par oxydation du fer ferreux de l'hème de l'hémoglobine qui devient incapable de fixer l'oxygène et de le transporter vers les tissus (2).

Le deuxième effet majeur des nitrites est leur pouvoir à se combiner à des amines, en particulier des amines secondaires mais aussi tertiaires et à donner naissance à des nitrosamines, composés dont le pouvoir cancérigène, tératogène et mutagène a été démontré. Plusieurs formes de cancer semblent en effet résulter des nitrosamines notamment le cancer gastrique mais aussi les cancers de l'oesophage, du pancréas, du colon ou du rectum (3, 4, 5, 6).

Les apports alimentaires en nitrates

Les apports alimentaires en nitrates que l'homme peut ingérer proviennent essentiellement des légumes et de l'eau. Les légumes apportent environ 70% de la dose journalière tolérable estimée par l'OMS à 3,65

mg /kg de poids corporel (7). La teneur en nitrates des légumes est variable d'une variété à une autre. Les légumes qui concentrent le moins de nitrates sont les pommes de terre, les carottes et les choux. Les légumes les plus concentrateurs sont les épinards, la laitue, le céleri et le radis qui peuvent contenir jusqu'à 500 mg de nitrates /100g (8, 9). L'eau de boisson est l'autre principale source de nitrates surtout lorsque sa teneur dépasse la dose journalière admissible fixée à 50mg de nitrates /l (7). Une autre source alimentaire de nitrites sont les viandes et les produits de charcuterie qui peuvent contenir du sel nitrité utilisé comme conservateur en neutralisant la prolifération des bactéries pathogènes notamment le clostridium botulinum responsable d'intoxication grave: le botulisme.

Origine de la pollution nitrique

La pollution de l'environnement par les nitrates est liée à des activités humaines mal contrôlées(10). Les déchets industriels déversés directement dans le sol, dans les cours d'eaux ou dans la mer représentent une des causes de la contamination nitrique du sol, des eaux de surfaces, des eaux souterraines et des végétaux. A ceci s'ajoute encore les rejets domestiques et les eaux usées des villes (10). L'autre



principale source des nitrates est l'agriculture (11, 12). Les nitrates sont en effet les résidus des engrais azotés largement employés en tant que fertilisants agricoles. L'utilisation excessive de ces fertilisants chimiques en plus des fertilisants naturels (lisiers, purins) augmentent les apports des nitrates dans le sol. Les nitrates sont par la suite absorbés par les plantes. L'excédent, non absorbé passe par un phénomène d'écoulement et de pénétration naturelles et contaminent les nappes phréatiques et profondes.

Les nitrates en Tunisie

Peu d'informations existent en Tunisie sur la teneur en nitrates des produits alimentaires. Les quelques données existantes sont celles d'analyses de routine de l'eau et qui ne reflètent pas la situation réelle ni dans les régions ni dans l'ensemble du pays. Concernant la teneur en nitrates des légumes et des fruits, les informations sont totalement inexistantes. Ce manque d'informations nous a poussé à évaluer les nitrates dans les légumes et dans les eaux souterraines de quelques régions du pays (le grand Tunis, le Cap- Bon, le gouvernorat de Bizerte). Les résultats obtenus ont mis en évidence des teneurs élevées en nitrates dans les légumes particulièrement les légumes à feuilles allant jusqu'à 250 mg/100g. Dans les eaux souterraines surtout celles des nappes phréatiques, les quantités de nitrates sont très élevées atteignant dans certaines eaux 400 mg /l. A rappeler qu'une eau souterraine non contaminée est totalement dépourvue de nitrates. La constatation la plus importante tirée de ces travaux est l'existence d'une corrélation entre les fortes teneurs en nitrates que ce soit dans les légumes ou dans l'eau et les activités humaines génératrices de nitrates: activités agricoles, activités urbaines et industrielles.

Conclusion

Bien que les risques sanitaires des nitrates soient grands, peu d'intérêt est porté à ce sujet en Tunisie. Les résultats des études que nous avons réalisées ont révélé une pollution nitrique des légumes et de plusieurs eaux souterraines du pays. Ces résultats sont en corrélation avec les fausses pratiques fréquemment constatées: déversement de déchets industriels et de

rejets urbains dans les zones agricoles et à proximité des ressources hydriques, utilisation excessive de fertilisants chimiques et naturels en agriculture, la non protection des cours d'eau et des réserves hydriques. Il est donc urgent d'entreprendre des mesures préventives d'une part par la sensibilisation des parties concernées: agriculteurs, industriels, municipalités, d'autre part par l'application d'une réglementation rigoureuse afin de protéger notre environnement de toutes formes de pollution entre autres nitrique.

Références bibliographiques

- 1- Mensinga TT, Speijers GJA, Meulenbelt J. Health Implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev* 2003; 22 : 41-51.
- 2- Avery AA. Infantile methemoglobinemia reexamining the role of drinking water nitrate. *Environ Health Perspect* 1999; 107 : 583-586.
- 3- Hemandes-Ramires RU, Galvan-Portillo MH, Ward MH, Agudo A, Gonzales CA, Onate-Ocana LF, Herrera-Goepfert R, Palma-Coca O, Lopez-Carillo L. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico city. *Int J cancer* 2009;15;125: 1424-1430.
- 4- Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk. *World J Gastroenterology* 2006; 12; 27 : 4296-4303.
- 5- Coss A, Cantor KP, Reif JS, Lynch CF, Ward MH. Pancreatic cancer and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Am J Epidemiol* 2004;159 ; 7: 693-701.
- 6- De Ross AL, Ward MH, Lynch CF, Cantor KP. Nitrate in public water supplies and the risk of colon and rectum cancers. *Epidemiology* 2003; 14;6 : 640-649.
- 7- Organisation Mondiale de la Santé. Directives de qualité pour l'eau de boisson. 1994, 2^{ème} éd. Vol. I, Genève.
- 8- Jakszyn P, Agudo A, Berenguer A, Ibanez R, Amiano P, Pera G. Intake and food sources of nitrite and N-nitrosodimethylamine in Spain. *Public Health Nutrition* 2006; 9; 6 : 785-791.
- 9- Chung SY, Kim JS, Hong MK, , Lee JO, Kim CM. Survey of nitrate and nitrite contents of vegetables grown in Korea. *Food Addit Contam* 2003; 20;6 : 621-628.
- 10- L'hirondel J. Les nitrates et l'homme, le mythe de leur toxicité. Les éditions de l'Institut scientifique et technique de l'environnement, France. 1996; 142p
- 11- Soberka R, Sciazko D, Tyrakowska-Bielec U. Les risques sanitaires des nitrates et leur origine dans l'eau de boisson. *Ind. Alim. Agr* 1995; Déc: 923-927.
- 12- Pardo-Marin O, Yusa-Pelechia V, Villalba-Martin P, Perez-Dasi JA. Monitoring programme on nitrates in vegetable based baby foods marketed in the region of valencia, Spain: levels and estimated daily intake. *Food Addit and contam* 2010 ; 27: 478-486.

Préparation hospitalière d'un collyre antifongique : mise au point et étude de stabilité

E. ZRIBI TRIKI^(1,2), A. BEN AYED⁽²⁾, MA. LASSOUED⁽²⁾, S. SFAR⁽²⁾

1. Service Pharmacie, CHU Habib BOURGUIBA Sfax

2. Faculté de Pharmacie de Monastir

Résumé :

L'objectif de notre travail était de mettre au point la formule d'un collyre d'amphotéricine B sous forme d'une préparation hospitalière, ensuite d'étudier sa stabilité afin de définir une date de péremption et les conditions de conservation.

Matériel et méthodes : préparation aseptique de 15 échantillons d'un collyre d'amphotéricine B 0.5% sous hotte à flux d'air laminaire vertical. Nous avons réalisé les contrôles physico-chimiques (caractères organoleptiques, mesure de pH) et l'essai de stérilité par la technique d'ensemencement direct et de filtration sur membrane à J0, J4 et J10.

Résultats : aucune modification des caractères organoleptiques n'a été constatée, le pH de la préparation est resté stable pendant les 10 jours. Les contrôles microbiologiques ont été négatifs aux différents temps de prélèvement.

Conclusion : ce travail nous a permis de mettre en place la préparation hospitalière de collyre en définissant une date de péremption de 10 jours.

Mots clés : kératite fongique – collyre - préparation

Introduction

Les kératomycoses sont des infections oculaires graves à champignons pouvant engager le pronostic visuel. La fréquence des kératomycoses est sous-estimée dans notre région [1]. Leur incidence ne cesse de croître avec le port de lentilles de contact et l'usage intensif des corticoïdes et immunosuppresseurs.

Le traitement de ces infections oculaires est basé sur les antifongiques systémiques ou locaux. Différentes familles d'antifongiques sont utilisées, elles diffèrent selon leur activité et leur spectre.

Le traitement par voie générale expose à une toxicité générale, en particulier rénale et hépatique, par ailleurs sa diffusion au niveau oculaire est plus ou moins bonne. D'où la nécessité de développer des formes locales permettant d'atteindre des concentrations

importantes au niveau du site d'infection avec moins d'effets indésirables systémiques.

Le traitement local fait appel à des collyres de la classe des polyènes, triazolés, ou échinocandines.

Devant la non disponibilité de ces principes actifs sous forme de spécialités commercialisées topiques, nous avons pensé à mettre en place au niveau de la pharmacie une activité de préparation de collyres à base de ces molécules sous forme de préparation hospitalière.

Notre objectif était de mettre au point la formule pour une préparation de collyre à base d'amphotéricine B et d'établir le protocole de fabrication en respectant les recommandations des bonnes pratiques de préparation hospitalière. Ensuite, de contrôler la stabilité microbiologique et physico-chimique afin de définir une date de péremption pour cette préparation.



Matériel et méthodes

Nous avons réalisé la préparation d'un lot de collyres à base d'amphotéricine B à la concentration 5 mg/ml, cette concentration correspond aux doses prescrites dans le service d'ophtalmologie et elle est en concordance avec les recommandations de la littérature [2]

Nous avons utilisé comme matière première les spécialités injectables stériles qui ont été mises en solution : Fungizone ® 50 mg poudre injectable (Laboratoire Bristol-Myers Squibb)

Formule :

AmphotéricineB(Fungizone®50 mg) 50mg
Solution injectable de Glucose 5%.....10ml

La préparation a été effectuée d'une manière aseptique sous hotte à flux laminaire vertical (figure 1). Il s'agit d'une hotte à flux laminaire vertical *Telstar* PSM classe II type A (selon la norme EN 12469).

On a essayé de réduire la possibilité de contamination par des micro-organismes. Les contaminants peuvent être introduits dans l'aire de préparation aseptique par le matériel, les fournitures ou les personnes; il a été donc important de contrôler ces facteurs pendant

la Préparation :

- Habillage du manipulateur : blouse, gants stériles, coiffe et masque.

