

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

Assesseurs

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

Juin 2011

N°119

SOMMAIRE

• <u>Editorial</u>	3
* <u>Dossier</u>	
• Déontologie et Responsabilité du Pharmacien d'Officine Commerce Et Santé : les risques de conflits d'intérêts Joël Moret Boilly *	5
• Code de Déontologie des Pharmaciens Afef Hammami Marrakchi*	7
• Morale, Déontologie, Éthique de Quelques Applications à la Profession Pharmaceutique Amel Aouij*	11
• La Responsabilité Civile du Pharmacien d'Officine Mounir Ayari*	14
* <u>ARTICLES</u>	
• La Découverte de l'ARN Interférence : Fonction Naturelle et Rôle dans la Thérapie Génique Mouldy Sioud, Boudabous Abdellatif*	17
* <u>RAPPEL</u> : LES MYCOSES	29
* <u>INFORMATIONS PROFESSIONELLES</u> : Assemblée Générale de l'Ordre des Pharmaciens	30
* <u>PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE TUNISIENNE</u>	
• ERIOBOTRYA JAPONICA (Thunb.) Lindl. K. BOUKEF	31
* <u>ARTICLES EN ARABE</u> :	
• La différence entre les Médicaments Génériques et les Médicaments Issus de la Contre-façon Dr. Mohamed Khalil	42
• Rôle du Pharmacien dans la Société DR. Adib Chenin	38

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
ACCOUTUMANCE

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.

SEDATIF PC EST UN MÉDICAMENT HOMÉOPATHIQUE.

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

***L**a revue ESSAYDALI fête son trentième anniversaire. C'est en effet au cours du mois de Juin 1981 qu'est paru le premier numéro de cette revue. Un hommage particulier est à rendre au bureau de l'époque qui a pris le pari de lancer la première revue pharmaceutique tunisienne à but scientifique et professionnel. Les différents bureaux qui se sont succédés sont également à féliciter car ils ont permis à l'aventure de se perpétuer et au pari d'être tenu. Nombreux ont été les personnes qui ont cru que l'aventure allait être éphémère mais l'abnégation et la volonté de l'équipe dirigeante a permis au rêve de se réaliser. Ils ont le mérite d'avoir tout mis en œuvre pour en assurer la pérennité malgré les innombrables difficultés et obstacle rencontrés en cours de route.*

L'aventure dure maintenant depuis trente années et aura permis la parution de 119 numéros et d'un index récapitulatif. De nombreux chercheurs ont trouvé dans la revue un support pour leurs publications. Les enseignants de la Faculté de Pharmacie de Monastir ont contribué à l'épanouissement de leur revue. Quant au pharmacien, il trouvait tous les trimestres, gratuitement, dans son cadre de travail, une revue qui suit l'évolution de son métier à l'échelle locale mais aussi un support pour participer à la formation continue.

Pour les différents bureaux de la Société des Sciences Pharmaceutiques un des motifs de fierté résidait dans cette revue qui est la seule dans le monde arabe à avoir assuré une parution sans interruption depuis sa création. Toute la profession était consciente que la qualité de cette revue et la régularité de sa parution ne pouvaient que contribuer à rehausser l'image de marque du pharmacien tunisien tant en Tunisie qu'à l'étranger.

Le bureau actuel de la SSPT s'est adjoint une équipe de jeunes confrères qui auront la lourde tâche de perpétuer cette dynamique et d'y planter les germes de son renouvellement et de son épanouissement. Nous ne pouvons conclure cet éditorial sans citer les chevilles ouvrières qui ont permis de gagner ce pari. Ce sont nos confrères Radhi Jazi, Moncef Zmerli, Béchir Louati et Zeineb Krichen qui ont permis, à travers leur abnégation et leur volontariat, au rêve de se réaliser.

Essaydali de Tunisie

NovaMox®

Amoxicilline

Le Choix de **Référence**



| OBJECTIF SANTÉ

DEONTOLOGIE et RESPONSABILITE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Tunis a organisé en collaboration avec l'Association Tunisienne du Droit de la Santé une journée sur le thème : « Déontologie et responsabilité du pharmacien d'officine » le samedi 23 Avril 2011 à l'Hôtel le Belvédère.

Le comité de lecture de la revue Essaydali a jugé utile de faire profiter le maximum de confrères en publiant les textes des principales interventions de cette manifestation, tenant compte de l'importance des thèmes traités, particulièrement pour l'officinal, et de la qualité des intervenants.

Des sujets aussi intéressants on en redemande ! D'ailleurs les manifestations organisées par les conseils régionaux devraient rechercher plus de thèmes professionnels, à même d'intéresser le plus grand nombre de pharmaciens.

Merci encore aux organisateurs.

COMMERCE ET SANTE : les risques de conflits d'intérêts

Joël Moret Boilly *

Définition des conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts peuvent donc être définis comme les situations dans lesquelles une personne en charge d'un intérêt autre que le sien n'agit pas, ou peut être soupçonnée de ne pas agir, avec loyauté ou impartialité vis-à-vis de cet intérêt, mais dans le but d'en avantager un autre, le sien ou celui d'un tiers.

Commerce et santé

- Une opposition structurelle et structurante (histoire), les professions libérales se construisant en opposition au commerce
- Les représentants des professions (tant dans le monde du droit que dans celui de la santé) ont, au XIXème et XXème siècle, défendu l'idée selon laquelle la régulation des professions ne pouvait être équivalente à celle des autres activités économiques dans la mesure où les professionnels prenaient en charge des intérêts particuliers. Il s'agissait même, ici, de l'une des justifications des règles déontologiques
- Mais les pharmaciens sont inscrits au registre du commerce et des sociétés...

* Dr en Droit . Professeur à l'Institut Saint Etienne

Professions et marché en Europe

Dès 1957, les règles communautaires allaient reprendre cette idée à propos des « professions réglementées », c'est à dire les professions dont différents États ont jugé opportun de réglementer l'activité (accès, diplômes, organisation, exercice, discipline...). Celles-ci tiennent, en effet, une place tout à fait originale par rapport aux objectifs communautaires puisqu'en ce qui les concerne, le simple jeu de la concurrence ne permet pas d'atteindre les objectifs visés dans le domaine d'exercice de la profession. La réglementation a justement pour objectif de contrôler strictement, voire de supprimer, le libre jeu du marché. On peut trouver une illustration de cette logique dans un arrêt de la Cour de justice des communautés européennes du 12 décembre 1996, *Reisebüro Broede contre Gerd Sandker*, qui contient, en son point n°38, les motifs suivants, repris des conclusions de l'avocat général : « ainsi que la Cour l'a itérativement observé, l'application de règles professionnelles aux avocats, notamment les règles d'organisation, de qualification, de

déontologie, de contrôle et de responsabilité, procure la nécessaire garantie d'intégrité et d'expérience aux consommateurs finaux des services juridiques et à la bonne administration de la justice ».

Et c'est bien cette logique que reprend la Cour de justice des communautés européennes dans son arrêt du 19 mai 2009 selon lequel le « pharmacien de profession, (...) est censé exploiter la pharmacie non pas dans un objectif purement économique, mais également dans une optique professionnelle. Son intérêt privé lié à la réalisation de bénéfices se trouve ainsi tempéré par sa formation, par son expérience professionnelle et par la responsabilité qui lui incombe, étant donné qu'une éventuelle violation des règles légales ou déontologiques fragilise non seulement la valeur de son investissement, mais également sa propre existence professionnelle ».

Déontologie pharmaceutique Tunisienne

Nombre d'articles ont pour but d'éviter une attitude commerciale du pharmacien.

ARTICLE 4 : Il est interdit: à tout Pharmacien inscrit au Tableau de l'Ordre d'exercer, en même temps que la Pharmacie, toute autre activité incompatible avec la dignité professionnelle.

ARTICLE 6 : La Pharmacie ne doit pas être pratiquée comme un commerce. Sont spécialement interdits tous les procédés directs ou indirects de publicité ou de réclame.

CHAPITRE 1 -De la publicité

ARTICLE 18 : Les Pharmaciens doivent s'interdire de solliciter la clientèle par des procédés et moyens contraires à la dignité de leur profession, même lorsque ces procédés et moyens ne sont pas expressément prohibés par la législation en vigueur.

ARTICLE 19 : Les inscriptions portées sur les officines en application des dispositions de l'article 13, ne peuvent être accompagnées, que des seuls titres universitaires, hospitaliers et scientifiques. Le caducée ou toute autre enseigne ne peut être apposée que sur la façade de l'officine, hors cas autorisé par le Conseil de l'Ordre.

ARTICLE 29 : sont réputés contraires à la moralité professionnelle toute convention ou tout acte ayant pour objet de spéculer sur la santé ainsi que le partage avec des tiers de la rémunération des services du pharmacien.

ARTICLE 30 : Le compérage est l'intelligence entre deux ou plusieurs personnes en vue d'avantages obtenus au détriment du malade ou des tiers. Tout compérage entre Pharmaciens, Médecins, chirurgiens dentistes, vétérinaires et auxiliaires médicaux ou toutes autres personnes est interdit.

Exemples de comportements « commerciaux », aujourd'hui appelés « conflits d'intérêts »

- Commissions et compérage.
- Les cadeaux et les rapports à l'industrie.
- La question de la parapharmacie : est-ce du commerce ou de la santé ?

Les techniques de gestion des conflits d'intérêts

- Incompatibilités : propharmacie. Interdiction de la parapharmacie ?
- Déontologie, et limites, il est difficile de sanctionner.
- Loi, seule possibilité pour les cadeaux en France.
- Sanctions. Si le reste ne marche pas.

Conclusion

C'est l'image de la profession qui est en cause. Il est indispensable de ne pas accepter ces situations !

¹ Sur la profession médicale, cf. C. Nourissat, *Le régime de la profession médicale en droit communautaire*, thèse, Lyon III, 1998.

² J.-P. de Crayencour, *Communauté européenne et libre circulation des professions libérales*, Office des publications officielles des Communautés européennes, 1981, 11.

³ Préc.



Code de déontologie des pharmaciens

Afef Hammami Marrakchi*

I- Présentation

La déontologie fournit un cadre au pharmacien tout au long de son activité professionnelle. Elle fixe les devoirs et les obligations qui régissent les rapports des pharmaciens entre eux et avec le public. Le code s'impose à tous les pharmaciens inscrits au tableau de l'Ordre.

L'ensemble de ces devoirs déontologiques a été codifié par le décret du 14 novembre 1975. Ce Code doit être commenté à la lumière d'une loi importante à savoir la loi N°73-55 du 3 août 1973 portant organisation des activités pharmaceutiques dont l'article 1 définit les activités pharmaceutiques.

II- Codes de déontologies comparés

En France, le Code actuel a été adopté par le décret du 14 mars 1995 sous forme de 77 articles insérés dans le Livre II « Profession de la pharmacie » du Code de la Santé Publique (art. R. 4235-1 à R. 4235-77).

Au Maroc, c'est le Code adopté par le décret du 26 décembre 1963 qui s'applique aujourd'hui. Quant au Code algérien, il date du 6 juillet 1992.

En Côte d'Ivoire, le Code est issu de la loi du 31 juillet 1962 modifiée en 1994.

L'expérience comparée démontre déjà que ces codes ne sont pas souvent modifiés, ce qui est en contradiction avec l'évolution des activités pharmaceutiques.

III- Historique

Le premier texte organisant la pharmacie en Tunisie fut le décret beylical du 15 Juin 1888. Ce dernier ne crée pas de structure professionnelle pharmaceutique. Ainsi la première organisation fut l'Association Générale des Pharmaciens créée en 1910. En 1986, c'est le Syndicat National des Pharmaciens de Tunisie qui prit la relève pour défendre les intérêts matériels du pharmacien. C'est à l'initiative du

même Syndicat qu'une réforme a eu lieu et a abouti à la promulgation d'un Décret beylical sur l'organisation de la profession de Pharmacien, publié au J.O. n° 57 du 15 juillet 1947. Ce dernier reprend en grande partie, mais en les améliorant, les dispositions des précédents décrets. Il apporte des transformations importantes dont les principales concernent essentiellement la création d'un ordre des pharmaciens et l'organisation des pharmaciens en 3 collèges: officinaux, grossistes et fabricants de produits pharmaceutiques, enfin les hospitaliers et les biologistes.

Ce type d'organisation nous interpellera car l'actuel Code organisant la Profession ne reprend pas cette division, ce qui posera, nous le verrons, beaucoup de problèmes même si la loi de 1973 reprend en partie cette catégorisation.

IV- Principes consacrés

1-Des devoirs et interdictions généraux

Il s'agit essentiellement des obligations qui gouvernent la relation des pharmaciens avec le public.

1-1 .Le respect de la vie et de la personne humaine

* Maître assistante
Université de Sfax

A ce titre, le pharmacien est tenu d'exercer sa profession avec le même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art. Ceci rappelle le principe de non discrimination.

Par ailleurs le pharmacien doit exécuter les actes professionnels avec soin et attention conformément aux règles de bonne pratique. Ce sont notamment ces obligations qui permettent la qualité, la permanence et la continuité des soins (Art.7).

Enfin, l'obligation de respecter la personne du malade et sa vie privée exige du pharmacien comme les autres professionnels de la santé (dont les médecins) le respect du secret professionnel. Rappelons à ce titre que toute violation de cette obligation est érigée en délit par l'article 254 du code pénal.

1-2-Respect de la probité et la dignité de la profession

Le respect de cette obligation exige du pharmacien un comportement conforme à la dignité de la profession. Il s'agit d'abord de préserver la liberté du jugement professionnel. Il en découle un principe majeur à savoir l'inaliénation par le pharmacien de son indépendance sous quelque forme que ce soit, ni la soumission à aucune contrainte financière ou commerciale car la dépendance aliène le médecin et l'éloigne de son objectif premier : le malade

Par ailleurs, le pharmacien ne doit pas porter atteinte au libre choix de la clientèle, ni la solliciter par des moyens contraires à la dignité de la profession (d'où les restrictions relatives aux enseignes lumineuses: Art. 19 et s du code).

C'est dans ce contexte également que le code interdit toute entente avec d'autres professionnels de santé en vue d'obtenir des avantages au détriment de tiers (CNAM, accord préalable: Orientation illicite des malades).

La loi de 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques interdit dans ce contexte convention accordant un bénéfice sur la vente de produits à un personnel médical (art.17) mais aussi interdit tout débit ou étalage de médicaments dans les lieux non affectés cet effet (voie publique, marchés...) (art.31)

1-3-Exercice personnel

Cette obligation est consacrée par le Code (Art.12) et par l'article 13 de la loi de 1973 qui consacre cette obligation. De cet article découle toute la réglementation relative à l'organisation de l'absence des pharmaciens soumise à autorisation régie par les arrêtés du Ministre de la Santé Publique sur le remplacement des Pharmaciens d'Officine. De plus, cette obligation est à l'origine de la responsabilité du pharmacien et son obligation de surveillance attentive de l'exécution des actes professionnels

2- De la relation des pharmaciens

Dans ce contexte, le code encadre la relation du pharmacien avec ses pairs, ses collaborateurs et administration.

1-Rapports avec les pairs et les professionnels de la santé (les pharmaciens, médecins, vétérinaires, chirurgiens-dentistes, sages femmes...)

Ces rapports sont gouvernés par le devoir de confraternité (Art.46), d'aide et d'assistance notamment avec les stagiaires (Art.44). De ce devoir découle un certain nombre d'obligations rappelées par le Code à savoir le devoir de respect et de loyauté. C'est ce qui explique qu'on cas de litiges, c'est le principe de réconciliation qui domine sinon le conflit est réglé par la saisine de l'instance ordinaire.

C'est ce même devoir de confraternité qui interdit les ententes. Ce devoir est rappelé par le chapitre IV de la loi 1973 sur l'interdiction de la publicité médicale et le code interdit le compérage médico-pharmaceutique.

Enfin, l'interdiction de la concurrence déloyale consacrée au Chapitre II du Code (remise sur les prix, enseignes allumées en dehors des horaires d'ouverture, livraison de médicaments à porte fermée...).

2- Rapports avec l'administration

L'Article 32 du Code évoque le Ministère de tutelle à savoir celui de la Santé publique avec ces deux organes principaux : de gestion et d'inspection.

Ces rapports sont gouvernés par les règles de respect et



de confiance. A ce titre, le pharmacien doit leur fournir les documents nécessaires notamment relativement à la gestion réglementaire des stupéfiants.

Cette obligation répond à un double objectif à savoir faciliter le travail de l'administration de tutelle et contribuer à la sécurité sanitaire du public.

V- Institutions concernées

1-L'ordre des pharmaciens

Crée par la loi n° 73-55 relative à l'organisation des activités pharmaceutiques qui précise son rôle à savoir le maintien des principes de moralité, de probité et de dévouement tels que déterminés par le Code de déontologie. Il est composé du conseil national et des conseils régionaux.

1-1 . Le Conseil National

Il a une compétence disciplinaire et à cet effet sa composition se caractérise par la présence d'un juge. Il est saisi par le MSP, le Procureur Général ou par le Président du Conseil National.

Dans l'exercice de sa compétence disciplinaire, le Conseil National doit veiller au respect des conditions d'un procès équitable et particulièrement du droit du pharmacien poursuivi à la défense (convocation, avocat, décisions motivées ...).

1-2 . Les Conseils régionaux

Ils sont organisés par le décret du 11 février 1991. Mais leurs attributions sont mal précisées par rapport à celles du Conseil National sous le contrôle duquel ils exercent leurs compétences (Art. 2) ce qui explique d'ailleurs les tensions existantes entre le Conseil National et les Conseils Régionaux.

Ces tensions s'expliquent par ailleurs par l'absence de prérogatives propres aux conseils régionaux qui ne disposent pas en outre de pouvoir disciplinaire (Art.7) .

Enfin, leurs décisions sont susceptibles de recours devant le Conseil National (Art.3).

2-Le Ministère de la Santé Publique.

C'est le ministère de tutelle qui intervient à travers

deux directions :

La Direction de la Pharmacie et du Médicament chargée d'élaborer des textes relatifs au secteur et d'étudier des dossiers d'ouverture, de cession, de fermeture ou de gérance des officines.

La Direction de l'Inspection Pharmaceutique chargée de contrôler les officines, les laboratoires de fabrication, les dépôts de médicaments, les magasins détenant les substances vénéneuses et de veiller au respect de la législation en la matière.

VI- Sanctions disciplinaires

C'est la loi de 1973 qui les organise. Les sanctions varient de l'avertissement, au blâme avec inscription au dossier, à l'interdiction d'exercice temporaire (avec un maximum de 3 ans) ou définitive (radiation).

