

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 Charguia I - 2035 Tunis Carthage
Tél.: +216 71 772 216 / 71 773 371
Fax: +216 71 799 266

Tous droits réservés

Décembre 2011

N°121

SOMMAIRE

- Editorial.....3

ARTICLES

- Expression des transporteurs d'acides aminés au niveau intestinal
S. Bahri, S. Sfar.....5
- Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale :
Effets Indésirables et Interactions Médicamenteuses
Z. Ouahchi, Kh. Benjeddou Annabi, M. Mediouni, N. Chouchane.....15
- Le tabagisme scolaire dans le sud Tunisien
S. CHKIR.....21
- Mise en place d'une dispensation journalière individuelle et nominative
des médicaments : expérience du service de réanimation du CHU Habib
Bourguiba de Sfax
E. ZRIBI, A. CHAARI, H. DAMAK, F. SBOUI, S. SFAR, M. BOUAZIZ.....29
- Les glitazones : une famille d'antidiabétiques oraux en voie de disparition
Kh. Benjeddou Annabi, Z. Ouahchi, M. Madiouni, N. Chouchane.....33
- Innovation pédagogique par la mise en place d'une unité de pharmacie
M. Zribi.....37

ESSAYDALI PROFESSIONNEL

- Informations professionnelles.....41
- Conditions de candidature au Prix des Sciences Pharmaceutiques
SAIPH et Ibn Al Jazzar.....43

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE PRUNUS AMYGDALUS STOKES

- K. Boukef.....44

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

États grippaux Aussitôt Oscillo !



OSCILLOCOCCINUM® Forme pharmaceutique : Globules : Boîtes de 6 doses (1 dose = 1 g de globules). Indications : États grippaux. Posologie et mode d'administration : laisser fondre sous la langue le contenu entier du tube-dose en dehors des repas. Pour les nourrissons : laisser fondre dans un peu d'eau et donner à la cuillère ou au biberon. **OSCILLOCOCCINUM®** est d'autant plus efficace et rapide d'action qu'il est pris de façon précoce, dès les premiers symptômes de l'état grippal. La posologie varie selon le moment où l'on intervient : pendant la période d'exposition grippale : prendre une dose par semaine. Etat grippal à son début : prendre une dose le plus tôt possible. Répéter éventuellement 2 ou 3 fois à 6 heures d'intervalle. Etat grippal déclaré : prendre une dose matin et soir pendant 1 à 3 jours. Si les symptômes persistent au delà de 3 jours, consulter un médecin. Mises en garde et précautions d'emploi : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée 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). Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Composition : Extrait filtré de foie et cœur d'*Anas barbariae* dynamisé à la 200ème K. Excipients : saccharose, lactose, q.s.p. 1 dose globule de 1g. A.M.M n° 6873071. Oscilloccinum est un médicament homéopathique.

Homéopathie, la Santé est en vous !

LABORATOIRES
BOIRON®
www.boiron.com

EDITORIAL

La formation continue (FC) dans le secteur de la santé en Tunisie ? Toutes les instances nationales dont dépendent les professionnels concernés réfléchissent actuellement sur le meilleur moyen de l'assurer et surtout, et pourquoi pas, l'institutionnaliser. La tâche n'est pas facile, certes ! Prenons l'exemple de la France : un rapport a été élaboré en Janvier 2006 par Christine D'Autume et Daniel Postel-Vinay (rapport N° 2006002), membres de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS), décrivant « La mission relative à l'organisation juridique, administrative et financière de la FC des professions médicales et paramédicales ». Lancée en 2005, la mission comportait deux volets :

1/ Définir une organisation juridique, administrative et financière des fonctions supports des conseils nationaux et régionaux de la formation continue d'une part ,

2/ Formuler des recommandations pour le financement des actions, avec deux préoccupations essentielles désormais soumise à une obligation individuelle de formation d'une part, l'indépendance de la qualité de l'offre de formation d'autre part.

La tâche s'étant révélée assez délicate quant à l'application de toutes les clauses que comportait ce rapport mais une avancée nette dans le domaine de la FC a abouti à :

1/ l'application par le praticien des « attitudes de référence et donc des critères de qualité auxquels référer la réalité (d'où l'importance des programmes d'assurance qualité en FC) prenant en compte les données de la science et les contraintes économiques ,

2/ l'éducation des professionnels de la santé avantageant la théorie des décisions tenant compte tant des données de la science et des contraintes économiques que de celle d'une simple information.

Ainsi, l'obligation de procéder à l'évaluation permanente des applications définies par les autorités nationales que ce soit dans le secteur hospitalier qu'ambulatoire, est en faveur d'une institutionnalisation de la FC.

En Tunisie, nous ne pouvons que reconnaître et saluer tous les efforts consentis depuis quelques temps et encore à l'ordre du jour, à tous les niveaux dans ce domaine : à travers les Ministères de tutelle, les facultés formatrices de personnel de la santé, les sociétés savantes et les revues éditées, les manifestations scientifiques, les laboratoires pharmaceutiques dont on doit reconnaître et louer le rôle incontournable dans la réalisation de cette FC... Mais, le moment n'est-il pas venu de règlementer cette FC afin de la légitimer davantage et de la rendre incontournable dans l'exercice de tous les jours sur le plan des attitudes scientifiques et juridiques à prendre ? Les efforts fournis actuellement au niveau du MSP sur les stratégies d'implémentation des consensus thérapeutiques d'une part et de la réglementation de la FC des personnels de la santé d'autre part, sont indiscutablement à saluer et à encourager. Les structures ordinales et les sociétés savantes, importants acteurs dans ce domaine, redoublent d'effort aussi en ce moment pour garantir le meilleur moyen d'assurer cette FC d'abord en impliquant respectivement les personnels concernés et le meilleur moyen de l'assurer, à l'abri des conflits d'intention ou d'intérêts.

La Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, consciente de son rôle principal qu'est la FC des pharmaciens tunisiens, est plus que jamais concernée par ces objectifs de mise à niveau des moyens (scientifiques et juridiques) de cette FC. Son souhait est d'être impliquée, autant que possible, dans la mise en place et au suivi des décisions qui seront prises. Elle a besoin, plus que jamais, de recueillir toutes les propositions émanant des confrères pharmaciens quel que soit leur domaine et leur lieu d'exercice :

1/ Concernant les thèmes à développer en fonction des différents secteurs (officinal, industriel ou autre),

2/ Le meilleur moyen pour l'assurer : les congrès resteront une excellente occasion pour se retrouver et débattre en plénière de problèmes communs de la profession, la revue Essaydali, unique revue pharmaceutique pérenne depuis les années 1980, devrait être renforcée par l'apport d'articles d'une part, touchant les professionnels dans leur exercice à travers des données actuelles mais aussi, à travers sa valorisation dans les concours nationaux d'exercice. Ceci ne peut que nous aider dans les efforts faits actuellement pour son indexation). D'autres moyens basés sur les outils modernes (quiz, sites web, dialogues sur le net...) devraient être envisagés.

Chédli Fendri



Les Laboratoires
adwya

Objectif Santé



OBJECTIF SANTÉ

Expression des transporteurs d'acides aminés au niveau intestinal

S. Bahri, S. Sfar

Laboratoire de pharmacie galénique. Faculté de pharmacie de Monastir.

Résumé

Différents systèmes sont impliqués dans le transport des acides aminés de la lumière intestinale vers le sang porte. Du fait de son importante différenciation fonctionnelle et structurale, l'entérocyte possède des systèmes de transport localisés à la fois sur la membrane basolatérale et la bordure en brosse.

Ces deux types de transporteurs présentent des caractéristiques fonctionnelles bien distinctes. Parmi ces caractéristiques, on distingue, la dépendance aux ions, la sensibilité au pH, les propriétés cinétiques et la régulation du transport.

En accord avec la classification adoptée pour les systèmes de transport des acides aminés à travers des membranes cellulaires, on distingue deux catégories de transporteurs, dépendants ou indépendants des ions sodium. Les systèmes A, ASC, B0, B0+, XAG- et N sont les principaux systèmes Na+-dépendants exprimés au niveau intestinal. Les systèmes Na+-indépendants sont les systèmes b0+, y+L, asc, T, L et PAT1. Ces systèmes se différencient en outre par leur spécificité pour les substrats. Différentes études au niveau du modèle de culture cellulaire Caco-2 ont contribué à l'identification des substrats spécifiques de chaque système de transport.

Introduction

L'intestin grêle est le premier organe impliqué dans la digestion et l'absorption des protéines et acides aminés d'origine alimentaire (Wu, 1998).

L'absorption protéique au niveau de l'intestin est réalisée grâce à une combinaison de protéases, de peptidases et de transporteurs de peptides et d'acides aminés. Ensemble, ils accomplissent l'absorption de 95% des protéines provenant de l'alimentation (35 dans Broer 2008). Après leur absorption les acides aminés sont distribués à tous les organes.

L'absorption des acides aminés au niveau de l'intestin représente la source majeure des fonctions cellulaires. En effet, les acides aminés jouent un rôle important dans différentes fonctions cellulaires. Ils ne servent pas uniquement à la synthèse protéique, mais ils

jouent un rôle additionnel dans la neurotransmission, le métabolisme azoté, la synthèse des hormones, des nucléotides et du glutathion (Ganapathy, 2003). Le pool intracellulaire des acides aminés ne provient pas uniquement de la dégradation des protéines ; il est issu également de leur transfert à travers les membranes plasmiques. Etant donné leur nature ionique, les acides aminés, ne traversent pas les membranes par simple diffusion uniquement. Le passage à travers les membranes biologiques peut s'effectuer par diffusion si la structure chimique de l'acide aminé lui confère des propriétés lipophiles (phénylalanine ou proline). Cependant, le transfert des acides aminés nécessite, dans la majorité des cas, la participation de systèmes de transport spécifiques.

Dans cet article, nous nous intéressons aux différents types de transporteurs d'acides aminés exprimés

au niveau intestinal, leurs caractéristiques, leurs substrats spécifiques ainsi que les études de transport des acides aminés réalisées *in vitro* au niveau du modèle de culture cellulaire Caco-2 qui ont contribué à l'identification des substrats spécifiques de chaque système de transport.

1- Classification des transporteurs d'acides aminés

Les transporteurs membranaires des acides aminés assurent la translocation d'acides aminés de la lumière intestinale vers la circulation sanguine au travers de l'épithélium du tractus gastro-intestinal.

Avant l'ère de la biologie moléculaire, la nomenclature des transporteurs d'acides aminés était dominée par la classification de Christensen (1990). Celle-ci est basée principalement sur la spécificité des systèmes de transport pour les substrats, leurs propriétés physico-chimiques (effet du pH du milieu extérieur, la dépendance des ions...) (Christensen, 1990).

En fonction de ces caractéristiques, plusieurs systèmes ont été définis. D'une manière générale, les trois grandes classes de transporteurs (neutres, basiques et acides) sont subdivisées en deux grandes catégories :

Les transporteurs Na⁺ dépendants qui utilisent le potentiel d'énergie maintenu au niveau transmembranaire par l'activité de l'ATPase Na⁺ /K⁺ pour transporter les acides aminés contre leur gradient de concentration.

Les transporteurs Na⁺ indépendants, contrairement aux premiers, assurent une diffusion facilitée des acides aminés à travers la membrane plasmique (Bode, 2001).

La nomenclature adoptée pour les transporteurs d'acides aminés consiste à désigner les systèmes Na⁺ dépendants par des lettres majuscules et les systèmes Na⁺ indépendants par des lettres minuscules à l'exception du système L (Christensen et al., 1994).

Cette première classification est précisée par les différences de sélectivité pour les substrats (tableau III).

Par exemple, le système A et le système L ont été les premiers identifiés. Leur appellation a pour origine leur préférence, respectivement, pour l'Alanine et pour la Leucine (Bode, 2001).

Le système ASC a été nommé ainsi pour sa préférence à l'Alanine, la Sérine et la Cystéine et

pour être différencié du système A. Un système ayant une activité similaire au transporteur ASC a été décrit au niveau de l'épithélium rénal et intestinal (Souba et al., 1992) et désigné Bo pour être distingué du système Bo₊. Le système Bo₊, décrit pour la première fois au niveau des blastocytes (d'où la désignation B) partage la même spécificité pour les acides aminés neutres que le système Bo, mais transporte en plus les acides aminés cationiques (d'où le signe +) (Bode, 2001).

Il faut noter que la sélectivité des transporteurs d'acides aminés pour les substrats est assez étroite puisque le système de reconnaissance tient compte principalement de trois paramètres :

la charge positive conférée par le groupement aminé ;

la charge négative conférée par le pôle carboxyle ;

les caractéristiques spatiales et électriques de la chaîne aminoacide (Kanai et Endou, 2001).

L'intérêt porté ces dernières années aux systèmes de transport membranaire a permis d'établir une cartographie de la répartition tissulaire des différents types de transporteurs des acides aminés. On observe une distribution hétérogène pour chacun des transporteurs.

Avec le développement de la biologie moléculaire ces dernières années et l'évolution des techniques de clonage moléculaire, la plupart des transporteurs d'acides aminés ont été identifiés sur le plan moléculaire (Ganapathy et al., 2004). Malgré que les transporteurs identifiés présentent des variations dans la sélectivité aux substrats, ils peuvent être classés dans des familles de transporteurs. Cette nouvelle nomenclature basée sur la structure des protéines des transporteurs plutôt que sur la fonction des transporteurs s'appelle la classification « solute carrier ». Il existe trois familles Na⁺-dépendantes SLC 1, SLC 6 et SLC 38 et deux familles Na⁺-indépendantes SLC 7 et SLC 16.

La famille SLC 1 est constituée par les transporteurs Na⁺-dépendants X-AG et ASC. SLC 6 est la famille des transporteurs Na⁺ et Cl⁻ dépendants qui inclue les systèmes BO₊, β (transporteur spécifique à la taurine et autres β-acides aminés) et GLY (transporteur de la



glycine). La famille SLC 38 regroupe les systèmes A et N.

La famille SLC 7 est constituée du système y⁺ et des systèmes de transport hétérodimériques (système L, asc, y⁺L, x⁻c et b⁰,⁺) ; ces systèmes sont constitués sur le plan moléculaire de deux sous-unités : une chaîne lourde (rBAT ou 4F2hc) associée à une chaîne légère qui détermine les caractéristiques du système de transport.