- Matériel et équipements :

- ✓ Manipulation sous une hotte à flux laminaire bien entretenue et homologuée. On a fait fonctionner la hotte pendant au moins 30 minutes avant de l'utiliser afin d'obtenir un environnement sans particules.
- ✓ Désinfecter la surface des objets non stériles (flacons en verre des spécialités à reconstituer)
- ✓ Tout ce qui est nécessaire pour la préparation du produit a été placé sous la hotte avant la préparation (seringue à usage unique, flacons en verre)

- Etapes de préparation :

- ✓ Lavage des mains avec un détergent antimicrobien
- ✓ Reconstitution des poudres en système clos selon les recommandations du fabricant
- ✓ Répartition aseptique dans des flacons en verre préalablement stérilisés à l'autoclave (Stérilisation par chaleur humide)

- Pour l'étude de stabilité, les collyres ont été conservés entre 2 et 8°C
- Pour chaque formulation, on a réalisé la préparation de 15 échantillons pour réaliser les différents contrôles :

Contrôle	Nombre d'échantillons
Caractères organoleptiques	1
pH	2 (mesure de la moyenne)
stérilité	Par la méthode d'ensemencement direct : 1 échantillon pour chacun des jours J0, J4, J10 Par la méthode de filtration sur membrane : 2 échantillons pour chacun des jours J0, J4, J10



Figure 1 : préparation aseptique des collyres

Essais :

Selon la pharmacopée européenne, un collyre doit être stérile, isotonique aux larmes, exempt de particules traumatisantes (limpide), avoir un pH voisin de la neutralité et non irritant [3]. Par conséquent nous avons réalisé les contrôles suivants :

- physico-chimique comprenant une évaluation des caractères organoleptiques de la solution et une détermination du pH,

- microbiologique permettant de vérifier sa stérilité,

Nous nous sommes référés aux données de la littérature concernant la mesure de l'osmolarité et le dosage quantitatif par CLHP.

Caractères organoleptiques

La limpidité, la couleur et l'odeur ont été observées à J0, J4, J10 de conservation à une température entre 2 et 8°C.

L'observation des collyres à l'œil nu, sur fond noir, par rapport à une solution aqueuse été assurée afin de détecter toute modification de la couleur, voire l'apparition de cristaux dans la solution.

Mesure du pH :

A l'aide d'un pH-mètre avec une électrode en verre *Hanna instrument* après un étalonnage préalable sur les collyres ramenés à température ambiante à J0, J4, J10. Deux mesures sur 2 échantillons ont été effectuées, la moyenne de ces deux mesures est enregistrée.

Essai de stérilité :

Ce test a été réalisé sur les collyres à intervalles réguliers à J0, J4, J10.

Le contrôle de stérilité a été effectué par la technique d'ensemencement direct (sur les milieux gélosés Trypcase soja, milieux Sabouraud) et par la technique de filtration sur membrane (selon la *Pharmacopée européenne*, VI^e édition) :

Ce test a été réalisé sous hotte à flux d'air laminaire vertical sur 3 échantillons pour chaque formulation : 1 échantillon pour la technique d'ensemencement direct, et deux autres pour la technique de filtration sur membrane.

JX (J0, J4, J10)

Echantillon (a) Ensemencement direct sur milieu :
TS - SAB (+/-gentamicine)

Echantillon (b) Filtration sur membrane
et transfert sur milieu TS

Echantillon (c) Filtration sur membrane
et transfert sur SAB



Figure 2 : essai de stérilité par filtration sur membrane



Figure 3 : essai de stérilité par ensemencement direct



Résultats

Caractères organoleptiques

Aucune modification de ces paramètres n'apparaît pour ces solutions au cours de 10 jours d'observation.

pH :

	pH collyre
J0	7,4
J4	7,3
J10	7,3

Pendant la durée de l'étude, le pH des collyres à + 4 °C d'amphotéricine B varie au maximum de 0,1 unité.

Stérilité

Les collyres non ouverts sont restés stériles pendant 10 jours ; aucune contamination n'est intervenue lors de la conservation.

	Amphotérecine B	
	Ensemencement direct	Filtration sur membrane
J1	-	-
J4	-	-
J10	-	-

Discussion

Ce travail nous a permis de mettre en place et de valider une fabrication par la pharmacie, conforme aux Bonnes Pratiques de Préparations à l'Hôpital [4]. Ces collyres ont été fabriqués de façon extemporanée, en zone à atmosphère contrôlée, sur prescription nominative, par la pharmacie hospitalière à partir des antifongiques destinés à l'usage systémique.

Choix du solvant

Le Glucose 5% a été utilisé, ce véhicule permet d'obtenir un collyre isotonique aux larmes, par conséquent moins irritant pour l'œil qu'un collyre préparé avec de l'eau pour préparations injectables

(EPPI). Les larmes artificielles augmentent l'osmolalité et le pH du collyre à leurs valeurs optimales [5]. Cependant, il n'y pas d'étude qui montre la stabilité de l'amphotéricine B dans ce même solvant.

Le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) décrit une instabilité de l'amphotéricine B dans le NaCl 0,9 %, le Glucose 5% est donc le seul solvant qui a pu être utilisé.

pH

Idéalement, le pH d'un collyre devrait être compris entre 6,4 et 9,6 pour une tolérance ophtalmique optimale, et on devrait en principe préparer des collyres dont le pH se situerait dans cet intervalle, car les collyres de pH différent de ces valeurs pourraient provoquer des picotements et une irritation de l'œil. Mais on a constaté qu'on pouvait sortir de ces limites si le principe actif n'est pas stable dans cette zone de pH car le film lacrymal forme un système tampon, capable de ramener rapidement à une valeur de pH tolérable des solutions (de faible pouvoir tampon) de pH entre 3,5 et 10,5. Achach a montré que le collyre amphotéricine B est stable au moins 4 jours à +4°C, ainsi qu'il garde une osmolarité qui reste dans les valeurs recommandées pour un collyre [6].

Stérilité

Les collyres doivent être stériles. La stérilité est l'absence de microorganismes viables dans les échantillons pendant toute la période de l'étude. Le contrôle de l'absence de micro-organismes est obligatoire pour toute préparation dite stérile. Les essais de stérilités nous ont permis de fixer une date de péremption de 10 jours dans les conditions de fabrication adoptées. Cette stabilité va nous permettre de réaliser les préparations à l'avance afin de mieux organiser l'activité au niveau du préparatoire selon l'activité du service.

La réalisation d'essais ne suffit pas à garantir la qualité d'un produit, et l'assurance de la stérilité passe aussi par l'application de procédés de production et de contrôles validés, d'un personnel qualifié et de locaux adéquats.

Utilisation d'un conservateur

Les spécialités injectables ont été utilisées plutôt que les matières premières en poudre car ces dernières sont vendues non stériles. Aucun conservateur n'a été ajouté car, d'une part, la Pharmacopée européenne n'y oblige pas si le principe actif est doté d'activité antimicrobienne et, d'autre part, il a été montré qu'il n'y avait pas de contamination après 4 semaines de stockage à 4 °C de collyres antibiotiques renforcés sans conservateur [7]. Les conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium ou encore le thiomersal peuvent provoquer des réactions allergiques parfois intenses [8]. Leur présence fréquente dans les préparations ophtalmiques actuelles augmente le risque de sensibilisation et en cas d'allergie avérée à l'un de ces composants, les choix thérapeutiques sont alors amoindris. De plus, de nombreuses études montrent la toxicité de tels conservateurs pour la surface oculaire : ils risquent en effet à terme de favoriser des érosions de la cornée [9]. Il a été démontré que les collyres sans conservateur permettent une réduction significative des effets indésirables oculaires [10].

Congélation

Les contrôles physico chimiques et microbiologiques nous ont permis de fixer une date de péremption de 10 jours, cependant la disponibilité de ce type de collyre pose problème car ils sont habituellement préparés de façon extemporanée à la demande. Il existe une possibilité de congélation des collyres au lieu d'une réfrigération. Certains collyres renforcés peuvent être gardés jusqu'à 1 mois au réfrigérateur avec une stabilité chimique et physique [11, 12]. Toutefois certaines bactéries, psychrophiles, ont une température optimale de développement voisine de 0 °C. Largement répandues dans l'environnement (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Cytophaga*, etc.), elles peuvent contaminer et altérer gravement les aliments et divers autres produits, même conservés au froid. La réfrigération ne fait que ralentir la multiplication des germes, alors que la congélation (-20 °C) arrête toute multiplication, la transformation de l'eau en glace limitant la quantité d'eau disponible pour ces micro organismes.

À -20 °C, une étude a montré la stabilité des collyres de vancomycine à 2,5 % pendant 28 jours et pendant 3 mois [13]. Heng *et al* [14] a congelé des solutions de ceftazidime et de vancomycine toutes les deux à 5 % dans du chlorure de sodium et ont validé la stabilité de ces deux présentations à 30 jours à -20 °C, puis à 4 jours à + 4 °C après décongélation.

L'extension de péremption permet des fabrications moins fréquentes de séries plus importantes, de dispenser plus rapidement les collyres aux patients et de réaliser une meilleure gestion de la production

Effets indésirables du collyre amphotéricine B et traitement par collyre liposomale :

Si l'utilisation du collyre d'amphotéricine B par voie locale limite considérablement l'apparition d'effets indésirables systémiques, elle peut toutefois provoquer des effets secondaires locaux : kératite ponctuée superficielle (KPS), œdème épithélial, retard de cicatrisation épithéliale, œdème stromal, uvéite, chémosis, dépôts verts cornéens et nodules conjonctivaux [15]. Ces effets seraient liés à la présence de désoxycholate de sodium dans la formulation du collyre. Le désoxycholate de sodium entraîne la formation de micelles mixtes avec l'amphotéricine B, ce qui autorise sa mise en suspension colloïdale dans du serum glucosé à 5% [16]. L'amphotéricine B liposomale a donc été utilisée en traitement topique. En 2006, l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu à Paris a utilisé l'Ambisome® en collyre 0,5 % en préparation magistrale, puis l'a soumis à différentes études, notamment de stabilité structurale des liposomes et de stérilité, pour que cette préparation magistrale devienne une préparation hospitalière [17]. Actuellement, la durée de conservation est de 6 mois, à température ambiante. Ainsi la combinaison d'une toxicité moindre et d'une plus longue persistance sur le site d'action augmente considérablement l'index thérapeutique de l'antifongique.

CONCLUSION

La préparation de médicaments à l'hôpital répond à des besoins spécifiques de traitements médicamenteux non satisfaits par l'industrie pharmaceutique. Les traitements concernés portent sur l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles de la forme



galénique adaptée.

La réalisation de ces collyres dans les pharmacies hospitalières sous forme de préparation hospitalière ou magistrale doit permettre la garantie de la qualité du produit au regard des moyens disponibles en termes de locaux, personnel, équipement et système d'information. Les Pharmacies doivent répondre aux exigences énoncées dans les référentiels que sont les BPF, les BPPH et des BPPrH et en particulier au chapitre consacré aux médicaments stériles.

Le développement de ces préparations inclut le développement pharmaceutique au sein même de l'hôpital, la mise en place de moyens nécessaires aux différentes étapes assurant la qualité de ces préparations.

A la suite de ce travail, la mise en place d'un préparatoire destiné aux médicaments stériles au sein de la pharmacie du CHU Habib Bourguiba de Sfax a été proposée afin de satisfaire les besoins des services cliniques et de garantir la qualité de ces préparations.