L'étude des sanctions prononcée par le Conseil National nous donne quelques exemples. Ainsi des avertissements ou blâmes sanctionnent le non respect des horaires d'ouverture et de fermeture des officines. Les blâmes sont prévus en cas d'erreur sur la délivrance d'une ordonnance médicale ou en cas de mauvais affichage de la liste des pharmacies de garde. Par ailleurs une fermeture de 3 mois de l'officine et radiation de l'Ordre pour la même période pour mauvaise tenue de l'officine et gestion non réglementaire des stupéfiants. Enfin, 6 mois de fermeture de l'officine et radiation de l'Ordre pour la même période sanctionne une absence prolongée non autorisée.

Ces sanctions sont indépendantes des poursuites civiles ou pénales qui pourraient s'y ajouter et sont susceptibles d'appel devant la Cour d'Appel de Tunis et de Cassation devant le Tribunal Administratif (TA).

VII- Pratique du texte

1-Résultats attendus

L'Ordre doit « veiller au maintien des principes de moralité, de probité » principes et devoirs professionnels édictés notamment par le code de déontologie. L'analyse des Code nous permet de distinguer des règles ayant pour objectif principal d'aider le malade et de favoriser le rôle du pharmacien

dans la prévention de la santé. Tous les principes du code ont pour objectif d'éviter les dérives qui peuvent finalement nuire aux malades.

Ce constat est confirmé par la position récente du TA à l'occasion d'un recours contre l'article 2 de l'arrêté du MSP 23 avril 2004 (relatif à la liste d'attente d'ouverture des officines). Le juge considère que « même si la pharmacie est une activité libérale, le législateur est intervenu pour organiser ce secteur lié au service public dans tous ses détails tel que fixer le nombre de pharmacies, la répartition géographique et notamment la priorité pour l'ouverture des officines afin d'éviter toute forme de concurrence déloyale et de consacrer le principe d'égalité entre les pharmaciens »

Par ailleurs les règles du Code sont subordonnées à d'autres textes tels que la constitution et les lois. Ces règles servent ainsi de guide aux pharmaciens dans leur pratique quotidienne et de référentiels aux instances juridictionnelles de l'Ordre.

Cependant, le Code ne règle pas tous les problèmes que connaît la profession, ce qui peut se répercuter bien entendu sur le malade.

2-Limites du texte

La première découle de l'ancienneté du texte du Code qui date de 1975, ce qui le rend parfois anachronique par rapport à l'évolution du métier du pharmacien, de ses contraintes et des ses problèmes.

Au-delà de la nécessité de l'actualiser, le Code souffre de plusieurs lacunes. Il s'agit principalement de l'absence de principes particuliers liés à différentes activités pharmaceutiques (l'importation, la vente en gros...). Le Code ne consacre par exemple qu'un seul article aux pharmaciens biologistes. Le Code français réserve quant à lui toute une section aux différents modes d'exercice (officine, hôpital, entreprise de fabrication ou de distribution en gros de produits pharmaceutiques, laboratoires d'analyses de biologie médicale).

Par ailleurs et s'agissant de la formation continue des pharmaciens, le Code tunisien pêche par son silence sur ce devoir d'actualiser les connaissances. Le code français lie ce devoir à l'efficacité du rôle du pharmacien dans la prévention de la santé.

Enfin, la pratique du Code est à l'origine de la naissance de plusieurs problèmes pratiques et qui sont sources de conflits actuels entre pharmaciens et auxquels ni les conseils régionaux ni national n'arrivent à résoudre. Nous pensons notamment à des cas de conflits entre des médecins biologistes et des pharmaciens biologistes, surtout chaque catégorie est régie par un code différent. Il semblerait qu'un accord soit en cours entre l'Ordre des Médecins et l'Ordre des Pharmaciens pour remédier à ce problème.

Par ailleurs, le problème de la pro-pharmacie ne semble pas totalement réglé par le Code qui ne résout pas la question de la séparation entre le prescripteur et le dispensateur.

Enfin, la réglementation existante lacunaire a été à l'origine d'un contentieux au niveau de l'ordre mais aussi des tribunaux relativement à la question des congés annuels des pharmaciens.

Jurisprudence

Il faut noter que le contentieux disciplinaire des pharmaciens est peu nombreux: et la majorité des problèmes sont réglés par l'ordre. Mais l'exemple du contentieux relatif aux congés annuel est particulièrement intéressant. Il s'agissait d'un arrêté du MSP relatif au congé annuel des pharmaciens, une pharmacienne refuse de l'appliquer et de fermer son officine pendant 15 jours, ce refus lui a valu une sanction disciplinaire (à savoir la fermeture de son officine pendant un mois et la radiation pour la même période). La décision du Conseil s'est basée sur la loi de 1973 et ses textes d'application notamment l'arrêté du MSP et au Code de déontologie. La Cour d'Appel confirme la sanction disciplinaire. La décision en cassation du juge administratif datant 3-12-2007 (et qui confirme sa jurisprudence datant de 2003) est intéressante. En effet, le juge considère que la loi de 1973 permet l'absence et le remplacement des pharmaciens et n'impose pas un congé. Ainsi, les textes réglementaires sur lesquels est basée la sanction ont restreint ce que dit la loi qui est le texte supérieure. Ainsi, l'article 15 de l'arrêté du MSP en imposant ce congé viole la loi ce qui rend la sanction de l'ordre incompatible avec la loi de 1973.



Morale, déontologie, éthique

De quelques applications à la profession pharmaceutique

Amel Aouij*

Commençons par le plus simple : la déontologie.

La déontologie fournit un cadre d'exercice stable au pharmacien tout au long de son activité professionnelle. Elle fixe notamment ses rapports avec ses confrères et avec le public dont l'intérêt prime en toutes circonstances. Lors du serment de Galien, le pharmacien s'engage solennellement à en respecter les contraintes.

Le code de déontologie vise principalement la protection du public. (http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/bleu/index1_4.htm)

Définie d'une manière générale comme l'ensemble des devoirs professionnels, la déontologie pharmaceutique serait l'ensemble des principes, des règles et des usages que tout pharmacien, quel que soit son cadre d'exercice, se doit de respecter dans sa pratique quotidienne.

Ce qui est important dans un code de déontologie n'est pas tant de fixer dans le détail les caractéristiques de tel ou tel mode d'exercice de la profession mais plutôt de déterminer les devoirs propres à ce mode d'exercice, inhérents ou découlant de lui, et qui se superposent aux devoirs généraux de la profession.

Démonstration en trois temps.

I. Déontologie et morale.

La déontologie dicte des règles qui s'inspirent de la morale car l'un de ses buts est de protéger l'honneur de la profession et les droits du public. Le serment d'Hippocrate pour les médecins, le serment de Galien pour les pharmaciens, sont des textes de morale avec cependant quelques préceptes

éthiques. Cette éthique « figée » par l'écrit (car le propre de l'éthique est d'être une morale en action) est dénommée déontologie.

Le Titre I de la loi 73-55 du 3 août 1973 relative aux professions pharmaceutiques est relatif à « L'organisation des professions pharmaceutiques ». Il commence par définir les activités pharmaceutiques, les entreprises pharmaceutiques, les conditions de leur exploitation. On y trouve l'exigence d'exploitation personnelle (art.8) et implicitement l'exigence d'une bonne moralité (art.9).

Le chapitre III de ce Titre est consacré aux établissements de gros et le chapitre IV à la publicité médicale. Il s'en dégage une interdiction de la publicité sans autorisation du ministère de la Santé Publique, de laquelle découle une interdiction implicite des conflits d'intérêt (Exemple : laboratoires/officines). L'article 43 rappelle l'obligation de dignité.

Quant au décret 75-835 portant code de déontologie pharmaceutique, il reprend l'essentiel de la loi 73-55 (pharmacien au service du public, dignité de la profession, dignité, probité, secret professionnel, exercice personnel..) mais en les développant. Il rajoute d'autres obligations professionnelles aux pharmaciens dont le devoir de confraternité, bienveillance, discrétion, libre choix

*Faculté de droit et des Sciences Politiques de Tunis

du pharmacien.... Une éthique imposée sous-tend ce code de façon omniprésente. Une sorte de comportement idéal est imposé par le code, rendu obligatoire bien plus par le risque de sanction que par une la volonté personnelle libre.

II. Déontologie et éthique.

Lorsque, en 1825, le mot déontologie apparaît pour la première fois en langue française dans la traduction de l'ouvrage du philosophe anglais Jeremy Bentham intitulé l'Essai sur la nomenclature et la classification des principales branches d'Art et Science. Il écrit « L'éthique a reçu le nom plus expressif de déontologie ». C'est là la première confusion entre déontologie et éthique.

Car dans son sens aristotélicien(1), l'éthique est une réflexion devant accompagner tout cheminement, toute individualité agissante. « Investigation générale de ce qui est bien »(2), l'éthique aurait ainsi en un certain sens, une finalité esthétique(3). Loin des discours démultipliés et bavards tentant de trouver des réponses ou de réagir à des situations nouvelles, il s'agirait bien d'un « tragique de l'action »(4), de toutes nos actions puisqu'elles incluent toujours un rapport à l'Autre.

Pour résoudre les confusions entre déontologie et morale, il faut comprendre les rapports entre morale et éthique.

Véritable « jugement moral en situation(5) » dans lequel « la conviction est plus décisive que la règle(6) » (d'où ses rapports avec le droit), l'intemporelle éthique, aujourd'hui redécouverte est conçue comme une réponse aux mutations de notre société qui ont révélé les pouvoirs de l'homme, particulièrement dans le domaine des biotechnologies.

Cet appel réinventé à l'éthique serait une réaction face à la déliquescence de certaines valeurs considérées comme essentielles. L'érosion de leur sens se manifeste d'ailleurs à travers des expressions exagérées comme l'« érosion éthique » ou l'« angoisse éthique »(7).

Cependant une certaine précipitation intellectuelle a accentué les confusions de sens entre éthique, morale et déontologie(8). Si pour certains(9) et comme nous l'avons relevé, la déontologie constitue elle-même une éthique, la différence essentielle entre les deux tient au caractère institutionnel de l'une opposé au caractère essentiellement personnel de l'autre.

Or, la morale, si elle inspire certains comportements, se différencie de l'éthique par sa rigidité normative.

Se situant au cœur de toute action qu'elle détermine à partir de choix personnels, l'éthique est dynamique. Non dépourvue d'un certain côté mystique(10), puisque souvent sous-tendue d'une quête du sens de la vie, elle est mise en actes sur le fondement de choix intériorisés, qui sont à la fois universels et personnels(11). L'« impératif pratique » de Kant : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen »(12) est posée comme devant être universelle. Dans toute démarche éthique, l'humanité apparaît comme étant une fin en soi.

C'est ce que Wittgenstein(13) tenta de dégager à travers sa conception de l'éthique, particulièrement large, en contestant au langage usuel la possibilité de la retranscrire.

« Investigation générale de ce qui est bien »(14), « de ce qui a une valeur, (...), du sens de la vie (...) »(15), l'éthique en tant que recherche de bienfaisance d'une l'action au regard de l'ensemble d'une situation n'est ni figée, ni orientée vers une quelconque répression. Ce n'est là ni son rôle ni son but. Constituant une norme, l'éthique n'est cependant pas une règle de droit.

Il convient alors de savoir quels rapports entretient la déontologie avec le droit ?

Déontologie et droit : la déontologie est toujours du



droit.

Les principes déontologiques sont largement partagés par un grand nombre de pays. Pour devenir obligatoires, ils doivent être consacrés par le droit : c'est le passage de la morale au droit.

Ainsi, un code de déontologie arrête ce qu'une profession se fixe comme règles opposables au sein d'une société(16).

Ces principes deviennent alors des normes juridiques.

Une question se pose avec acuité : pourquoi existe-t-il toujours un besoin de textes juridiques, une sorte d'appel au droit? Sans doute car le droit semble être le principal système normatif globalement respecté ; sans doute aussi car ses normes sont sanctionnées, d'où leur caractère obligatoire.

Ceci ne signifie pas que les normes juridiques sont les meilleures normes : elles sont juste les normes les plus effectives car les plus contraignantes et les plus générales (partagées par un groupe important).

Les liens entre droit, éthique et morale sont forts : s'il est évident que la morale est une des sources du droit, ce même droit inspire nos comportements éthiques lorsque nous nous interrogeons « sur le meilleur, l'optimal, l'excellence »(17) car il est un « ensemble de régulations contraignantes qu'une société se donne à un moment donné » (18). Ce rapprochement est facilité par la résurgence récente de plusieurs valeurs et renforcé par une certaine prégnance du para-juridique(19).

1 Aristote : *L'éthique à Nicomaque*. Traduit par J. Tricot. Vrin, 2001.

2 E. Silva Romero citant Wittgenstein "Conférence sur l'éthique". Le mot "bien" peut être remplacé par "ce qui a une valeur" ou "ce qui compte réellement" ou encore "ce qui a du sens dans la vie".

3 Wittgenstein. *Tractatus* 6.421 p.103, cité par E. Silva Romero.

4 Paul Ricœur, *Soi-même comme un autre*. Points. 1990.

5 Ibidem

6 Ibidem.

7 Voir par exemple l'ouvrage d'Anne Salmon: *Ethique et ordre économique. Une entreprise de séduction*. CNRS éditions, 2002. Voir aussi la revue "Commerce international" n°40 consacré à "La crise de l'éthique".

8 Tandis que l'une (la morale) classe clairement et arbitrairement, puisque a priori, les actions en bonnes ou mauvaises, que l'autre (la déontologie) est l'énoncé formalisé des devoirs d'une profession.

9 J. Bentham : *Déontologie ou science de la morale*. 1834.

10 L. Wittgenstein : *Conférence sur l'éthique*. Commentée par E. Silva-Romero in "Wittgenstein et la philosophie du droit. Les jeux du langage juridique". PUF 2002. Voir les pages 363 à 371.

11 L'éthique "est variable puisqu'émanant de questionnements individuels", B. Feuillet-Liger: *Ethique et droit*. Publié dans l'ouvrage collectif "Qu'est ce que l'éthique ? ", Tunis, p.9.

12 Emmanuel Kant : *Fondements de la métaphysique des mœurs*. Paris, Delagrave, 1969, p.211 et s.

13 *Conférence sur l'éthique*, op.cit.

14 G.E. Moore, *Principia Ethica* (1903) trad.fr. R. Ogien et al, PUF, 1997.

15 Wittgenstein, ibidem.

16 Afef HAMMAMI MARRAKCHI, *Commentaire du code de déontologie médicale*, in "Commentaire des grands textes du droit de la santé" (S/D. A. AOUIJ MRAD). Parution 2011.

17 Ibidem.

18 B. Feuillet-Liger, p.9.

19 Tels l'autorégulation de certaines professions, les codes de conduite, les protocoles, les règles des organismes internationaux

COMMISSION DES JEUNES DE LA SSPT

Le bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques s'est réuni dernièrement avec un certain nombre de jeunes pharmaciens de diverses activités : pharmaciens d'officine, résidents en biologie, PHI, etc. Il a été décidé de créer une commission avec ces jeunes en vue d'apporter un sang nouveau et de dynamiser les activités de la société en maintenant le contact permanent avec la nouvelle génération de pharmaciens.

Cette commission est constituée par les nouveaux membres : Sinda Bahri, Salma Sammoud, Hajer Battikh, Emna Chtourou, Sonia Ben Slimane, Zakia Ines Harzallah, Sana Trabelsi, Issam Moalla et Amine Boukef. Bienvenue à cette nouvelle équipe qui pourra ainsi être le lien indispensable avec nos jeunes confrères.

La responsabilité civile du pharmacien d'officine

Mounir Ayari*

Qu'est ce qu'on doit entendre par responsabilité civile du pharmacien ?

C'est une responsabilité qui donne le droit à la personne victime d'un dommage causé par la faute d'un pharmacien, de l'obliger à le réparer ; le pharmacien sera tenu de verser une indemnité à la victime sous forme d'une somme d'argent.

Comme toute autre forme de responsabilité, celle du pharmacien n'est engagée que lorsque l'hypothèse aura réuni trois conditions :

- 1 – une faute imputable d'une manière directe au pharmacien
- 2 – Un dommage certain qu'il soit matériel, corporel ou même moral.
- 3 – un lien de causalité entre la faute et le dommage en ce sens que le dommage doit être une conséquence directe du comportement fautif du pharmacien.

Parmi ces trois conditions, c'est l'élément faute qui suscite par sa diversité le plus de difficulté. C'est la raison pour laquelle il faut insister sur cet élément essentiel.

En prenant la faute comme point de départ, il est possible de dire que la responsabilité du pharmacien est engagée aussi bien par sa faute personnelle (I), que par la faute de ses préposés (II).

I-La responsabilité du pharmacien résultant de sa faute personnelle :

Cette responsabilité est engagée dans la majorité des cas à l'occasion d'un rapport établi avec les clients (B). Seulement parfois cette responsabilité est engagée même dans le cadre du rapport professionnel du pharmacien avec ses collègues (A).

A – La faute personnelle du pharmacien dans ses rapports avec ses collègues :

Il est possible d'illustrer cette catégorie de fautes par deux exemples :

- 1 – Un pharmacien d'officine procède lui-même à recueillir les ordonnances dans une ou plusieurs

cliniques pour les servir contre un prix avantageux. Dans ce comportement, il y a tout d'abord transgression d'une obligation légale qui impose aux pharmaciens la nécessité de vendre les médicaments à des prix légalement fixés. Cette obligation est expressément prévue par l'article 28 du décret du 14 novembre 1975, portant code de déontologie pharmaceutique. Il s'agit dans ce cas d'une concurrence déloyale clairement et fermement interdite par l'article 27 de du même décret. Selon l'article 67 de la loi du 03 aout 1973, la sanction disciplinaire peut aller du simple blâme à l'interdiction définitive ou provisoire d'exercer la pharmacie .

Mais en plus de ces sanctions disciplinaires, il est possible pour ceux qui ont été victimes de ce comportement d'obtenir réparation, s'ils parviennent à établir d'une manière certaine, qu'ils ont subi un préjudice matériel lié directement à ce comportement fautif du pharmacien. Cette responsabilité pourra être engagée sur la base de l'article 92 du Code des obligations et des contrats.

- 2 – Un deuxième exemple permet aussi d'illustrer cette forme de responsabilité du pharmacien dans le cadre de ses rapports professionnels avec ses collègues. C'est le cas lorsqu'un pharmacien recrute un préparateur ancien employé de son collègue pharmacien voisin. Là aussi les sanctions disciplinaires n'empêcheront pas la victime de cette concurrence déloyale de demander réparation à condition bien sûr de prouver qu'elle a subi un dommage certain lié directement à ce comportement fautif.