La famille SLC 16 est a été définie comme la famille des transporteurs monocarboxyliques qui assurent le transport des pyruvates et lactates. Il a été démontré par la suite que le système T, transporteur des acides aminés aromatiques, appartient également à cette famille.

2- Expression des transporteurs d'acides aminés au niveau intestinal

2-1 Les différents types de transporteurs d'acides aminés au niveau intestinal

Au niveau de l'intestin grêle, les transporteurs d'acides aminés sont exprimés du duodénum à l'iléon, mais leur expression est plus prépondérante au niveau du jéjunum. Une faible absorption d'acides aminés se fait au niveau du colon (Broer 2008).

Afin d'atteindre la circulation générale, l'acide aminé doit franchir la bordure en brosse pour entrer dans l'entérocyte et ensuite traverser la membrane basolatérale entérocytaire. Par conséquent, une large variété de transporteurs d'acides aminés est exprimée au niveau apical et basolatéral (Dave et al., 2004). Il est intéressant de noter qu'une partie de la spécificité des transporteurs apparaît liée à la différence de distribution des sites entre la membrane apicale et basale. Cette répartition asymétrique des transporteurs d'acides aminés entre les deux membranes contribue à la complexité des mécanismes d'absorption (Berger et al., 2000b).

Les principaux systèmes de transport décrits au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales sont les systèmes B⁰, B⁰,⁺, XAG⁻, H⁺ PAT et b⁰,⁺ (tableau I).

2-1-1 Les systèmes de transport Na⁺-dépendants

2-1-1-1 Le système A

Le système A préfère les acides aminés neutres aliphatiques à chaîne courte. Il accepte également les aminés neutres N-méthyles comme le MeAIB (Sugawara et al., 2000). Le système A est constitué

de trois sous types : ATA1, ATA2 et ATA3 (Hatanaka et al., 2001). Seul l'isotype ATA2 a été identifié au niveau de l'intestin. (Matthews et Anderson, 2002).

2-1-1-2 Le système ASC

Le système ASC est exprimé au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales de l'intestin (Dave et al., 2004; Bode, 2001) mais également au niveau basolatéral (Barker et Ellory, 1990; Maillard et al., 1995; Palacin, 2005). Ce transporteur a pour substrats les acides aminés zwitterioniques (Broer, 2006). Plusieurs caractéristiques permettant de distinguer le système système ASC du système A :

- le système ASC ne reconnaît pas les dérivés N – méthyles et fonctionne dans une large gamme de pH (Barker et Ellory, 1990).

- le système ASC accepte les acides aminés acides aux faibles valeurs de pH.

2.1.1.3. Le system B⁰ et B⁰,⁺

Le système B⁰, aussi nommé système NBB (neutral brush border) (Palacin et al., 2005; Kekuda et al., 1997) présente une large spécificité pour les acides aminés neutres. Il accepte également le BCH comme substrat.

Le system B⁰,⁺, a été décrit pour la première fois au niveau des blastocytes de la souris. Il a pour substrats les acides aminés neutres mais aussi les acides aminés cationiques (arginine, lysine) (Deves et Boyd, 1998; Palacin et al., 1998; Sloan et al., 1999). Ces deux systèmes sont décrits au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales (Dave et al., 2004).

2-1-1-3 Le système XAG-

XAG⁻ est le transporteur des acides aminés anioniques (Nicklin et al., 1995), Les acides aminés acides sont absorbés à partir de la lumière intestinale via le system XAG⁻ situé au niveau de la membrane apicale des intestinal cellules intestinales (Kanai et Endou, 2001).

2-1-1-4 Le système N

Le système N a été décrit pour la première fois au niveau des hépatocytes du rat par Kilberg et al. Ils ont montré une spécificité vis à vis des substrats contenant un Nitrogène au niveau de leur chaîne comme l'histidine, la glutamine et l'asparagine

Le système N, transporteur d'acides aminés neutres est exprimé au niveau de la membrane basolatérale (Bode, 2001 ; Barker et Ellory, 1990; Dave et al., 2004). Il existe deux isoformes de ce système de transport : SN1 et SN2. Le dernier est particulièrement exprimé au niveau intestinal (Nakanishi et al., 2001a,b).

2-1-2 Les systèmes de transport Na-indépendants

2-1-2-1 Le Système b₀,+

Il s'agit d'un échangeur d'acides aminés exprimé au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales qui échange la cystine et les acides aminés basiques (influx) contre les acides aminés neutres (efflux) (Kanai et Endou, 2001).

2-1-2-2 Le système y⁺L

Il assure un échange entre les acides aminés dibasiques (efflux) et les acides aminés neutres avec le sodium (Kanai et al., 2000). Ce système de transport est exprimé au niveau basolatéral de la membrane des cellules épithéliales intestinales (Pfeiffer et al., 1999; Wagner et al., 2001). Deux isoformes ont été identifiées : y⁺LAT1 et y⁺LAT2. L'isoforme y⁺LAT1 est le plus exprimé au niveau de l'intestin (Wagner et al., 2001). La spécificité du système y⁺L aux substrats dépend de la composition ionique (Deves et Boyd, 1998). C'est le seul transporteur qui assure le transport des acides aminés cationiques de façon Na⁺-dépendante et celui des acides aminés neutres de façon Na⁺-indépendante.

2-1-2-3 Le système asc

Le système asc assure le transport d'acides aminés neutres de petite taille avec une forte affinité. Il accepte également les analogues de l'alanine comme l'acide 2-aminoisobutyrique (Wagner et al., 2001). Il est exprimé au niveau de la membrane basolatérale de l'intestin (Dave et al., 2004).

2-1-2-4 Le Système T

Le système T (TAT1) fonctionne comme un transporteur à diffusion facilitée. Il reconnaît les acides aminés aromatiques avec une faible affinité. Il est fortement exprimé au niveau du jéjunum, iléon et le côlon du rat. Au niveau de l'épithélium intestinal il est localisé au niveau de la membrane basolatérale (Matthews et Anderson, 2002; Palacin, 2004).

2-1-2-5 Le système L

Le système L est un système de transport Na⁺-indépendant ayant pour substrats les acides aminés neutres ramifiés et aromatiques (Wagner et al., 2001). L'une des spécificités de ce système qui permet de le différencier des autres systèmes de transport est sa sélectivité pour le 2-aminobicyclo-(2, 2, 1) heptane-2-carboxylic acid (BCH) (Kanai et Endou, 2001). Le BCH représente un substrat modèle pour le système L. Sur la base de son affinité pour différents substrats, le système L est constitué de deux sous-types. LAT1 a une forte affinité pour les substrats, les valeurs du K_m sont de l'ordre du micromolaire, et LAT2 a une faible affinité ; les valeurs du K_m sont de l'ordre du millimolaire (Fraga et al., 2005). LAT1 ayant une préférence pour les chaînes longues hydrophobes est absent de l'intestin (Bode, 2001) alors que LAT2 libère au niveau basolatéral les acides aminés neutres de petite taille intracellulaires (L-alanine, L-glycine, L-cystéine and L-sérine) en échange d'acides aminés neutres à chaîne longue extracellulaires (Dave et al., 2004; Wagner et al., 2001). Le système L est connu pour être présent au niveau basolatéral de la membrane des cellules épithéliales (Kanai et Endou, 2001 ; Matthews et Anderson, 2002 ; Wagner et al., 2001). Cependant, certains auteurs ont rapporté sa présence au niveau apical (Castagna, 1997) et des études de transport réalisées sur le modèle de culture Caco-2 ont également mis en évidence la présence de ce système au niveau de la membrane apicale des cellules Caco-2 (Fraga et al., 2002 ; 2005; Berger et al., 2000b).

2-1-2-6 Le système PAT1

Le transporteur d'acides aminés couplé au proton PAT1 a été récemment cloné à partir des cellules Caco-2 (Chen et al., 2003). Les études d'immunolocalisation ont montré sa localisation au niveau de la membrane apicale des cellules intestinales Caco-2 et au niveau de l'intestin (Anderson et al., 2004). Le transport des acides aminés à travers le système PAT1 ne se fait pas suivant un gradient de Na⁺ mais suivant un gradient H⁺. PAT1 transporte préférentiellement les acides α-aminés de petite taille à chaîne non ramifiée et quelques acides β-aminés avec un groupement carboxylique libre (Metzner et Brandsch, 2006).

2-2 Etudes de transport des acides aminés



Tableau I: Les systèmes de transport d'acides aminés

	système de Transport	classification « Solute carrier »	identité ADNc	Substrat	Dépendance aux ions	Dépendance au pH	Mécanisme de transport	Référence
Membrane apicale	Système B ^o	SLC6	B ^o AT1 B ^o AT2	AA neutres A large spécificité	N ⁺ Li tolérant	Non	Echangeur d'AA	[Bode, 2001] [Souba et al., 1992] [O'mara, 2006]
	Système B ^{o,+}	SLC6	ATB ^{0,+}	AA neutres and cationiques	Na ⁺ , Cl ⁻		2 Na ⁺ -1 Cl ⁻ - AA symport	[Bode, 2001] [Souba, 1992]
	Système X _{AG}	SLC1	EAAT1-5	AA acides L- Glu, L/D- Asp	Na ⁺	Oui (pH 6,5 - 7,5)	3 Na ⁺ -1 H ⁺ - AA symport/ 1 K ⁺ antiport	[Nicklin, 1995]
	Système PAT1	SLC36	PAT1 PAT2	L-Pro, Gly, β-Ala, GABA, MeAIB	H ⁺	Oui	1 H ⁺ -AA symport	Metzner et Brandsch, 2006 Anderson, 2004
Membrane apicale et basolatérale	Système b ^{o,+}	SLC7	BAT1/ b ^{o,+} ATrBAT	AA neutres et cationiques Gln, Phe, Val, His, Cys, Lys, Arg.	Aucune		Echangeur d'AA	[Wagner et al., 2001] [Angelo et al., 2002]
	Système L	SLC7	LAT14F2hc LAT24F2hc	AA neutres (Ala, Gly, Cys, Ser, Gln) BCH	Aucune	Oui	Echange d'AA	[Wagner et al., 2001] [Bode, 2001]
	Système ASC	SLC1	ASCT1 ACST2	AA neutres Ala, Ser, Cys	Na ⁺	Oui	1 Na ⁺ -AA symport/1 Na ⁺ -AA antiport	[Utsunomiya-Tate, 1996]
	Système A	SLC38	ATA1 ATA2 ATA3	AA neutres de petite taille Ala, Pro, N-methyl AA MeAIB	Na ⁺	Oui (pH>7,5)	1 Na ⁺ -AA symport	[Sugawara et al., 2000] [Matthews et Anderson., 2002]
Membrane basolatérale	Système N	SLC38	SN1 SN2	AA neutres His, Gln, Asn, Ser, Ala, Gly	Na ⁺ , H ⁺ Li ⁺ tolérant	Oui (pH 6,5 - 8)	Na ⁺ -AA symport/ H ⁺ -AA antiport	[Nakanishi et al., 2001 ^a] [Nakanishi et al., 2001 ^b]
	Système y ⁺ L	SLC7	y ⁺ LAT1 4F2hc y ⁺ LAT2 4F2hc	AA neutres et cationiques	Na ⁺ (pour les AA neutres) Li ⁺ tolérant		échange Na ⁺ -AA ^o / AA ⁺	[Wagner et al., 2001] [Bode, 2001]
	Système asc	SLC7	Asc1 4F2hc Asc2 ?	AA neutres à courte chaîne Ser, Ala, Cys, Gly, Thr	Aucune	Non	Echangeur d'AA	[Fukasawa . 2000]
	Système T	SLC16	TAT1	AA aromatiques Tyr, Trp, Phe,	Aucune	Non	AA uniport	[Matthews., 2002]

Note : AA : acide aminé, AA0 : acide aminé neutre, AA+ : acide aminé cationique

au niveau des cellules Caco-2

2-2-1 Le modèle de culture cellulaire Caco-2

Les cellules du modèle Caco-2 sont issues du carcinome colorectal humain. Sous certaines conditions de culture standardisées, elles ont la particularité de se différencier spontanément en entérocytes jusqu'à parvenir à la confluence sur des membranes poreuses de polycarbonate (Artursson, 2001).

Les cellules Caco-2 expriment des caractéristiques morphologiques proches de cellules entérocytaires humaines saines même si elles sont plus petites, respectivement de 8,5 à 17,7 μm et 25 μm (Pontier et al., 2001). La microscopie électronique à transmission montre que les cellules Caco-2 forment une structure polarisée exprimant des jonctions intercellulaires entre elles (Boulenc, 1997 ; Artursson, 1991 ; Hidalgo et al., 1989). Ces jonctions sont similaires à celles formées entre deux cellules épithéliales humaines telles que des jonctions serrées (Zonula occludens), des jonctions intermédiaires (Zonula adhaerens), et des desmosomes. La formation de jonctions serrées entourant le périmètre cellulaire est responsable de la polarisation cellulaire en isolant le compartiment apical du compartiment basolatéral. Ces jonctions (10-50 Å) sont plus étroites que des jonctions serrées entérocytaires humaines. Ce complexe forme une structure faiblement perméable à la diffusion de la plupart des molécules. Majoritairement, ce sont les molécules hydrophiles d'une taille inférieure à 10 Å, de charge positive ou neutre qui peuvent la traverser (Hochman et Artursson, 1994).

Les cellules Caco-2 présentent un certain nombre de caractéristiques biochimiques proches des cellules entérocytaires humaines saines. Des hydrolases spécifiques de la bordure en brosse sont présentes sur le modèle Caco-2 (Chantret et al., 1988). Elles sont similaires aux enzymes exprimées par les entérocytes humains sains, notamment la phosphatase alcaline (PAL), la sucrase-isomaltase (SI), la N-aminopeptidase (NAP), la lactase, la dipeptidylpeptidase-IV (DDP-IV). Les cytochromes CYP3A faisant partie de la famille des cytochromes

P450 sont exprimés par les cellules Caco-2 parentales et TC7 (Raeissi et al., 1999).