Références

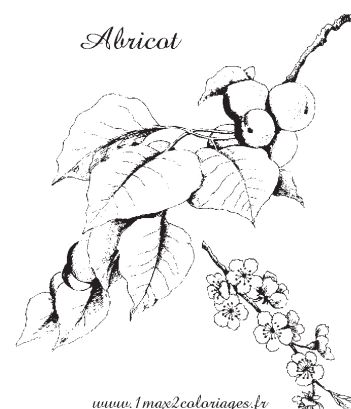
1. BEN ZINA Z, BEN AYED H, AYADI A, FOURATI M, MAKNI F & CHAABOUNI M - Kératites fongiques. *Epidémiologie, diagnostic et traitement. A propos des 16 premiers cas tunisiens. J Mycol Méd*, 1998, 8, 172-174.
2. Peyron F, Ibrahim E, Elias R, Bues-Charbit M, Balansard G. *Etude de stabilité de collyres renforcés à l'amphotéricine B, à la ceftazidime et à la vancomycine. J Pharm Clin* 1999, 18, 48-52.
3. Pharmacopée Européenne. 6^{ème} édition. Stérilité. Chapitre 2.6.1
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé *Bonne pratique de préparation*
5. Barbault S, Aymard G, Feldman D, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A. *Étude de stabilité d'un collyre à la vancomycine à 50 mg/ml. J Pharm Clin*, 1999;18:183-9
6. Achach K, Peroux E. *Solutions ophtalmiques renforcées en antibiotiques: étude de stabilité. J Pharm Clin* 1999, 18(1), 65-66
7. Prabhasawat P. *Sterility of non-preserved eye drops. J Med Assoc Thai*, 2005;88(suppl 9): S6-10
8. Baudoin C. *Allergic reaction to topical eyedrops. Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005;5:459-63.
9. Yee RW. *The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. Curr Opin Ophthalmol*, 2007;18:134-9.
10. Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. *Étude comparative de la survenue d'effets indésirables suite à l'administration de collyres anti-allergiques sans ou avec conservateurs. Thérapie*, 2004;59:259-64.
11. Barbault S, Aymard G, Feldman D, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A. *Étude de stabilité d'un collyre à la vancomycine à 50 mg/ml. J Pharm Clin*, 1999;18:183-9.
12. Arici MK, Sumer Z, Guler C, Elibol O, Saygi G. *In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics. Aust NZ J Ophthalmol*, 1999;27:426-30
13. Sauton-Miranda V, Libert F, Grand-Boyer A, Gellis C, Chopineau J. *Impact of deep freezing on the stability of 25 mg/ml vancomycin ophthalmic solutions. Int J Pharm*, 2002; 234:205-12.
14. Heng LH, Chamorey AL, Achach K, Faye K, Collomp R, Karchern J. *Contraintes et modes de fabrication-dispensation de solutions renforcées aux antibiotiques au CHU de Nice. Pharm Hosp Fr*, 2003;134:37-9.
15. Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Laroche L. *Infections cornéennes, diagnostic et traitement. Elsevier, Paris*, 2004.
16. Michel Vaubourdolle. *Infectiologie 3eme edition. Edition le moniteur. Produits d'origine naturelle : les antibiotiques antifongiques*. 2007. p. 880.
17. Morand K., Bartoletti A.C., Bochot A., Barratt G., Brandely M.L., Chast F. *Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: Physico-chemical and formulation stability Int J Pharm* 2007 ; 344 : 150-153

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

PRUNUS ARMENIACA L.

L. KRICHEN, K. BOUKEF

FAMILLE :	ROSACEAE
SYNONYMES :	Armeniaca vulgaris Lamk.
NOMS VERNACULAIRES :	
TUNISIE :	MECHMECHE مشماش
MAROC (5) :	MISH MISH مشمش
IRAK (3) :	MISH MISH مشمش
NOMS ARABES(2) :	MOUCHMOUCH مشمش
	MICHMICH مشمش
NOM FRANCAIS :	Abricotier



ÉTYMOLOGIE

Le mot est passé du latin au français via le grec ancien, l'arabe et le catalan. Les Romains le nommaient *praecoquum*, c'est-à-dire « le fruit précoce ». Les Grecs l'empruntèrent aux Romains sous la forme *πραϊκόκιον* (*praikókion*). Les Arabes l'empruntèrent aux Grecs sous la forme *الْبَرْقُوق* (*al-barqwuq*). Les Catalans l'empruntèrent aux Arabes sous la forme *albercoc* en agglutinant l'article défini au substantif. D'après Ahmed Issa (2) le vernaculaire *BARQOUQ* est retrouvé chez les grecs et les espagnols, mais ne correspond pas à l'abricotier. Ce vernaculaire correspond au Prunier (*Prunus domestica* L.) et ce en Egypte et au Maroc, mais également à l'anémone (*Anemona coronaria* L.) en Syrie.

Le mot est passé en français au XVI^e siècle. On lui attribue également une autre origine grecque, « *abros* » qui signifie « délicat » en référence à la fragilité du fruit. Enfin les romains l'ont également appelé « *aperitum* » qui signifie « fruit qui se mange facilement » du fait que le noyau se détache aisément de la chair.

HISTOIRE

Comme l'indique le nom latin de l'espèce (*Armeniaca*), l'abricotier vient d'Arménie. Lors de fouilles archéologiques, des noyaux d'abricot datant de plus de 6000 ans avant J.-C. ont été trouvés dans le sol de Shenchovit, une ancienne ville arménienne située près de Yerevan. Néanmoins, la Chine connaît l'abricot depuis au moins 4000 ans sous sa forme sauvage.

Un siècle avant notre ère, les légionnaires romains l'introduiront sur tout le pourtour méditerranéen, en Grèce et en Italie. Toutefois, il ne sera introduit en France qu'au XV^e siècle et sa culture ne s'y établira véritablement que trois siècles plus tard ; c'est à peu près à la même époque que les missionnaires espagnols l'implanteront dans le Sud de la Californie, où il sera rapidement adopté.

En Afrique du nord, on retrouve deux variétés (*pavot* et *rosé*), l'une à N'Gaous, l'autre à Menaa dans la wilaya de Batna en Algérie. L'espèce de Menaa est unique au Monde par sa blancheur et sa tache rouge. La fête de l'abricot est célébrée à N'Gaous chaque 19 juin

BOTANIQUE

C'est un arbuste non épineux, les feuilles sont ovales, en cœur, acuminées, doublement dentées, glabres à pétioles glanduleux.

Les fleurs naissent avant les feuilles, elles sont blanches, solitaires ou gémées. Le fruit est une drupe globuleuse et charnue

CHIMIE (16) (19) (25):

Plante

- Acides : 2-méthyl-butérique, caféique, p-coumarique
- cis-époxydihydrolinalol
- cyanidine
- gamma-décalactone
- kaempferol-3-O-galactoside, kaempferol-3-O-glucoside



- quercétine ,quercitine-3-glucoside , quercitine-3-galactoside, quercitine-3-rhamnoside quercitine-3-rutinoside
- m-inositol ,sorbitol xylose

Fruit

- Alanine , arginine, acide glutamique, glycine, histidine cystine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phenylalanine, proline, sérine, tryptophane, tyrosine, valine , thiamine, thréonine
- Amylase , invertase, émulsine.
- Acides ascorbique, citrique, chlorogénique, malique, aspartique, capronique, néo-chlorogénique, quinique, succinique, tartarique
- Benzyl-alcool, delta-octalactone, gamma-caprolactone
- rans-époxydihydrolinalol
- Beta-carotène, gamma-carotène
- Boron, calcium, calcium-pectate, iode, fer, magnésium, phosphore, potassium, sodium
- carbohydrates, fructose , glucose, sucrose
- Isoquercitrine, quercitine, quercitine-3-diglucoside
- linalol
- Acides : iso butyrique, linoléique , palmitique, pantothénique, oléique, stéarique.
- Lycopene
- pectines
- Phytosterols
- Protéines
- Niacine, riboflavine, vit-B-6
- Tannin

Feuille

- glycosides
- kaempferol, kaempferol-3-O-rutinoside, rutine
- p-cymène

Graine

- alpha-œstradiol, beta-sitostérol, campestérol, estrone
- delta-24-cholestérol

- amygdaline
- beta-carotène
- calcium cuivre, fer, magnésium, manganèse, phosphore potassium, zinc
- carbohydrates, dextrose
- acides : linoléique, oléique
- niacine, riboflavine
- acide pangamique
- protéines
- scalène

huile essentielle

- Acide acétique, alpha-terpinéol, géraniol , géraniol , limonène , myrcène , terpinolène, trans-2-hexénal

gomme

- Par hydrolyse donne l'acide glycuronique, du mannose, du galactose, du xylose et de l'arabinose.

PHARMACOLOGIE

L'abricot aurait un effet bénéfique sur la stéatose hépatique induite par le CCL4 chez le rat, probablement en rapport avec l'effet antioxydant du beta carotène et des vitamines (17). Des auteurs (21) ont montré qu'un régime alimentaire riche en abricot atténue les effets néfastes d'une faible dose de rayons X sur le tissu testiculaire, les auteurs attribuent cet effet protecteur aux caroténoïdes et aux vitamines.

Yigit (23) a montré une activité antimicrobienne et antioxydante des extraits aqueux et méthanolique préparé à partir des noyaux d'abricot doux.

Des auteurs (22) ont montré que les abricots et / ou un traitement par bêta-carotène peut protéger du stress oxydatif et diminuer les dommages induits par le methotrexate sur l'intestin tant du point de vue biochimique qu'histologique.

TOXICOLOGIE

Les feuilles fanées sont dangereuses pour le bétail et les graines sont toxiques (3)

La symptomatologie de l'intoxication par les noyaux d'abricot (10) qui touche surtout les enfants est celle

de l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique : céphalées, confusion, tachycardie, troubles respiratoires, vomissements, rigidité musculaire, coma convulsif, papilles dilatées, acidose et hypotension

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (8)

On reconnaît à la chaire savoureuse de l'abricot des propriétés laxatives

ALGERIE

Non signalé par Ben Merabet (6). Brette (9) rapporte l'usage de l'abricot comme anti diarrhéique à l'état frais et laxatif lorsqu'il est séché.

LIBYE

El gady (29) et Kotb (13) ne font pas référence à cette plante.

MAROC (5)

Selon Bellakhdar : à Salé, la gomme d'abricotier est additionnée de gingembre confit dans du sucre ou du miel, de poivre long, de musc, de nard indien, de galanga ; le tout est réduit en poudre et mélangé à de l'huile d'olive pour faire un liniment utilisé en onction sur la verge, après massage de celle-ci à l'eau chaude. Cette médication est recommandée pour « allonger les sexes de petite taille »

Partout les amandes grillées puis pilées dans de l'eau de rose sont utilisées comme masque pour enlever les taches sur le visage et donner un beau teint frais. Les abricots sont très prisés comme fruit par la population. A Tinnerhir (Todgha) quand il est encore vert, on l'utilise comme légume pour préparer le ragout de viande. On emploie la gomme d'abricotier généralement comme colle à papier et à relier.

Le bois très dur, sert à faire des pièces de tour de potier, des mortiers et des ustensiles.

ARABIE SAOUDITE (31)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

L'huile extraite des amandes est un succédané de l'huile d'amandes douces dans les formulations qui en contiennent.

YEMEN

Non signalé par Fleurentin (11) ni par Ashemeri (12)

AFGHANISTAN (24)

Non signalé

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (27)

Non signalé

IHYAA ATTADHKIRA (28)

L'auteur fait la différence avec le vernaculaire « barqouq ». Il donne des informations quant à la composition chimique et signale l'existence de plusieurs variétés.

AL MOOTAMED (26)

IBN ALBAYTAR : l'abricot est meilleur que la pêche, utile en cas d'ictère, purifie l'haleine, dépuratif.

A éviter chez les personnes qui souffrent de ballonnements

IBN JAZLA : l'infusion du fruit séché étanche la soif. Utile en cas de fièvre.

ATTAFISSI : l'infusion étanche la soif et c'est un laxatif.

HADIKAT AL AZHAR (30)

L'abricot étanche la soif, est meilleur pour l'estomac que la pêche.

L'huile des noyaux est utilisée pour soigner les hémorroïdes.