B – La faute personnelle du pharmacien commise dans ses rapports avec ses clients :

Ici les exemples sont d'une infinie diversité. C'est le cas lorsque le pharmacien vend un médicament périmé ou un médicament jugé dangereux et ayant fait l'objet d'une interdiction de vente émanant du Ministère de la santé. Il ne fait aucun doute que le pharmacien sera tenu d'indemniser la victime pour tout dommage pouvant être rattaché à ce comportement.

*Maître de conférences à la Faculté de droit et des sciences économiques et politiques de Sousse.
- Loi n° 73-55, organisant les professions pharmaceutiques.



Il faut préciser qu'il pourrait même s'agir d'un comportement non-intentionnel : la faute du pharmacien serait la suite d'une simple négligence et d'inattention, elle suffira pour justifier la réparation. Même si la faute du pharmacien était sans aucune intention de causer le dommage, il sera tenu de le réparer dans les mêmes conditions que s'il avait commis cette faute d'une manière consciente et volontaire. Les deux articles 82 et 83 du Code des obligations et des contrats ne laissent aucun doute sur ce point.

D'autres exemples permettent d'illustrer cette idée de faute non-intentionnelle. C'est le cas par exemple d'un pharmacien qui commet une faute dans la préparation d'un médicament. De même, lorsqu'il se trompe en indiquant une dose différente de celle prescrite dans l'ordonnance ; ou lorsqu'il ne parvient pas à relever une incompatibilité entre deux ou plusieurs médicaments prescrits pour le même client dans deux ordonnances distinctes.

D'une manière générale, toutes les fois que le pharmacien commet une faute intentionnelle ou non-intentionnelle de négligence ou d'abus, il sera considéré responsable du dommage qui pourrait en résulter.

Pour la victime il sera plus facile de prouver la faute du pharmacien, chaque fois que l'obligation légale que celui-ci a transgressé est expressément prévue par la loi. Il sera alors possible pour la victime de démontrer que le fait du pharmacien était contraire à telle ou telle obligation. Et à ces exemples qu'on vient de voir, il faut assimiler le cas où le pharmacien de nuit ne respecte pas les horaires pendant lesquelles il est supposé être en service ; le cas aussi où il ne respecte pas le secret professionnel ou encore le cas où le pharmacien oublie de préciser au client comment utiliser le médicament qui lui a été prescrit.

Mais lorsque la loi donne permission au pharmacien d'effectuer un acte donné, il ne sera plus possible de parler de faute, puisqu'on ne peut plus parler dans ce cas d'une quelconque transgression légale.

Ainsi, l'article 26 de la loi du 13 mai 2008 autorise expressément le pharmacien « ...à procéder à la substitution d'une spécialité pharmaceutique prescrite, par une autre spécialité ayant la même forme pharmaceutique... ».

Si suite à cette substitution, le client subit un quelconque dommage, le responsable ne sera certainement pas le pharmacien qui s'est conformé à la loi et aux prescriptions du médecin dans

l'ordonnance. C'était au médecin d'ajouter la mention « non substituable » pour éviter le risque que le pharmacien ne pouvait prévoir et encore moins éviter.

Tout ceci concerne des cas de fautes dont la preuve pourrait facilement être établie, parce qu'il s'agit de transgressions d'obligations légales expressément prévues. Seulement parfois cette faute n'est pas facile à prouver. C'est le cas par exemple d'une mauvaise manipulation lors d'une piqure faite à un bébé de 6 mois et qui, depuis, a souffert d'une paralysie partielle pendant 1 an.

Comment dans ce cas prouver que c'est une mauvaise manipulation du pharmacien qui a causé ce dommage surtout que la piqure n'a laissé aucune trace apparente.

Il faut penser aussi au cas où une personne décède suite à une injection par le pharmacien d'un médicament prescrit par un médecin parce qu'il était allergique à ce produit. Est-ce que c'est la responsabilité du pharmacien de vérifier qu'il ne l'était pas ?

En bonne logique, il faut considérer que le médecin ne devait en aucun cas prescrire un médicament avant de vérifier si son patient allait pouvoir le supporter ou non. Quant au pharmacien, il se positionne par rapport à une présomption de vérification déjà effectuée par le médecin.

Quoiqu'il en soit, la faute personnelle du pharmacien n'est qu'une première source de responsabilité. Souvent sa responsabilité est engagée par le comportement fautif de ses préposés.

II- La responsabilité du pharmacien résultant de la faute de ses préposés :

Le pharmacien se fait aider soit par un pharmacien-assistant, soit par un préparateur. En droit, il y a une consécration du principe de la responsabilité du fait de ses préposés (A) ; un principe qui repose sur un mécanisme strict (B).

A- Consécration de principe de la responsabilité du pharmacien du fait de ses préposés :

Dans cette hypothèse de responsabilité le rapport, en fait, est triangulaire ; il se manifeste dans deux rapports juridiques différents:

1er rapport : Un client se présente et il est servi par le pharmacien assistant ou le préparateur ; seulement l'un ou l'autre commet une faute génératrice d'un dommage subi par le client.

2ème rapport : Le client engage des poursuites non pas contre l'auteur direct de l'acte fautif, mais contre le pharmacien qui pourtant n'a pas directement participé à la réalisation du dommage.

Comment asseoir juridiquement une telle solution exceptionnelle. En vérité, cette solution trouve sa source dans des textes juridiques clairs :

Dans l'article 13 de la loi du 03 aout 1973 le législateur dispose que : « le pharmacien titulaire d'une officine doit exercer personnellement sa profession. En toutes circonstances les médicaments doivent être préparés ou délivrés par un pharmacien ou sous la surveillance d'un pharmacien ». Il faut comprendre de ce texte que le pharmacien-assistant agit sous le contrôle et la surveillance du titulaire de l'officine, c'est-à-dire sous sa responsabilité.

Le même article ajoute que les pharmaciens sont tenus de se faire seconder par des préparateurs diplômés. Là aussi l'expression « se faire seconder » signifie que le préparateur est le second du pharmacien et il s'agit d'un rapport de principal à accessoire. Ce principe qui consacre une obligation de surveillance est clairement repris dans l'article 12 du code de déontologie pharmaceutique, d'après lequel : « l'exercice personnel de la pharmacie consiste pour le pharmacien à réparer et à délivrer lui-même des médicaments ou à surveiller attentivement l'exécution de tous les actes pharmaceutiques qu'il n'accomplit pas lui-même ».

Ce qui veut dire que tous les actes accomplis par un pharmacien-assistant ou par un préparateur sont supposés avoir été sous le contrôle de leur employeur. Ainsi, la relation est saisie par le droit en tant que relation entre employeur et employé ; entre commettant et préposé.

La responsabilité qui veut que le pharmacien soit tenu du fait de son préposé trouve sa justification théorique dans le fait que la victime a plus de chance d'obtenir réparation lorsqu'elle a le droit de déclencher les poursuites contre le pharmacien, plutôt que contre son préposé.

En plus, même si elle est servie par le préposé, dans l'esprit de la victime, le pharmacien reste son véritable vis-à-vis.

Selon une troisième justification, même si la faute a été commise par le préposé, elle procède à l'origine d'une faute du pharmacien lui-même dans le choix ou la surveillance de ses préposés.

Pour exprimer ce principe on peut dire que : **le pharmacien est responsable de tous les faits dommageables commis par ses préposés à**

l'occasion de l'exercice de son activité. Reste à savoir maintenant selon quelles techniques et quelles limites cette responsabilité est engagée ?

B – Les technique de mise en œuvre du principe :

Lorsque la victime demande réparation au pharmacien, celui-ci ne peut lui opposer le fait qu'il n'a pas été l'auteur direct de l'acte fautif. En effet, la victime a une action directe contre le pharmacien du fait de son préposé. Seulement dans un tel rapport juridique la responsabilité du pharmacien ne peut logiquement ni juridiquement être engagée du fait de ses préposés que lorsque deux conditions se trouvent réunies :

1 – D'abord un lien de subordination qui fait que tout ce que fait le préposé soit supposé être ordonné, commandé et surveillé par le pharmacien. Ce rapport de subordination se comprend facilement, puisque c'est par un contrat de travail que la relation s'est établie entre les deux.

2 – Ensuite, il faut qu'il y ait aussi un lien entre l'acte du préposé ayant provoqué ce dommage et les fonctions exercées au service du commettant. Le fait dommageable doit absolument correspondre à un acte accompli à l'occasion de l'exercice des fonctions liées à l'activité du pharmacien.

Ce n'est que lorsque ces deux conditions sont réunies que le pharmacien pourra être tenu pour responsable du fait de ses préposés.

Un pharmacien condamné à réparer un dommage causé par l'un de ses préposés, il sera certainement soucieux de savoir s'il a le droit de demander restitution à son préposé, après avoir indemnisé la victime ?

En vérité, le pharmacien n'est pas en principe un débiteur tenu d'une manière définitive à payer le montant de la réparation. Si le pharmacien parvient à prouver que son préposé a bien commis une faute personnelle ayant causé le dommage, il pourra obtenir restitution sur la base des articles 82 et 83 du code des obligations et des contrats.

Compte tenu de la diversité des fautes qui pourrait être imputées au pharmacien pour son fait personnel ou pour le fait de ses préposés, il sera difficile en fait de les prévenir toutes ou de les éviter. Il est par conséquent fortement recommandé aux pharmaciens de contracter une assurance professionnelle tout risque qui couvrira aussi bien les dommages se rapportant au local dans lequel l'activité est exercée, que leur responsabilité civile vis-à-vis de leurs collègues ou clients.



La responsabilité pénale du pharmacien d'officine

Ezzedine Arfaoui *

En Droit pénal, il n'y a d'infraction que s'il y a un acte réprimandable. Donc on ne peut pas incriminer par substitution ou par présomption.

- Élément moral : s'il y a une intension d'enfreindre à la loi, ou bien par imprudence, le pharmacien doit avoir une vigilance (contradiction sur une ordonnance par exemple, l'élément moral est qu'il doit contacter le médecin).
- Le code pénal s'applique au pharmacien pour les

questions générales mais ce qui nous intéresse, ce sont les questions spécifiques.

- D'ordre économique : car il y a un fond de commerce. Il est soumis à la loi 91 sur « les prix et la concurrence », donc une infraction telle que baisser ou augmenter les prix, refuser de vendre un produit ou autres infractions plus graves telles que des factures de complaisance...
- Accidents mettant la vie d'autrui en danger : aide à l'avortement, à l'Eutanasie, non assistance à une personne en danger par exemple.

* Professeur à l'Université Tunis El Manar et chef de département " sciences criminelles " à la faculté de droit et des sciences politiques de Tunis

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les articles doivent être adressés dactylographiés en 2 exemplaires qui seront numérotés. Le texte doit être fourni sur support numérique ou à l'un des adresses figurant sur le site web de la **SSPT** - La première page comportera les initiales du prénom et le nom des auteurs, le titre de l'article, l'indication et l'adresse du centre, de l'établissement ou du laboratoire où a été réalisé le travail, ainsi que l'adresse complète du premier auteur. Les auteurs devront indiquer quatre ou cinq mots clés destinés aux organismes de documentation (ces mots clés ne figurent pas nécessairement dans le titre).

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

- Pour un article: Rasalki S.B. Recent in clinical enzymatology.

Ann. Clin. Biochem, 1970,7, 111-117. Pour un livre à auteur unique. Schwartz D.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion. Paris. 1969.

- Pour un article extrait d'un livre Bates R.G., Robinson R.A. Acidbase behavior in Méthanol-water solvents, in B.E. - Connay R.G. Barradas Eds.

Chemical physics and ionic solutions. Wiley, New York, 1966, pp. 211-235.

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

La découverte de l'ARN interférence : fonction naturelle et rôle dans la thérapie génique

Mouldy Sioud, Boudabous Abdellatif

Département d'Immunologie, Hôpital Universitaire Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello, N-310, Oslo, Norvège

Département de Biologie, Laboratoire Microorganismes et Biomolécules Actives, Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, 2092 Tunis, Tunisie.

ملخص :

المتطلب السابق: دخول الحمض النووي الريبي مزدوج في الخلية يؤدي إلى تدهور وانحلال الحامض النووي الريبي الراسل (أرنا) والذاتي المثلي. ولقد وصف هذا الإكتشاف في البداية عند النباتات في سنة 1990 و مؤخرًا في الثدييات تحت اسم أرنا التدخل وأدى إلى استعماله كأداة لدراسة الجينات عند الثدييات وتحصل مبدعو هذا الإكتشاف على جائزة نوبل للطب سنة 2006.

الهدف: وصف العقبات التي أخرجت اكتشاف أرنا التدخل عند الثدييات وتوضيح مبدأ وأهمية هذا الإكتشاف في البيولوجيا والطب.

الأساليب: أجرينا مراجعة للدراسات التابعة لأرنا التدخل ودوره البيولوجي وتطبيقاته العلاجية.

النتائج: آلية أرنا التدخل الذي ربما تم اختياره خلال التطور كوسيلة لحماية الخلية من إدخال جينات أجنبية بما في ذلك الفيروسية منها وهو اليوم أسلوب أساسي لدراسة وظيفة الجين في الثدييات.

إن التجارب السريرية جارية بالفعل في البشر لعلاج أمراض العيون والسرطان وبعض أمراض فيروسية معينة. ومن المثير للاهتمام أن دراسة الآلية الخلوية للقمع التجريبي للجينات كشف عن وجود وسيلة طبيعية لتنظيم ومراقبة التعبير الجيني في حقيقيات النواة وهي مسار الميكروأرنا.

الميكروأرنات الذاتية أو الداخلية تنظم سلبياً تعبيراً لمجموعة متنوعة من الجينات وبالتالي تلعب دوراً هاماً في العمليات التنظيمية مثل التطور، الانتشار وتكوين خلايا الدم. وبسبب هذه الوظائف الرئيسية فإنه ليس من المستغرب أن نجد تغييراً للتعبير لبعض الميكروأرنا في كثير من الأمراض التي تصيب الإنسان.

الخلاصة: أدت مراقبة زهور البثونيا في وقت قصير جداً لتحديث آليات أساسية للغاية في السيطرة على التغير الجيني

و تعتبر تكنولوجيا أرنا التدخل واعدة جداً لعلاج الأمراض التي تصيب الإنسان مثل الظهور البقعي المتصل بالسن.

Resumé

Prérequis: L'introduction ou la formation d'un ARN double brin dans une cellule conduit à la dégradation de l'ARNm endogène homologue. Cette découverte initialement décrite chez les plantes dans les années 1990 et récemment chez les mammifères sous le nom d'ARN interférence a débouché sur l'utilisation des ARN interférents comme outils d'étude de l'expression génique chez les mammifères et ses auteurs ont reçu en 2006 le prix Nobel de médecine.

But: Décrire les obstacles qui ont retardé la découverte de l'ARN interférence chez les mammifères et clarifier le principe et l'importance de cette découverte en biologie et médecine.

Méthodes: Nous avons réalisé une revue de la littérature concernant l'ARN interférence, son rôle biologique et applications thérapeutiques.

Résultats: Le mécanisme d'ARN interférence, qui a probablement été sélectionné au cours de l'évolution comme un moyen de protection contre l'introduction de génomes étrangers, notamment viraux, est aujourd'hui une technique de base pour étudier la fonction d'un gène chez les mammifères. Des essais cliniques sont déjà en cours chez l'homme pour traiter des pathologies oculaires, les cancers, et certaines pathologies virales. Il est intéressant de savoir que l'étude de ce mécanisme cellulaire de répression expérimentale, a dévoilé l'existence d'une voie naturelle de régulation de l'expression génique chez les eucaryotes, la voie des micro-ARN. Les micro-ARN endogènes régulent négativement l'expression d'une variété de gènes et par conséquent ils jouent des rôles régulateurs importants dans des processus comme le développement, la prolifération et l'hématopoïèse. Du fait de ces fonctions majeures, il n'est pas surprenant de trouver que l'expression de certain nombre de miARN est altérée dans plusieurs pathologies humaines.



Conclusion : l'observation faite sur les pétunias a conduit en très peu de temps à la mise à jour des mécanismes extrêmement fondamentaux du contrôle de l'expression génique. La technique RNAi est fort prometteuse pour traiter des pathologies humaines comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Mots clés : ARN interférence, micro-ARN, Interférons

Introduction

Depuis le concept du dogme central émis par Francis Crick en 1958, l'ARN messager était considéré comme une simple navette portant l'information génétique provenant de l'ADN d'une cellule jusqu'aux ribosomes. Ces derniers décodent cette information pour synthétiser des protéines nécessaires au bon fonctionnement cellulaire. Au cours des dernières années, cette vision a été totalement remise en cause. En effet, au début des années 1980, Thomas Cech et Sidney Altman ont montré que les molécules d'ARN catalysent des réactions chimiques (1,2). Cette découverte a eu une répercussion considérable, et ces auteurs ont été récompensés par l'attribution du prix Nobel en médecine 1989. Ces ARN-enzymes, qui ont été appelés ribozymes, sont des molécules constituées d'une seule chaîne, capable de se replier dans l'espace. Elles adoptent ainsi une structure globulaire compacte, telle une protéine enzyme qui fait apparaître un site actif pour la catalyse (3).

Certains ribozymes sont issus du génome viral et d'autres sont issus des introns du génome des bactéries ou des organismes eucaryotes (3,4). Le ribozyme de *Thetrahymena*, un protozoaire cilié (proche de la paramécie), est issu d'un intron de l'ADN chromosomique et possède une activité catalytique de trans-estérification. Ce ribozyme a été "bricolé" de telle sorte qu'il devienne capable de substituer une séquence mutée par une séquence normale dans les cellules des mammifères, d'où leur application en thérapie génique (5-7). L'analyse de la structure du ribosome par diffraction aux rayons X a révélé que le site d'assemblage des acides aminés au

sein du ribosome est entièrement constitué d'ARN (8). L'ARN ribosomique est donc un ARN-enzyme et la fonction principale de protéines ribosomales est de stabiliser la structure de l'ARN ribosomique et d'améliorer l'efficacité et la fidélité du système de traduction du ribosome. Par analogie, nous avons montré que certaines protéines comme les ARN hélicases cellulaires peuvent augmenter le recyclage (turnover) de ribozyme en tête de marteau (9,10). Nos résultats ont montré qu'il est possible de "bricoler" de particules ribonucléoprotéiques douées d'activité catalytique in vitro et in vivo (9,10).