Lorsque les cellules Caco-2 sont cultivées sur des membranes poreuses de polycarbonate, elles forment une monocouche de cellules polarisées avec une membrane apicale riche en microvillosités d'une taille d'environ 1 μm et une membrane basolatérale adhérent au support (Artursson, 1990 ; Artursson, 1991 ; Delie et Rubas, 1997 ; Hilgers et al., 1990).

Quand la culture des cellules se fait dans un milieu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (annexe 1) avec du sérum de veau fœtal (SVF) (10-20 %) dans des conditions bien standardisées (37°C, 5-10 % CO_2 , 90-95% humidité relative), elles se différencient à partir du 7ème jour de culture jusqu'au 21ème jour après ensemencement. Les cellules sont utilisables pour les études de transport du 21ème jour jusqu'au 30ème jour de culture. Au-delà, les caractéristiques morphologiques et biochimiques varient ce qui les rend inutilisables pour les études de caractérisation ou de transport (Pontier et al., 2001).

Ces cellules sont utilisées comme modèle *in vitro* pour prédire le transport des substances médicamenteuses à travers l'épithélium intestinal (Artursson et al., 2001). Elles constituent un bon modèle idéal pour l'étude de la perméabilité des drogues à travers la barrière intestinale (Artursson et al., 2001).

Différents systèmes de transport localisés au niveau de l'épithélium intestinal sont exprimés au niveau des cellules Caco-2. Les transporteurs d'acides aminés, d'oligopeptides (di- et tri-peptides), de monosaccharides, d'acides monocarboxyliques, de phosphate, d'acides biliaires, et de vitamines hydrosolubles ont été identifiés sur le modèle Caco-2 (Tsuji et Tamai, 1996 ; Fugita et al., 1999 ; Hidalgo et Li, 1996). L'expression de ces transporteurs n'est pas la même sur un pôle ou l'autre de la cellule. Les études de transport des acides aminés à l'aide de ce modèle de culture ont permis l'identification de différents systèmes de transport. L'expression de ces transporteurs a été révélée aussi bien au niveau apical que basolatéral.

Etudes de transport des acides aminés au



niveau du modèle Caco-2

Différentes études de transport d'acides aminés ont été réalisées au niveau du modèle de culture cellulaire Caco-2. Afin de définir le système responsable du transport de l'acide aminé étudié, les études de transport sont réalisées dans différentes conditions opératoires : variation de la température (37 ° C et 4°C) à 4°C, le transport actif est inhibé ; variation du pH ; présence ou en absence de sodium dans le milieu extracellulaire. Cette étape permet la classification du système de transport. Des études de compétition en présence d'acides aminés substrats spécifiques des systèmes de transport permettent,

par la suite, d'identifier le transporteur impliqué. On définit également les paramètres pharmacocinétiques qui nous renseignent sur l'affinité du transporteur pour l'acide aminé étudié ; exprimée par la valeur de la constante de Michaelis Menten, Km et l'activité de ce transporteur exprimée par la valeur du Vmax.

Km représente la concentration en substrat correspondant à la moitié de la vitesse maximal. Vmax représente

Le tableau IV résume les différentes études de transport d'acides aminés au niveau du modèle de culture cellulaire Caco-2.

Tableau II: Différentes études de transport d'acides aminés à travers les cellules Caco-2

Acides aminés étudiés	Systèmes de transport		Paramètres cinétiques		Référence
	Na ⁺ -dépendant	Na ⁺ -indépendant	K _m (μM)	V _{max}	
L-Arginine		y ⁺ (70 %) y ⁺ L ou b ⁰⁺ (30%)	37	320 pmol/mg prot/min	M. Pan ^b , 2002
L-Arginine		b ⁰⁺ (85 %) y ⁺ (15 %)	1 ^{er} système : 182,3 ± 24 2 ^{ème} système : 35 ± 2,2	1 ^{er} système : 1,25 ± 0,06 nmol/cm ² x 30min 2 ^{ème} système : 0,52 ± 0,03 nmol/cm ² x 30min	Wenzel, 2001
L- Glutamine	Principalement B ⁰ Contribution du B ⁰⁺	Principalement L Contribution du b ⁰⁺	Na ⁺ -dépendant : 110 Na ⁺ -indépendant : 900	Na ⁺ -dépendant : 327 pmol /mg prot/min Na ⁺ -indépendant : 1548 ± 21 pmol/mg prot/min	Costa, 2000
Phénylalanine	ASC et B ⁰⁺	L et b ⁰⁺	ND	ND	Berger ^b , 2000
L-Leucine	B ⁰	L (LAT1)	2,6 ± 0,3	50± 8,2 pmol/mg prot/6min	Fraga ^b , 2002
AA acides: L-Asn	X _{AG}		56 ± 3	230 ± 7 nmol/h/insert	Nicklin, 1995
L- Gln			65 ± 6	96 ± 15 nmol/h/insert	
MeAIB		Transporteur couplé à H ⁺ , Na ⁺ - indépendant (correspond à H ⁺ PAT1)	ND	ND	Thwaites, 1995
Proline	A (Basoléral)	système Imino (Apical)	ND	ND	Berger ^a , 2000
Alanine	B (90 %)	L (10 %)	Système B : 150 ± 15 Système L : 450 ± 30	Système B : 0,67 ± 0,1 nmol/mg prot/min Système L : 1,23 ± 0,03 mol/mg prot/min	Pan ^a , 2002
Méthionine	ASC et B ⁰⁺ (Basoléral)	L (Apical)	960 (Apical) 3460 (Basolatéral)	673 pmol/(min-cm ²) 3480 pmol/(min-cm ²)	Chen, 1994
Lysine		b ⁰⁺ , y ⁺ (Apical) b ⁰⁺ , y ⁺ (Basoléral)	1110 ± 400 (Apical) 560 ± 140 (Basoléral)	0,54 ± 0,1 nmol.cm ⁻² .h ⁻¹ (Apical) 2,11 ± 0,12 nmol.cm ⁻² .h ⁻¹ (Basoléral)	Thwaites, 1996

Conclusion

Au cours de cette décennie, la plupart des systèmes de transport d'acides aminés ont été clonés et caractérisés sur le plan moléculaire. Les informations sur l'identité et la structure des gènes codant pour les systèmes de transport permettront sans doute d'aider le développement de la recherche sur ces systèmes et

de l'orienter vers de nouvelles directions. En effet, ceci a permis d'améliorer le niveau de connaissances sur la signification physiologique et physiopathologique des transporteurs d'acides aminés et d'expliquer certaines pathologies héréditaires dans lesquelles ces transporteurs sont impliqués comme la cystinurie ou l'intolérance aux protéines lysinuriques.

Références

- Anderson C M, Grenade D S, Boll M, Foltz M, Wake K A, Kennedy D J, Munck L K, Miyauchi S, Taylor P M, Campbell F C, Munck B G, Daniel H, Ganapathy V, Thwaites D T. *H⁺/amino acid transporter 1 (PAT1) is the imino acid carrier: An intestinal nutrient/drug transporter in human and rat. Gastroenterology* 2004; 127: 1410-22.
- Angelo S, Rojas A M, Ramirez H, Deves R. *Epithelial cells isolated from chicken jejunum: an experimental model for the study of the functional properties of amino acid transport system b(0,+). Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2002; 132: 637-44.
- Artursson P. *Epithelial transport of drugs in cell culture. I: A model for studying the passive diffusion of drugs over intestinal absorptive (Caco-2) cells. J Pharm Sci* 1990; 79: 476-82.
- Artursson P, Karlsson J. *Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 880-5.
- Artursson P, Palm K, Luthman K. *Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. Adv Drug Deliv Rev* 2001; 46: 27-43.
- Barker G A, Ellory J C. *The identification of neutral amino acid transport systems. Exp Physiol* 1990; 75: 3-26.
- Berger V, De Bremaeker N, Larondelle Y, Trouet A, Schneider Y J. *Transport mechanisms of the imino acid L-proline in the human intestinal epithelial caco-2 cell line. J Nutr* 2000a; 130: 2772-9.
- Berger V, Larondelle Y, Trouet A, Schneider Y J. *Transport mechanisms of the large neutral amino acid L-phenylalanine in the human intestinal epithelial caco-2 cell line. J Nutr* 2000b; 130: 2780-8.
- Bode B P. *Recent molecular advances in mammalian glutamine transport. J Nutr* 2001; 131: 2475S-85S; discussion 86S-7S.
- Boulenc X. *Intestinal cell models. Their use in evaluating the metabolism and absorption of xenobiotics. S T P Pharm Sci* 1997; 7: 259-69.
- Broer A, Cavanaugh J A, Rasko J E, Broer S. *The molecular basis of neutral aminoacidurias. Pflugers Arch* 2006; 451: 511-7.
- Chantret I, Barbat A, Dussaulx E, Brattain M G, Zweibaum A. *Epithelial polarity, villin expression, and enterocytic differentiation of cultured human colon carcinoma cells: a survey of twenty cell lines. Cancer Res* 1988; 48: 1936-42.
- Chen J, Yanping Z, Hu M. *Mechanisms and kinetics of uptake and efflux of L-methionine in an intestinal epithelial model (Caco-2). J.Nutr* 1994; 124: 1907-16.
- Chen Z, Fei Y J, Anderson C M, Wake K A, Miyauchi S, Huang W, Thwaites D T, Ganapathy V. *Structure, function and immunolocalization of a proton-coupled amino acid transporter (hPAT1) in the human intestinal cell line Caco-2. J Physiol* 2003; 546: 349-61.
- Christensen H N. *Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. Physiol Rev* 1990; 70: 43-77.
- Christensen H N, Albritton L M, Kakuda D K, MacLeod C L. *Gene-product designations for amino acid transporters. J Exp Biol* 1994; 196: 51-7.
- Costa C, Huneau J, Tome D. *Characteristics of L-glutamine transport during Caco-2 cell differentiation. Biochim Biophys Acta* 2000; 1509: 95-102.
- Dave M H, Schulz N, Zecevic M, Wagner C A, Verrey F. *Expression of heteromeric amino acid transporters along the murine intestine. J Physiol* 2004; 558: 597-610.
- Delie F, Rubas W. *A human colonic cell line sharing similarities with enterocytes as a model to examine oral absorption : advantages and limitations of the caco-2 model. Therapeutic Drug Carrier Systems* 1997; 14: 221-86.



- Deves R, Boyd C A. Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev* 1998; 78: 487-545.
- Fraga S, Sampaio-Maia B, Serrao M P, Soares-da-Silva P. Regulation of apical transporter of L-DOPA in human intestinal Caco-2. *Acta Physiol Scand* 2002a; 175: 103-11.
- Fraga S, Serrao M P, Soares-da-Silva P. L-type amino acid transporters in two intestinal epithelial cell lines function as exchangers with neutral amino acids. *J Nutr* 2002b; 132: 733-8.
- Fraga S, Pinho M J, Soares-da-Silva P. Expression of LAT1 and LAT2 amino acid transporters in human and rat intestinal epithelial cells. *Amino Acids* 2005; 29: 229-33.
- Fujita T, Majikawa Y, Umehisa S, Okada N, Yamamoto A, Ganapathy V, Leibach F H. sigma Receptor ligand-induced up-regulation of the H(+)/peptide transporter PEPT1 in the human intestinal cell line Caco-2. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 242-6.
- Fukasawa Y, Segawa H, Kim J Y, Chairoungdua A, Kim D K, Matsuo H, Cha S H, Endou H, Kanai Y. Identification and characterization of a Na(+)-independent neutral amino acid transporter that associates with the 4F2 heavy chain and exhibits substrate selectivity for small neutral D- and L-amino acids. *J Biol Chem* 2000; 275: 9690-98.
- Ganapathy V, Katsuhisa I, Prasad P D, Ganapathy M E. In: Cynober L, editor. *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition*. boca Raton: CRC Press, 2004: 63-75.
- Hatanaka T, Huang W, Robert G, Martindale R G, Ganapathy V. Differential influence of cAMP on the expression of the three subtypes (ATA1, ATA2, and ATA3) of the amino acid transport system A. *FEBS Letters* 2001; 505:
- Hidalgo I J, Raub T J, Borchardt R T. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology* 1989; 96: 736-49.
- Hidalgo I J, Li J. Carrier mediated transport and efflux mechanisms in Caco-2 cells. *Advanced Drug Delivery Rev* 1996; 22: 53-66.
- Hilgers A R, Conradi R A, Burton P S. Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa. *Pharm Res* 1990; 7: 902-10.
- Hochman J, Artursson P. Mechanisms of absorption enhancement and tight junction regulation. *Journ. C. Release* 1994; 29: 253-67.
- Kanai Y, Fukasawa Y, Cha S H, Segawa H, Chairoungdua A, Kim D K, Matsuo H, Kim J Y, Miyamoto K, Takeda E, Endou H. Transport properties of a system y⁺L neutral and basic amino acid transporter. Insights into the mechanisms of substrate recognition. *J Biol Chem* 2000; 275: 20787-93.
- Kanai Y, Endou H. Heterodimeric amino acid transporters: molecular biology and pathological and pharmacological relevance. *Curr Drug Metab* 2001; 2: 339-54.
- Kekuda R, Torres-Zamorano V, Fei Y, Prasad P, Li H, Mader L, Leibach F, Ganapathy V. Molecular and functional characterization of intestinal Na dependent neutral amino acid transporter B0. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997; 272: G1463- G72.
- Kilberg M S, Handlogten M E, Christensen H N. Characteristics of an amino acid transport system in rat liver for glutamine, asparagine, histidine, and closely related analogs. *J Biol Chem* 1980; 255: 4011-9.
- Mailliard M E, Stevens B R, Mann G E. Amino acid transport by small intestinal, hepatic, and pancreatic epithelia. *Gastroenterology* 1995; 108: 888-910.
- Matthews J C, Anderson K J. Recent advances in amino acid transporters and excitatory amino acid receptors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 77-84.
- Metzner L, Brandsch M. Influence of a proton gradient on the transport kinetics of the H⁺- amino acid transporter PAT1 in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 63 :360-4.
- Nakanishi T, Sugawara M, Huang W, Martindale R G, Leibach F H, Ganapathy M E, Prasad P D, Ganapathy V. Structure, function, and tissue expression pattern of human SN2, a subtype of the amino acid transport system N. *Biochem Biophys Res Commun* 2001a; 281: 1343-48.
- Nakanishi T, Kekuda R, Fei Y J, Hatanaka T, Sugawara M, Martindale R G, Leibach F H, Prasad P D, Ganapathy V. Cloning and functional characterization of a new subtype of the amino acid transport system N. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001b; 281: C1757-C68.
- Nicklin P L, Irwin W J, Hassan I F, Mackay M, Dixon H B. The transport of acidic amino acids and their analogues across