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., Troitin 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) Bruneton J
Plantes toxiques –végétaux dangereux pour l'homme et les animaux
Paris Edit technique et documentation Lavoisier 1996 p 529
- 11) Fleurentin J , Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
- 12) Kamel Abdullftah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen
WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 13) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
- 14) Leclerc H.
Précis de Phytotherapie
- 15) Le Floch E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 16) Mascré M Matière médicale végétale Paris Ed. Centre documentation universitaire 1965 p 773,
- 17) Ozturk F, Gul M, Ates B, Ozturk IC, Cetin A, Vardi N, Otlu A, Yilmaz I
Protective effect of apricot (*Prunus armeniaca* L.) on hepatic steatosis and damage induced by carbon tetrachloride in Wistar rats. Br J Nutr. 2009 Dec;102(12):1767-75.
- 18) Ouertani S.
Plantes à Intérêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village
Tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 Paris.
- 19) Paris R.R. Moysé M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
- 20) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 21) Ugras MY, Kurus M, Ates B, Soylemez H, Otlu A, Yilmaz I
Prunus armeniaca L (apricot) protects rat testes from detrimental effects of low-dose x-rays.
Nutr Res. 2010 Mar; 30(3):200-8.
- 22) Vardi N, Parlakpinar H, Ozturk F, Ates B, Gul M, Cetin A, Erdogan A, Otlu A
Potent protective effect of apricot and beta-carotene on methotrexate-induced intestinal oxidative damage in rats. Food Chem Toxicol. 2008 Sep;46(9):3015-22. Epub 2008 Jun 14.
- 23) Yiğit D, Yiğit N, Mavi A
Antioxidant and antimicrobial activities of bitter and sweet apricot (*Prunus armeniaca* L.) kernels.
Braz J Med Biol Res. 2009 Apr;42(4):346-52.
- 24) 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
- 25) <http://www.ars-grin.gov/duke/> (consulté en juillet 2010)

26 المعتمد في الأدوية

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

27 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

28 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

29 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

30 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

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

31 النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

Liste des Annonceurs

**ADWYA
BOIRON**

**SAIPH
SIPHAT**

LA MIGRAINE*



La migraine, maladie souvent sous-estimée, affecte pourtant près de 10% de la population. Si cette affection touche majoritairement les femmes jeunes, elle n'en est pas moins handicapante pour les deux sexes. Malgré l'existence de traitements efficaces, 80% des migraineux ne consultent pas.

DÉFINITION

La migraine est une céphalée chronique fréquente et invalidante se manifestant par la survenue récurrente de crises. Elle correspond à un accès brutal de douleur crânienne intense, le plus souvent unilatérale, siégeant au niveau des régions temporales et orbitaires.

CAUSES

Des facteurs de diverses natures sont susceptibles de déclencher une migraine :

- les plus fréquents sont d'origine psychologique : stress, anxiété, contrariétés, émotions, état dépressif...
- le manque et l'excès de sommeil,
- l'alimentation : certains aliments (chocolat, alcool), irrégularité des repas, jeûne...
- chez la femme, les facteurs hormonaux ont un rôle majeur : les crises sont plus nombreuses avant et pendant les règles et leur fréquence diminue après la ménopause,
- certaines odeurs, le surmenage, le rythme de vie, les exacerbations saisonnières, la luminosité et la chaleur sont autant d'autres facteurs.

Il convient de repérer ces facteurs favorisants et de faire en sorte de les juguler par des techniques médicamenteuses ou non.

SYMPTÔMES

Différents signes cliniques peuvent être associés aux crises de migraine. Tout d'abord, la crise peut être précédée d'aura, on parle alors de migraine ophtalmique. Cette 1ère phase, non douloureuse, n'est perçue que par certains patients qui ressentent des troubles visuels (phénomènes scintillants, lumineux...), généralement annonciateurs de la crise. La phase dite douloureuse, pouvant durer jusqu'à 72h, se caractérise par une douleur de type pulsatile parfois accompagnée de nausées, vomissements, intolérance au bruit et à la lumière, troubles de l'humeur, pâleur, etc.

DIAGNOSTIC

Pour diagnostiquer une migraine, un interrogatoire minutieux du malade, assorti d'un simple examen médical, est suffisant.

**D'après Celtinews, février 2011.*

TRAITEMENTS

Le traitement repose à la fois sur un traitement de la migraine en elle-même et sur un traitement de fond, visant à prévenir les crises et à en réduire la fréquence.

- Traitement de la crise : 4 classes de médicaments sont efficaces : antalgiques (aspirine, paracétamol...), AINS (naproxène, ibuprofène...), dérivés de l'ergot de seigle (tartrate d'ergotamine, dihydro-ergotamine) et triptans. Les 2 dernières classes sont des vasoconstricteurs réservés aux crises qui résistent aux antalgiques et aux AINS.

- Traitement de fond : bêta-bloquants, antagonistes des canaux calciques, antagonistes de la sérotonine... sont recommandés aux patients souffrant d'au moins 2 crises par mois.

Par ailleurs, des substances telles que la caféine, les antiémétiques et les psychotropes peuvent s'avérer des adjuvants utiles.

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Afin de soulager les patients et d'améliorer leur qualité de vie face à la migraine, quelques recommandations, ne dispensant pas d'un recours à un véritable traitement, peuvent être apportées :

- appliquer sur la tête des compresses glacées ou bouillantes,
- porter des verres teintés,
- boire du café fort,
- se coucher à l'abri du bruit et de la lumière,
- presser la tempe du côté douloureux...

Ces gestes simples apportent souvent un soulagement relatif et temporaire.

La prise de médicaments, quant à elle, doit se faire dès que le patient a la certitude qu'une crise débute. Les antalgiques et les AINS sont préconisés en 1ère intention. Durant la phase de l'aura, il faut éviter l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle et des triptans.

Par ailleurs, des traitements non médicamenteux : acupuncture, relaxation et biofeedback ont également prouvé leur efficacité dans le traitement de fond de cette maladie.

SITES WEB

http://www.sosmigraine.com/FS_index_sos_migraine.htm

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/migraine-7350/classification.html>



Ouvrages consultés, en langue française :

- 1 - Académie Nationale de Pharmacie (France) : Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques - 3 vol. - éditions Louis Pariente - Paris 1997.
- 2 - Charas (Moïse) : Pharmacopée Royale, galénique et chimique - 3^e éd - Paris 1681.
- 3 - Dorvault (F) : L'officine - 20^e édition. Ed Vigot - Paris, 1978
- 4 - Dozy (R.) : Supplément aux dictionnaires arabes (2 vol.) - Edition de Leyde 1881 - réédition Librairie du Liban, Beyrouth 1981.
- 5 - Kazimirski : Dictionnaire arabe - français (2 vol) - Maisonneuve, Paris 1955.
- 6 - Leclerc (Lucien) : Histoire de la médecine arabe (2 tomes) Paris 1876 - réédité à Rabat (Maroc), 1980.
- 7 - Lémery (Nicolas) : Traité Universel des drogues simples - 4^e éd. - Imprimerie Laurent d'Houry - Paris 1732.

المراجع

-// العربية:

- 1 - ابن الجزار (أحمد): كتاب زاد المسافر وقوت الحاضر - 2 ج - تحقيق محمد سويسبي - الراضي الجازي - جمعة شيخة - فاروق عمر العسلي - طبع «بيت الحكمة» بقرطاج - تونس 1999.
- 2 - ابن الجزار (أحمد): كتاب طب الفقراء والمساكين - تحقيق د. الراضي الجازي و د. فاروق عمر العسلي - طبع «بيت الحكمة» بقرطاج - تونس 2009.
- 3 - ابن أبي أصيبعة: عيون الأنباء في طبقات الأطباء - إصدار «دار الفكر» - بيروت 1957.
- 4 - عيسى (أحمد): معجم أسماء النباتات - طبع «دار الرائد العربي» - بيروت 1981.

Journées Pharmaceutiques Tunisiennes

17 et 18 novembre 2011

Programme

Conférence inaugurale :

L'économie de santé : Pr Amor Toumi

1er thème : Maladies cardiovasculaires :

- **Principales maladies cardiovasculaires** (HTA, Angor, IDM, Thromboses), Aspects cliniques et facteurs de risque : Naziha Kaabachi (Pr HU en Pharmacie, Chef du service Biochimie – CHU la Rabta – Tunis)

- **Exploration biologique et interprétation des résultats :** Asma Omezzine (Professeur HU en Pharmacie, Service de Biochimie - CHU Farhat Hached – Sousse)

- **l'Apnée du sommeil :** Lamia Ouane Besbes (Professeur en réanimation au CHU de Monastir)

2ème thème : Les allergies de l'enfant

- **Allergie respiratoire :** Pr Ag. Faten Tinsa (pneumopédiatre et spécialiste en allergologie à l'hôpital d'enfants)

- **Allergie cutanée :** Pr Ag. Monia Kharfi (Dermatologue au CHU Charles Nicolle et spécialiste en allergologie cutanée chez l'enfant)

3ème Thème : « Les essais cliniques »

- **le cadre réglementaire du MSP :** Kamel Idir (Directeur Général - DPM).

- **Le point de vue du Clinicien :** Habib Haouala (Pr en Cardiologie - Hôpital militaire de Tunis)

- **Le point de vue du Pharmacien :** Mériem Guerfali (Chef de service de la Pharmacie CHU la Rabta).

Remise du Prix Saiph et du Prix Ibn El Jazzar

بديعة، سريعة النجاح».

وفيما يتعلق بالأدوية المفردة والأدوية المركبة الواردة في كتاب «السعال»، فقد أحصيناها من خلال دراستنا للكتاب وتحقيقه، فوجدنا ما يلي:

أولاً: الأدوية المفردة

سبق أن ذكرنا أن عددها 125 مفرداً. ولازال عدد كبير من هذه المفردات يستعمل إلى اليوم، وهو مسجل في دساتير الأدوية الحديثة. ولكن استطبابتها تطورت وتغيرت أحياناً. وأصبحت تستعمل لأمراض مختلفة. وهذا دليل على حداثة أدوية ابن الجزار.

ثانياً: الأدوية المركبة

أحصينا في دراستنا للكتاب ثلاثين (30) دواء مركباً. وينسب ابن الجزار، بكل موضوعية، كل دواء موصوف إلى مؤلفه. من القدماء، من يونان وعرب، أو أدوية مركبة من تأليفه الخاص. وأحياناً، لا يذكر اسم المؤلف.

أما الأشكال الصيدلانية، فهي عديدة، هدف المؤلفين فيها علاج السعال وأنواعه وأمراض الصدر، بطرق مختلفة ومتكاملة، وذلك بتوفير حظوظ النجاعة والنجاح لمداواة المرض.

وتتمثل هذه الأشكال في لعوقات - أشربة - حبوب (بنادق) - وحبوب توضع تحت اللسان - معاجن - مطبوعات - حسو - أضمد - بخورات - أدهان - مراهم - ربوب - جلاب - عصارات - وكذلك الأيارج وأهمها أيارج فيقرا.

إن جميع هذه الأشكال واردة في الكتاب. وإن دلّ عددها الوافر على شيء، فإنما يدل على تقدم التقنية الصيدلانية عند ابن الجزار. وتفتنه في تحضير الأدوية، بفضل آلات وأواني متنوعة وعمليات متطورة.

ومن ذلك، نذكر طريقة مبتكرة في أسلوب تحضير الأشربة. نذكرها على سبيل المثال. وهي أن تجمع الأدوية المفردة فتسحقها، ثم تربطها في خرقه مسترخية 15، وتلقى بها في القدر الذي فيه الماء، وذلك لإستخراج المواد الفعالة. وتطبخ 16 حتى يصير الصفو في قوام شراب.

وهذه الطريقة كنّا نستعملها حتى وقت ليس ببعيد !