Dans les années 1990, une série de travaux ont été entrepris chez les plantes et les vers pour comprendre le phénomène de co-suppression décrit par Jorgensen et ses collaborateurs (11). Un des résultats les plus remarquables de ces travaux fut la découverte en 1998 de l'ARN interférence (ARNi) chez le vers *C. elegans* par Andrew Fire et Craig Mello (12). Ces auteurs ont montré qu'il est possible d'inhiber l'expression d'un gène en injectant dans l'animal des molécules d'ARN double brin ayant une séquence commune avec le gène ciblé. Cette découverte a révolutionné le monde de la recherche médicale, et ses auteurs ont reçu en 2006 le prix Nobel de médecine. Aujourd'hui, il est clair que le phénomène d'ARNi est universel et fonctionne chez tous les eucaryotes, y compris les mammifères et en particulier l'homme, à l'exception toutefois de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Alors, pourquoi cette découverte a pris beaucoup de temps chez les eucaryotes? Dans cet article nous décrivons tout d'abord les premiers obstacles de ces expériences chez le mammifère, en particulier l'activation de l'immunité innée par l'ARN exogène. Puis nous expliquons le mécanisme de l'ARNi et son rôle biologique et ses applications pratiques.

L'immunité innée un obstacle majeur pour la découverte de l'ARNi chez les mammifères

Au cours de l'évolution deux systèmes immunitaires de lutte contre les agents infectieux ont été sélectionnés : L'immunité innée et l'immunité

adaptative (13). Lorsqu'un micro-organisme entre en contact avec les cellules de l'organisme, il est détecté comme agent étranger, c'est-à-dire être discriminé du soi, par les cellules du système immunitaire (14-17, Fig. 1). Cette étape de reconnaissance fait intervenir les récepteurs de l'immunité innée appelés Pattern-Recognition Receptors (PRR). Ces récepteurs, dont la spécificité est génétiquement déterminée, reconnaissent des structures très conservées dans le monde vivant appelées Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP) ou motifs moléculaires associés aux pathogènes tels que les lipopolysaccharides, les peptidoglycanes, la flagelline, l'ARN double brin des virus et les motifs d'ADN CpG non méthylés caractéristiques du génome des bactéries et certains virus à ADN (14). Notamment, ces PAMP sont absents des cellules de l'hôte et sont communs à de nombreuses espèces de microorganismes, ce qui permet de reconnaître l'énorme diversité des microbes par un nombre restreint de récepteurs. Cette réponse inflammatoire induite au cours de l'immunité innée va contribuer à déclencher l'immunité adaptative en induisant des cytokines inflammatoires et en activant certains gènes de l'immunité acquise (Fig. 1). Ceci aboutit à l'activation des cellules dendritiques qui, à leur tour, activent les lymphocytes T naïfs. Il existe donc un pont entre l'immunité innée et l'immunité acquise qui est réalisé grâce aux cellules dendritiques.

Chez les mammifères, la réponse innée constitue la première ligne de défense contre les infections. C'est une réponse rapide non spécifique de l'antigène mais du pathogène. Parmi les mécanismes innés de défense, les interférons jouent un rôle essentiel (15). Découverts grâce à l'étude approfondie du phénomène dit d'interférence virale, ils constituent la première ligne de défense contre les infections virales. Il confère une protection rapide et non-spécifique aux cellules infectées et aux cellules proches des cellules infectées. Il est donc impératif que chacune de nos cellules puisse à tout instant agir en cas d'infection.

Découverte du phénomène d'ARN interférence

Chez les plantes et les nématodes, contrairement aux mammifères qui ont acquis un système immunitaire véritable, il ne semble pas exister un mécanisme d'interféron. La drosophile, par exemple, synthétise un cocktail de puissants peptides antimicrobien en réponse à l'infection (18, 19). Ces peptides inductibles sont actifs contre des bactéries à Gram positif et/ou négatif ou des champignons. Par conséquent l'introduction de l'ARN double brin de grande taille chez les plantes et les invertébrés n'active pas le système interféron puisque ces organismes sont dépourvus de ce système. En revanche, il induit une destruction sélective de l'ARN messager complémentaire (12). Cette dégradation est différente de celle, non spécifique, observée chez les mammifères lors de la réponse antivirale déclenchée par de longs ARN double-brin et faisant intervenir la protéine kinase PKR et la RNase L (Fig. 2A et B). Notons que la première manifestation du phénomène d'ARNi fut observée par Richard Jorgensen en 1990 (11). Ce chercheur travaillait sur les mécanismes de coloration des pétunias et souhaitait renforcer la couleur pourpre de pétunias en introduisant dans la plante une copie du gène CHS (chalcone synthase), responsable de la coloration des fleurs. De façon surprenante, au lieu d'intensifier la coloration, les pétunias devenaient partiellement ou totalement blancs. Il semble donc que l'introduction du transgène CHS inhibe l'expression du gène endogène (naturel). Ce phénomène, appelé cosuppression à l'époque, est resté peu compris chez les plantes. En 1994 Wassenaar montra aussi que l'introduction d'ARN bicaténaire dans des cellules d'*Arabidopsis thaliana* induit la méthylation de l'ADN chromosomique. Ce phénomène purement nucléaire a été appelé TGS «transcriptional gene silencing» (20).

Initialement, il semblait peu probable que ce mécanisme d'ARNi fonctionne chez les vertébrés. En effet, les mammifères ont développés une réponse antivirale particulière : Comme indiqué ci-



Figure 1. Détection des agents pathogènes et l'activation de la réponse immunitaire.

Les PPR exprimés par les cellules de l'immunité reconnaissent des structures très conservées exprimées par les microorganismes appelées PAMP. Les cellules activées produisent des médiateurs bactéricides ainsi des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Les cellules dendritiques activées par des ligands des TLR subissent un processus de maturation nécessaire à l'activation des lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T activés par les cellules dendritiques dans les ganglions lymphoïdes proximaux se divisent et se différencient en cellules effectrices. PAMP = Pathogen-Associated Molecular Pathens, PRR = Patheren-Recognition Receptors.

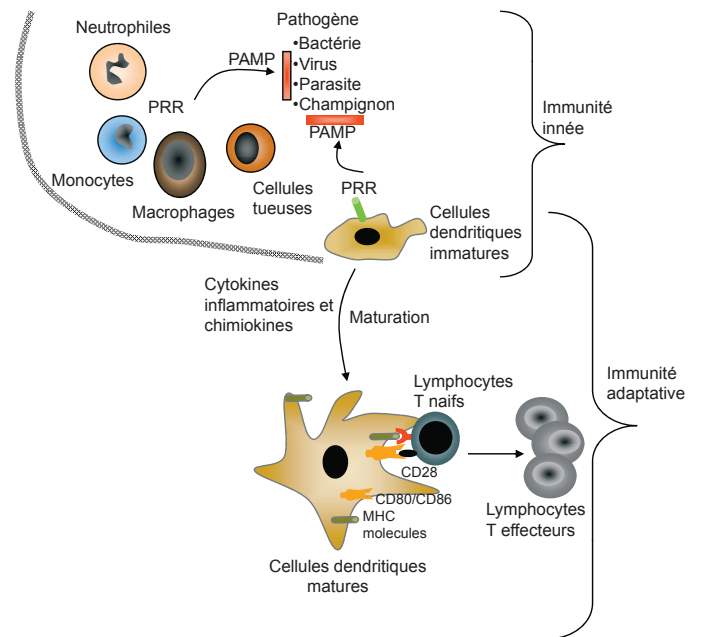
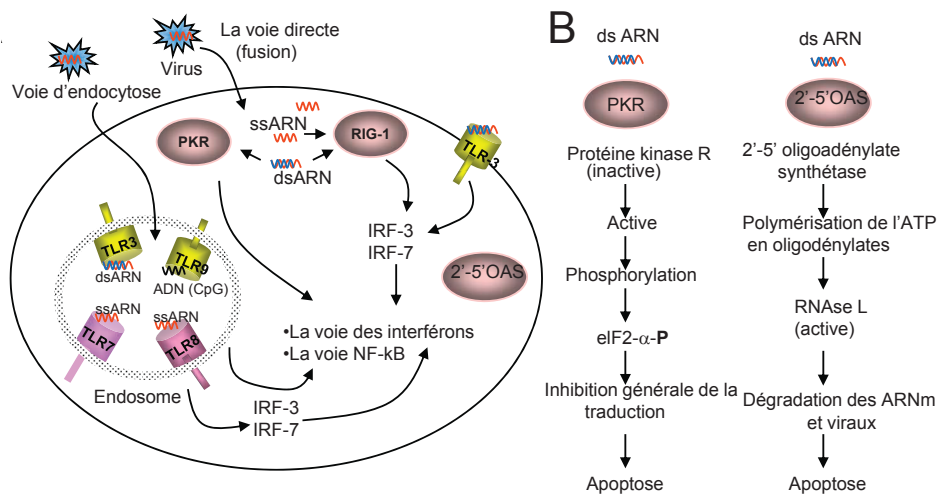


Figure 2. A and B. L'activation de la réponse interféron lors de l'infection virale. A) Selon la voie d'infection, l'ARN bicaténaire (dsARN) ou monocaténaire (ssARN) ou encore l'ADN méthylé (CpG) de certains virus stimulent les récepteurs Tolls TLR3, TLR7, TLR-8 et TLR9 ainsi que la protéine RIG-1 et la protéine kinase R (PKR). Cette activation induit l'activation de nombreux facteurs de transcription qui participe à l'activation de la transcription des interférons de type I et cytokines inflammatoires. B) Représentation schématique de la voie d'activation du PKR ou du système 2', 5' oligoadénylate synthétase/ribonucléase L.



dessus, la présence d'ARN doubles brins de grande taille déclenche une forte réaction antivirale non spécifique, appelé réponse interféron qui aboutit à la dégradation des ARN cellulaires, quelle que soit leur séquence. Ceci a pour but de bloquer la réplication de particules virales et de protéger les cellules voisines. Cependant en mai 2001, Tuschl et ses collaborateurs ont montré que l'introduction dans des cellules de mammifères de petits ARN double brin, 21 nucléotides, de séquence homologue à celle d'un ARN messager endogène conduit à la dégradation de ce dernier sans déclencher la réponse interféron non-spécifique (21). Ces ARN de 21 nucléotides, appelés maintenant les «petits ARN interférents» «small interfering ARN, siARN» sont couramment utilisés en laboratoires pour inhiber de façon spécifique l'expression des gènes (22,23). Les siARN miment le produit généré par Dicer lors de la phase initiale de l'ARNi naturelle (voir ci-dessous). Les résultats expérimentaux montrent que l'introduction dans une cellule des siARN active la voie ARNi qui semble aussi fonctionnelle chez les mammifères. Donc quelle est la fonction naturelle des protéines cellulaires impliquées dans l'ARNi expérimental?

Mécanisme de l'ARNi

L'étude plus approfondie de ce mécanisme d'inhibition chez le vers *C. elegans* et la drosophile a montré que les molécules d'ARN double brin de grande taille sont d'abord découpées par une ribonucléase cytoplasmique, Dicer, pour produire des petits fragments d'ARN double brin d'environ 21-25 nucléotides, appelés siRNA (Fig. 3) Ces petits ARN vont ensuite s'associer avec des protéines pour former un complexe nommé RISC (RNA-induced silencing complex). Parmi ces protéines, une ARN hélicase sépare les deux brins du siRNA et un des brins du siRNA, dit "passager", est éliminé tandis que l'autre (appelé guide) dirige le complexe RISC vers l'ARN messager cible possédant une séquence complémentaire au brin guide ou antisense. Une protéine du complexe nommée argonaute 2 (24) catalyse la coupure de l'ARNm cible qui est alors

dégradé et n'est donc plus traduit en protéines.

En ce qui concerne les invertébrés et les plantes, on introduit un ARN double brin de grande taille dans la cellule. Pour les mammifères, on introduit dans la cellule directement un siARN, une fois dans la cellule, celui-ci va se complexer à RISC et le guider vers l'ARNm cible. Le résultat final est toujours la dégradation de l'ARNm par RISC (Fig. 3). Cette stratégie d'inhibition de l'expression génique chez les mammifères en utilisant des siARN est puissante et fine dans la mesure où on peut choisir un siARN capable de cliver un ARN messager pathogène ou responsable d'une pathologie. Il faut noter que l'activation de la voie RNAi chez les plantes et certains invertébrés nécessite l'activation de Dicer qui coupe les longs ARN double brin en siRNA de 21 à 25 paires de bases (Fig. 3). Ce phénomène naturel sert, de toute évidence à certains organismes, de mécanismes de défense contre l'infection virale que l'on considère maintenant comme une sorte de système immunitaire primitif. Les vertébrés ont sans doute perdu la nécessité d'un tel système antiviral dès lors qu'ils ont acquis un système immunitaire véritable que l'on sait beaucoup plus sophistiqué.

Applications thérapeutiques des petits siRNAs

Plusieurs stratégies ont été testées par les chercheurs afin d'inhiber spécifiquement l'expression d'une protéine pathogène (3). Cependant, aucune de ces stratégies ne semble s'appuyer sur un mécanisme cellulaire naturel existant dans les cellules de mammifères. Au contraire, l'approche RNAi explore un processus biologique naturel qui existe chez tous les êtres vivants. Dès la description de l'induction de l'ARNi dans les cellules humaines par l'introduction artificielle des petits ARN interférents, le monde scientifique a exploré cette technique pour inhiber finement l'expression des gènes et comprendre leurs fonctions biologiques. La technique est également utilisée dans un but thérapeutique. En effet, il semble que l'ARNi constitue un outil de choix pour inhiber l'expression de gènes surexprimés dans diverses maladies (22, 23). En effet, en 2002 les chercheurs ont montré que des siRNA ciblant



Figure 3. L'interférence par l'ARN.

L'ARN double brin de grande taille est d'abord clivé par une ribonucléase de type III, dénommée Dicer, qui produit des fragments d'environ 21 nucléotides, les petits ARN interférents (siARN). Ces duplexes sont ensuite reconnus par le complexe RISC. Après séparation de deux brins, le brin antisense guide le RISC pour la reconnaissance de l'ARNm cible. Un appariement total avec l'ARNm cible induit la coupure endonucléolytique et la dégradation de l'ARNm. Les complexes RISC restent parfaitement fonctionnelles, ce qui leur permet d'opérer de nouveau sur d'autre ARNm.

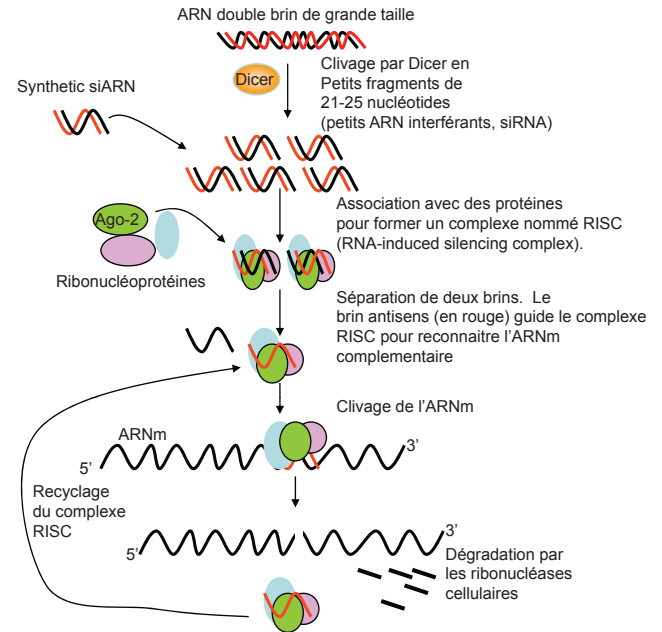
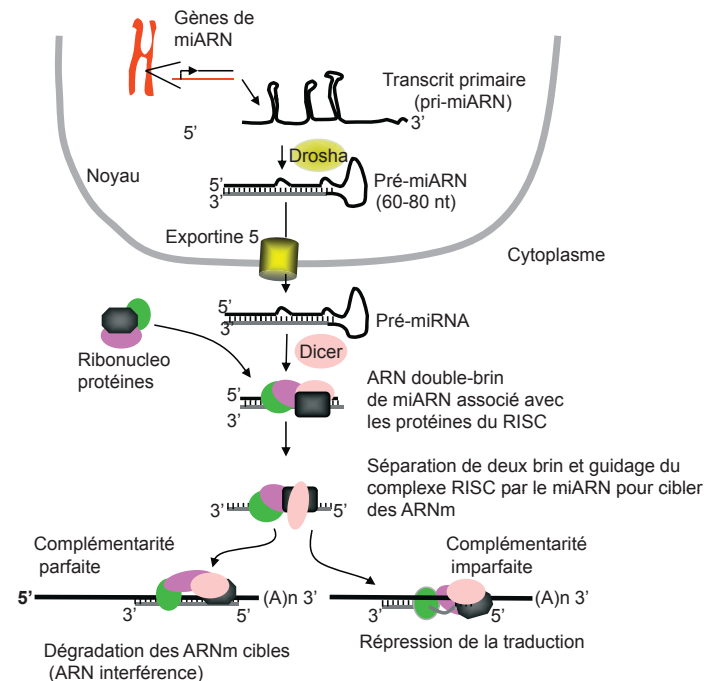


Figure 4. Biogenèse des microARN. Les gènes des microARN (miARN) sont transcrits par une ARN polymérase II dans le noyau pour former des intermédiaires de biosynthèse contenant un ou plusieurs structures en épingle à cheveux. Le pri-miARN est ensuite modifié par une ribonucléase de type III, Drosha en association avec son co-facteur DGCR8, pour donner des produits d'environ 70 nucléotides, les pré-miARN qui sont ensuite transférés dans le cytoplasme par l'exportine 5. Une fois dans le cytoplasme, chaque pré-miARN est pris en charge par la ribonucléase Dicer qui coupe les extrémités pour donner un duplex d'environ 20 nucléotides. Ce duplex, miARN mature, interagit avec des protéines spécifiques pour former un complexe ribonucléoprotéique dénommé RISC-miRNA. Après séparation de deux brins par une protéine hélicase, le brin antisense guide le complexe protéique pour interagir avec des séquences complémentaires de la partie 3'UTR de l'ARNm cible. Si la complémentarité est totale, l'ARNm est clivé par le complexe RISC-miRNP. En revanche si cette complémentarité est partielle, l'inhibition de la traduction de l'ARN cible est favorisée.



sont caractérisés par la présence des modifications naturelles en position 2', absents chez les ARN des pathogènes (36) ; cette différence structurale est discriminée par TLR7 et TLR-8 d'où l'importance de nos résultats en immunologie fondamentale.