- monolayers of human intestinal absorptive (Caco-2) cells in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1269: 176-86.
- O'Mara M, Oakley A, Broer S. Mechanism and putative structure of B(0)-like neutral amino acid transporters. *J Membr Biol* 2006; 213: 111-8.
- Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. *Physiol Rev* 1998; 78: 969-1054.
- Palacin M, Nunes V, Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Fort J, Gasol E, Pineda M, Feliubadalo L, Chillaron J, Zorzano A. The genetics of heteromeric amino acid transporters. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 112-24.
- Pan M, Malandro M, Stevens B R. Regulation of system y⁺ arginine transport capacity in differentiating human intestinal Caco-2 cells. *Am J Physiol* 1995; 268: G578-85.
- Pan M, Souba W W, Karinch A M, Lin C M, Stevens B R. Epidermal growth factor regulation of system L alanine transport in undifferentiated and differentiated intestinal Caco-2 cells. *J Gastrointest Surg* 2002a; 6: 410-7.
- Pan M, Souba W W, Karinch A M, Lin C M, Stevens B R. Specific reversible stimulation of system y(+) L-arginine transport activity in human intestinal cells. *J Gastrointest Surg* 2002b; 6: 379-86.
- Pontier C, Pachot J, Botham R, Lenfant B, Arnaud P. HT29-MTX and Caco-2/TC7 monolayers as predictive models for human intestinal absorption: role of the mucus layer. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1608-19.
- Raeissi S D, Hidalgo I J, Segura-Aguilar J, Artursson P. Interplay between CYP3A-mediated metabolism and polarized efflux of terfenadine and its metabolites in intestinal epithelial Caco-2 (TC7) cell monolayers. *Pharm Res* 1999; 16: 625-32.
- Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino M L, Stammati A, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biol Toxicol* 2005; 21: 1-26.
- Sloan J L, Mager S. Cloning and functional expression of a human Na⁽⁺⁾ and Cl⁽⁻⁾-dependent neutral and cationic amino acid transporter B(0⁺). *J Biol Chem* 1999; 274: 23740-5.
- Souba W W, Pan M, Stevens B R. Kinetics of the sodium-dependent glutamine transporter in human intestinal cell confluent monolayers. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 746-53.
- Sugawara M, Nakanishi T, Fei Y J, Huang W, Ganapathy M E, Leibach F H, Ganapathy V. Cloning of an amino acid transporter with functional characteristics and tissue expression pattern identical to that of system A. *J Biol Chem* 2000; 275: 16473-77.
- Thwaites D T, McEwan G T, Hirst B H, Simmons N L. H⁽⁺⁾-coupled alpha-methylaminoisobutyric acid transport in human intestinal Caco-2 cells. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1234: 111-8.
- Thwaites D T, Markovich D, Murer H, Simmons N L. Na⁺-independent lysine transport in human intestinal Caco-2 cells. *J Membr Biol* 1996; 151: 215-24.
- Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm Res* 1996; 13: 963-77.
- Utsunomiya-Tate N, Endou H, Kanai Y. Cloning and functional characterization of a system ASC-like Na⁺-dependent neutral amino acid transporter. *J Biol Chem*. 1996; 271:14883-90.
- Wagner C A, Lang F, Broer S. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C1077-93.
- Wenzel U, Meissner B, Doring F, Daniel H. PEPT1-mediated uptake of dipeptides enhances the intestinal absorption of amino acids via transport system b(0, +). *J Cell Physiol* 2001; 186: 251-9.
- Wu G. Intestinal Mucosal Amino Acid catabolism. *J. Nutr.* 1998; 128: 1249-5



Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale : Effets Indésirables et Interactions Médicamenteuses

Zeineb Ouahchi^{1,2}, Khoulood Benjeddou Annabi^{1,2}, Mongi Mediouni², Nabil Chouchane¹

¹Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de pharmacie-Monastir ;

²Service Pharmacie, Hôpital Charles Nicolle.

Résumé

La transplantation constitue l'ultime traitement de l'insuffisance rénale terminale. L'espérance de vie des patients transplantés a nettement augmenté ces dernières décennies, non seulement en raison des progrès réalisés dans les techniques chirurgicales mais également suite au développement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs. Le taux de survie des greffons dépasse les 95% à un an après la transplantation. A long terme, ce succès n'est pas permanent car le taux de survie des greffons n'est que de 70% (10 ans après transplantation). La perte du greffon est principalement due à des épisodes de rejets ainsi qu'à la iatrogénie médicamenteuse notamment la néphrotoxicité due aux immunosuppresseurs [1]. La surveillance thérapeutique, clinique et biologique du traitement immunosuppresseur chez le transplanté est indispensable pour éviter l'iatrogénie et minimiser le risque de rejets.

L'objectif de cet article est de présenter, pour chacun des agents immunosuppresseurs (hors corticoïdes), les principaux effets indésirables et les molécules à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Tableau 1 : Immunosuppresseurs utilisés chez les transplantés

Principe actif	Nom de spécialité	Présentation	Dosage
Ciclosporine	Sandimmun®	Concentré pour perfusion IV	50 mg/ml
	Néoral®	Capsule	10, 25, 50 et 100 mg
	Equoral®	Solution buvable	100 mg/ml
Tacrolimus	Prograf®	Concentré pour perfusion IV	5 mg/ml
		Gélule à libération immédiate	0,5, 1 et 5 mg
	Advagraf®	Gélule à libération prolongée	0,5, 1 et 5 mg
Sirolimus	Rapamune®	Comprimé	1 et 2 mg
		Solution buvable	1 mg/ml
Éverolimus	Certican®	Comprimé	0,25, 0,5 et 0,75 mg
Mycophénolate mofétil (MMF)	Cellcept® MMF®	Comprimé	500 mg
		capsule	250 mg
		Suspension buvable	1g/5 ml
Acide mycophénolique	Myfortic®	Solution injectable	500 mg
		Comprimé pelliculé	180 mg et 360 mg
		gastro-résistant	
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3®	Solution injectable	5 mg /5 ml
Basiliximab	Simulect®	Solution injectable	10 mg/5 ml 20 mg/5 ml
Daclizumab	Zenapax®	Solution injectable	25 mg/5 ml
Immunoglobuline de lapin	Globulines anti-lymphocytaires	Solution injectable	20 mg/ml
	Thymoglobuline®	Solution injectable	25 mg/5 ml
Immunoglobuline de cheval	Lymphoglobuline®	Solution injectable	100 mg/5 ml

Agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe
Les agents immunosuppresseurs utilisés chez les transplantés sont présentés dans le tableau n°1.

Effets indésirables

Les immunosuppresseurs comportent de multiples effets indésirables pouvant limiter leur utilisation à long terme. Comme conséquence directe de l'immunosuppression, la survenue de tumeurs et de complications infectieuses font partie des causes importantes de morbidité et de mortalité post-transplantation. Les lymphomes non hodgkiniens représentent la majorité des désordres lymphoprolifératifs secondaires à l'immunosuppression. On retrouve également des sarcomes de Kaposi, ainsi que certaines tumeurs cutanées.

Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus ont des effets indésirables importants qui sont dépendants de la dose. Ces effets indésirables concernent le plus souvent les sites où se concentre la calcineurine en particulier le cerveau et les reins [2].

Les deux médicaments sont associés à une néphrotoxicité concentration-dépendante, qui est l'effet indésirable principal. Les anti-calcineurines (ACNs) entraînent une sévère vasoconstriction des artéioles afférentes au glomérule, et dans un même temps une réduction du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Ces effets sont réversibles avec une réduction du dosage des ACNs [3]. Mais à long terme, les ACNs sont la cause de lésions irréversibles caractérisées par une fibrose interstitielle et une oblitération artériolaire due à un rétrécissement de l'intima des vaisseaux [4]. Ce phénomène peut entraîner une néphropathie chronique d'allogreffe. Des données suggèrent que ces complications seraient moins sévères avec le tacrolimus [5].

L'hypertension, en partie secondaire à la toxicité rénale, est une conséquence fréquente d'un traitement par cette classe de médicaments et serait également moins importante sous tacrolimus [6].

L'atteinte hépatique associée à la ciclosporine se traduit par une hépatopathie cholestatique modérée et doses dépendantes. Cliniquement, l'atteinte hépatique liée à la ciclosporine est le plus souvent caractérisée par une augmentation modérée des

phosphatases alcalines et de la gamma glutamyl transférase, puis des transaminases et de la bilirubine conjuguée. A l'inverse, l'atteinte hépatique associée au tacrolimus apparaît rare.

Des troubles neurologiques, également concentration-dépendants, peuvent survenir le plus souvent en début de traitement. Ces derniers, plus fréquents pour le tacrolimus, sont caractérisés par des tremblements des extrémités, des paresthésies et parfois même des convulsions [7].

Deux complications métaboliques sont fréquentes : l'hypercholestérolémie et le diabète, induits respectivement par la ciclosporine A et le tacrolimus. La ciclosporine provoque une augmentation des triglycérides et de la lipoprotéine a. Il a été suggéré que la ciclosporine, substance lipophile, se lie aux lipoparticules LDL et HDL, ce qui altère leur élimination de la circulation. Pour certains auteurs, la dyslipidémie du tacrolimus est moins prononcée que celle de la ciclosporine [8].

A l'inverse, l'incidence du diabète apparaissant après la transplantation, est plus élevée sous tacrolimus que sous ciclosporine. Il est admis que le risque diabétogène du tacrolimus est cinq fois supérieur à celui de la ciclosporine, en particulier dans la population noire, quand les taux et les doses sont élevés, lorsque le tacrolimus est utilisé en association avec les glucocorticoïdes et chez les sujets séropositifs pour l'hépatite C [9].

Des troubles gastro-intestinaux à type de nausées ou diarrhée et une hyperuricémie peuvent également survenir.

Inhibiteurs de la m-TOR

Les effets indésirables des inhibiteurs de la m-TOR sont une diarrhée, une élévation des triglycérides et du cholestérol, une hypokaliémie, une thrombocytopénie et une incidence accrue d'arthralgies. Les inhibiteurs de la m-TOR ont également été associés à des oedèmes périphériques, des troubles gastro-intestinaux, des rashs cutanés et des ulcères buccaux [10]. L'apparition d'une pneumopathie interstitielle a été rapportée sous sirolimus [11]. Ces molécules ne semblent a priori pas présenter de néphrotoxicité ni de neurotoxicité.



Le risque d'hépatotoxicité clinique apparaît rare. Une augmentation transitoire et réversible des transaminases a été rapportée. Le sirolimus seul ne semble pas a priori présenter de toxicité rénale, mais il pourrait exacerber la néphrotoxicité de la ciclosporine par le biais d'une interaction cinétique augmentant les concentrations sanguines et surtout intra rénale de ciclosporine. Le sirolimus, surtout à fortes doses, peut notamment provoquer l'apparition d'une protéinurie réversible à l'arrêt du traitement, mais avec une récupération seulement partielle de la fonction rénale. L'avantage majeur du sirolimus réside dans le fait que, à l'inverse des inhibiteurs de la calcineurine, il est dépourvu d'effet neurotoxique et ne provoquent pas d'hypertension.

Mycophénolate mofétil (MMF)

Les effets indésirables du MMF sont principalement des problèmes gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées, vomissements. Il augmente également l'incidence d'infections virales (cytomégalovirus, herpes simplex, BK virus...), et a une toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie). Le MPS, développé sous forme gastro-résistante en vue d'une meilleure tolérance, semble toutefois provoquer une incidence de troubles gastro-intestinaux comparable au MMF [12].

Anticorps polyclonaux et monoclonaux

Les réactions d'hypersensibilité constituent les effets indésirables principaux des anticorps polyclonaux. Ces réactions sont caractérisées par un rash cutané, une arthralgie et de la fièvre. On peut également observer une leucopénie et une thrombopénie. Le muromonab-CD3 a été associé à un ensemble d'effets secondaires systémiques regroupés sous le nom de cytokine-released syndrome. L'état grippal est la composante clé de ce syndrome complexe, qui inclut fièvre, frissons, céphalées, myalgies, tachycardie et troubles gastro-intestinaux. L'utilisation de muromonab-CD3 a également été associée à un risque élevé de complications infectieuses et de syndromes lymphoprolifératifs [13]. Les anticorps monoclonaux antagonistes de l'interleukine-2 ont toujours été associés à un traitement immunosuppresseur de base dans les études cliniques. Aucun effet indésirable supplémentaire par rapport à ceux dus au traitement

de base n'a été mis en évidence.

Interactions Médicamenteuses

Inhibiteurs de la calcineurine

En raison d'une importante métabolisation par les CYP3A4/5 au niveau intestinal et hépatique, la ciclosporine et le tacrolimus peuvent être sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec des inhibiteurs ou inducteurs de ces enzymes [14].

En termes de mécanismes d'inhibition enzymatique, il existe deux cas de figure : des inhibiteurs réversibles (kétoconazole, itraconazole) et des inhibiteurs irréversibles (érythromycine, diltiazem, ritonavir). Dans le second cas de figure, l'inactivation du CYP est due au métabolite qui se fixe sur l'isoenzyme de manière covalente. L'inhibition enzymatique se traduit par une augmentation des concentrations de la molécule mère.

L'inhibition enzymatique est un processus rapide qui débute dès que l'inhibiteur a atteint une concentration critique. Un nouvel équilibre s'établit en fonction de la nouvelle demi-vie augmentée du médicament-cible. Dans le cas de la ciclosporine ou du tacrolimus, les conséquences de l'interaction apparaissent dans les 3 à 5 jours suivant l'introduction de l'inhibiteur. La disparition de l'inhibition survient dès l'élimination de l'inhibiteur et dépend de la demi-vie de ce dernier. Les concentrations de ciclosporine et de tacrolimus retrouveront l'ancien équilibre 3 à 5 jours après.

Les principaux inhibiteurs des CYP (ASC du substrat augmentée au moins d'un facteur 2) sont les antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), les macrolides (érythromycine, clarithromycine), les antirétroviraux (ritonavir, indinavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir), l'amiodarone, la méthyprednisolone et le jus de pamplemousse.