*

**

وفي ختام هذا البحث واستعراض محتوى كتاب ابن الجزار «في السعال وأسبابه وطرائق علاجه»، يتّضح أن أبا جعفر قدم لنا رسالة رائعة في السعال وأنواعه، مع نصائح جليّة لازالت صالحة إلى اليوم في علاج هذا الداء. فالأدوية الموصوفة تكتسي طابع الطب الحديث نظراً لنجاعتها المعترف بها في دساتير الأدوية الحالية، سواء كانت أدوية مفردة أو مركبة. ولإثبات ذلك، اخترنا أمثلة من الوصفات الواردة في الكتاب وحللناها وعلّقنا عليها. فوجدنا بالرجوع إلى الكتب الحديثة، أن هذه الأدوية وتراكيبها لها خصلاً ثابتة في مداواة السعال وأمراض الصدر، إلى يومنا هذا. مع الملاحظة أن الكثير من الأشكال الصيدلانية العربية القديمة لازالت تصنع إلى الآن. نذكر منها: الأشربة والحبوب تحت اللسان، والمعاجن والأضمد والبخورات وما يستنشق منها، إلى غير ذلك من الأشكال. نرد البعض منها على

سبيل المثال لا الحصر.

وأخر قولنا، إنّ حداثة أحمد ابن الجزار لا شك فيها، وأدويته لازال غالبها قائماً، لا تتطلب سوى التطور والتحسين وذلك لمواكبة عصرنا الحاضر، بعد مرور ألف سنة على تأليفها.

التعليق

1 - بفضل الأستاذ السعودي لطف اله قارئ (بريد إلكتروني).

2 - (Ms.) - Bodleian Library - Oxford - folios 34b-49b - Marsh 215.

3 - بوقرعون، في تونس. (Coquelicot- Papaver rhoeas L).

4 - ذكر هذا الشراب للبنفسج، وذلك بالنقل المفصل، لأبي القاسم الزهراوي في كتابه المشهور «التصريف». وقال عنه: «وقد جربناه وهو من أسرار أبي جعفر ابن الجزار رحمه الله». فهذه شهادة أتت من أكبر أقطاب الطب العربي.

5 - كما يقول دورفو (ص 539 أيضاً) أن أصل السوس يدخل في تركيب دواء شعبي بمدينة Strasbourg بفرنسا، مع خشب السوس واصل الخطمي وبزر الجبازي وكزبرة البئر والزبيب والعناب والتين والشعير المقشر والخشخاش البستاني، إلخ... (ص 1661 لدورفو).

6 - النص الفرنسي للشعير: : (Dorvault pp973-974) La semence, dépouillée de ses glumelles est l'orge mondé ; décortiquée et blanchie, c'est l'orge mondé (codex 1937 - réinscrit au codex 1975) ... on l'emploie contre le rhume

7 - لأمري: صاحب «الرسالة العالمية للأدوية المفردة»، التي ألفها سنة 1697م (القرن 18م) - اعتمدنا الطبعة الرابعة (سنة 1732 - باريس) - (انظر مراجع البحوث).

8 - كودبين: كلمة اصلها يونانية، معناها «رأس الخشخاش»، وهو وعاء للرزور (tête, capsule de pavot).

9 - بالفرنسية: «les capillaires sont vantées dans les maladies des poumons» (Dorvault-p.231)

10 - فانيدي: أنظر كذلك تحقيقنا لكتاب طب الفقراء والمساكين لابن الجزار ص 334 - مادة 149 - ف.

11 - «Les capillaires étaient classiquement utilisées comme expectorants et antitussifs» (Dictionnaire de l'Académie (p.291) : «Les capillaires étaient classiquement utilisées comme expectorants et antitussifs».

12 - «Les capillaires sont pectoraux, excitent le crachat, adoucissent les âcretés» (Lémery (p13-14) : «Les capillaires sont pectoraux, excitent le crachat, adoucissent les âcretés».

13 - يصف أيضاً Lémery سعالاً (ص 143) في دستوره الملكي عنوانه باللاتينية: «syrupus papaveris albi» - أي شراب الخشخاش الأبيض يقول عنه: «هو مسكن للسعال العنيف ومهدئ لانفعال البلغم» - أي: «il apaise la violence de la toux, calme l'émotion de la pituite».

14 - يقول ابن أبي أصيبعة عن إسحاق بن عمران، في «عيون الأنباء» (ج-3 ص56): «وبه ظهر الطب بالمغرب (العربي) وعرفت الفلسفة».

15 - وهو بالفرنسية ما يسمّى: le nouet

16 - أنظر الشراب الذي ألفه ابن الجزار في متن المخطوط. ص 46.



وأخيرا، يؤكد كذلك Lémercy مفعول الصمغ العربي (ص.386) والكثيراء (ص.864) ضد السعال والنزلة والبصاق وفضولات الحلق.

وهكذا، أصبحت هذه الأدوية المفردة التي تدخل في تركيب شراب الخشخاش لابن الجزار ذات مفعول متكامل ومتآزر لمعالجة «السعال الحاد من الحرارة ومن النزلة المنحدرة من الرأس». حسب تعبير المؤلف، الذي وفرّ لعليل السعال أسباب معالجة هذا المرض وتهديته 13.

*

**

صفة ضماد مرطب للصدر.

نافع من السعال المتولد من الحرّ والإلتهاب

(لم يذكر ابن الجزار صاحب هذا الضماد).

وهو يتركب كما يلي:

لعاب بزر الخطمي
لعاب بزر الخبازي
لعاب بزر قطونا
من كل واحد 10 دراهم (= 33.100 غ)

بزر رجلة 20 درهم (= 66.200 غ)

كثيراء مسحوقة
دقيق ورق الخطمي
من كل واحد 2 درهم (= 6.620 غ)

التحضير: يجمع ذلك ويضرب حتى يخلط ثم يضاف إليه:

دهن بنفسج 30 درهم (= 99.300 غ)

صمغ عربي أبيض 15 درهم (= 49.650 غ)

كيفية عمله: يذاب الدهن والصمغ على النار، ثم يجمع الجميع في هاون. ويضرب حتى يصير كالمرهم.

طريقة الاستعمال:

- يمدّ هذا الدواء على خرق كتّان.

- ويضمّد به الصدر

التعليق:

من خلال وصف هذا الضماد، الذي يقارن بما نسّميه في الطب التقليدي باللبخة (cataplasme)، يتضح لنا أن ابن الجزار وصف أشكالاً عديدة ومتنوعة، مثل أطبائنا اليوم، لمقاومة السعال ومداواته. فدبّر هكذا هجوما منظّما، من شراب ولعوق وحبوب تحت اللسان وضماد وبخور، وغير ذلك، لتوفير أسباب القضاء على المرض. ومن الواضح أن هاته الطريقة التي يصفها ناجحة، حسب تعبيره، «عن طول تجربته ومعرفته لمنافع» هذه الأدوية.

وفي وصفة هذا الضماد «المرطب للصدر والنافع من السعال المتولد من الحرّ والإلتهاب»، نلاحظ أنه ذكر أنواعا من لعابات البزور المعروفة، أي الخطمي والخبازي والبزر قطونا والرجلة - وجميعها نافع للسعال ومضمّد للصدر - بما في ذلك دقيق ورق الخطمي - وأضيف دهن البنفسج، المعروف بتليينه ومضادته للسعال. ونوّار البنفسج لازال واردا إلى اليوم في الفارماكوبيات الشهيرة.

*

**

صفة بخور

نافع من النوازل، منضج لجميع الفضول الغليظة

المنحدرة من الرأس

التركيب: يؤخذ

أصطرك («وهو ميعة الرمان»)

مصطكى

بزر الكرفس الجبلي

زرنخ أحمر..... نصف (2/1) درهم

حبّ الغار..... 2 حبتان

كيفية التحضير: يدقّ ذلك. ويعجن بعسل.

كيفية الاستعمال : يتبخّر بهذا الدواء من الزكام الذي لم

ينضج، ومن السعال الشديد، وذلك بأن توضع عليه قمع

(entonnoir) حتى يجتمع البخار فيؤدي به إلى الموضع الذي

يقصد لعلاجه. إن شاء الله

التعليق: هذا التبخير هو كالأستنشق للبخار الصادر عن

الدواء. وطريقة الاستعمال لازالت متبعة إلى اليوم، إذ أن

القمع يكوّن الجهاز المنشق (inhalateur). والبخور يحتوي

على المواد الأساسية والفعالة لهذا الدواء.

وهو بخور نافع فعلا من النوازل، وقد جرّبه مؤلفه، إذ أن ابن

الجزار لا يصف سوى الأدوية الجربّة./.

والملاحظ أن هذا البخور هو الدواء الذي ختم به المؤلف

رسالته في السعال.

*

**

الخاتمة

يقول ابن الجزار في خاتمة كتابه في «السعال»: «وفيما ذكرنا من أسباب تولد السعال وعلاجه كفاية لمن فهم عنا. وبالله توفيقنا».

فهذه الجملة الختامية تدلّ على تواضع المؤلف وموضوعيته في تأليفه، فكان يحترم القدامى ويعترف بفضلهم على الطبّ. فهو يذكر أبقرط، الملقب «أب الطبّ»، وجالينوس، الملقب «أب الصيدلة»، وكذلك أفلاطون، كمراجع هامّة في هذا الكتاب، وهم فعلا من أشهر اليونانيين. كما يستند ابن الجزار على علماء معروفين، مثل ابن ماسويه - وهو يقصد، حسب رأينا، يوحنا بن ماسويه المعروف. وهاته العائلة الطبيّة هي التي أسّست مدرسة جنديسابور، منذ القرن الرابع ميلادي - أي قبل الإسلام - وقد ساهم أطباء هذه المدرسة في ترجمة العلوم، ومنها الطب والصيدلة، إلى اللغة العربية، فأثروا العلوم العربية منذ العهد العبّاسي، واعتمد علمائنا هذه الترجمات.

ومن بين أطباء مدرسة القيروان، المؤسّسة منذ القرن التاسع م، يذكر أحمد ابن الجزار عمه أبا بكر محمد ابن الجزار - الذي أخذ عنه صناعة الطب، وإسحاق بن عمران، القادم من بغداد والذي كان أول طبيب اشتهر بالقيروان 14.

وقد نقل أحمد ابن الجزار عددا كبيرا من أدوية القدامى المذكورين، من الشرق والمغرب، وأضاف إليها أدوية جديدة ألفها بنفسه، يقول عنها: «وقد جربتها فحمدتها». ويؤكد قوله أحيانا، فيكتب أنها أدوية «ناجحة عن طول التجربة ومعرفته منفعتها».

وينعت ابن الجزار أدويته التي يصفها بأنها «مأمونة الغوائل»، ويعتبر البعض منها «من أكابر أدوية السعال»، وهي «نافعة».

مفعول هذا الدواء ثابت ومجرب.

صفة حب يوضع تحت اللسان

(Tablettes sublinguales – Sublingual Tablets)

نافع من السعال «الحار السبب» ويزيل اليبس والخشونة من قصبة الرئة (لم يذكر ابن الجزار مؤلف هذا الحب).

التركيب:

- صمغ عربي
- كثيراء
- ربّ السوس
- بزر رجلة
- حب سفرجل

من كل واحد 4 دراهم

من كل واحد 3 دراهم

من كل واحد 2 درهم

- بزر خطمي
- لوز حلو مقشّر
- سكر سليمان

- لب بزر القثاء
- لب بزر الخيار
- لب بزر البطيخ
- لب حب القرع
- بزر خس
- نشاستح الخنطة
- بزر خشخاش أبيض

التحضير: تدق الأدوية وتنخل وتعجن بلعاب البزرقطونا.

الشكل الصيدلاني: يحبب هذا العجين أمثال الباقلي.

كيفية الاستعمال: تجعل الحبوب تحت اللسان بالغدو والأصا. وبلع ما يذوب منها.

التعليق: هذا الشكل الصيدلاني طريف، أدخله الأطباء العرب في دساتير الأدوية التي ألفوها. وهذه الحبوب سريعة المفعول، إذ أن الأوردة الدموية للسان كثيرة جدا، فتمتص الدواء فوراً وينتشر في الجسم بفضل دخوله في الدورة الدموية وتأثيره على الأعضاء المريضة.

وهكذا يكون المفعول على الداء ملموساً في الحين.