En plus de l'activation de l'immunité innée, les siARN ne sont pas complètement spécifiques et peuvent donc toucher des gènes non cibles (effets « hors-cible », « off-target »). En 2006, en effet, des chercheurs ont réalisé un transcriptome des cellules traitées par un siARN et ont observé que la concentration de certains ARNm non cibles diminuait également (37). Une analyse plus précise a montré que ces ARNm possédaient une séquence de 9-10 nucléotides homologue d'une partie de la séquence du siARN. Donc ces siARN agissent du coup comme des microARN (voir ci dessous). Cet effet « hors-cible » peut être éliminé en choisissant correctement les ARN interférents ou en utilisant des siARN dont le sucre est modifié en position 2'. De plus le problème de vectorisation des siARN dans les cellules mammifères n'est pas encore résolu.

Les microARNs : «Les petits qui gouvernent tout»

Il est particulièrement intéressant de souligner que l'étude de RNAi induit par des siARN exogènes (injection expérimentale) a révélé l'existence d'une voie naturelle de régulation de l'expression génique chez les eucaryotes, la voie des microARN (miARN) (38). Donc la machinerie de l'interférence ARN est présente dans toutes nos cellules et qu'elle sert à réguler très finement l'expression de notre génome. Une partie importante (95%) du génome des eucaryotes est constitué de séquences non codantes et leur importance quantitative et fonctionnelle a été très longtemps sous estimée. On ne connaissait la fonction de certaines régions non codantes de l'ADN comme les télomères aux extrémités des chromosomes, les centromères et les séquences permettant de réguler la transcription du gène (promoteurs et enhancers). Aujourd'hui, les ARN non codants, en particulier les miARN, représentent un mode quasi universel de régulation de l'expression génique (39). A l'inverse des siARN, ils sont exprimés à partir de gènes

codants ou non-codants sous forme de précurseurs simple-brin possédant des courtes séquences en épingle à cheveux (38). Ces précurseurs sont maturés une première fois dans le noyau en pré-miARN sous l'action d'une endonucléase nommée Droja (Fig. 4). Les pré-miARNs ainsi formés sont ensuite transportés dans le cytoplasme où ils mûrissent une seconde fois par l'enzyme Dicer, conduisant à des miARN mature d'une taille comprise entre 20 et 25 nucléotides qui sont ensuite pris en charge par le complexe RISC. Le sort de l'ARNm dépend ensuite de la complémentarité entre brin -guide et ARNm, et de l'organisme. Dans le cas d'une complémentarité totale (miRNA des plantes), il y a clivage endonucléolytique par la protéine Argonaute 2 du complexe RISC puis dégradation de l'ARNm, comme dans le cas des siARN. Pour les miARN de la plupart des animaux y compris l'homme, la complémentarité avec l'ARNm cible est partielle et celui-ci n'est pas clivé, mais il y a alors blocage de la traduction en protéines (Fig. 4).

Fonctions des miARN

Plus de 600 miRNA, des séquences différentes, ont été identifiés chez l'homme et on considère qu'ils régulent probablement plus de 30% des nos gènes. Un ARNm peut se lier à plusieurs miARN et réciproquement un miRNA peut se lier à différents ARNm. Notamment, les premiers miRNA identifiés furent les produits des gènes Lin-4 et Let-7 de *C. elegans* au rôle capital dans le contrôle de l'horloge du développement de la larve, leur inactivation conduisant à la poursuite des divisions de certaines cellules épithéliales programmées normalement pour se différencier (40,41). L'existence de ces miRNA interférents endogènes et leur spécificité ouvrent des perspectives de régulation qui concerneraient la formation de tout organe. Les miARN ont été impliqués dans le contrôle de nombreux processus fondamentaux, comme le développement, la différenciation cellulaire, la prolifération, l'apoptose et le maintien des cellules souches. Par exemple, des mutations des miARN let7 et lin-4 observées chez *C. elegans* affectent le contrôle du développement du



des gènes viraux ou humains, pouvaient stopper une infection par le VIH, de cellules cultivées in vitro (25). De façon intéressante, des souris traitées par des siARN contre le TNF (tumeur necrosis factor) ont montré une bonne résistance au choc septique artificiellement induit (26). L'inhibition ciblée des oncogènes dans les cellules tumorales semble une approche fort intéressante pour le développement de thérapies anticancéreuses basées sur l'ARNi (27).

En général l'utilisation de la thérapie génique chez l'homme est limitée par la faible efficacité de transfection. Cependant, la vectorisation de siARN par voie intraveineuse, intrapéritonéale, orale ou sous cutanée avec différentes formulations (e.g. polycations, nanoparticules) a montré des résultats encourageants (22). De façon intéressante, Wilson et ses collaborateurs ont montré que les complexes siRNA-TNK (thioketal nanoparticles) administrés oralement, permettent non seulement une vectorisation des siARN spécifiquement dans les zones inflammées et une bonne résistance aux agressions environnementales du tractus digestif, mais aussi une diminution de 10 fois du taux de Tumor Necrosis Factor (TNF- α), ainsi que d'autres facteurs inflammatoires (28). Cette stratégie devrait faciliter l'utilisation des siARN pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn. De même on peut cibler les nanoparticules sur les cellules cancéreuses. En effet, des siARN dirigés contre la sous unité M2 de la ribonucléotide réductase ont été testés sur des patients atteints de cancer de la peau. Les siARN sont incorporés dans des nanoparticules biodégradables, conçues pour être reconnues puis avalées par les cellules cancéreuses. Après injection par voie intraveineuse à trois patients, les siARN ont pénétré dans les tissus cancéreux et inhibé leur cible (29). De même des essais cliniques sont déjà en cours chez l'homme pour traiter des pathologies oculaires (dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA) et certaines pathologies virales. La DMLA est la principale cause de malvoyance chez les adultes de 65 ans et plus. La maladie se présente sous deux

formes, la forme sèche ou la forme humide (wet-AMD). Cette dernière affecte la macula et elle est provoquée par la croissance anormale des vaisseaux sanguins situés en arrière de celle-ci. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) joue un rôle important dans cette maladie. L'injection des petits siARN contre le VEGF dans le corps vitré ou dans le blanc de l'œil a amélioré la maladie (30). Ces essais n'ont pour le moment révélé aucune toxicité particulière et ont montré une bonne efficacité, ce qui est encourageant pour l'application de l'ARNi en thérapies humaines.

Les limites rencontrées

Alors que les travaux initiaux montrent que les petits siARN n'activent pas la réponse interféron chez les mammifères (21), nos résultats et ceux d'autres auteurs ont montré que ces petites molécules d'ARN synthétiques peuvent stimuler la réponse immunitaire via les TLR, en particulier chez les cellules immunes comme les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et T, et les monocytes (31-34). Cette réponse immune aux petits siARN n'a pas été détectée auparavant car les lignées cellulaires cancéreuses utilisées par les chercheurs n'expriment pas les récepteurs des siRNA et par conséquent ne manifestent pas la réponse interféron. Les lipides cationiques (lipofectants) utilisés pour assister la pénétration des siARN dans les cellules interagissent avec la membrane cellulaire chargée négativement, facilitant ainsi l'endocytose des siARN. Une fois dans les endosomes, les siRNA, malgré leur petite taille, activent les récepteurs TLR7 et TLR-8 (34), voies de signalisation intracellulaires activées au cours de la réponse innée. Nous avons montré que les uridines sont impliquées dans cette reconnaissance par les récepteurs TLR. Tout aussi remarquable et inattendu est le fait que l'activation des TLR est totalement inhibée par l'ARN dont les uridines sont modifiées en position 2' (35). Contrairement aux acides nucléiques microbiens, et notamment viraux, les acides nucléiques de l'hôte n'ont pas accès aux endosomes et ne peuvent donc pas activer les TLR. En plus les ARN cellulaires

vers. La famille let-7 est également impliquée dans la régulation du pro-oncogène Ras (42), et miR181 dans la différenciation des cellules hématopoïétiques humaines (43). L'analyse du profil d'expression de miARN dans les cellules dendritiques humaines a permis de montrer que miARN-21 est aussi impliqué dans la différenciation des monocytes en cellules dendritiques (44).

Du fait de ces fonctions majeures, il n'est pas surprenant de trouver que l'expression d'un certain nombre de miARN est altérée dans plusieurs pathologies. Certains miARN sont exprimés d'une façon anormale dans divers cancers : lymphome de Burkitt, cancer du sein, cancer du poumon, glioblastome, ou cancer colorectal (45). Notamment le développement des métastases est la cause de 90% des décès par cancer. La mise en évidence de marqueurs permettant d'évaluer de façon fiable le risque de métastases pourrait en effet aider le clinicien à choisir la thérapeutique la plus appropriée pour un patient donné. Certains travaux ont mis en évidence une corrélation entre la surexpression de certains miARN et le potentiel métastatique de certaines lignées cancéreuses (46). Par exemple, l'équipe de Robert Weinberg a montré en 2007 que la simple expression d'un seul miARN dans des cellules tumorales les rend métastatiques (47). Les

Summary

Introduction: The introduction or formation of a double-stranded RNA in a cell leads to the degradation of homologous endogenous mRNA. This discovery initially described in plants in the 1990s and recently in mammals as RNA interference (RNAi) has provided an exciting tool to study gene expression in mammals. Small interfering RNAs (siRNAs) are now considered a promising therapeutic for treatment of human disorders.

Purpose: To elucidate the mechanisms of RNAi, its biological functions and therapeutic applications.

Methods: We conducted a review of the literature on RNA interference, its biological role and therapeutic

miRNA semblent jouer également un rôle majeur dans les pathologies inflammatoires intestinales. En effet, des résultats révèlent qu'ils exercent une fonction régulatrice majeure dans l'expression de certains médiateurs de l'inflammation tels que le TNF et l'interleukine-1 (48). La caractérisation des miARN exprimés ou réprimés dans les pathologies humaines et l'identification de leurs cibles devraient permettre rapidement de mieux comprendre ces pathologies et éventuellement de développer de nouvelles thérapeutiques. Outre les ARNm, la voie naturelle des miARN pourrait elle aussi servir de cible pour des thérapies. Pour bloquer des miARN, on peut utiliser des antisens complémentaires du miARN (45).

En conclusion, l'observation faite sur les pétunias a conduit en très peu de temps à la mise à jour des mécanismes extrêmement fondamentaux du contrôle de l'expression génique, si fondamentaux qu'ils ont été conservés depuis les plantes jusqu'aux nématodes, à la drosophile et aux mammifères. L'inhibition spécifique par les siARN peut être utilisée pour comprendre la fonction des gènes et découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. On peut encore recourir aux siARN comme outils thérapeutiques capables d'inhiber l'expression d'un gène pathogène.

applications.

Results: The mechanism of RNAi, which has probably been selected during evolution as a means against the introduction of foreign genomes, is today a basic technique for studying gene function in mammals. Moreover, clinical trials are already underway in humans to treat eye diseases, cancers, and certain viral disease using small interfering RNAs. Notably, the study of RNAi pathway using exogenously delivered double-stranded RNAs has revealed the existence of a natural way of regulating gene expression in eukaryotes, the microRNA pathway. Encoded by the genome of most eukaryotes examine so far, microRNAs play important regulatory roles in several biological processes such as development,



proliferation, haematopoiesis, and apoptosis. Their importance is also reflected in their involvement in a variety of human disorders such as cancers and autoimmunity

Conclusion: Accidentally described in petunia, today most organisms use RNAi not just to prevent viral infections, but to regulate the expression of their genes. Moreover, RNAi therapeutics has the potential to treat human diseases such as age-related macular degeneration.

Keywords: RNA interference, microRNA, Interferons

Abstract

The introduction or formation of a double-stranded RNA in a cell leads to the degradation of homologous endogenous mRNA. This discovery initially described in plants and in mammals as RNA interference (RNAi) has provided an exciting

tool to study gene function. Indeed, small double-stranded RNA of 21-23 nucleotides, known as small interfering RNAs (siRNAs) can be introduced into cells to inhibit gene expression in a sequence-specific manner. Therefore, siRNAs are considered a promising therapeutic for treatment of variety genetic and viral diseases. The study of RNAi pathway induced by exogenously introduced double-stranded RNA has revealed the existence of a natural way of regulating gene expression, the microRNA pathway. Encoded by the genome of most eukaryotes examine so far, microRNAs negatively regulate gene expression and they play important regulatory roles in processes such as development, proliferation and haematopoiesis. Their importance is also reflected in their involvement in a variety of human disorders such as cancers and autoimmunity.

Keywords: RNA interference, microRNA, interferon

Références :

1. Cech TR, Zaug AJ, Grabowski PJ. *In vitro* splicing of the ribosomal RNA precursor of *Tetrahymena*: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence *Cell* 1981; 27: 487-489.
2. Yuan Y, Altman S. Selection of guide sequences that direct efficient cleavage of mRNA by human ribonuclease P. *Science*. 1994; 263:1269-73.
3. Sioud M. Nucleic Acid enzymes as a novel generation of anti-gene agents. *Current Mol Med* 2001; 1: 575-588.
4. Scott WG, Martick M, Chi YI. Structure and function of regulatory RNA elements: ribozymes that regulate gene expression.. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1789:634-41.
5. Lan N, Hworey RP, Lee D-W, Smith CA, Sullenger BA. *Science* 1998; 280, 1593-1595.
6. Haseloff J, Gerlach WL. Simple RNA enzyme with new and highly specific endonuclease activities. *Nature* 1988; 334, 585-591.
7. Sioud M, Drilica K. Prevention of human immunodeficiency virus type 1 integrase expression in *Escherichia coli* by a ribozyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88:7303-7307.
8. Muth GW, Ortoleva-Donnelly L, Strobel SA. A single adenosine with a neutral pKa in the ribosomal peptidyl transferase. *Science*. 2000; 289:947-50.
9. Sioud M. Interaction between tumour necrosis factor alpha ribozyme and cellular proteins. Involvement in ribozyme stability and activity. *J Mol Biol* 1994; 242: 619-629.
10. Sioud M and Jespersen L. Enhancement of hammerhead ribozyme catalysis by glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *J Mol Biol* 1996; 257:775-89.
11. Jorgensen, R. Altered gene expression in plants due to trans interactions between homologous genes. *Trends Biotechnol* 1990; 8, 340-4.
12. Fire A, Xu S, Montgomery M. K, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811.
13. Parkin J, Cohen, B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357, 1777-1789.
14. Janeway C.A, Medzhitov Jr. R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20, 197-216.

15. Sen, GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 255-281.
16. Takeda K, and Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14
17. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DEXD/H-box helicase RIG-I, MDA-5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J. Immunol* 2005; 175: 2851-2858.
18. Steiner H. Peptidoglycan recognition proteins: on and off switches for innate immunity. *Immunol Rev.* 2004; 198:83-96.
19. Akuffo H, Hultmark D, Engstöm A, Frohlich D, Kimbrell D. Drosophila antibacterial protein, cecropin A, differentially affects non-bacterial organisms such as *Leishmania* in a manner different from other amphipathic peptides. *Int J Mol Med.* 2008; 1:77-82.
20. Wassenegger M, Heimes S, Riedel L, Sängler HL. RNA-directed de novo methylation of genomic sequences in plants. *Cell.* 1994; 76:567-76.
21. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001; 411, 494-498.
22. Sioud, M. Therapeutic siRNAs. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 22-28.
23. Hannon GJ. RNA Interference. *Nature* 2002; 418, 244-251.
24. Ma JB, Yuan YR, Meister G, Pei Y, Tuschl T, Partel DJ. Structural basis for 5'-end-specific recognition of guide RNA by the *A. fulgidus* Piwi protein. *Nature* 2005; 434: 666-670.
25. Novina CD, Murray MF, Dykxhoorn DM, et al. siRNA-directed inhibition of HIV-1. *Nature Med* 2002; 8: 681-686.
26. Sørensen DR, Leirdal M, Sioud M. Gene silencing by systemic delivery of synthetic siRNAs in adult mice. *J Mol Biol.* 2003; 2003 327:761-6.
27. Heidenreich O. Targeting oncogenes with siARNs. *Methods Mol. Biol.* 2009; 487: 221-242.
28. Wilson DS, Dalmasso G, Wang L, Sitaraman SV, Merlin D, Murthy N. Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines. *Nature Materials* 2010; 9:923-8.
29. Davis ME, Zuckerman JE, Choi CHJ et al. Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. *Nature* 2010; 0464: 1067-1071.
30. Campa C, Harding SP. Anti-VEGF Compounds in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration *Curr Drug Targets.* 2010 Oct 1. [Epub ahead of print]
31. Sioud, M. Induction of inflammatory cytokines and interferon responses by double-stranded and single-stranded siRNAs is sequence-dependent and requires endosomal localization. *J Mol Biol* 2005; 348: 1079-1090
32. Hornung V, Guenther-Biller M, Bourquin C et al. Sequence-specific potent induction of IFN- α by short interfering RNA in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. *Nature Med* 2005; 11:263-270.
33. Judge AD, Sood V, Shaw J.R, Fang D, McClintock K, MacLachlan I. Sequence-dependent stimulation of the mammalian innate immune response by synthetic siRNA. *Nature Biotechnol* 2005; 23: 457-462.
34. Sioud, M. Innate sensing of self and non-self RNAs by Toll-like receptors. *Trends Mol Med* 2006; 12: 167-176.
35. Sioud, M. Single-stranded small interfering RNA are more immunostimulatory than their double-stranded counterparts: a central role for 2'-hydroxyl uridines in immune responses. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1222-1230.
36. Karikó K, Weissman D Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2007; 10:523-32.
37. Jackson AL, Bartz SR, Schelter J et al. Expression profiling reveals off-target gene expression by RNAi. *Nature Biotechnol.* 2003; 21, 635-637.
38. Bartel, DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116, 281-297.
39. Chitwood DH, Timmermans MC. Small RNAs are on the move. *Nature* 2010; 467:415-9.
40. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854.
41. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403, 901-906.
42. Morris JP, McManus MT. Slowing down the Ras lane: miRNAs as tumor suppressors? *Sci STKE.* 2005; 297:pe41.
43. Xiao C, Rajewsky K. microARN control in the immune system: Basic principles. *Cell* 2009; 136, 26-36.
44. Cekaite L, Clancy T, Sioud M. Increased miR-21 expression during human monocyte differentiation into DCs. *Front Biosci.* 2010; 2:818-28.
45. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2010, 9:775-89.
46. Di Leva G, Croce CM. Roles of small RNAs in tumor formation *Trends Mol Med.* 2010; 16:257-67.
47. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA (2007) Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer *Nature* 2007; 449:682-688.
48. O'Connell RM, Kahn D, Gibson WSJ et al. MicroARN-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity* 2010; 33: 607-619.