La plupart des médicaments inhibiteurs des CYP3A4/5 bloquent les enzymes au niveau hépatique et intestinal. Un blocage principalement intestinal provoquera une interaction moins marquée si les deux médicaments sont pris à plusieurs heures d'écart.

La posologie de ciclosporine ou de tacrolimus doit être adaptée avant l'introduction de l'inhibiteur enzymatique. En pratique, il est conseillé de diminuer d'emblée la dose de moitié, de contrôler le taux après quelques jours, puis de réadapter. De même, à l'arrêt de l'inhibiteur, il est conseillé de doubler la dose, de contrôler le taux après quelques jours, puis de réadapter.

L'induction enzymatique est un processus progressif. Il faut attendre quelques jours à quelques semaines pour que les concentrations plasmatiques de l'inducteur se situent dans une zone d'efficacité inductive, que la synthèse des enzymes hépatiques soit maximale stimulée et que les concentrations sanguines du médicament-cible soient diminuées. Selon l'inducteur, le premier effet détectable débute entre 3-7 jours après la première prise et l'effet maximal est atteint en 1-3 semaines. L'induction enzymatique disparaît également progressivement. Cette disparition dépend de la vitesse d'élimination de l'inducteur, de la durée de vie des enzymes induites et de la normalisation des concentrations sanguines du médicament-cible. La durée de la disparition de l'effet inducteur est située entre 2-4 semaines selon l'inducteur.

Les principaux médicaments inducteurs sont la rifampicine, la rifabutine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et les extraits de millepertuis. La rifampicine est considérée comme l'inducteur du CYP3A4 le plus puissant. Contrairement à l'inhibition qui implique directement l'enzyme ou le transporteur, le phénomène d'induction reflète une augmentation de l'activité transcriptionnelle ou une stabilisation de l'ARN messager via notamment l'activation de récepteurs nucléaires (PXR, CAR) [15].

Dans la mesure du possible, les doses d'immunosuppresseurs doivent être adaptées avant l'introduction de l'inducteur enzymatique. En pratique, il est conseillé de doubler progressivement la dose sur 1 semaine, de contrôler le taux après quelques jours, puis de réadapter en fonction de ce taux. De même, à l'arrêt de l'inducteur, il est conseillé de diminuer progressivement la dose de moitié sur 1 semaine, de contrôler le taux après quelques jours, puis de réadapter.

La ciclosporine et le tacrolimus sont également

des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante de médicaments susceptibles de modifier l'activité de ce transporteur peut conduire à des changements dans la pharmacocinétique de ces immunosuppresseurs. Une grande partie des médicaments connus pour inhiber ou induire les CYP3A4/5, sont également des inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, diltiazem, vérapamil ou amiodarone par exemple) ou inducteurs (rifampicine ou millepertuis par exemple) de la P-gp [16]. La plupart des augmentations ou diminutions des concentrations sanguines de ciclosporine ou tacrolimus observées lors d'association avec ces molécules seraient la résultante d'une contribution des enzymes de métabolisation et du système de transport membranaire [17].

Finalement, des interactions pharmacodynamiques ont été observées avec la ciclosporine et le tacrolimus. Leur toxicité rénale peut être exacerbée par une association avec d'autres médicaments néphrotoxiques, comme les aminosides ou l'amphotéricine B. Un effet additif dans l'hyperplasie gingivale a été rapporté entre la ciclosporine et la nifédipine.

Inhibiteurs de la mTOR

Le sirolimus et l'everolimus sont eux aussi métabolisés par les CYP3A4/5 et transportés par la P-gp. Leurs taux sanguins sont donc potentiellement soumis aux mêmes influences par les inhibiteurs et inducteurs de ces systèmes que ceux des inhibiteurs de la calcineurine. Lorsqu'ils sont associés, la ciclosporine et le sirolimus ont une biodisponibilité accrue, par compétition au niveau des CYP3A4/5 et de la P-gp. Cette augmentation est maximale si les deux médicaments sont pris en même temps, probablement à cause d'une interaction au niveau intestinal. Celle-ci peut être minimisée en maintenant 4 h d'écart entre la prise de chaque molécule [18]. Le sirolimus pourrait exacerber la néphrotoxicité de la ciclosporine par le biais d'une augmentation de la ciclosporinémie sanguine et surtout intrarénale.

En plus de leurs effets immunosuppresseurs additifs, le sirolimus et la ciclosporine peuvent cumuler leur toxicité. L'hyperlipidémie et les troubles hématologiques rapportés sous sirolimus sont plus fréquents et plus marqués en cas d'association avec la ciclosporine [19].



C'est pourquoi l'association des deux médicaments n'est recommandée que pendant 3 mois, la ciclosporine devant être progressivement arrêtée.

Acide mycophénolique (MPA)

Le MPA n'étant métabolisé que minoritairement par les CYP3A4/5, des interactions pharmacocinétiques impliquant ces enzymes sont peu probables. Par contre, il a été montré que le MPA était un substrat de la P-gp [20]. Une compétition pour ce système de transport peut être à l'origine de l'augmentation des concentrations plasmatiques de MPA observées lors de l'administration concomitante de tacrolimus. La cholestyramine peut diminuer l'AUC du MPA d'environ 40%, probablement en raison d'une liaison au niveau gastro-intestinal entre la cholestyramine et le métabolite du MPA, bloquant ainsi le cycle entérohépatique [21]. L'absorption du MMF peut être diminuée suite à la formation de complexes insolubles lors de la prise d'antacides ou de préparations contenant du fer.

Anticorps polyclonaux et monoclonaux

L'utilisation des anticorps polyclonaux et monoclonaux n'a pas été associée à l'apparition d'interactions médicamenteuses.

Conclusion

Tout médicament supplémentaire doit être prescrit avec prudence chez un patient traité par un agent immunosuppresseur. Il faut adapter les doses et/ou les modalités d'administration, en tenant compte du mode d'interaction potentiel entre ces produits. Il est recommandé de contrôler de façon rapprochée les concentrations sanguines de l'agent immunosuppresseur et de dépister précocement les effets indésirables et les répercussions sur l'allogreffe de la nouvelle prescription. Lorsque le nouveau médicament n'est pas indispensable ou possède un analogue dépourvu d'interaction avec l'immunosuppresseur, il convient de l'éviter ou de le remplacer.

Bibliographie

- [1]. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD and Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-2333.
- [2]. Shibusaki F, Hallin U, Uchino H. Calcineurin as a multifunctional regulator. *J Biochem* 2002 Jan;131(1):1-15.
- [3]. Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989 Apr;13(4):261-72.
- [4]. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000 Feb;35(2):333-46.
- [5]. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004;4:937-45.
- [6]. Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:468-71.
- [7]. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-26.
- [8]. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-83.
- [9]. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM, Jr., Young JB. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *Jama* 1989;262:53-6.
- [10]. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001;7:473-84.
- [11]. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJ. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant* 2004;4:137-9.
- [12]. Behrend M, Braun F. Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil. *Drugs* 2005;65:1037-50.
- [13]. Burk ML, Matuszewski KA. Muromonab-CD3 and antithymocyte globulin in renal transplantation. *Ann Pharmacother* 1997;31:1370-7.

- [14]. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:141-79.
- [15]. Köhle C, Bock KW. Coordinate regulation of human drug-metabolizing enzymes, and conjugate transporters by the Ah receptor, pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Biochem Pharmacol* 2009;77:589-99.
- [16]. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev* 2002;34:47-54.
- [17]. Page RL, 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230-9.
- [18]. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:48-53.
- [19]. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC, Kahan BD. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1059-71.
- [20]. Sawamoto T, Van Gelder T, Christians U, Okamura N, Jacobsen W, Benet L. Membrane transport of mycophenolate mofetil and its active metabolite, mycophenolic acid in MDCK and MDR1-MDCK cell monolayers. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:234-5.
- [21]. Page RL, 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230-9.

XV^{èmes} Journées Pharmaceutiques Tunisiennes

9 et 10 Février 2012 à l'hôtel Le Palace Gammarth

Conférence inaugurale :

L'économie de santé : Pr Amor Toumi

1er thème : Maladies cardiovasculaires :

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

- Exploration biologique et interprétation des résultats :

Asma Omezzine (Professeur HU en Pharmacie, Service de Biochimie - CHU Sahloul –Sousse)

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

2ème thème : Les allergies de l'enfant

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

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

3ème Thème : « Les essais cliniques »

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

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

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

Remise du Prix SAIPH et du Prix Ibn El Jazzar



Le tabagisme scolaire dans le sud Tunisien

Slaheddine CHKIR

*Hôpital de Souk Lahad, Tunisie.

Résumé

Introduction

Le tabagisme est un véritable fléau pour la santé publique en plein extension dans le monde et en particulier en Tunisie. On assiste actuellement à une augmentation du phénomène tabagique chez les jeunes scolarisés, qui constituent une population particulièrement vulnérable.

Matériel et méthodes

Un questionnaire auto-administré à des élèves âgés de 13 à 17 ans appartenant aux 9^{ème} années de l'enseignement de base de la région de Souk Lahad du sud Tunisien pour étudier les connaissances et le comportement des jeunes adolescents vis-à-vis du tabagisme.

Résultats

Plus que le quart des élèves (27,3%) a fumé le tabac au moins une seule fois, dont 7 filles avec un tabagisme précoce à un âge inférieur ou égal à 7 ans pour deux élèves (2,2%). Il existe des antécédents tabagiques familiaux dans 33% des cas. 5,7% des élèves ont pu acheter des cigarettes malgré leur bas âge. 4 élèves (4,6%) avaient une toux matinale. Les raisons du tabagisme étaient essentiellement la curiosité pour 17 élèves (19,3%) et l'imitation des adultes pour 6 élèves (6,8%). La majorité des enquêtés (86,4%) étaient favorables pour une loi interdisant de fumer dans les lieux publics. La publicité gratuite pour le tabac était influente chez 8 élèves (9,1%). L'arrêt du tabagisme était facile pour plus de la moitié des interrogés (52,3%) et seulement 6 fumeurs (6,8%) avaient l'envie d'arrêter de fumer dans l'immédiat.

Conclusion

Notre étude a permis de constater un tabagisme précoce chez nos jeunes scolarisés. Certains facteurs paraissent favoriser le tabagisme, tels que la faible autorité parentale et le manque de rigueur dans l'application des textes réglementaires.

Mots clés : tabagisme-jeunes-scolaire-sud-Tunisie.

Conflits d'intérêts : aucun

School smoking in Tunisian south

Summary

Introduction

Smoking is a serious problem for health in the world and Tunisia does not make any exception. This phenomenon is in increase among young people especially pupils.

Methods

education in the region of Souk Lahad (Kebili governorate) in Tunisian south. We aimed at studying the knowledge and behaviour of young teenagers towards smoking.

Results

More than the quarter (27, 3%) of the pupils has tried smoking at least once among them 7 girls. Early age smoking was noted in two cases (2, 2%). For 33% of the pupils, a family member was a smoker. 5, 7% of our young population was able to buy cigarettes and 4, 6% had a morning cough. Reasons for smoking were mainly curiosity for 17 pupils (19, 3%) and imitation of grown ups for in 6 cases (6, 8%). The majority of pupils favoured a law prohibiting smoking in public areas (86, 4%). 8 pupils (9, 1%) were influenced by advertisement tobacco. More than the half of pupils (52, 3%) could easily give up smoking and only 6 of them (6, 8%) would like to quit it immediately.

Conclusion

The study shows that smoking has started at early age in our population. Some factors would be behind this habit, such as the lack of parental control and the weakness of implementing laws. Key-words: smoking-young-school-south-Tunisia.

Introduction

L'intoxication tabagique constitue un véritable fléau pour la santé publique dans le monde et en particulier en Tunisie, du fait de ses conséquences néfastes sur la santé de l'individu et sur l'économie du pays. L'âge adulte représente la tranche la plus touchée. Cependant, on assiste à une augmentation de la fréquence du tabagisme chez les jeunes, surtout dans les milieux scolaires et secondaires. Ce fléau préoccupe davantage la communauté internationale du fait de la forte augmentation de la consommation des cigarettes et d'autres formes d'usage du tabac chez les enfants et les adolescents dans le monde entier et d'autant plus que ceux-ci commencent à fumer de plus en plus jeunes. La prévention du tabagisme chez les adolescents est une priorité de santé publique dans nombreux pays parce que le tabagisme est de toute évidence le comportement à risque qui cause le plus de décès à terme et le tabac est une drogue introductive à d'autres produits comme l'alcool. Nous avons jugé donc utile d'aborder ce thème chez nos jeunes lycéens. D'où la réalisation de cette enquête auprès de 88 élèves appartenant aux classes des 9èmes années de l'enseignement de base de la délégation de *Souk Lahad* du gouvernorat de *Kébili* du sud Tunisien. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les connaissances des jeunes adolescents sur le tabagisme et d'étudier leur comportement vis-à-vis du tabac.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une enquête transversale réalisée au mois d'Avril 2009 ayant concerné 88 élèves appartenant aux classes des neuvième année de l'enseignement de base du collège *Oum Essomaa* de la délégation de *Souk Lahad*. Le choix de la population étudiée a été fait au hasard par tirage au sort en utilisant un questionnaire auto-administré renfermant des questions semi-ouvertes et fermées se rapportant aux caractéristiques personnelles (âge, sexe, tabagisme parental), au comportement vis-à-vis du tabac et aux connaissances sur le tabagisme.

Résultats

I/ Caractéristiques personnelles

L'âge des élèves était compris entre 13 et 17 ans, avec une légère prédominance masculine dans 54,5% des cas (48 garçons). Presque le 1/3 des enquêtés (33%) avaient des pères fumeurs (29 élèves).

II/ Connaissances sur le tabagisme

Soixante dix neuf élèves (89,8%) ont affirmé que leur présence près d'un fumeur est nocive pour leur santé et que le tabac a des effets néfastes sur la santé. La majorité des adolescents (78,4%) ont suivi des programmes anti-tabac à travers les mass médias durant les 30 derniers jours (69 lycéens).