وفيما يتعلق بالأدوية المفردة التي تدخل في التركيب، نلاحظ أن أكثرها لعابات البزور. ونذكر خاصة الخشخاش الأبيض - وهو أحسن نوع من الخشخاش - والمعروف أنه يحتوي على مقدار لا بأس به من مادة الكوديين الفعالة. والكوديين كما ذكرنا آنفاً، يدخل في عدد كبير من أدوية السعال، إذ أنها مادة مسكنة ومخدرة، ناجعة، وخاصة ضد السعال الشديد والهائج.

أما الصمغ العربي وصمغ الكثيراء، فهي أولاً مسوّغات (excipient) تعين على ذوبان الحبوب وتسهل بلعها. وأما ربّ السوس فهو لازال يستعمل كمسوّغ للحبوب إلى وقت قريب (حوالي الخمسينات من القرن العشرين). وله أيضاً طعم لذيذ. يعين على وضعه تحت اللسان وذوبانه ويكون البلع لما ذاب من الحبوب بسهولة.

وهذه الصمغ وكذلك ربّ السوس، مسجلة إلى اليوم في الدساتير العصرية للأدوية.

صفة شراب الخشخاش، ألفه ابن الجزار للسعال الحادث من الحرارة ومن النزلة المنحدرة من الرأس

التركيب:

خشخاش أبيض 30 درهما (99.33 غ)
أصل السوس المجرد الأعلى 20 درهما

حب السفرجل
بزر خطمي

كثيراء
صمغ عربي
لبّ بزر القثاء
لب بزر الخيار
لب بزر القرع

كزبرة البئر
عنب
مخيطة

كيفية التحضير:

- يخلط جميع هذه الأدوية في ثمانية أرتال بماء المطر الحار، يوما وليلة.

- ثم يطبخ بنار لينّة، حتى يبقى النصف - يمرس ويصفى

- ثم يعاد الصفو الى النار، مع

فانيد
رب عنب
سكر سليمان

- ويطبخ بنار لينّة حتى يصير في قوام الجلاب، ويصفى على النيم.

الاستعمال:

يشرب من هذا الشراب: أوقيّة مزوجة بماء المطر.

التعليق:

إن دراسة تركيب شراب الخشخاش لابن الجزار يدلّ على أن المؤلف وفر في هذا الدواء العديد من الأدوية المفردة، لتحقيق النجاعة في مداواة السعال.

فلاحظ أولاً أن كمّية الخشخاش الأبيض التي تدخل في هذا التركيب تقارب نحو المائة غراماً - أي 30 درهما - وهكذا أصبح هذا الشراب يحتوي على ما قدره نحو غرامين (2غ) من الكوديين (codéine) وكمّية من المورفين. والخشخاش الأبيض هو كذلك أفضل نوع من الخشخاش، وهو يحتوي على 10% من المورفين.

الملاحظة الثانية هي إدخال أدوية مفردة فعّالة، نافعة لمعالجة السعال. نذكر: حب السفرجل، بزر الخطمي، لبّ بزور القثاء والخيار والقرع، فهي تؤثر على المرض بفضل لعابها (mucilage) ولزوجتها وتلينها لجاري التنفس والخلق، فتلطّف حدّة السعال، وتساعد على دفع الفضول وإخراجه من الجهاز التنفسي.

- وأمّا كزبرة البئر الملقّبة «بدواء الصدر»، فهي معروفة بمفعولها ضد السعال. ونجدها مذكورة في قاموس الأكاديمية الفرنسية - طبعة 1999 ص. 291 - فورد عنها: «إنها مشهورة كنموذج، باستعمالها كمنخّم، ومضادة للسعال» 11. ويؤكد Lémercy مفعول كزبرة البئر ضد السعال، سبعمائة سنة بعد ابن الجزار 12.



هذا، وقد أرجع تسجيل كزبرة البئر بدستور الأدوية الفرنسي لسنة 1975، مما يدل على حداثة خصالتها ضد السعال. وهي لازالت تدخل إلى اليوم في أشربة سعالية عديدة رغم اكتشاف جزئيات جديدة وفعالة ضد داء السعال وأمراض الصدر.

7 - العناب: يقول دورفو (ص.792) إن العناب يدخل في تركيب دواء الثمار المضادة للأمراض الصدر والسعال «Fruits pec-toraux»). كما يفسّر قاموس الأكاديمية الفرنسية للصيدلة والبيولوجيا (ص.351) أن ثمار العناب تحتوي على لعاب ولزوجة مليّنة، أي أنها صالحة للصدر. والعناب مسجّل أيضا بالدستور الفرنسي إلى اليوم.

8 - الخيطا: هي أيضا مليّنة للصدر ومرطبة، مضادة للسعال. مخرجة لفضول الصدر ومنقيّة له. وتخرج البصاق المنحصر في الصدر.

ويؤكد هذه الخصال لامري (Lémery) فيقول (ص.777): إن اسمها بالفرنسية «Sébesten»، وهو اسم مشتق من العربية «سبستان». ويضيف لامري إن كلمة سبستان لعلها تعود إلى أصلها من بلدة «سبسته»، أين تنبت بكثرة. وسبسته موجودة بفلسطين (Samarie). وهذا الرأي من المحتمل، يتطلب التثبت فيه؟

9 - الفانيد10: هو نوع من السكر. وقيل عنه إنه «عسل السكر قبل أن يتجمد ويتعقد. ذكره لامري (ص.739). فقال بعد ابن الجزار بـ 700 سنة: «إنه نافع للنزلة (rhume) ولتليين فضول الصدر وإخراج البصاق. وهو نافع جدّا من السعال».

10 - السكر: هو معروف بأنه نافع للسعال وأمراض الصدر. وهو مليّن للنزلة والسعال. والسكر، وهو السكراروز، مسجّل إلى اليوم في جميع دساتير الأدوية العصرية.

- التعليق الثاني حول هذا الشراب لابن الجزار

وبصفة عامة، يمكننا أن نقول إن الزبيب المنزوع العجم، وبزور الخطمي والخبازي وحب السفردل يحتوي جميعها على لعاب (mucilage) مليّن وملطف ومرطب، بفضل لزوجته، للأمراض الصدر. ويعين على إخراج الفضول البلغمية التي تسدّ الجهاز التنفسي، وتعين أيضا على قذف البصاق. وهكذا تساعد المجموعة التي يتركب منها هذا الشراب، على علاج السعال والنزلة وأمراض الصدر والجهاز التنفسي. فتحصل راحة للمريض. وهكذا تتجلى نجاعة هذا الشراب للسعال والذي ألفه أحمد ابن الجزار بنفسه. وجربّه فحمده - حسب عبارته المألوفة. وهذا نتيجة لتكامل الأدوية المفردة التي تدخل في هذا الشراب ولتأزّر أفعالها وتكثّلها للقضاء على المرض.

فهذه الوصفة جلييلة المفعول، وهي لازالت علميًا صالحة إلى يومنا هذا، بعد إدخال بعض التعديلات في التركيب وجعلها توافق الطب الحديث. وهذا لا ينقص شيئاً من مهارة مؤلفها ابن الجزار، بل يجعله طبيباً سابقاً في العصر العاشر الميلادي وفي طليعة علماء زمانه.

*
**

صفة لعوق «ألفته» للسعال القديم والحديث «وقد جربته»

أي أن المؤلف هو ابن الجزار، أيضا. لذلك سمّيناه:
«لعوق ابن الجزار للسعال»

يتركب من 22 دواء مفرد، مفصّلة في المخطوطة التي نحن بصدد تحقيقها. نذكر أهمّها، وذلك إجتنابا لتكرار ما سبق ذكره في شراب ابن الجزار للسعال. فاخترنا ما يلي من تركيبها:

- بزور: كتان ورازياخ عريض
- أصل السوسس المجرود الأعلى
- حب الصنوبر الكبير، مقشر
- لوز حلو مقشر
- دار صيني وسليخة
- جوز بوا

التحضير: تدقّ الأدوية المفردة وتنخل، ويضاف إليها:

- زبيب
- تين مشقّق
- كزبرة البئر
- رازياخ
- وغيرها من الأدوية
- يطبخ الجميع في ماء بنار ليّنة حتى يبقى: رطل واحد.
- يمرس ويصفى
- ثم يعاد هذا الصفو على النار، مع:
- مثل وزن الجميع من عسل
- ونصف الوزن من فانيد ويطبخ بنار ليّنة حتى ينعقد ويصير مثل العسل الخاثر.

- وعند ذلك، وبعد عجن الجميع، يرفع في برنيّة ملساء.

كيفية الاستعمال:

- تؤخذ من هذا الدواء - اللعوق:
- مثقالان، وذلك على ريق النفس.
- الخصال: فهو ينفع من السعال البلغمي (toux grasse) وينقي الصدر.

التعليق:

هذا الدواء اللعوق لابن الجزار «مجرب» حسب قوله، مما يؤكد على أن المؤلف كان يعتمد على «المشاهدة والنظر»، أي الطبّ التجريبي («la médecine expérimentale»). وهذه الطريقة تمثل إبتكارا جديدا في ذلك العهد، أي في القرون الوسطى، وبالأحرى في القرن العاشر م.

ولنا نفس الملاحظات التي ذكرناها في تعليقنا حول شراب السعال الذي وصفناه لابن الجزار:

- البزور وأصل السوسس، وكذلك الزبيب وغير ذلك من الأدوية المفردة لها لزوجة نافعة لجاري الحلق وآلات التنفس. فهي مليّنة ومهدّنة للسعال. يقول ابن الجزار إنه للسعال القديم ألف هذا اللعوق - أي المزمّن - والحديث، أي أنه يؤكد على أن

بعض وصفات من كتاب السعال

صفة شراب «ألفه ابن الجزار» للسعال المتولد من الحرارة مع اليبس في الصدر

يقول عنه: «وقد عالجته به فتى شابا تمادى به السعال حتى ذبل جسمه وانحل بدنه من غير حمى، فانتفع به.»

التركيب:

زيب منزوع العجم	20 درهم
نوار البنفسج	من كل واحد 10 دراهم
أصل السوس المجرود الأعلى	
شعير مقشّر منسوف	من كل واحد 6 دراهم
بزر الخطمي	
بزر الخبازي	
بزر الخشخاش الأبيض	من كل واحد 4 دراهم
حب السفرجل	
كزبرة البئر	قبضة
هندباء	
عناّب	من كل واحد 50 حبة عددا
مخيطة منزوع الأقماع	

كيفية التحضير:

يجمع ذلك، ويطح في: ماء عذب 8 أرطال، بنار لينة، حتى يبقى الربع. ويمرس ويصفى بمنخل، ثم يعاد هذا الصفو إلى النار، في قدر نظيف، مع:

فانيد حراني	من كل واحد: 1 رطل
سكر سليمان	
ماء الرمان الحلو	

ويطبخ بنار لينة حتى يصير في قوام الجلاب، وتنزع رغوته ويصفى.

كيفية الاستعمال:

الشربة من هذا الشراب: أوقية، ممزوجة بـ:

ماء القرع المشوي

أو بماء بارد

الأوقات: على ريق النفس، وعند النوم.

*

**

التعليق الأول على هذا الشراب:

نلاحظ أولاً أن المؤلف ابن الجزار أدخل في تركيب هذا الدواء خمسة عشرة (15) دواء مفردا، لتوفير أسباب النجاعة. ومنها عشرة (10) أدوية مفردة يشهد دستور الأدوية الحديث بمفعولها الثابت والمجرب، ضد السعال بالخصوص. وهي:

- الزبيب

- نوار البنفسج

- أصل السوس

- الشعير

- بزر الخشخاش الأبيض

- كزبرة البئر

- العناّب

- المخيط

- الفانيد

- السكر

وهذا ما ورد حول هذه الأدوية العشرة في الكتب الحديثة، نذكر هذه الشهادات للتأكيد عن مفاعلها المعترف بها إلى يومنا هذا.