LES MYCOSES



Les mycoses sont des infections bénignes pouvant se manifester de différentes façons. Elles affectent préférentiellement les personnes âgées, les sportifs, les individus immunodéprimés (corticothérapie, chimiothérapie, Sida...), les diabétiques et les personnes atteintes de pathologies vasculaires (artérites)...

DÉFINITION

Les mycoses sont des infections opportunistes provoquées par des champignons ou des levures. Elles peuvent affecter la peau, les ongles, les cavités buccale ou vaginale, les poumons voire d'autres organes. Les principaux champignons pouvant entraîner ces mycoses sont :

- les dermatophytes (genre *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*),
- les levures parasites (*Candida albicans*),
- les moisissures (*Aspergillus*),
- les champignons dimorphiques (*Histoplasma capsulatum*).

CAUSES

Il existe des facteurs favorisant le développement des mycoses :

- facteurs environnementaux : milieux chauds et humides, mal aérés,
- facteurs génétiques (mal connus aujourd'hui),
- facteurs individuels :
 - mauvaise hygiène,
 - transpiration abondante, peau séborrhéique,
 - port de chaussures qui ne « respirent » pas, orteils se chevauchant,
 - lieu de travail ou de résidence,
 - facteurs immunitaires, pathologiques ou médicamenteux : Sida, obésité, diabète, antibiothérapie, contraceptifs... ils concernent majoritairement les personnes ayant un déséquilibre immunitaire.

SYMPTÔMES

Les symptômes courants d'une mycose sont : irritations, démangeaisons, inflammation.

Selon le type de champignon et sa localisation, les symptômes sont différents :

- Mycose cutanée, des cheveux et des ongles : rougeurs, érythèmes, prurit, perte de cheveux ou de l'ongle,
- Mycose vaginale : pertes vaginales anormales, odeurs, enflures et rougeurs des lèvres, rapports sexuelles douloureux,
- Mycose buccale : sensation de brûlure, goût métallique, coloration blanche ou noire de la cavité buccale,
- Mycose pulmonaire : granulome, symptôme pseudo-grippaux ou tuberculeux,
- Mycose généralisée : atteinte des organes possible.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose en premier lieu sur un examen clinique. Si la mycose est visible, un prélèvement au niveau du point

d'infection peut être effectué, puis analysé. Il permet de confirmer le diagnostic et de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une autre pathologie (psoriasis par exemple). Dans les autres cas (atteinte pulmonaire ou systémique), les examens se porteront sur un prélèvement après expectoration (toux) ou un prélèvement sanguin. Les signes pouvant être une hyperleucocytose (augmentation du nombre des globules blancs), une augmentation de la vitesse de sédimentation, une augmentation de certains anticorps. La mise en évidence de certains antigènes antimycosiques est possible dans de rares cas.

TRAITEMENTS

Certaines mycoses peuvent guérir spontanément, c'est le cas des histoplasmoses bénignes atteignant les poumons. Cependant, dans la plupart des cas, il est important de suivre un traitement. Ce dernier peut être administré par plusieurs voies :

- traitement local : utilisé pour des mycoses débutantes ou superficielles (verniss, pommades, crèmes),
- traitement par voie orale : indiqué pour soigner, en même temps, tous les sites affectés, et plus particulièrement conseillé pour les lésions récidivantes ou généralisées,
- traitement par voie vaginale : possible grâce aux ovules dans le cas de mycose vaginale.

PRÉVENTION ET CONSEILS À L'OFFICINE

Pour limiter le risque de mycose, conseillez à vos patients :

- de porter des sous-vêtements en coton et de les changer tous les jours,
- d'utiliser un savon doux en cas de Pityriasis versicolor ou un savon à pH neutre ou alcalin en cas de candidose,
- de consommer des probiotiques afin d'éviter certains déséquilibres de la flore bactérienne de l'organisme,
- d'éviter les vêtements serrés et le port prolongé de chaussures de sport,
- de ne pas abuser de l'emploi d'antiseptiques pour la toilette féminine intime,
- d'éviter de fréquenter trop souvent les bains bouillonnants, les saunas et les hammams,
- de préférer les douches aux bains,
- d'éviter l'emploi abusif d'antibiotiques ou d'immunosuppresseurs,
- d'éviter les contacts répétés avec le champignon en cas d'infection avérée,
- d'avoir une hygiène correcte.

Par ailleurs, rappelez à vos patients que les mycoses sont contagieuses mais se traitent facilement dans la majorité des cas.

SITES WEB

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/mycose/14668>

<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Le-pied-d-athlete-mycose-des-pieds-Bien-vous-soigner-avec-des-medicaments-disponibles-sans-ordonnance-brochure>

D'après Celtinews

ASSEMBLEE GENERALE DE L'ORDRE DES PHARMACIENS

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a organisé l'assemblée Générale élective de l'Ordre, le 21 Mai 2011 à l'Hôtel Ramada Plaza à Gammarth.

Plus de 400 pharmaciens ont assisté à cette A.G., la première après la Révolution du 14 Janvier. Après la récitation de la Fatiha à la mémoire des martyrs de la Tunisie, M. Abdelkrim Hamrouni, président sortant, a brossé un tableau des activités du CNOPT durant cette dernière période et a passé la parole à M. Ahmed Ben Toumine qui a présenté le rapport moral, puis à M. Néjib El Oued pour le rapport financier.

Les discussions qui s'en suivirent ont vu une douzaine de confrères intervenir pour des sujets différents : le mode d'élection des représentants des différentes activités pharmaceutiques au sein du CNOP, les règles et les problèmes d'installation des pharmaciens biologistes qui diffèrent avec leurs confrères médecins biologistes et l'accord signé avec le Conseil de l'Ordre des Médecins, la création de l'Association des Jeunes Pharmaciens qui a été présentée par l'un de ses responsables, les problèmes d'horaires entre les pharmacies de catégorie A et B durant les périodes de couvre-feu, les « para-pharmacies » et leurs enseignes qui prêtent à confusion, sans oublier le parfum de la révolution et les aides apportées par les pharmaciens aux régions sinistrées.

Il fut par la suite procédé à la désignation des bureaux de vote chargés de veiller au bon déroulement des élections sous la direction de Mme Emna Mehiri Chérif. Les opérations de vote ont duré de 13H à 18H et se sont passées, comme de tradition dans notre profession, dans les meilleures conditions de transparence et de confraternité.

630 pharmaciens sur 4408 pharmaciens inscrits au tableau de l'Ordre ont eu à choisir parmi 27 candidats ainsi répartis selon leur branche d'activité :

- 16 pharmaciens d'officine de catégorie A
- 3 pharmaciens d'officine de catégorie B
- 2 pharmaciens hospitaliers
- 2 pharmaciens industriels
- 1 pharmacien grossiste répartiteur
- 1 pharmacien biologiste
- 2 pharmaciens à activités autres.

Il y avait 5 femmes parmi les 27 candidats.

Le dépouillement des bulletins de vote ont duré de 19h jusqu'à 5h du matin, et les résultats proclamés.

Les membres élus se sont réunis le lendemain et le Conseil National de l'Ordre a été constitué.

Quelques remarques concernant le nouveau conseil de l'ordre, élu après la révolution :

- L'élection de jeunes pharmaciens, membres de la nouvelle « Association des Jeunes Pharmaciens » qui vient d'être créée : Chedli FENDRI, Kais Ben Youssef, Khalil Ben Abdallah. Ces trois jeunes n'ont jamais assuré de responsabilités professionnelles et apporteront à coup sûr un sang nouveau et de nouvelles idées.
- Abdallah Jalel, le nouveau président, a déjà été membre du CNOP de 1993 et de 2002.
- Deux femmes, Dalenda Bennour et Maha Bousnina, font leur entrée au Conseil National de l'Ordre, après avoir été membres du Conseil Régional de Tunis.
- Néjib El Oued et Hamadi Mzid ont été reconduits pour un deuxième mandat consécutif.
- Néjib El Oued a déjà été membre du CNOP de 2002 et de 2008, tandis qu'Abderrazak Hedhili a fait parti du CNOP de 1993 et de 1996.
- Abdelaziz Fériani (grossiste répartiteur) et Mohamed Gara (industriel) font leur entrée pour la première fois à l'Ordre.

COMPOSITION DU CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS

Président

Abdallah Jalel

Vice-président

Néjib El Oued

Secrétaire Général

Abderrazak Hedhili

Secr. Générale Adj.

Dalenda Bennour

Trésorier

Chedly Fendri

Trésorier Adj.

Kais Ben Youssef

Assesseurs

Hamadi Mzid, Abdelaziz Fériani,

Mohamed Gara, Maha Bousnina, Khalil Ben Abdallah

*Nos félicitations et nos
meilleurs vœux de réussite.*



ERIOBOTRYA JAPONICA (Thunb.) Lindl.

BOUKEF K.

FAMILLE : **ROSACEAE**

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : BOUSAA بوصاع

ALGERIE (33) TOUFFAH HENDI تفاح هندي ZAAROUR زعرور

LIBYE (19): NAASBOULI نعسبولي BACHMALA بشملة

MAROC (5) : MZAH مزاح

NOMS ARABES (2) BACHMALAQ بشملاق BACHMALA بشملة

MACHMALA مشملة

NOM FRANCAIS : NEFLIER DU JAPON, BIBASSIER ou BIBACIER



ÉTYMOLOGIE (22)

Leclerc fait référence au néflier (*Mespilus germanica* L., ou encore *Pyrus germanica* L.) ; il dit que dans le nom grec de la nèfle, *mespilè*, Bodceus de Stappel n'hésite pas à reconnaître les mots *mesos* (qui est au milieu) et *spilos* (immondice), dans lesquels il voit une claire allusion à la pulpe « sordide et d'un aspect désagréable dont est gorgé le fruit trop mou, tout juste bon pour un cochon, « *fructus mollior et sui idoncus pulpa constat sordida et aspectu ingrata* ».

HISTOIRE (22)

Il est intéressant de rapporter ici les propos de Leclerc lors d'une conférence sur le néflier (il s'agit bien de l'espèce européenne). Leclerc rappelle que dès la plus haute antiquité, on attribua à la nèfle de nombreuses vertus. Instruits par Hippocrate, les médecins grecs et romains l'utilisaient dans tous les cas où il est indiqué de modérer les sécrétions intestinales. Dioscoride et Actuarius, la considéraient comme un puissant astringent. Au Moyen Age, elle jouit d'une grande réputation. Albert le Grand vantait le bois du néflier comme un remède chaud et sec, capable de fortifier l'estomac : aux malades atteints de fièvres quotidiennes, tierces ou quarts, sainte Hildegarde prescrivait du vin chaud dans lequel avaient macéré la racine et les feuilles ; quant à la nèfle, elle estimait

salutaire d'en manger tant et plus, qu'on fût malade ou bien portant, car elle faisait croître les chairs et purgeait le sang.

Le chantre de l'Ecole de Salerne rend hommage à ses vertus diurétiques, à l'action astringente qu'elle exerce sur les viscères ; elle plaît lorsqu'elle est dure, mais, une fois molle, est meilleure :

« Multiplicant mictum, ventrem dant mespila strictum ; Mespila dura placent, sed mollia sunt meliora ».

Ne quittons pas le Bois sacré sans relater les vers dans lesquels Jacques et Pierre Contant, les bons « maîtres apothicaires de la ville de Poitiers », magnifient les vertus lithontriptiques des noyaux durs comme pierre que contient la nèfle, à laquelle ils donnent, comme on le fait encore en Picardie, le nom de *meslier* :

Le meslier, fruit osseux de semblable action,
Sur la paille meurt par sa corruption.

Fruit aux noyaux pierreux qui, bien broyé, se donne
Dissous dans du vin blanc à boire à la personne

Travaillée du mal violent néphrétique

Qui le rend bien souvent de douleur frénétique :

Mal qui à l'homme sert d'assurance certaine

Du mal qu'ont celles-là qui accouchent à peine.

Cette poétique esquisse de pharmacodynamie reçut la confirmation de cliniciens. La plupart d'entre eux,

partisans de la doctrine des signatures, jugeaient tout naturel que la dureté des noyaux de la nêfle lui conférât d'irrésistibles vertus pour broyer les calculs urinaires et en favoriser l'expulsion. C'était un fait reconnu dès la première moitié du XVI^{ème} siècle par Antoine Brasavola ; J. Schenk de Grafenberg, qui termina sa carrière en 1598 comme médecin pensionné de Fribourg, vit, grâce à la poudre de noyaux de nêfle, deux de ses clients évacuer, l'un plus de 60 calculs provenant du rein, l'autre une énorme quantité de graviers, sans en ressentir de douleur. Les « os qui sont dans les nêfles » étaient un des remèdes que l'illustre et pieuse Mme Fouquet employait avec le plus de confiance pour rompre et expulser la pierre du rein ; elle a publié une formule dans laquelle la poudre des noyaux était prise, le matin à jeun, à la dose d'une cuillerée, délayée dans un verre d'une décoction vineuse de racine de persil.

Baricelli attribuait au bois de nêflier la propriété de prévenir l'avortement ; le moyen de conjurer l'avortement, consiste à suspendre un morceau de bois de nêflier au cou de la femme menacée d'avortement. Les thérapeutes mettent en doute l'action lithontriptique des noyaux de nêfle, rient dans leur barbe de la prétendue propriété abortive de l'amulette de bois de nêflier, mais rendent un légitime hommage à l'astringence de la pulpe de la nêfle ; nous trouvons, parmi ses panégyristes, Jean Bauhin, qui vantait, en gargarismes, contre les angines et les gingivites, en injections, pour s'opposer à l'écoulement excessif de sang menstruel, la décoction de nêfles non encore mûres ; Prosper Alpino, qui considérait ce fruit comme le remède le plus fidèle des flux intestinaux ; Pierre de La Forest, à qui l'on doit une intéressante observation de cure de dysenterie ; elle concerne un riche marchand de la Zélande qui, atteint de cette affection, sans qu'aucune médication pût l'en délivrer, se décida à aller consulter Jean Spirinck, médecin qui exerçait à Louvain, où il jouissait d'une grande réputation ; ce dernier lui conseilla simplement de manger des nêfles, traitement dont bénéficièrent à la fois le patient et le praticien ; le patient vit son flux intestinal se tarir et témoigna sa reconnaissance à l'ingénieux phytothérapeute en lui remettant 300 pièces d'or. Leclerc continue en disant : Mon vieil ami M.

Camel, officier de santé, mort à Chaumont-en-Vexin, en 1900, après y avoir exercé sa profession pendant une quarantaine d'années, fut moins heureux en une circonstance analogue. Consulté par un marchand de porcs qui, souffrant, à la suite de repas de « haulte gresse », copieusement arrosés, d'une opiniâtre diarrhée, lui demandait quel remède il devait prendre, M. Camel, à qui j'avais raconté l'histoire que relate Pierre de La Forest, se contenta de lui répondre : « Des nêfles ». Le marchand de porcs indigné se hâta d'aller prendre l'avis d'un jeune confrère plus familiarisé avec le protocole médical et avec la thérapeutique moderne.

« Des nêfles », expression qui, à notre époque, est devenue, dans le langage populaire, le symbole des choses dont l'inconsistance voisine avec le néant, l'exclamation qu'arrache toute requête intempestive.

Verdâtre et globuleux dans sa jeunesse, ce fruit prend, en mûrissant, la teinte bistrée, la consistance molle et fluctuante d'un inquiétant apostume ; pour comble d'ironie, il porte un diadème, couronne dérisoire formée par les dents persistantes du calice et rappelant assez le bonnet à pointes dont, au Moyen Age, on ceignait le front des fols. »

C'est ce dont a été frappée l'âme toujours sensible des poètes qui, prompts à saisir, dans la Nature, tout ce qu'elle produit de beau et de grand, éprouvent un douloureux étonnement dès que se révèle à leurs yeux un symptôme, si minime soit-il, d'imperfection. C'est ainsi que la pulpe boueuse de la nêfle inspire à l'élégant poète anglais, Abraham Cawley, ce vers d'une énergie toute virgilienne dans sa concision :

« Mespilus et fructum putrem ambitiosa coronat. »

L'orgueilleux nêflier veut que son fruit plein de pourriture porte une couronne.

BOTANIQUE

Le nêflier du japon est un arbre de 6 à 8 m de haut, à port érigé, s'étalant à l'âge adulte. Les jeunes rameaux et bourgeons sont cotonneux (*eriobotrya* signifie « grappe de laine » en grec).

Les feuilles simples, alternes, persistantes sont de grande taille, 20 à 25 cm de long et fortement nervurées. Elles sont assez coriaces et ont le bord du limbe denté. Leur face supérieure est vert foncé,



luisante, tandis que leur face inférieure est tomenteuse et roussâtre.

Les fleurs, blanches, sont réunies en thyrses. Les fleurs s'épanouissent en automne ou au début de l'hiver et les fruits atteignent leur maturité durant l'hiver ou au début du printemps.

Les fruits ovoïdes, de couleur jaune orangé, sont des baies à chair blanc jaunâtre, à goût acidulé, très juteuses. Ils portent au sommet les cinq dents persistantes du calice. Les pépins, brun noir, sont d'assez grosse taille.

Le fruit est appelé bibasse ou bibace

CHIMIE (5) (13) (15) (18) (27) (32) (36)

Plante

- Huile essentielle

Fruit

- Lévulose, sucrose
- Acides malique, citrique, tartrique et succinique
- eau
- Protéines
- Lipides
- Glucides
- Vitamines : A, B1, B2, C
- Potassium, calcium, phosphore, fer

Pulpe

- Lévulose, saccharose
- Acide malique
- Caroténoïdes : beta carotène, gamma carotène, cryptoxanthine, lutéine, néoxanthine,

Feuille

- Huile essentielle avec comme principaux constituants: nérolidol, farnesol[1].
- triterpènes : methyl betuliate, acide oléanolique, acide ursolique, methyl maslinate, methyl corosolate, methyl 2alpha-3alpha-dihydroxyurs-12-en-28-oate, acide maslinique, acide corosolique, acide tormentique, acide euscaphique
- sesquiterpènes : glycosides du nerolidol
- Dérivés du mégastigmane dont des glycosides: eriojaposides A et B
- linguersinol 9'-O-β-D-xylopyranoside,
- eriobotrin et isoeriobotrin,
- lignanes
- flavonol glycosides : quercétine- 3-O-β-D-glucoside

et quercétine-7-α-L-rhamnoside

- flavonoides: (2S),(2R)-naringénine 8-C-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-β-D-glucopyranosides, cinchonain-Id-7-O-β-D-glucopyranosides
- triterpénoïde acylé
- D-sorbitol

Fleur

- Saponines triterpéniques : acide oléanolique, acide ursolique, acide alpha 2, alpha 3, alpha19 - Trihydroxyurs-5,12-dien-28, et acide beta 2, beta 3, alpha 23 -Trihydroxyolean-12-en-28

Graine

- Amygdaline
- lipides,
- acides gras : linoléique, palmitique, linolénique et oléique
- sterol, sitosterol,

PHARMACOLOGIE (11) (12) (17) (18) (25) (29) (35) (36)

Le fruit agit comme sédatif et il est consommé pour arrêter les vomissements et étancher la soif. Les fleurs ont des propriétés expectorantes. L'infusion des feuilles ou la poudre des feuilles séchées peuvent être consommées pour arrêter la diarrhée mais également contre la dépression et peuvent agir contre l'intoxication suite à la consommation d'alcool. Le cataplasme des feuilles est appliqué sur les enflures.