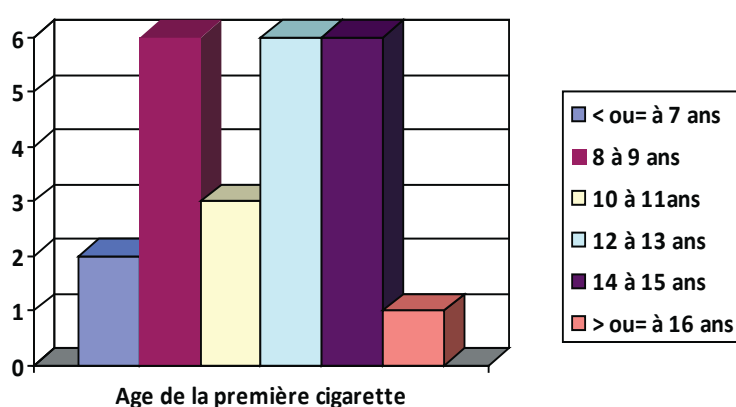


III/ Comportement vis-à-vis du tabac

Vingt quatre élèves (27,3%) ont déclaré avoir fumé le tabac au moins une seule fois, dont 7 filles (29,2% des fumeurs et 7,9% des enquêtés). 35,4% des garçons étaient des fumeurs et 17,5% des filles fumaient le tabac, avec un sex-ratio de 2,4 (17 garçons versus 7 filles). Deux élèves ont pratiqué le tabagisme à un âge précoce (inférieur ou égal à 7 ans). La répartition de la population selon l'âge lors de la première cigarette est résumée dans la figure 1.

FIGURES

fig.1 : Répartition selon l'âge de la première cigarette



Huit élèves (9,1%) ont affirmé avoir reçu gratuitement du tabac dans un but publicitaire. La majorité des enquêtés, soit 93,2% (82 élèves) ont affirmé ne pas avoir fumé le mois précédent. 4 élèves (4,6%) ont acheté les cigarettes des points de vente, alors que deux autres ont volé ou donné de l'argent à quelqu'un d'autre pour acheter le tabac. Pour 4,6%, il y a eu refus de vente à cause de leur bas âge le mois précédent. Parmi les fumeurs, 12,5% ont déclaré avoir fumé d'autres variétés de tabac le mois précédent (11 élèves). De point de vue dépendance nicotinique, 4 élèves (4,6%) ont déclaré avoir besoin de fumer le matin. La plupart des jeunes lycéens (93,2%) ont déclaré qu'ils refusent de fumer en cas de cigarette offerte par leur meilleur ami (82 élèves) et plus que la moitié des jeunes 60,2% ont déclaré qu'il faut avoir la permission de l'entourage avant de fumer (53 élèves). Les raisons du tabagisme étaient pour 17 élèves (19,3%) la simple curiosité, pour 6 élèves (6,8%) l'imitation des adultes, pour 4 élèves

(4,6%) l'imitation des amis et pour 3 élèves le plaisir (3,4%). Sur le plan législatif, la majorité (86,4%) a déclaré opter pour une loi interdisant de fumer dans les lieux publics (76 élèves). Pour le sevrage tabagique, plus que la moitié des interrogés (52,3%) ont déclaré qu'il est facile d'arrêter de fumer le tabac (46 élèves) et 6 élèves (6,8%) avaient l'envie d'arrêter de fumer dans l'immédiat. Enfin, 7 lycéens (8%) ont affirmé pouvoir arrêter de fumer dans l'immédiat, alors que 3 autres (3,4%) ont déclaré ne pas pouvoir arrêter de fumer dans l'immédiat.

Discussion

I-Epidémiologie

Le tabagisme est l'une des principales causes évitables dans le monde. Selon l'OMS, il est responsable de 4 millions de décès par an. Ce chiffre pourrait atteindre 8,4 millions en 2020 et probablement 10 millions en 2030 [1, 2] dont 70% dans les pays en voie de développement. En Tunisie, la mortalité attribuée au tabac a été estimée à 6430 morts en 1997 (5580 hommes et 850 femmes), soit 22% des décès masculins et 4% des décès féminins [3]. L'enquête nationale réalisée en 2000 (4172 adolescents) sur la santé des adolescents scolarisés âgés de 12 à 20 ans par le ministère de la santé publique (direction de la médecine scolaire et universitaire) a montré une prévalence globale de 12,1% de fumeurs (21,3% chez les garçons et 3,3% chez les filles), la première cigarette a été fumée habituellement à l'âge de 13 ans et que le pourcentage des fumeurs augmente avec l'âge pour les deux sexes [3]. Il est actuellement admis que la population jeune et en particulier scolarisée doit être la cible privilégiée et prioritaire des actions de sensibilisation pour la prévention de l'habitude tabagique.

II-Comportement des jeunes vis-à-vis du tabac

*Age de pratique du tabagisme chez les deux sexes

Il n'existe pas de consensus reconnu pour la définition du tabagisme chez les jeunes qui fument parfois régulièrement en grande ou en très faible quantité, parfois très irrégulièrement, parfois seulement lors d'occasions très précises [2]. Selon l'enquête

mondiale sur le tabagisme des jeunes (GYTS) réalisée en 2001 chez les collégiens âgés de 13 à 15 ans, 25,3% des jeunes ont goûté la cigarette (39% des garçons et 11,8% des filles) parmi eux, 18% fumaient d'une façon régulière [4]. En Belgique, Renard [5] a constaté que 26,6% des adolescents scolarisés fumaient quotidiennement. Pour Beck [6], à 17 ans, 7 individus sur 10 ont déclaré avoir déjà fumé au moins une cigarette au cours de leur vie en France (73% des filles;71% des garçons). Selon le rapport de l'observatoire Français des drogues et des toxicomanies en 2002, 41,9% des garçons et 40,2% des filles fumaient quotidiennement à l'âge de 17 ans [7]. En Suisse [8], le pourcentage des fumeurs en 2002 (pendant les 30 derniers jours) chez les jeunes de 13 ans était de 21% et 38% à 16 ans. La répartition des jeunes fumeurs en fonction de l'âge et du sexe dans la littérature est illustrée dans le **tableau I**.

TABLEAUX

Tableau I: Adolescents fumeurs en fonction de l'âge et du sexe

Auteur	Tranche d'âge	Moyenne d'âge	Garçons	Filles	Sexes confondus
Roudaut [9]	19-20 ans	NP	4,4 % * 11 % **	1,3%* 10,9%**	NP
Bogui [10]	13-15 ans	NP	14,4 %	7,1%	10,6%
Cot [11]	15-22 ans	NP	38 %	45%	NP
Saadjian [12]	NP	12,5 ans	N	P	NP
Hastier [13]	12-16 ans	NP	22 %	42%	35%
Harrabi [1]	13-19 ans	NP	15 %	1%	NP
Maatoug [14]	12-16 ans	NP	41 %	14,4%	NP
Notre série	11-17 ans	NP	19,3 %	7,9%	27,5%

NP : non précisé ; * :

élèves d'origine Africaine ;

** : élèves d'origine européenne ;

La faible prévalence du tabagisme féminin est considérée comme un fait établi dans la plupart des pays de la région africaine de l'OMS et, à quelques exceptions près dans la majorité des pays en développement. Elle s'expliquerait en premier lieu par les considérations d'ordre socioculturel ou religieux qui rendrait le tabagisme féminin socialement mal vu ou inacceptable, mais aussi par une aisance financière moindre des femmes par rapport à celle des hommes [10]. Les pourcentages assez élevés des séries Tunisiennes (en particulier dans notre série) essentiellement dans les régions urbaines et chez des populations ayant un niveau social probablement plus aisé, témoignent de l'ampleur du problème du tabagisme dans notre pays et de la nécessité de doubler les efforts pour

abaisser ces chiffres.

**Age des jeunes lors de la première cigarette fumée*

Selon Choquet [15], le tabagisme est une épidémie pédiatrique puisque la majorité des fumeurs s'initie au tabac dès l'adolescence. Koueta [2] et Hastier [13] s'accordent sur un âge entre 12 et 14 ans pour l'initiation du tabac (tranche d'âge correspondant à la puberté). Les perturbations psychologiques liées à l'adolescence pourraient expliquer ce constat [2]. Le **tableau II** résume l'âge d'initiation au tabac selon la littérature. Dans notre série, nous avons constaté un tabagisme précoce (âge inférieur ou égal à 7 ans) chez deux élèves. Ceci pourrait être expliqué par l'absence du contrôle parental. En effet, plusieurs pères sont des travailleurs à l'étranger particulièrement en France, ce qui affecte l'autorité

et la surveillance de nos jeunes adolescents, qui trouvent refuge dans la pratique du tabagisme et autres comportements à risque.

Tableau II : Age d'initiation au tabac

Auteur	Age d'initiation au tabac	Moyenne d'âge d'initiation au tabac
Bogui [10]	15 ans* ; 13 ans**	NP
Martinet [7]	14 ans	NP
Hastier [13]	NP	12,2 ans
Koueta [2]	8 ans	13 ans
Notre série	Inférieur ou égal à 7 ans	NP

NP : non précisé ; * : élèves d'origine Africaine ; ** : élèves d'origine Européenne ;



**Antécédents tabagiques familiaux*

D'après la GYTS [4], plus de la moitié des fumeurs avaient des parents fumeurs. Selon Martinet [7], 60% des élèves ont estimé être exposés au tabagisme passif à leur domicile. L'étude des relations entre l'environnement tabagique familial et le tabagisme des élèves suggère que la consommation des parents et des frères au domicile favorise le tabagisme des jeunes garçons [7]. L'influence du tabagisme des parents a été démontrée dans la plupart des études, habituellement avec une relation dose-réponse. Il était, en effet un facteur de risque important pour le tabagisme des adolescents [1,2]. Selon Koueta [2], la majorité des élèves fumeurs (75%) avait au moins un membre fumeur de la famille (dont 70% sont des pères), alors que pour Saadjian [12], 12,3% des enquêtés ont signalé la présence de fumeurs dans leurs familles. Hastier [13] a remarqué que 2/3 des jeunes interrogés avaient au moins un parent fumeur (55% des mères, 67% des pères) et qu'environ la moitié avaient un membre de la fratrie qui fume déjà. Pour Harrabi [1], la prévalence du tabagisme à la cigarette était de 7,9% s'il existe au moins un fumeur dans la famille. Elle était plus importante en cas de mère tabagique. Elle était aussi plus importante lorsque le père ou l'un des frères était tabagique. Dans notre enquête, ce pourcentage est plus faible puisque seulement 33% des interrogés avaient des pères fumeurs.

**Sources des cigarettes*

Selon la GYTS, 90% des interrogés n'ont trouvé aucune difficulté pour acheter les cigarettes malgré leurs bas âge [4]. Dans certains pays telle que la Suisse, les produits du tabac sont accessibles à tous, partout et sans aucune restriction et des échantillons sont distribués gratuitement aux jeunes dans plusieurs endroits [8]. Au Burkina Faso, Koueta [2] a constaté que les trois quarts des élèves fumeurs possédaient des gadgets publicitaires sur le tabac et la majorité des fumeurs recevait de l'argent de poche quotidiennement. Sur le plan économique, l'argent de poche favorise le tabagisme des jeunes. En général, le tabac représente 50% de leur budget [16]. Dans notre série, deux élèves ont déclaré avoir

volé de l'argent ou l'ont donné à une autre personne pour acheter des cigarettes.

**Consommation d'autres variétés de tabac*

Selon la (GYTS), 8,6% des enquêtés consommaient d'autres formes de tabac (narguilé, pipe...) (4), alors que pour Maatoug (14), seulement 1,3% ont déclaré avoir fumé la chicha. Dans notre série, 12,5% des élèves ont fumé d'autres variétés de tabac (types non précisés).

**Dépendance nicotinique et nocivité du tabac*

Selon Renard [5], 86,7% des interrogés ont reconnu que fumer rend dépendant du tabac. Les jeunes n'ont généralement pas connaissance exacte des effets du tabac et surtout des risques qu'ils courent. Ils finissent par être piégés par le tabac et sa nicotine et rentrent dans le cercle infernal de la dépendance au tabac [2]. Le tabagisme devient donc un comportement renforcé par une dépendance dont la nicotine est responsable, en raison de ses propriétés psycho-actives. La dépendance s'installe chez l'adolescent avec un usage de tabac moindre que chez l'adulte. Cette dépendance va entraîner très rapidement une consommation régulière et une perte du contrôle sur la liberté de ne pas fumer. L'arrêt du tabac serait plus compliqué que prévu [17]. Selon plusieurs auteurs [2, 7, 12], la grande majorité des élèves fumeurs connaissait les effets nocifs du tabac. Maatoug [14] et Koueta [2] ont constaté que le tabagisme passif nuit à la santé dans 97, 9% et 82,4% selon leurs populations respectives, alors que Renard [5] a constaté que 58,2% des enquêtés savaient que fumer peut favoriser l'apparition du cancer. Hastier [13] a rapporté que 1/3 des interrogés ressentaient des conséquences négatives sur leur activité sportive et sur leur santé (essentiellement la toux) et que 71,8% des jeunes pensaient être bien informés sur les méfaits du tabac, mais cela n'a pas permis d'éviter le tabagisme de 34% d'entre eux. Selon Koueta [2], 10% des enquêtés avaient une toux matinale. Dans notre série, seulement 4,6% des élèves avaient envie de fumer le matin. La connaissance des effets nocifs du tabac sur la santé ne semble pas prémunir du tabagisme [2]. L'information sur les effets du tabac

n'est pas suffisante en elle-même pour faire évoluer un comportement. Les adolescents seront plus attentifs aux effets à court terme (souffle, teint terne, cheveux cassants, mauvaise haleine, caries, dents jaunes) qu'aux pathologies graves se développant à long terme [17]. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, puisque la grande majorité des élèves (89,8%) pensait que la présence près d'un fumeur était nocive pour la santé et que le tabac avait des effets nocifs sur la santé.

** Raisons du tabagisme*

Pour Kerjean [17], derrière l'imitation de l'entourage, les facteurs subjectifs tels que pour vaincre la timidité et la peur, pour lutter contre les nausées et pour rester éveillé ont été les motifs du tabagisme évoqués par les élèves. L'initiation au tabagisme se fait dans une large mesure par le biais des camarades et dans une moindre mesure en famille [17]. Le désir d'appartenir à un groupe d'amis avec des besoins de vaincre la timidité, la recherche d'une personnalité à travers les vedettes fumeuses que la publicité sur le tabac valorise et le tempérament oppositionnel en réaction à l'attitude trop autoritaire des parents surtout fumeurs semblent être autant de facteurs qui poussent l'adolescent vers le tabac [2]. Selon Hastier [13], 2,6% des jeunes, pensaient que fumer donne l'image d'adulte. Dans notre étude, la majorité des fumeurs (19,3%) a déclaré avoir fumé surtout pour le plaisir et pour des raisons de curiosité (6,8%).