1 - الزبيب: «هو ملطف لفضول الصدر والسعال والإخراج البصاق» (لامري - ص. 897) ويدخل، في الدساتير الحديثة في تركيب دواء «الفواكه المضادة للسعال» «Les 4 Fruits Pectoraux» - دورفو (ص. 1643).

2 - نوار البنفسج: «نوار البنفسج مضاد للسعال وملطف له» (دورفو - ص. 892) - ويضيف دورفو (ص. 1661) «البنفسج يدخل في تركيب دواء الزهور المضادة للسعال (وأعراض الصدر)، ومنها نوار الخبازي ونوار الخطمي ونوار الخشخاش البستاني 3 ونوار البنفسج». وهذا الدواء المركب من هذه الزهور مسجل بدستور الأدوية الفرنسي لسنة 1974. هذا، وقد وصف ابن الجزار في كتاب له، شراب البنفسج «المدير لأصحاب السعال» 4.

3 - أصل السوس وعروقه: «نافع للسعال وملطف لفواضل الزكام، مخرج للبصاق (دورفو - ص. 375) - ويضيف هذا المؤلف، «أصل السوس دواء يدخل في تركيبة الزهور المضادة للسعال وهو معرق» (ص. 539) وأصل السوس مسجل في آخر طبعة للدستور الفرنسي.

4 - الشعير: يقول دورفو (ص. 413): «إن حبوبه قابضة، نافعة للسعال وللبصاق، وملينة. وكذلك الشعير المقشّر، فهو نافع للسعال». ويضيف دورفو (ص. 973-974): «إن الشعير المجرود من قشره وارد في دستور الأدوية الفرنسية لسنة 1937 وكذلك لسنة 1975، حيث أعيد تسجيله. وهو نافع للزكام» 6.

5 - بزر الخشخاش الأبيض: إن بزور الخشخاش نافعة للسعال، ملينة، منومة قليلا (دورفو - ص. 631). ويضيف دورفو «أنها تصفي الأخلاط، تخرج البصاق والعرق. وهي صالحة للزكام الحاد والمزمن، وذات الجنب».

وأما Nicolas lémercy 7، فهو منذ القرن الثامن عشر م، يحذر من استعمال مغلي الخشخاش للرضع والأطفال الصغار لتنويمهم، لأنه «دواء مضر» (- médicament perni- cieux) ويقول «إنه ينوّمهم لبقية الحياة» ! (ص. 631) أما قاموس الأكاديمية الصيدلية الفرنسية (في آخر نشرته) (ج II، ص. 566)، فهو يشترط أن يكون الخشخاش الأبيض محتويا على أقل تقدير لعشرة في المائة (10%) من المورفين (Morphine) و 2% من الكوديين (Codéine) 8 (2%).

ويضيف القاموس أن الكوديين هي «الدواء الأعظم ضد السعال» (antitussif majeur). ونحن نعرف أن أشربة السعال تحتوي إلى يومنا هذا على الكوديين.

6 - كزبرة البئر: هي معروفة بمكافحتها للسعال، ومجرية إلى اليوم، وخاصة في شكل شراب، وهي أيضا مخرجة للبصاق وملينة، ولذلك سميت بـ «دواء الصدر».

ويؤكد هذه الخاصية ضد السعال «لامري» Lémercy (ص. 291)، وذلك بعد ابن الجزار بسبعمئة سنة ! ويذكرها دورفو (ص. 231)، فيقول إنها مشهورة بخصالها ضد الأمراض



المعدة، فتخرج بالإسهال، أو إلى الرئة، فيكون منه سعال». كما يتبع ذلك السعال، كالزكام والعطاس ومرض ذات الرئة وذات الجنب...

ويستدل ابن الجزار في وصفه لهذا الداء بما ذكره من قبله جالينوس في كتابه «أفيديا» عن النزلات الرقيقة والحادة التي تنحدر إلى الرئة. وهي رديئة و«لا تؤمن على الرئة بسبب السعال» وشدته. ويعسر أن يقذف الرطوبات الرقيقة التي في الرئة بسهولة، وذلك لتشبثها بها.

«والسعال الذي لم ينفث... فيدل على أن نضج (الرطوبات) لم يحدث بته». وإذا كان النضج رقيقا، فذلك يدل «على أن النضج يسير. ومتى كان غليظا، دل على النضج تام».

ثم يذكر ابن الجزار رأي أبقراط في «كتاب الفصول» حول سعال الكهول، وخاصة أصحاب الأمراض المزمنة. فهم «على أكثر الأمر يموتون» حسب أبقراط ويفسر ابن الجزار سبب ذلك بأن «قوة أبدان (الكهول) ضعيفة لا تقدر على أن تنضج تلك الأمراض سريعا».

وفي هذا الباب، يذكر ابن الجزار عن جالينوس، هبوب رياح الشمال بعد الجنوب بغته، فمن شأنها أن تحدث النزلات من الرأس، خاصة «إذا كانت ثليجة»، فتبرد الرأس وتحدث السعال وغير ذلك من الأمراض في أعضاء التنفس والحلق والحنجرة. وينجر عنها السعال الخبيث.

*

**

الباب الرابع: في علاج أصناف السعال وطرق مداواتها

يقول ابن الجزار: «ينبغي أن نبدأ، فينظر من أي سبب عرض السعال».

ويستعرض الحالات، خارجية أو الحجة، ودلائل السعال. ثم كيف يعالج العليل، وذلك بأدوية «مأمونة الغوائل» حسب تعبيره، واستعمال أدوية مفردة أو أدوية مركبة «على قدر ما توجه العلة ومزاج العليل وسننه والوقت الحاضر من السنة».

أ- الأدوية المفردة الواردة في الكتاب:

وهي أدوية تستعمل مفردة، أو أدوية داخلية في الأدوية المركبة الموصوفة في هذا الكتاب.

وقد أحصينا عددها عند تحقيق الكتاب، فوجدنا ما يلي:

- أدوية من أصل نباتي: 115

- أدوية من أصل حيواني: 8

- أدوية من أصل معدني: 2

- فتكون الجملة: 125 دواء مفرد، من الأصول الثلاثة، التي وصفها المؤلف لمداواة السعال وأمراض الجهاز التنفسي.

ب- الأدوية المركبة الموصوفة في الباب الرابع:

أحصينا عددا كبيرا من الوصفات، فوجدنا ثلاثين وصفا (30) وهي من تأليف ابن الجزار أو مؤلفين من القدماء والمحدثين وهم:

- أحمد ابن الجزار: 6 وصفات

- ابن ماسويه: 4

- جالينوس: 2

- بولس الأجايطي: 1

- أندروماخوس: 1

- سابور بن سهل: 1

- اسحاق بن عمران: 1

- محمد ابن الجزار (ابو بكر): 1

- بدون ذكر اسم المؤلف: 13

الجملة: 30 وصفا لأدوية مركبة

وهذه الأدوية الموصوفة متنوعة الأشكال الصيدلانية.

وأحصينا الأشكال التالية:

- لعوقات: 10

- أشربة: 5

- حبوب تحت اللسان: 2

- حبوب (بنادق): 4

- معاجن: 2

- مطبوعات: 1

- حسو: 1

- أضمة: 1

- بخورات: 1

- أشكال أخرى: ادهان

مياه

ربوب

جلاب

مراهم

عصارات

أيارج (أيارج فيقرا) (Hiera picra)

يتجلى من خلال هاته القائمة الطويلة للأشكال الصيدلانية المستعملة من قبل ابن الجزار لمداواة أنواع السعال أن المؤلف تفتن في وصفاته، وذلك سعيا لمقاومة الداء ولتوفير حظوظ النجاح في شفاء المريض. فهو يصف لمعالجة السعال ولنفس العليل أشكالا عديدة، للاستعمال الداخلي والخارجي. فهو يصف مثلا وفي نفس الوقت: شراب وحبوب وحسو وضما وبخور، كما يفعل ذلك أطباءنا اليوم، في وصفا واحدة. تحتوي وصفا طبينا المعاصر على أشكال عديدة، متنوعة، يتكامل ويتآزر مفعول كل شكل من الأدوية المركبة الواردة في هذه الوصفة، للوصول إلى هدف واحد، وهو الشفاء من السعال وأمراض الصدر.

فبالمقارنة بين طرق العلاج، سابقا وحاضرا، نرى أن ابن الجزار كان متميزا في عصره في كيفية مزاوله مهنتي الطب والصيدلة.

*

**

ولإبانة عبقرية أحمد ابن الجزار القيرواني، نذكر هنا بعض أمثلة إخترتها من بين الوصفات التي جاءت في كتاب «السعال»، ونصف كيفية تركيبها وطرق استعمالها والمقادير وكذلك الأوقات التي تؤخذ فيها بالنسبة للأدوية المعدة للشرب، وهي أوقات موقوتة، تكون على «ريق النفس» أو عند النوم.

ونقدم الآن البعض من هذه الوصفات، مع تعليقنا حول كل وصفا.

*

**

نلاحظ هنا أن هذا التأليف لم يذكره ابن أبي أصيبعة ولا ابن جليل ولا المؤرخين للطب العربي. ولا المستشرقين مثل لوسيان لوكلارك ولا سزكين (في تاريخ التراث العربي) ولا أولمان (في كتابه «الطب في الاسلام»). وكنا قد وجدنا ورودها عند بروكلمان المستشرق الألماني المعروف.

*

**

1- المخطوطة: وصفها ومحتواها:

هذه المخطوطة لأبي جعفر ابن الجزار أزيح النقاب عنها مؤخرًا. واقتنتها «بيت الحكمة» مؤخرًا 1 وخصّصنا على نسخة مصورة واضحة. من المكتبة البودلية بأكسفورد 2 تحمل رقم [مارش 215] - ورسالة السعال موجودة ضمن مجموع بهذه المكتبة. وهي تبدأ من ص 34 ظ إلى غاية ص 49 ظ.

1 - وصف المخطوطة:

- عدد الأوراق: 16

- عدد الصفحات: 31

- مسطرة: 19

- الخط: مغاربي معتاد واضح - تتميز الفاء بوضع نقطة من تحت. والقاف بوضع نقطة واحدة من فوق - ونلاحظ أن عدد كبير من الحروف غير منقوط. وتمكّنّا بفضل المعنى وكذلك تجربتنا من خلال دراسة مخطوطات ابن الجزار. بوضع هذه النقاط على الحروف وتوضيح الكلمات.

- والمخطوطة كتبت بيد واحدة.

- ولا توجد كتابة في هوامش المخطوطة ولا تعاليق. سوى بعض كلمات استدراك.

- كما أنه لا يوجد فصل بين الجمل.

- الصفحات: مرقمة بأرقام عربية على وجه كلّ ورقة من فوق في الناحية اليسرى. هاته الأرقام حديثة ليست بخط الناسخ.

- لا يوجد بآخر الرسالة اسم الناسخ ولا تاريخ النسخ.

- حالة النسخة: سليمة من التخرم. ولكن بها العديد من الطمس إثر الرطوبات.

2 - وصف مضمون النسخة ومحتواها:

يتمثل الكتاب في مقدمة وأربعة أبواب. من تقسيم المؤلف.

أ- المقدمة:

تبدأ بعد البسملة. بذكر إسم المؤلف وإسم الكتاب. وهما موجودان بالصفحة 34 ظ. فنقرأ في البداية ما يلي: «هذا الكتاب ألفه أبو جعفر أحمد بن إبراهيم بن أبي خالد على رأي أبقرات وجالينوس في السعال وأسبابه وطرائق علاجه».