Les feuilles inhibent les médiateurs de l'inflammation et possèdent des propriétés analgésiques. Les feuilles peuvent être utilisées dans le traitement des métastases cancéreuses. .

Le néffier du japon peut être utilisé à titre préventif pour limiter l'extension du cancer du sein.

Cette plante a montré une très forte cytotoxicité sur des lignées cancéreuses en culture.

L'extrait préparé à partir des graines possède une importante activité anti oxydante, ceci permet de conclure que le néffier du japon peut être utilisé pour la prévention et le traitement de plusieurs pathologies telles que les hépatopathies et les néphropathies.

Il a été montré que le totum sesquiterpénique abaisse le taux de glucose chez la souris ayant un diabète induit par l'alloxane.

L'extrait préparé à partir des graines inhibe le développement de la fibrose hépatique chez le rat ; cette activité pourrait être liée aux acides linoléique

et linoléique et au beta sitostérol, lesquels pourraient contribuer à l'amélioration de la fonction hépatique.

Au total, le néflier du japon est antiasthmatique, antitussif, expectorant, anti-inflammatoire, anti-hyperglycémique, hépato-protecteur.

TOXICOLOGIE (24) (25)

Une préparation anti acnéique à base de plantes et contenant un extrait de feuilles du néflier du japon n'a montré aucune toxicité suite à une administration de 28 jours chez le rat.

Il a été rapporté qu'une petite fille de 5 ans en Floride, a mangé 4 nèfles mûres, s'est endormie et a été difficile à réveiller et semblait étourdie. Après environ 2 heures, elle était de retour à la normale.

Des cas d'intoxication chez les volailles suite à l'ingestion de graines de néflier du Japon ont été signalés. Les graines contiennent de l'amygdaline qui est converti en HCN.

Certaines personnes souffrent des maux de tête quand elles sont trop près d'un arbre en fleurs de néflier du Japon, l'émanation des fleurs est douce et pénétrante

USAGES TRADITIONNELS

Les feuilles d'Eriobotrya japonica Lindl. ont été largement utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de nombreuses maladies, dont la toux et l'asthme(11), mais également dans les troubles gastro-entériques, le diabète sucré, la bronchite chronique(12). Les feuilles ont été utilisées pour traiter les maladies de la peau, ainsi que pour soulager l'inflammation, et la douleur (29)

L'infusion des feuilles ou la poudre des feuilles séchées peuvent être consommées pour arrêter la diarrhée mais également contre la dépression et peuvent agir contre l'intoxication suite à la consommation d'alcool. Le cataplasme des feuilles est appliqué sur les enflures. Les feuilles sont traditionnellement utilisées pour réduire le stress et l'anxiété (20);

TUNISIE (8)

Les feuilles du néflier du japon servent à préparer une décoction qui passe pour soigner l'angine en gargarisme, et les aphtes en bain de bouche.

Dans la région de Borj Massoudi, la même préparation est préconisée pour dissoudre les calculs rénaux.

ALGERIE

Non signalé par Ben Merabet (6). Brette (9) rapporte

que les feuilles Mespilus germanica seraient utilisées en infusion ou décoction voire parfois en macération oléagineuse dans la pathologie douloureuse de la sphère gastrique.

LIBYE

El gady (40) ne fait pas référence à cette plante. Kotb (19) quant à lui rapporte que le fruit agit comme sédatif et il est consommé pour arrêter les vomissements et étancher la soif. Les fleurs ont des propriétés expectorantes

MAROC (5)

Le néflier du japon est utilisé partout au Maroc ; les feuilles sont utilisées en décoction comme anti diarrhéique, spécialement, chez les enfants : un verre de décoction aux trois repas. Dans les Beni-Snassen, on lui associe parfois du Ptychotis verticillata Dubs.

ARABIE SAOUDITE (42)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

Non signalé

YEMEN

Non signalé par Fleurentin (14) ni par Al Shemer (16)

AFGHANISTAN (35)

Non signalé

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (38)

Seule l'espèce, Mespilus germanica est signalée. Elle renforce l'estomac, arrête les diarrhées et elle est consommée de préférence à jeun.

IHYAA ATTADHKIRA (39)

Non signalée

AL MOOTAMED (37)

Non signalée

HADIKAT AL AZHAR (41)

L'auteur fait référence au néflier (Pyrus germanica) et signale que cette espèce fortifie l'estomac, arrête les vomissements et la diarrhée. Elle soigne l'ictère et elle est diurétique. Les préparations à base de branches ou de feuilles, entraînent la constipation. Le lavage des cheveux avec ces mêmes préparations empêchent leur chute.



BIBLIOGRAPHIE

- 1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 - Algérie
- 2) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981 Beirut Lebanon
- 3) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces research. National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 4) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999
- 5) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 6) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.
- 7)Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.
Maloine S.A. 1980 Paris.
- 8) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne
Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.
- 9) Brette JP.
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.
- 10) Bruneton J
Plantes toxiques –végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.
Paris Edit technique et documentation Lavoisier 1996 p 529
- 11) Cha DS, Eun JS, Jeon H
Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the leaves of Eriobotrya japonica.
J Ethnopharmacol. 2011 Mar 24;134(2):305-12. Epub 2010 Dec 21.
- 12) Cha DS, Shin TY, Eun JS, Kim DK, Jeon H.
Anti-metastatic properties of the leaves of Eriobotrya japonica.
Arch Pharm Res. 2011 Mar;34(3):425-36.
- 13) Cheng L, Liu Y, Chen L, Luo J
Studies on the triterpenoidal saponins from flowers of Eriobotrya japonica
Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2001 Jun;32(2):283-5.
- 14) Fleurentin J , Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
- 15)Ito H, Kobayashi E, Li SH, Hatano T, Sugita D, Kubo N, Shimura S, Itoh Y, Yoshida T.
Megastigmane glycosides and an acylated triterpenoid from Eriobotrya japonica.
J Nat Prod. 2001 Jun;64(6):737-40.
- 16) Kamel Abdullfitah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen
WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 17) Kang SC, Lee CM, Choi H, Lee JH, Oh JS, Kwak JH, Zee OP
Evaluation of oriental medicinal herbs for estrogenic and antiproliferative activities.
Phytother Res. 2006 Nov;20(11):1017-9.
- 18) Kim MS, You MK, Rhuy DY, Kim YJ, Baek HY, Kim HA.
Loquat (Eriobotrya japonica) extracts suppress the adhesion, migration and invasion of human breast cancer cell line.
Nutr Res Pract. 2009 Winter;3(4):259-64
- 19) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
- 20) KumarI, Kirandeep RajI, Junaid NiaziI, Vikas Gupta
Anti-anxiety activity of Eriobotrya japonica leaf extracts Karan SharmaI, Narinder*
Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences January – March 2011 RJPBCS
Volume 2 Issue 1 Page No. 255
- 21) Leclerc H.

Précis de Phytothérapie Masson 1994 Paris

22) Leclerc Henri.

La nèfle dans la thérapeutique d'antan. In: Revue d'histoire de la pharmacie, 40e année, N. 133, 1952.

pp. 337-342

23) Le Floc'h E.

Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

24) Li S, Zou Y, Jiao K, Qiao X, Jiao R, Wang J.

Repeated-dose (28 days) oral toxicity study in rats of an antiacne formula (BC-AF) derived from plants.

Drug Chem Toxicol. 2011 Jan;34(1):77-84. .

25) Li WL, Wu JL, Ren BR, Chen J, Lu CG

Pharmacological studies on anti-hyperglycemic effect of folium eriobotryae.

Am J Chin Med. 2007;35(4):705-11.

26) Lu XE, Liu YQ

Analysis of volatile oil in pre and post processed pieces of Eriobotrya japonica by GC-MS.

Zhong Yao Cai. 2008 Nov;31(11):1625-6.

27) Lv H, Chen J, Li WL, Zhang HQ

Studies on the triterpenes from loquat leaf (Eriobotrya japonica

Zhong Yao Cai. 2008 Sep;31(9):1351-4.

28) Nishioka Y, Yoshioka S, Kusunose M, Cui T, Hamada A, Ono M, Miyamura M, Kyotani S.

Effects of extract derived from Eriobotrya japonica on liver function improvement in rats. Biol

Pharm Bull. 2002 Aug;25(8):1053-7.

29) Ouertani S.

Plantes a Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village

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

30) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

31) Qing-Li Wu1, , Mingfu Wang1, , James E. Simon1, , Shi-Chun Yu2, , Pei-Gen Xiao2, and , Chi-Tang Ho3

Studies on the Chemical Constituents of Loquat Leaves (Eriobotrya japonica)

Oriental Foods and Herbs Chapter 22, pp 292-306 ACS Symposium Series, Vol. 859

32) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes

Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

33) Yokota J, Takuma D, Hamada A, Onogawa M, Yoshioka S, Kusunose M, Miyamura M, Kyotani S, Nishioka Y.

Scavenging of reactive oxygen species by Eriobotrya japonica seed extract.

Biol Pharm Bull. 2006 Mar;29(3):467-71.

34) 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

35)www.hkjcicm.org/cm_database/plants/detail_e.aspx?herb_id.

36 المعتمد في الأدوية

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

37 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

38 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

39 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

40 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

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

41 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

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



على الاختيار الأفضل للدواء و تجنب الإفراط و الاستعمال الخاطئ له.

3 - التركيز على إرشاد المريض من قبل الصيدلي حول كيفية استعمال الدواء.

لذلك لا بد أن يتم دراسة الظروف المرضية و الاجتماعية و الاقتصادية للمواطنين و العمل على توفير سياسة دوائية تستهدف توفير الدواء الجيد بالسعر المناسب و ذلك بتشديد الرقابة على الدواء المطروح في الأسواق. و إعداد لائحة أدوية أساسية تتناسب مع واقع المجتمع.

أخذين بعين الاعتبار لائحة الأدوية الأساسية الصادرة عن منظمة الصحة العالمية و ذلك:

- باعتماد التسميات العلمية للأدوية بدلا عن التجارية.

- تنظيم و ترشيد الإعلام الدوائي (الدعاية الطبية)

إن الصيدلة مهنة علمية ذات غايات إنسانية اقتصادية و اجتماعية تعمل على تأمين الخدمات الدوائية و الصحية و المخبرية و تسهم في تأمين سلامة المجتمع الصحية و المحافظة عليه.

لذلك يجب أن نؤكد على ما يلي:

أولا: يجب عدم اعتبار الأدوية كأية سلعة استهلاكية نظرا لكونها مواد شديدة التعقيد

ثانيا: إن الصيدلة لديهم المعلومات الكاملة لتركيب و تحضير و تطوير و توزيع الدواء

ثالثا: إن الصيدلة هم الذين يعرفون فعالية الدواء و التي قد تكون خطرة أحيانا (كالتأثيرات الجانبية الضارة و التفاعلات مع بعض الأدوية أو مع بعض المواد الغذائية).

رابعا: إن الصيدلة هم المؤهلون لإرشاد و نصيح المريض بكل دقة و عناية

خامسا: إن الصيدلة ذوو علم و معرفة بالدواء و التطور المستمر لممارسة المهنة من شأنه أن يزيدهم ارتباطا بالمجتمع و تحقيق الرعاية الصحية للمواطن. لذلك لابد من استشارة الصيدلة و منظماتهم المهنية و إشراكهم في وضع الأنظمة و القرارات المتعلقة بالأمور الصحية و الدوائية. و في الختام:

إن عملية صرف الدواء هي عملية دقيقة تحتاج إلى توجيه و إرشاد في مجال استعمال الدواء. و تتطلب من الصيدلاني أن يدرس المقادير الدوائية المصرفية و أن يرشد المريض إلى كيفية استعماله. كما تتطلب منه أن يكون على اطلاع تام على كل ما هو جديد حتى يتمكن من مواكبة التطورات العلمية في مجال تأثير الأدوية و استطبابتها، الأمر الذي يدفع الصيدلاني إلى بذل الجهد و الوقت حتى يصل إلى المستوى الذي يمكنه من تأدية واجبه على أكمل وجه، و ذلك في سبيل رفع المستوى الصحي للمواطنين.

إن آملنا كبيرة في رسم مسار مهنة الصيدلة في المستقبل لتكوين الصيدلاني الكفاء ليؤدي دوره الهام في الجامعات و البحث العلمي، و يمارس عمله في المستشفيات و الصيدليات و في الصناعة الدوائية و المختبرات الطبية و السمية و الغذائية و ضبط جودة الدواء إضافة إلى الصيدلة العاملين في تسويق الدواء و توزيعه، و الصيدلة العاملين في مجال النباتات الطبية.

فإلى الأمام نحو إعداد الصيدلاني الملتزم بقضايا وطنه و الساعي بكل جهده و طاقاته لخدمة أبناء أمته و رفع شان مهنته.

Liste des Annonceurs

ADWYA
BOIRON

SAIPH
SIPHAT
UNIMED

دور الصيدلي في المجتمع

الدكتور الصيدلاني أحيب شنن

رئيس اتحاد الصياحة العرب

اتصال دائم بالمجتمع.

لذلك تعتبر مهنة الصيدلة من المهن المهمة و الأساسية في أي نظام صحي في العالم. و لقد درجت العادة على تعريف الصيدلاني بأنه ذلك الشخص الذي يستخدم مهاراته في تحضير و حفظ و تركيب و صرف الأدوية. و يتمثل دوره في الممارسات الصيدلانية التالية:

1 - إدارة عامة للمؤسسات الصيدلانية

2 - صرف الدواء

3 - رعاية المرضى

و مما لا شك فيه أن الصيدلاني يحمل عبئا كبيرا في تطوير المهنة و الارتقاء بها لتواكب ركب التطور العظيم الذي يجري في قطاع الدواء، وليكونوا أعضاء فاعلين في مواجهة التخلف و المرض، فتقدم العلوم الصيدلانية مستمر و التقنيات الصيدلانية الحيوية و اللقاحات الناتجة عن الهندسة الوراثية و ظهور طرق جديدة لإعطاء الدواء، تحكم على الصيدلاني أن يواكب هذا التقدم العلمي. و لا يمكن أن يتم تحقيق ذلك إلا بالتعليم المستمر للصيدلاني. و يجب الانتقال من مفهوم الخدمات الصيدلانية إلى الرعاية الصيدلانية لأنها اشم في تحمل المسؤولية من قبل الصيدلي تجاه الوسط الذي يعيش فيه، و للوصول إلى رعاية صحية شاملة لأفراد مجتمعه.

أن ترشيد استعمال الدواء يمكن بالمعالجة الشاملة للإفراط و سوء الاستعمال و هذا يشمل نواحي عديدة منها:

1 - تغيير أسلوب الشركات في الدعاية الدوائية و إلزامها بتقديم معلومات ن الدواء متزنة و ملتزمة بغرض إعلام الطبيب و ليس بهدف توجيهه إلى وصف الدواء.

2 - ممارسة الرقابة على المعلومات التي تقدم للطبيب من قبل بعض الشركات الدوائية بحيث تضمن الاهتمام بصحة المريض بالدرجة الأولى و أيضا لتعيين الطبيب

إن أهمية تطوير الخدمات الصحية، و تقديم الرعاية الصحية لكافة أفراد المجتمع، و التي تعتبر هدفا من أهداف التقدم الاجتماعي و التطور الاقتصادي، هي ضرورة من ضروريات التنمية الاقتصادية و الاجتماعية. و احد أهم هذه الخدمات الصيدلانية، و التي تلعب دورا أساسيا في وقاية المجتمع و علاجه من الأمراض.

فالهدف الاجتماعي للدولة في مجال الصحة هو بلوغ جميع السكان المستوى الصحي الذي يسمح لهم بأن يحيا حياة مثمرة اجتماعيا و اقتصاديا. فالدولة مسؤولة عن صحة المواطن و عليها توفير مستلزمات الرعاية الصحية بالتعاون ما بين الجهات العامة كافة و ضمن إطار التعددية الاقتصادية بحيث يكون لكل فرد أو قطاع أو مؤسسة دور في الإسهام لتوفير المستوى المطلوب للرعاية الصحية.

و انطلاقا من هذه الحقيقة، يلعب الصيدلاني دورا بارزا في حماية صحة المواطنين ضمن إطار النظام الصحي، بل و يعتبر العمود الفقري لهذا النظام نظرا لاحتكاكه المباشر مع المواطنين و لما يتمتع به من علم و معرفة متخصصة في مجال الصحة و الدواء.

فالممارسة الجيدة لمهنة الصيدلة تدعم و بشكل أساسي بنية الرعاية الصحية للمواطنين و تشكل حيزا هاما في إتمام عملية علاج المريض.

إن الاتصال المباشر و اليومي الناتج عن تواجد الصيدلي الدائم في صيدليته يؤمن للمريض الاستفسار عن استعمال الدواء و ملابساته.

فالصيدلي هو وحده الذي يلم الماما كاملا بتركيب و تحضير و تطوير الدواء، وهو الذي يدرك الآثار الجانبية و التضادات و التفاعلات مع الأدوية الأخرى. كما يدرك حركية الدواء مع الغذاء لذلك يؤكد الجميع بأن مصلحة المريض تكمن في استشارة الصيدلاني في سائر أمور الدواء. و مساهمته الفعالة في تطوير الخدمات الصحية ترجع لكونه على



ثانياً: تقويم الملف المقدم للمستحضر الجنييس:

ويحتوي هذا الملف على بيانات ومعلومات خاصة لجزأين رئيسيين وهما:

الجزء النوعي: ويشمل المعلومات الخاصة بالمواد الأولية والمستحضرات النهائية مع التفاصيل اللازمة للمادة الفعالة ومواصفاتها ونتائج دراسات الثبات ومكونات التوليفة وطريقة الإنتاج والتغليف والتصنيف والطباعة والمعلومات الموجودة على الملصق.