**Tabagisme et législation*

Comme pour toute autre action de prévention, tous les niveaux doivent être mobilisés pour lutter contre le tabagisme, telles que l'augmentation régulière des prix, les restrictions efficaces à l'accès des cigarettes, les restrictions sur les activités de promotion de l'industrie du tabac et surtout l'application des restrictions de fumer dans les lieux publics [17]. Une prévention complète du tabagisme est donc constituée par un ensemble de mesures, programmes scolaires, mais aussi interdiction de la publicité et du sponsoring pour les produits du tabac, restrictions de vente, haut taux d'imposition du tabac, déclaration complète des substances nocives contenues dans

les produits du tabac et protection systématique des non-fumeurs contre la fumée passive [8]. En France, la loi d'Evin de 1991 interdit de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif notamment scolaire sauf dans les emplacements expressément réservés aux fumeurs [11]. Selon Bogui [10], la majorité des enquêtés (95%) était favorable à l'étendue la plus large possible des lieux d'interdiction de fumer. Cette majorité a été également notée dans notre étude, dans 86,6% des cas.

**Tabagisme et mass médias*

Le tabagisme est une maladie transmissible, transmise par la publicité, la communication, le parrainage et par la promotion du tabac [2]. La publicité étant le principal moteur du recrutement de nouveaux fumeurs par l'industrie du tabac [18]. Selon la GYTS [4], les 2/3 des enquêtés ont déclaré avoir été victimes du tabac par l'intermédiaire des moyens modernes de publicité qui utilisent des personnes célèbres. Pour Koueta [2], la majorité des fumeurs (80,8%) ont déclaré avoir commencé à fumer par l'action des médias. Dans 70% des cas, ils ont été influencés par l'activité de sponsoring du sport et dans 30% par les spots publicitaires. Les 3/4 des élèves fumeurs possédaient des gadgets publicitaires sur le tabac. Dans notre série, 8 élèves ont reçu gratuitement du tabac dans le cadre d'une publicité (9,1%).

**Arrêt du tabagisme*

D'après la GYTS [4], la majorité des jeunes fumeurs avait envie d'arrêter de fumer le tabac. Selon Renard [5], 70,5% des jeunes fumeurs ont fait une tentative pour arrêter de fumer. Kerjean [17] a constaté que 75% des jeunes âgés de 15 à 19 ans voudraient arrêter de fumer. Ces chiffres encouragent à maintenir de multiples actions en milieu scolaire vers une prévention primaire mais aussi vers une aide au sevrage tabagique dans le cadre d'une prévention secondaire. L'arrêt pour le jeune est vu comme une question de caractère. Les jeunes sont souvent surpris de la difficulté de sevrage, ils y voient un manque de caractère et se résignent alors à continuer de fumer. Plus l'âge de la première cigarette est précoce plus il sera difficile d'arrêter. Plus on commence tard à



fumer, plus on arrête facilement [8, 17]. Les aides pharmacologiques pour l'arrêt du tabac constituent en l'apport de nicotine (patch, gommes ou pastilles), les substituts nicotiniques. D'autres moyens peuvent être associés, tels que les psychotropes, les aides psychologiques, les consultations anti-tabac, sans oublier les mesures préventives déjà citées [13]. Dans notre étude, 8% des jeunes (presque le 1/3 des fumeurs) ont affirmé pouvoir arrêter de fumer dans l'immédiat, ce qui nous incite à renforcer les actions de sensibilisation anti-tabac chez nos jeunes scolarisés par les différents moyens éducatifs et préventifs.

Conclusion

Le tabagisme est un phénomène préoccupant chez les jeunes scolarisés en particulier dans la région de Kébili du sud Tunisien, posant de plus en plus

des problèmes de santé publique. La meilleure façon de lutter contre ce comportement à risque est de le prévenir avant qu'il ne soit adopté. D'où la nécessité d'entreprendre des actions d'éducation pour la santé dès l'école primaire et ce au sein des clubs de santé qui fournissent une plate forme d'échange valorisant le comportement non fumeur pour préserver finalement le bien être mental, physique et social de nos jeunes. D'autres mesures peuvent être utiles, telles que l'amélioration des campagnes de sensibilisation et d'information sur les méfaits du tabac sur la santé (mass-médias, programmes d'enseignement, médecine scolaire, associations civiles...), le renforcement des mesures législatives (application des lois en vigueur, augmentation des prix, interdiction de vente du tabac pour les mineurs...) et l'interdiction de la publicité pour le tabac.

Références

- 1- Harrabi. I, Ghannem. H, Ben Abdelaziz. A, Gaha.R, Trabelsi. L, Lazreg. F, Boussadia. A.
Le tabagisme en milieu scolaire à Sousse.
Rev Mal Respir 2002; 19 : 311- 14.
- 2- Koueta. F, Dao. L, Yé. D, Koura. M, Sawadogo. A.
Facteurs favorisant le tabagisme des élèves à Ouagadougou (Burkina Faso).
Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 291-97.
- 3- *Annuaire statistique de la Tunisie.*
Pub Inst Natl Stat 1997; 40: 32-7.
- 4- *The global youth tobacco survey collaborative group: tobacco use among youth: a cross country comparison. Tobacco control* 2002; 11:252-70.
- 5- Renard. F, Deccache. A
Réflexion sur les aspects éducatifs de la prévention du tabagisme : quelle communication avec l'adolescent ? Archives de pédiatrie 11 (2004) 599-600.
- 6- Beck. F, Legleye. S, Peretti-Watel. P, Spilka. S.
Le tabagisme des adolescents : niveaux, tendances et représentations, quels enseignements pour la prévention ? Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 681-93.
- 7- Martinet. Y.
Le défi du tabagisme des adolescents. Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 285-87.
- 8- Broccard. N.
Programmes scolaires pour la prévention du tabagisme.
Association Suisse pour la prévention du tabagisme. Aout 2005.
- 9- Roudaut. M, Meda. AH, Seka. A, Fadiga. D, Pigearias. B, Akoto. A.
Prévalence de l'asthme et des maladies respiratoires en milieu scolaire à Bouaké (Cote d'Ivoire) : résultats préliminaires.
Médecine tropicale 1992 : Vol 52 numéro 3 : 279-83.
- 10- Bogui. P, Yessoh. M, Tuo. N, Ouattara. S, Dah. C, Kouamé. N.
Tabagisme des élèves et étudiants âgés de 8 à 22 ans à Abidjan en 2002.
Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 693-703.
- 11- Cot. M, Cournut. M, Le Goaster. C
L'usage du tabac dans les lycées du Doubs, dix ans après la loi d'Evin.
Rev Epidemiol Sante Publique, 2002, 50 : 604-08.

- 12- Saadjian. M, Gouitaa. M, Lanteaume. A, Ramadour. M, Vervloet. D, Charpin D.
Facteurs associés au tabagisme en classe de sixième.
Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 431-34.
- 13- Hastier. N, Quinque. K, Bonnel. A.S, Leménager. S, Le Roux. P.
Tabac et adolescence. Enquête sur les motivations et les connaissances des effets du tabac. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 237-41.
- 14- Maatoug. J, Harrabi. I, Gaha. R, Bouyahia. O, Gaha. M, Kebaili. R, Ben Rejab. M, Ghannem. H.
Etude d'intervention sur le tabagisme chez les adolescents dans la région de Sousse, Tunisie. Revue de pneumologie clinique 2010 ; 66 : 179-86.
- 15- Choquet. M
La consommation de tabac par les adolescents évolutions et significations.
Bull Acad Natle Med 1994; 178: 941-54.
- 16- Grizeau. D, Baudier. F, Allemand. H.
Opinions et comportements des adolescents Français face au tabac en 1995.
Arch Pediatr 1997 ; 4 : 1079-1086.
- 17- Kerjean. J.
Le tabac chez les adolescents. Comment les convaincre de ne pas fumer ? Comment les aider à arrêter de fumer ?
Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique 45 (2005) 561-564.
- 18- Roemer. R.
La prévention du tabagisme chez les jeunes. In : l'action législative contre l'épidémie mondiale de tabagisme : OMS, Genève 1995. P.131-144.



PRIX DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES SAIPH 2012

OBJECTIFS ET CONDITIONS DE PARTICIPATION

Le Prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques récompense tout travail inédit ou un ensemble de travaux de recherche pharmaceutiques dont les sujets resteront au choix du ou des auteurs.

Les candidats au prix doivent être des pharmaciens de nationalité tunisienne.

Les travaux de recherche présentés devront être réalisés en Tunisie et présentés au plus tard deux ans après leur publication (les mastères et les thèses universitaires sont exclus).

Les travaux présentés dans un document de 50 à 100 pages, doivent être remis en dix exemplaires sous pli confidentiel auprès du secrétariat de la direction générale de SAIPH sis au km 24 Route de Zaghouan 1145 Bourbiaa avant le **25 Janvier 2012**.

Le nom du ou des auteurs ne doit pas figurer sur l'enveloppe contenant les documents à soumettre au jury.

Un deuxième prix est attribué au travail classé en deuxième position et consiste en une prise en charge pour une participation à un congrès pharmaceutique type « Pharmagora ».

Le Prix SAIPH est décerné en **marge des journées pharmaceutiques tunisiennes**, Les 09 et 10 Février 2012.



Mise en place d'une dispensation journalière individuelle et nominative des médicaments : expérience du service de réanimation du CHU Habib Bourguiba de Sfax

Emna ZRIBI(1, 2), Anis CHAARI(3), Hassan DAMAK(3), Farouk SBOUI(1), Souad SFAR(2), Mounir BOUAZIZ(3)

1. Service Pharmacie, CHU Habib BOURGUIBA, Sfax

2. Faculté de pharmacie de Monastir

3. Service de Réanimation médicale, CHU Habib BOURGUIBA, Sfax

Résumé :

La mise en place d'une dispensation journalière individuelle et nominative permet de sécuriser en partie le circuit du médicament et de réduire le risque de iatrogénie. Nous allons présenter l'expérience de notre hôpital lors de la mise en oeuvre de ce mode de dispensation pour le service de réanimation médicale. Nous décriront également les moyens matériels et humains nécessaires ainsi que les avantages et les limites de cette expérience.

Mots clés : Dispensation nominative– sécurisation - circuit- médicament

Introduction

Le circuit du médicament dans les établissements de santé est constitué d'une série d'étapes successives associant des activités cliniques et logistiques. Les différentes étapes cliniques recouvrent, dans l'ordre chronologique, la prescription, la dispensation et l'administration du médicament (1).

Les étapes logistiques concernent la réalisation des commandes et le réapprovisionnement par la pharmacie interne de l'établissement, le stockage des médicaments ainsi que la gestion des dotations dans les services cliniques, les modalités de retraits des médicaments périmés et les retraits de lots.

L'objectif majeur du circuit du médicament consiste à assurer l'administration du bon médicament, au bon dosage, au bon patient, au bon moment et avec

un rapport bénéfice risque optimum pour ce patient (2).

Les « erreurs de médication » sont définies comme tout événement prévisible pouvant survenir à chaque étape du circuit du médicament (prescription, dispensation, administration) [3]. Ces événements évitables sont connus depuis plus de 30 ans [4], mais la prise de conscience de ce phénomène est récente. De plus, l'étude de l'influence du système de dispensation du médicament a démontré que le taux d'erreurs dans le cadre d'une dispensation individuelle nominative est toujours inférieur à celui d'un système de distribution globale [5].

Nous allons présenter une expérience de mise en oeuvre de la dispensation journalière individuelle et nominative que nous avons démarrée depuis décembre 2010 pour le service de réanimation au CHU Habib BOURGUIBA de Sfax.

Organisation du circuit du médicament à l'hôpital

Le circuit du médicament est représenté par la figure 1.

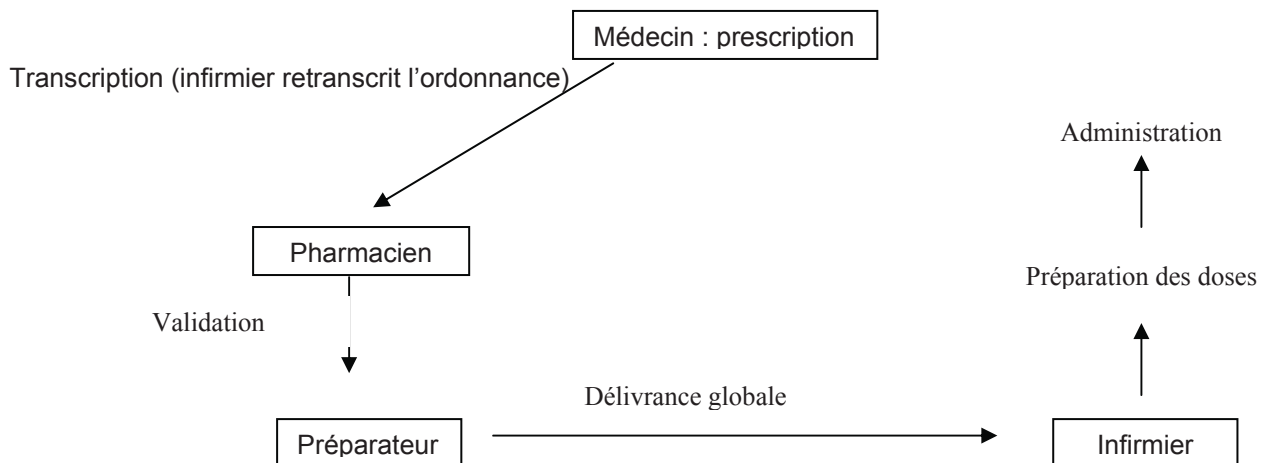


Figure 1 : Circuit du médicament à l'hôpital

A l'hôpital Habib BOURGUIBA, la dispensation des médicaments aux patients hospitalisés était initialement organisée selon deux modes :

Une dispensation globale hebdomadaire ou bi-hebdomadaire pour les médicaments des traitements chroniques oraux et injectables et les médicaments d'urgence pour reconstituer les stocks des services

Une dispensation journalière globalisée pour certains médicaments coûteux tels que les antibiotiques, les anticoagulants et les spécialités nutrition parentérale.