ثم يمدح ابن الجزار صناعة الطب «التي يحتاج الناس إليها في كل حين...لأن غايتها إستفادة الصحة وحفظها». ويضيف المؤلف قوله: «رأينا أن نتقصى البحث عن أصناف (السعال) وأسبابه وعلاجه مع إتباع مسلك الإختصار ودفع الهدر والإكثار».

ثم يذكر ابن الجزار أنه قسم الكتاب. فيقول: «وقد قسمت هذا الكتاب على أربعة أبواب. لما في ذلك من قرب المأخذ وسهولة الفهم».

«فالباب الأول: في حدّ السعال وإيضاح معناه وكيف

يكون».

«وبالباقي الثاني: في الإبانة عن الأسباب الخارجة المهيّجة للسعال».

«وبالباقي الثالث: في الإبانة عن الأسباب الواجبة المهيّجة للسعال».

«وبالباقي الرابع: في علاج أصناف السعال وطرق مداواتها على القانون الطبي والمنهج الصناعي».

*

**

الباب الأول: في حدّ السعال وإيضاح معناه

يعرّف المؤلف بالسعال. حسب جالينوس. وهو «حركة مشتركة من النفس والطبيعة. جارية على الجرى الطبيعي لألات النفس لنفض الأذى عنها».

ثم يذكر «بإيجاز واختصار» - حسب تعبيره - أن السعال عرض خارج عن الأمراض الطبيعية. ويفسر كيف يستعان بالقوة النفسانية وبقوة الصدر. فيخرج النفس ما كان محتبساً في قصبة الرئة حتى يقذف السعال وتنقّى مسالك التنفس.

والسعال أصناف. فمنها السعال اليابس. ويحاول هنا المؤلف وصف أعراض أصناف السعال وعلاماتها.

*

**

الباب الثاني: في الإبانة عن الأسباب الخارجة المهيّجة للسعال

يقول ابن الجزار «إن السعال يحدث إمّا من مادة أو من سوء مزاج بارد مختلف... والمادة تكون إمّا من خارج وإمّا من والج. وقد رأينا تقديم (ذكر) الأسباب الخارجة لأنها كثيراً ما تعرض».

ومن ذلك «استنشاق الهواء إذا خالطه غبار أو دخان. فأحدث ذلك في قصبة الرئة خشونة». ويذكر بقول جالينوس أن الخشونة تحدث لسبب برد أو غبار أو يبس في الهواء المحيط. فتذهب بذلك «ملاسة» قصبة الرئة. «فلا بدّ أن يهيّج لذلك سعال». ويؤمر العليل «ألا أن يتكلم أو يفتح فاه» لأن ذلك يزيد في تهيج السعال لأن الكلام يزيد في خشونة قصبة الرئة.

ويستدلّ ابن الجزار في هذا الباب بأقوال جالينوس وأفلاطون - ونضيف نحن إلى قول الحكماء: هل أضاف العلم الحديث. في هذا القرن الواحد والعشرين. نصائح أخرى. تساعد على هذا العلاج؟ إنها نصائح حمّلة. رغم مرور الزمان. طابع الحداثة!

*

**

الباب الثالث: في الإبانة عن الأسباب الواجبة المهيّجة للسعال

يبين هنا ابن الجزار أن السعال الذي يحدث عن سبب «والج» يكون من «مادة منحدرّة من الدماغ من فوق. أما إلى المنخرين وهي الزكام. وأما إلى الفم وهي النزلة». وهي «النزلات من الرأس». ثم يقول: «فإن مالت هاته المادة المنحدرة إلى الخلق. أحدثت البحوحة». ويذكر أيضاً المؤلف المادة المنحدرة إلى اللوزتين والمعدة والرئة. فيقول: «إن دفع الدماغ تلك المادة إلى



تقديم رسالة مخطوطة لم تنشر من تأليف أحمد ابن الجزار القيرواني - القرن العاشر م عنوانها:

«في السعال وأسبابه وطرائق علاجه»

د.الراضي الجازي - د.فاروق عمر العسلي

نقدم في هذا المقال ولأول مرة رسالة ألفها أبو جعفر أحمد بن إبراهيم بن علي بن أبي خالد، الملقب بابن الجزار، وهو أكبر طبيب بالقيروان، في عهد دولة الأغالبة، ثم دولة الفاطميين.

من هو ابن الجزار؟

ولد أحمد ابن الجزار بالقيروان حوالي سنة 284 هـ/898 م. في عائلة مشهورة بالطب. فكان أبوه إبراهيم طبيبا كحالا، أي مختصا في طبّ العيون، وكذلك عمّه محمد أبو بكر الذي يقول عنه أبو جعفر: «كان عمّا عالما بالطبّ، حسن النظر فيه»

كما يقول الطبيب المؤرخ ابن أبي أصيبعة إن أحمد ابن الجزار «طبيب ابن طبيب وعمّه أبو بكر طبيب».

وإضافة إلى والده وعمه، تعلم أحمد الطبّ عن أساتذة مشهورين، من قدامى ومحدثين. نذكر منهم على سبيل المثال أبقرات - الملقب «أب الطبّ» - وأرسطو وديسقوريدوس وجالينوس وروفس الإفسيسي وبولس الأجنبيطي، وكلهم من قدامى الطبّ اليوناني. ومن العلماء العرب، نذكر عائلة بختيشوع، وعائلة ابن ماسويه - وأشهرهم يوحنا بن ماسويه (Jean Mesué) - وهذه العائلتان من مدرسة جنديسابور الطبيّة، والتي تأسست منذ القرن الرابع ميلادي، وسيطرت على ميدان الطبّ في الشرق.

ثم نذكر الطبيب العربي المشهور حنين بن إسحاق، ومن بعده، أطباء القيروان الذين سبقوا ابن الجزار، وأشهرهم «الإسحاقان»، وهما: إسحاق بن عمران، القادم من بغداد والمؤسس لمدرسة القيروان الطبيّة، ثم تلميذه إسحاق بن سليمان، الذي جاء من مصر بدعوة من الأمير.

والملاحظ أن أحمد ابن الجزار لم يذكر قط اسم الرازي، في مؤلفاته، وذلك حسب معرفتنا وحسب مؤلفات ابن الجزار الموجودة. فهل ذكره في المؤلفات المفقودة؟ إذ أن أبو بكر محمد الرازي سيطر على الطبّ في الشرق العربي، منذ القرن التاسع م.

كما إشتهر أحمد ابن الجزار بتنظيم مزاولة مهنتي الطب والصيدلة، لأول مرة في تاريخ العرب، وجعل كلاهما مهنة مختصة.

أما عدد مؤلفات ابن الجزار، فقد أحصى المؤرخون نحو الأربعين، ونحن لازلنا نكتشف إلى اليوم مخطوطات أخرى منسوبة إليه، ومنها التي نقدمها في هذا البحث، والتي

عنوانها «في السعال وأسبابه وطرائق علاجه». ولدينا ثلاث مخطوطات أخرى نحن بصدد تحقيقها. وهي موجودة في المكتبة البودلية بأكسفورد (انقلترا). وهكذا، فإننا نعتقد أن العدد الحقيقي لمؤلفات ابن الجزار يناهض، بل يتجاوز الخمسين تأليفا.

ومن المؤلفات الموجودة، والتي حقّقنا منها البعض بفضل الأكاديمية التونسية «بيت الحكمة» بقرطاج، وبفضل مجهودات خاصة أيضا، نجد كتباً تشمل اختصاصات طبيّة عديدة. نذكر منها أمراض الصبيان وطبّ المشائخ وطبّ الفقراء والمساكين، وأمراض المعدة، وكذلك كتاباً في فنون الطيب والعطر.

أما الكتب المفقودة، فعددها كبير. ووردت قائمة في عيون الأنباء لابن أبي أصيبعة، وهي طويلة ولكنها منقوصة. ويوجد العديد منها بترجمة لاتينية. نذكر مثلاً «كتاب الحيوان» الذي ترجمه قسطنطين الأفريقي. وغير ذلك من الكتب والرسائل التي لم نعثر عليها إلى الآن.

وقد توفي أحمد ابن الجزار «عتياً»، حسب ما قال ابن أبي أصيبعة - حوالي سنة 369 هـ/980 م. وهذا ما ورد عن المؤرخ الشهير حسن حسني عبد الوهاب، الذي رجّح قول ابن عذاري في الموضوع. فيكون هكذا تاريخ مماته موافقا لتاريخ ولادة ابن سينا، أي سنة 980 م. ولم يغادر أحمد ابن الجزار القيروان طيلة حياته، ولكن شهرته شاعت حول جميع بلدان البحر الأبيض المتوسط، بفضل ترجمات مؤلفاته باللغات العلمية المعروفة وذلك في القرون الوسطى وحتى ما بعدها.

*

**

بعد هذا العرض المختصر والسريع لحياة أبي جعفر أحمد المعروف بابن الجزار، ولؤلفاته، لنا الشرف بتقديم رسالة لم تنشر إلى اليوم، وذلك لأول مرة، إذ أنها كانت مجهولة، ولم تذكر في الندوة الألفية لوفاة ابن الجزار (تونس - 1984). ونحن بصدد تحقيقها بتكليف من الجمع التونسي للعلوم والآداب والفنون «بيت الحكمة» بقرطاج وعنوانها: «في السعال وأسبابه وطرائق علاجه».

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 118

مارس 2011

الفهرس

- مقال في التراث
 - في السعال وأسبابه وطرائق علاجه :
(مخطوطة لابن الجزار - القرن X م)
 - تحقيق د. الراضي الجازي و د. فاروق عمر العسلي 3
- الافتتاحية 3
- مقالات علمية
 - الأدوية المضادة للصرع :
م. دريد ، ف. جنان ، م. أ. يوسف ، هـ. رجايب ، م. السعايد ،
أ. بوراوي 5
 - متلازمة (دراس) للكربمازيبين :
و. السلامي (1) م. دريدي ، ف. جنان ، م. أ. يوسف ، هـ. رجايب
هـ. غرس الله (1) ، م. فرجاني (1) 11
 - آلية النقل عبر الغشائي للمركب النحاسي الغلوتاميني :
س. هيشري ، البحري ، ن. زروق ، ج. ك. شوميل ، س. صفر 15
 - النيتراتات: خطر حقيقي للصحة ، يرتبط بتلوث المحيط :
أ. نصراوي ، أ. هذلي 22
 - تحضير دواء للتقطير في العين في التمسثفي، مضاد للنطورات :
أ. زربي. تريكي ، أ. بن عياد ، م. أ. لسود ، س. صفر 24
 - للتذكير: مرض الشقيقة 31
- الصيدلانية التقليدية التونسية
 - المشمش (البرقوق) :
ل. كريشان - ك. بوكاف 34

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شادية 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 فنية
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري
س. كسراوي
م. الزمرلي
ز. كريشان

العنوان

دار الصيدلي
56، نهج ابن شرف - 1002 تونس - البليدير
الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847
الواب : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

مطبوعة

مطبوعة المغرب للنشر : 15 نهج 8602 الشرقية I
الهاتف : 71 773 371 / 71 772 216 +216
الفاكس : 71 799 266 +216

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

س. عبدي ، ر. عزيز ، ف. ببا ، س. بن ريانة ، ك. بوكاف ، ن. بوجعفر ، ع. بوراوي ، أ. بوسلامة ، أ. شاكر ، ر. شملي ، ن. شوشان ، ن. فنية ، ش. فندري ، ر. جازي ، ف. جنحاني ، ن. كعباشي ، ع. هذيلي ، م. قلل ، س. كسراوي ، م. كرتاس ، ع. ميلاد ، ت. مسعود ، ف. صفطة ، م. ر. سلامي ، ف. صفار ، س. صفر ، سليم ، ع. تومي ، ن. ف. تومي ، م. زربي ، م. زيلي .