جزء الفاعلية: ويشمل المعلومات الخاصة بدراسة التكافؤ الحيوي أو تقرير الدراسة السريرية.

ثالثاً: طريقة التفتيش:

1 - التفتيش على المصنع:

حيث يتم التفتيش على الموقع المصنّع للمستحضر النهائي أو المواد الفعالة لضمان ما يلي:

الالتزام بأسس الممارسة السريرية الجيدة خلال التصنيع والرقابة النوعية وفقاً للأدلة العالمية ومدى مطابقة طريقة التصنيع لما ورد في ملف التشغيلية ودراسات الثباتية والمواصفات وطرق التحليل والتثبت.

2 - التفتيش على مراكز الأبحاث التي تمت فيها الدراسة:

حيث يتم التأكد من الالتزام بأسس الممارسة السريرية الجيدة وأسس الممارسة المخبرية الجيدة خلال تنفيذ دراسة التكافؤ الحيوي وذلك عن طريق التدقيق على إجراءات الدراسة والموقع الذي تمت فيه الدراسة.

ويجري التحقق من ما إذا كان هناك مفارقات عن الاعتبارات الأخلاقية للدراسة والبيانات التحليلية والأوراق الأصولية والنتائج ذات الصلة بها واليات وضوابط العمل وطرق الحساب المتبعة وأية متطلبات تنص عليها أسس الممارسات الجيدة.

وعلى هذا النحو، يمكن اعتبار مستحضرين إنهما متكافئين حيويًا إذا تم إثبات أن المتوسط الإحصائي لكل من (1) معامل معدل امتصاص الدواء (C_{max}) و(2) معامل مدى توافره في الجسم (AUC) يقع في الفترة الإحصائية ما بين 80%-125% بحدود ثقة مقدارها 90%. وبهذا يمكننا القول أن المستحضر الجنييس الذي يجتاز المعيار الإحصائي المتفق عليه يمكن أن يكون بديلاً عن الدواء الأصلي. وعلى النقيض تماماً فإنه لا يمكن الاستعاضة عن دواء جنييس بمنتج جنييس آخر ولا حتى إجراء المقارنة بينهما لكون المرجعية دائماً تنسب إلى الدواء الأصلي.

الدواء الأصلي: يتميز بالجودة المضمونة ويشجع على البحث والتطوير لابتكار أدوية جديدة ضمن نفس الأنظمة التشريعية، غير أنه غالي الثمن إذا ما قورن بالبدايل المناظرة له من الأدوية الجنييسة.

الدواء الجنييس: له الفضل في تشجيع انخفاض الأسعار وزيادة القدرة على التداول للدواء، غير أن أمر جودة الدواء يبقى القضية الرئيسية التي تبقى قيد الطرح وتحتاج إلى المزيد من التأكيد.

تقويم جودة منتجات الدواء الجنييس:

تكمن الفرضية الرئيسية لجودة الدواء الجنييس في مقارنة الدواء الجنييس بالنسبة للدواء الأصلي فيما يخص:

• التحرر المتناسق والملائم للدواء

• الانحلال الذاتي للدواء

• امتصاص المادة الفعالة من التوليفة

وكل هذا يعتمد على تكافؤ التركيب الكيميائي للمستحضر الدوائي وانتظام المنتج في مختلف التشغيلات الإنتاجية ودراسات الثباتية للدواء، ... الخ.

وبناءً على هذه العوامل مجتمعة، عمدت السلطات الصحية لوضع متطلبات أساسية في الدواء الجنييس قبل تسجيله وتشمل:

1. احتواؤه على نفس المادة الفعالة الموجودة في الدواء الأصلي

2. أن يتطابق مع الدواء الأصلي في التركيز والشكل الصيدلاني وطريقة الوصف

3. أن يكون له نفس الاستعمالات

4. أن يكون متكافئاً حيويًا

5. أن ينسجم مع المتطلبات الخاصة فيما يخص طريقة التعريف والتركيز ونسبة النقاء والجودة

6. أن يكون مُصنّع تحت معايير مشددة لأسس الممارسة الجيدة للتصنيع وكما هو مطلوب للدواء الأصلي.

العملية التنظيمية للدواء الجنييس:

أولاً: التكافؤ الحيوي هو مطلب رئيسي:

إن معدل توافر الدواء بعد الفحص السريري يكون مقبولاً إذا اجتاز المستحضر المقارنة الإحصائية له مع المستحضر الأصلي فيما يخص معدل الامتصاص ومدى التوافر للمادة الفعالة في الدم أو فيما تم حساب معدل طرحه في البول أو كما يتم رصده من التأثير العلاجي.

5 - التواصل والتنسيق في المخاطر: التحذيرات والاستجابة، والتبليغ عن مخاطر المواد مزورة في المجتمعات المحلية.

ضمان جودة الأدوية الجنيسة:

إن تواجد البدائل الجيدة للدواء الأصلي هي ضرورة ملحة وذلك للأسباب التالية:

- كونه بديل امن وفعال ومتوفر
- يساعد على تخفيض النفقات على شراء الدواء
- يشجع البحث والتطوير
- يساعد على تقليل أقساط التأمين الصحي
- توفير فاتورة الاستهلاك من 8 إلى 10 بليون دولار أمريكي سنويا
- له نفس الخصائص والمتطلبات المعتمدة للدواء الأصلي ، كما هو موضح في الجدول الآتي:

الفروقات بين الدواء الأصلي والدواء الجنيس:

الدواء الأصلي: يزود دائما من نفس المصدر الدوائي المُنتج ، ويبيع تحت اسم العلامة التجارية المعروفة له.

الدواء الجنيس: يزود من أكثر من مصدر دوائي مُنتج ، ويمكن أن يباع تحت اسم المادة الفعّالة

القضايا الجدلية حول الدواء الجنيس:

لازال الجدل قائماً حول ما إذا كان بالإمكان استبدال الدواء الأصلي بالدواء الجنيس وما يترتب عليه من إمكانية الاستعاضة عن احدهما بالآخر؟

وللخروج بالجواب الكافي فانه يمكننا القول انه يمكن الاستعاضة بالدواء الجنيس عن الدواء الأصلي إذا كان الدواء الجنيس مكافئ حيويًا وبشكل متنسق مع الدواء الأصلي .

وباستعراض ما لهما وما عليهما، فيمكن سرد مميزات وسيئات كل منتج على النحو التالي:

الدواء الاصيل	الدواء الجنيس	المتطلب
☒	☒	مراجعة السلطات الصحية للمعلومات التي تُظهر أن الدواء الجنيس هو مكافئ حيويًا للدواء الأصلي الذي خضع لدراسات المأمونية والفاعلية
☒	☒	تقويم السلطات الصحية لمدى التزام المُنتج بأسس ممارسة التصنيع الجيدة قبل تسويق الدواء
☒	☒	مراجعة السلطات الصحية للمواد الفعّالة والغير فعّالة التي تم استخدامها في توليفة الدواء قبل تسويقه
☒	☒	مراجعة السلطات الصحية للمنتج المعني الحقيقي
☒	☒	مراجعة السلطات الصحية للصفات الدواء التعريفية
☒	☒	إلزام المصنّع بالحصول على موافقة السلطات الصحية على أي تعديلات أو تغييرات على طرق إعادة توليف المنتج
☒	☒	إلزام المصنّع بضرورة إرسال التقارير الخاصة بالتأثيرات الجانبية والتفاعلات الخطيرة الناتجة عن تناول الدواء
☒	☒	التفتيش الدوري على المصنّع من قبل الجهات الصحية
☒	☒	مراقبة الجهات الصحية لجودة الدواء حتى بعد الموافقة على تسجيله وتسويقه



- الطلب المتزايد للحصول على أدوية تقليدية لاستعمالات غير خطيرة
- توافر أجهزة التصنيع اللازمة
- سهولة توزيع الدواء المزور من خلال التسوق عبر الانترنت والتوزيع البريدي
- حرية المريض في وصف الدواء لنفسه
- ضعف التشريعات القادرة على محاصرة الظاهرة وردعها
- توسع الجريمة المنظمة

لقد نوقشت مشكلة المنتجات الدوائية المزورة من منظمة الصحة العالمية وفي عام 1988 طلبت جمعية الصحة من مديرها العام أن يستهل برامج لمنع واكتشاف تصدير واستيراد وتهريب المستحضرات الدوائية ذات لصاقات التعريف المزورة. وكان ان اقترحت منظمة الصحة العالمية إنشاء فريق عمل مسمى امباكت :

IMPACT
International Medical Products
Anti-Counterfeiting Taskforce
International
Medicinal Products Anti-Counterfeiting
Taskforce (IMPACT)

وهو فريق العمل الدولي لمكافحة تزوير المنتجات الطبية – إيمباكت- ليعمل على انشاء وتأسيس البنى التحتية والمؤسسات الموجودة ويجمع الهيئات الخاصة والعامة والدولية ويعمل على خمسة محاور

- 1 - رفع الوعي التقني : ويرأس هذا المحور الصناعة ومنظمي الدواء وهذا المحور متطور ؛ ولكن نظراً للفارق التقني بين الدول فلا بد من العمل على نقل التكنولوجيا
- 2 - زيادة الوعي التشريعي: مراجعة قوانين الدول وتقديم النماذج الجيدة والفاعلة، والبحث عن وسائل للتنسيق والمقاربة بين الجهات التشريعية.
- 3 - الشراكة في التنفيذ: إيجاد وسائل للعمل من البحث عن طرق تواصل فاعلة ربما عبر نظام معلومات مبني على تقنية المعلومات.
- 4 - تطوير وسائل التنظيم: إيجاد طرق تمكن منظمي الدواء من العمل وتنفيذ الإجراءات التشريعية المتخذة ضد الأدوية المزورة، بما فيها ضمان معايير الجودة والمأمونية والفعالية وضبط سلاسل التوزيع بكفاءة.

ويظهر هذا الدواء ، سواء كان أصلي ام جنيس ، بشكل الدواء القانوني على الرغم كونه غير حقيقي ، ويتم إنتاجه بجريمة منظمة لاقتحام حقوق العلامة التجارية ، اذ انه لا علاقة له بالمصدر الشرعي المعروف .

2. المنتج المنخفض الجودة:

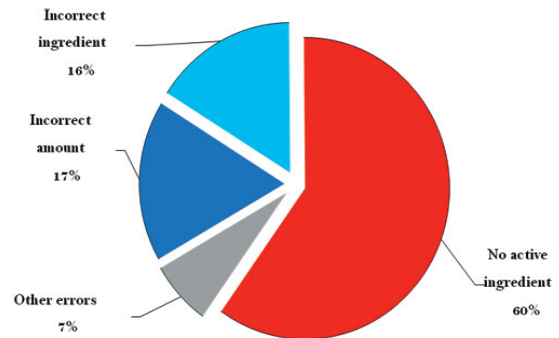
ويعرف هذا المنتج على انه منتج قانوني لم يقابل المقاييس والمعايير المطلوبة من الجهات الصحية وهي قضية تختص بالرقابة النوعية للمنتج بغض النظر عن كونه اصلي ام جنيس.

3. منتج الدواء الجنيس:

وهو منتج قانوني يحمل نفس صفات المنتج الأصلي والمادة الفعالة غير انه لم ينتج من قبل نفس الشركة المصنعة والمسوقة للدواء الأصلي. وينبغي لهذا المنتج أن يكون قد انهي مدة حماية براءة الاختراع وان يمتلك نفس الفاعلية للدواء الأصلي.

وحيث إن سعر الدواء الجنيس هو اقل بكثير من سعر الدواء الأصلي ، فقد لعب هذا دورا كبير في إمكانية توفير الدواء الضروري في دول العالم النامي.

ونقف اليوم لنرى أن هناك محاولات جاهدة لتشويش قضية الدواء المزور والخلط بينه وبين مفهوم الدواء الجنيس ، والذي يؤثر سلبا على ثقة المريض في تناول الدواء الجنيس من ناحية ، وقد يدفع إلى المزيد من تعزيز تشريعات الملكية الفكرية وتطويقها على الصناعة الدوائية الجنيسة من ناحية أخرى.



شكل 3 : نسبة التداول لمختلف أنواع الأدوية المزورة

الأسباب وراء نمو ظاهرة الغش الدوائي:

- المرباح المالية الطائلة التي تدرها تجارة الدواء المغشوش

التأكيد على التباين الواضح بين مستحضرات الأدوية الجينية ومستحضرات الأدوية المزورة

الحكتور محمد خليل

استاذ مشارك

المحير التنفيذي لمركز أكيما للتكافؤ الحيوي والحراسات الصيدلانية

2 - ان يحتوي الدواء على المادة الفعالة الخاطئة ولكنه فعال علاجيا: مثل ان يحتوي السيلاليس على السيلدينافيل بدلا عن التالادافيل أو ان يحتوي ليفيترا على السيلدينافيل بدلا من الفاردنافيل أو ان يحتوي الليبيتور على اللوفاستاتين بدلا عن الاتورفاستاتين.

3 - ان لا يحتوي على المواد الفعالة : مثل مطعموم التهاب السحايا المزور ، وكبريتات الكوينين المزورة أو أدوية الملاريا المزورة والتي تباع على انها ميفلوكوين وارتيسونات.

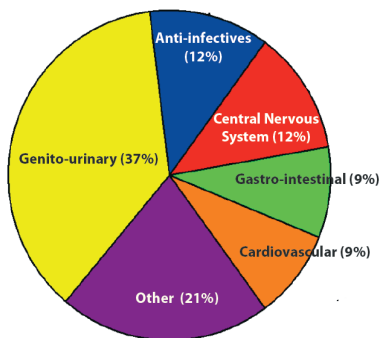
4 - ان يحتوي الدواء على مواد سامة : كمستحضرات الباراسيتامول المحتوية على الداى ايتلين جليكول.

وفي هذا السياق ، يمكن الإشارة إلى أنه قد يكون هناك لبس واستعمال خاطئ للمصطلحات التالية:

1. المنتج المزور

2. المنتج المنخفض الجودة

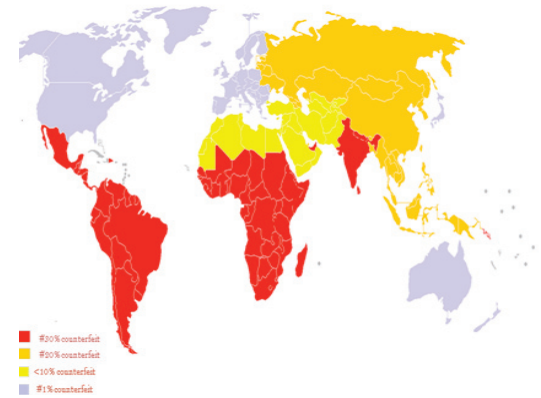
3. منتج الدواء الجينيس



شكل 2 : أصناف الأدوية المزورة

ولإزالة الغشوة حول هذا الموضوع يمكن التفريق بين كل منهم على النحو التالي:

1. المنتج المزور:



شكل 1 : مدى انتشار ظاهرة التزوير الدوائي

لقد تم تناول مشكلة الادوية المزورة في البداية على الصعيد العالمي في عام 1985 حين انعقد مؤتمر الخبراء للاستخدام الرشيد للأدوية في نيروبي ، حيث خلص لقاءهم الى توصيات متفق عليها من منظمة الصحة العالمية ومنظمات اخرى عالمية وغير حكومية تحث على ضرورة دراسة جدوى انشاء دارمعلومات لجمع البيانات واعلام الحكومات بطبيعة ومدى انتشار التزوير الدوائي.

وتعرف منظمة الصحة العالمية الدواء المزور على انه دواء تم غشه أو وصف هويته أو مصدره بشكل خاطئ عمداً. وقد يطال مصطلح الدواء المزور كلا من الأدوية الجينية والأصلية.

والمنتجات المزورة يمكن أن تشمل أدوية تحوي المواد الصحيحة الفعالة بكميات غير كافية وأقل من تلك المعلنة على غلافها ، أو مواداً خاطئة غير فعالة أو مؤذية أحياناً، أو قد تحوي مواداً مقلدة لتعليباً مزوراً.

أشكال تزوير الدواء: كال تزوير الدواء:

1 - ان يكون الدواء صحيحاً والمادة الفعالة صحيحة: مثل الفياغرا (غير المصنع من فايزر) و سياليس (غير مصنع من ليلي) و الكاماغارا (المستحضر الهندي الجينيس)



SPASMED®

Phloroglucinol, Triméthylphloroglucinol

- **UROLOGIE**
- **GYNÉCO-OBSTÉTRIQUE**
- **GASTRO-ENTÉROLOGIE**



POUR DOMPTER LE SPASME



Pour plus d'information, contacter: Direction marketing:
Résidence Mirabella, App. B2 - El Menzah 9 - 1013 Tunisie.
T (216) 70 825 355 / 365 - F (216) 70 825 352.
unimed.prom@unimed.com.tn // www.unimed.com.tn

الصيدلاني

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 119

جوان 2011

الفهرس

■ مقالات

التأكيد على التباين الواضح بين مستحضرات الأدوية الجينية ومستحضرات الأدوية المزورة
الدكتور محمد خليل 42

دور الصيدلي في المجتمع

الدكتور الصيدلاني أديب مشنن 38

■ الإفتاحية

3

ـ ملف : آداب المهنة و مسؤولية الصيدلي الممارس :

❖ التجارة و الصحة : خطر تعارض المصالح

ج. موري بوالي 5

ـ قانون آداب مهنة الصيدلة

ع. الحمامي المراكشي 7

ـ الأخلاق و الأخلاقيات المهنية و الأدبيات :

تطبيقها في ميدان مزاولة الصيدلة

أ. عويج 11

ـ المسؤولية المدنية للصيدلي الممارس

م. العرفاوي 17

■ مقالات علمية

إكتشاف الـ A.R.N التداخلي : الوطنية الطبيعية و دور المعالجة الجينية

م. سيود - أ. بودبوس 18

■ للتذكير : الفطارات

29

أخبار مهنية : الجلسة العامة لهيئة الصيدلة التونسية

..... 30

■ الصيدلية التقليدية التونسية

ـ البوصاع : (زعرور جرمانى)

ك. بوكاف 31

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الرازي الجازي

محمد المنصف الزمرلي

كمال بوكاف

عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الرازي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شيانة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطبيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنيّة

سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

ك. بوكاف

ر. الجازي

ف. العسلي

ش. الفندري

العنوان

دار الصيدلي

56، نهج ابن شرف - 1002 تونس - البلفدير

الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847

الواب : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

مطبوعة

مطبوعة المغرب للنشر : 15 نهج 8602 الشرقية I

الهاتف : +216 71 772 216 / 71 773 371

الفاكس : +216 71 799 266

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

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