Cette organisation de la dispensation à partir de la pharmacie pouvait générer des erreurs et était à l'origine de sur stockage non contrôlé de médicaments dans les services de soins.

Un projet de mise en place d'une dispensation journalière individuelle et nominative (DJIN) a été initié dans l'objectif de sécuriser cette étape du circuit du médicament.

Mise en œuvre de la Dispensation Journalière Individuelle et Nominative

* Choix d'un service pilote

Un des principes du projet consistait à ne développer la DJIN que dans le cadre de présence pharmaceutique

dans le service concerné. Il fallait donc choisir un service où un pharmacien était responsable de la validation et du suivi des traitements.

Le service de réanimation médicale a été désigné pour mener l'expérimentation. Il s'agit d'un service de réanimation polyvalente (médico-chirurgicale) de 22 lits. Le choix de ce service était justifié par plusieurs raisons :

— Patients recevant simultanément un nombre important de médicaments (en moyenne > 5 médicaments par jour) : risque important d'erreurs liées à la dispensation ou à l'administration

— Présence pharmaceutique dans le service : un assistant hospitalo-universitaire en pharmacie hospitalière et industrielle avec deux internes en pharmacie étaient responsables de la validation des ordonnances et de la dispensation des médicaments

— Budget alloué à la réanimation qui constitue une part importante soit 20% des dépenses en médicaments de l'hôpital

* Description de la DJIN

La Dispensation journalière individuelle et nominative des médicaments est centralisée à partir



de la pharmacie interne de l'hôpital. Les ordonnances sont rédigées sur des bulletins de prescription nominatifs servant à la pharmacie comme support pour la dispensation.

Les prescriptions et le chariot de dispensation sont acheminés à la pharmacie interne le matin après la visite médicale par l'infirmier du service clinique.

Analyse et validation pharmaceutique des prescriptions

L'analyse réglementaire de l'ordonnance (bulletins de prescription), s'assure de l'exhaustivité des données administratives requises et de la conformité de cette prescription vis à vis de la réglementation.

L'analyse pharmaco thérapeutique, consiste quant à elle à vérifier les posologies, les modes d'administration, les incompatibilités physicochimiques éventuelles, les redondances, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables potentiels...

Un dossier pharmaceutique est dédié à chaque patient. Il est rédigé et mis à jour quotidiennement par les internes en pharmacie dans le service clinique pour servir de support pour la validation journalière des ordonnances et le suivi thérapeutique des patients. Ce dossier permet l'accès au pharmacien à un ensemble d'informations nécessaires à la validation journalière des prescriptions médicales et à la surveillance thérapeutique et biologique du patient. Il permet également de noter les interventions pharmaceutiques.

L'analyse des prescriptions est réalisée à partir de la pharmacie, par le pharmacien et les internes en pharmacie. Ils interviennent auprès des prescripteurs ou du personnel infirmier quand la prescription présentait une non-conformité (adaptation de posologie, interactions médicamenteuse, non respect des contre indications...), quand il s'agit d'un médicament hors nomenclature hospitalière ou non disponible à la pharmacie afin de proposer une éventuelle substitution.

*** Dispensation des médicaments**

Un préparateur assure la livraison journalière globale de tous les médicaments. La préparation des doses quotidiennes pour chaque patient puis la répartition dans les casiers nominatifs du chariot de dispensation sont effectuées, à partir de la prescription médicale, par deux internes en pharmacie au niveau de la pharmacie interne.

Ce chariot sécurisé présenté dans la figure 2 permet la répartition des doses journalières des patients dans des casiers nominatifs portant chacun l'identité du patient, son matricule et son numéro de lit. Un grand casier est également prévu pour les produits d'urgence ne pouvant être dispensés d'une manière nominative (adrénaline, ...).

Après répartition des doses nominatives par les internes, ce chariot sera fermé à clé ensuite acheminé vers le service clinique par l'infirmier responsable.



Figure 2 : chariot sécurisé de médicaments

Avantages de ce mode de dispensation

La dispensation nominative, en sécurisant le circuit du médicament, permet de réduire le risque de iatrogénie médicamenteuse (6).

L'impact économique de la dispensation nominative concerne deux champs spécifiques. D'une part, elle entraîne une réduction du surcoût lié à la charge des incidents iatrogènes médicamenteux. D'autre part, elle permet une rationalisation de la consommation et une meilleure gestion des stocks (6, 7). Une évaluation de la consommation des médicaments par le service de réanimation utilisant le logiciel STKMED de gestion de stock, nous a permis de constater sur 6 mois une diminution de 20% de consommation de médicaments après la mise en place de la dispensation nominative.

Conclusion et perspectives

Cette expérience nous a permis de sécuriser partiellement le circuit du médicament dans le service de réanimation et de réduire les dépenses de soins. Elle doit être évaluée puis généralisée progressivement à tous les services cliniques. Cette généralisation va nécessiter le recrutement de pharmaciens cliniciens par le service de pharmacie.

En plus de la mise en place de la DJIN, la sécurisation du circuit du médicament peut être améliorée par l'informatisation de la prescription avec l'intégration de logiciels de validation pharmaceutique permettant de garantir la qualité de la prescription et de faciliter la validation pharmaceutique en temps réel en évitant les étapes de resaisie (8, 9).

1. Haute Autorité de Santé (HAS).

Fiche OPC 9 : organisation du circuit du médicament en établissement de santé.

Disponible à partir de l'URL : <http://www.anaes.fr>

2. DUFAY E, SCHMITT E, KETTANI C, CALOP J. Le réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse : le réseau REEM. *Pharm Hosp* 2000 ; 35 : 20-21

3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

Vigilances : bulletin n°33 Juillet – Août 2006.

Disponible à partir de l'URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/vigi33.pdf>

4. American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). ASHP Statement on unit dose drug distribution. *Am J Hosp Pharm* 1989 ; 46 : 2346.

5. BATES DW, SPELL N, CULLEN DJ, BURDICK E, LAIRD N, PETERSEN LA et al.

The costs of the adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997 ; 277 (4) : 307-311.

6. Anne claude GRITTON . La dispensation journalière individuelle et nominative au CHU de Tours : Mythe ou réalité ? *Mémoire de l'école Nationale de la Santé publique* 2006.

7. Rémy COLLOMP. Pilotage de la performance du circuit du médicament au travers du management des risques iatrogènes. *Thèse de Doctorat de l'école des Mines de Paris*. Avril 2008

8. C. DUMONT-PERLADE, I. LEFORT, B. FRIMAT, I. CARPENTIER, R. BIET. Non-conformités de prescriptions et interventions pharmaceutiques dans le cadre d'une dispensation journalière individuelle nominative. *Journal de pharmacie clinique* 2002. vol 21 : 56-63

9. N. GRUNWALD, M. LABRUDE, N. COMMUN, M. HOFFMAN, Démarche d'anticipation de l'accréditation, appliquée à la dispensation nominative des médicaments à un centre de long séjour. *Journal de pharmacie clinique* 2000. vol19 : 285-302



Les glitazones : une famille d'antidiabétiques oraux en voie de disparition ?

Khouloud Benjeddou Annabi^{1,2}, Zeineb Ouahchi^{1,2}, Mongi Madiouni², Nabil Chouchane¹

¹Laboratoire de pharmacologie - Faculté de pharmacie - Monastir

²Service Pharmacie - Hôpital Charles Nicolle - Tunis

Introduction

Les thiazolidinediones (alias glitazones) sont des antidiabétiques oraux (ADO) indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Ils agissent par la stimulation des récepteurs PPAR gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma) qui, activés, modulent la transcription de gènes en ARN messenger puis protéines (enzymes, transporteurs comme Glut-4) impliquées dans le métabolisme du glucose et des acides gras. Cette famille thérapeutique est représentée par deux principes actifs : la rosiglitazone et la pioglitazone. Il y a peu de temps, la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone a été remise en question ce qui a conduit en 2010 à l'arrêt définitif de sa commercialisation. Outre les inquiétudes concernant les risques cardiovasculaires par analogie à la rosiglitazone, la pioglitazone a suscité récemment beaucoup d'interrogations en rapport avec l'augmentation du risque du cancer vésical. L'objectif de cet article est de faire le point sur ces effets indésirables majeurs pouvant conduire à la disparition totale des glitazones de l'arsenal thérapeutique chez le diabétique de type 2.

La rosiglitazone (Avandia®) : une glitazone aux oubliettes

Plusieurs méta-analyses ont révélé la présence d'un risque accru de survenue d'infarctus du myocarde et probablement de décès cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2 quand ils sont traités par rosiglitazone versus placebo ou autre antidiabétique oral ⁽¹⁻⁴⁾. Concernant les données d'efficacité, les essais thérapeutiques n'ont pas montré de différences cliniquement pertinentes (bien que statistiquement significatives) en termes de réduction du taux de Hb1AC avec la rosiglitazone associée à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant en comparaison à

l'association de référence metformine - sulfamide hypoglycémiant). Par ailleurs, cette glitazone n'a pas rempli complètement les objectifs principaux du traitement du diabète de type 2 à savoir la réduction des complications de la microangiopathie et de la macroangiopathie. Compte tenu de l'efficacité modeste sur le contrôle glycémique et l'absence de bénéfices en termes de morbi-mortalité, la balance bénéfice/risque de la rosiglitazone a été considérée donc comme défavorable ⁽⁵⁾. En présence d'autres alternatives thérapeutiques jugées efficaces et mieux tolérées pour le traitement du diabète de type 2, les instances européennes et américaines ont décidé fin 2010 d'arrêter définitivement la commercialisation de la rosiglitazone.

Pioglitazone (Actos®) et risque cardiovasculaire : la vigilance s'impose.

La pioglitazone s'accompagne généralement d'une prise de poids, au profit du tissu adipeux sous-cutané. Des œdèmes par rétention hydrosodée ont été rapportés chez 3 % à 9 % des patients ce qui augmenterait le risque d'insuffisance cardiaque. Plusieurs études ont évalué le risque cardiovasculaire avec la pioglitazone. Dans la méta-analyse de Lincoff et al ⁽⁶⁾, l'auteur conclue que, contrairement à la rosiglitazone, le traitement avec la pioglitazone a été associé, dans une large population de patients présentant un diabète, à un risque significativement moindre de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Par contre l'insuffisance cardiaque est augmentée sous pioglitazone sans augmentation de la mortalité. Une méta-analyse plus récente ⁽⁷⁾ a confirmé que la rosiglitazone avait provoqué davantage d'effets indésirables de type infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et mortalité, que la pioglitazone. Les auteurs ont estimé que, pour

100 000 malades traités par la rosiglitazone, il y a eu un surplus de 170 infarctus du myocarde, 649 insuffisances cardiaques et 431 décès par rapport à la pioglitazone.

Un effet favorable cardiovasculaire semble mieux se profiler avec la pioglitazone par rapport à la rosiglitazone. Il s'agirait-là probablement d'un effet de la molécule plutôt que d'un effet de classe. Toutefois, ces méta-analyses ne peuvent pas apporter des preuves suffisantes pour garantir totalement la sécurité de la pioglitazone.

Pioglitazone (Actos®) et cancer de la vessie : avis divergents

Récemment, des signalements spontanés en France et aux Etats Unis ont conduit à envisager un lien entre une exposition à la pioglitazone et une augmentation du risque de cancer de la vessie. L'examen des données précliniques, cliniques, épidémiologiques et de pharmacovigilance étaient en faveur d'un risque potentiel de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone ⁽⁸⁾.

En France, l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) a adressé le 19 avril 2011 une mise en garde aux professionnels de santé sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les personnes diabétiques. En attendant, une étude de cohorte de grande ampleur a été demandée à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour évaluer le risque de cancer de la vessie chez ces patients ⁽⁹⁾. L'analyse de cette cohorte de 1,5 million de patients diabétiques âgés de 40 à 79 ans et suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. L'analyse a révélé une augmentation significative du risque de cancer de la vessie de 22%, chez les patients sous pioglitazone. Le risque a été également augmenté de 75% pour les patients ayant une dose cumulée supérieure ou égale à 28 000 mg et de 34% pour des durées d'exposition de 12 à 23 mois. Enfin, l'analyse selon le sexe a retrouvé une association significative uniquement chez l'homme avec un risque augmenté de 28% ⁽¹⁰⁾. Sur avis de la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et de la commission de pharmacovigilance, il a été jugé que le rapport bénéfice/risque de ce produit était

désormais défavorable. L'AMM d'Actos® ayant été accordée au niveau européen, son retrait définitif doit se faire au niveau européen ; en attendant la décision de l'agence européenne du médicament (EMA), l'AFSSAPS a décidé à partir du 9 Juin de suspendre la commercialisation en France de tout médicament contenant la pioglitazone ⁽¹¹⁾.

En Allemagne, les autorités compétentes n'ont pas suspendu la commercialisation des médicaments contenant la pioglitazone mais ont recommandé aux professionnels de la santé de restreindre leur prescription aux patients déjà sous traitement évitant ainsi toute nouvelle prise en charge.

De l'autre côté de l'atlantique, l'agence du médicament des **Etats Unis d'Amérique** (Food and Drug Administration, FDA) n'a pas envisagé également le retrait de l'AMM de la pioglitazone. Une première évaluation des données de 5 ans d'études épidémiologiques aux USA n'a pas révélé un sur-risque de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone à l'exception des patients ayant la dose cumulative la plus élevée ou la durée d'exposition la plus longue. Tenant compte des résultats de l'étude épidémiologique française et en attendant les résultats d'une étude épidémiologique complémentaire sur 10 ans, la FDA a décidé de poursuivre la commercialisation des médicaments avec pioglitazone tout en ajoutant la notion de « risque de cancer de la vessie » dans la rubrique mise en garde du résumé des caractéristique du produit. La FDA a recommandé également aux prescripteurs d'éviter l'utilisation de la pioglitazone chez les patients ayant un cancer vésical actif ou des antécédents de cancer de la vessie ⁽¹²⁾.

En Tunisie, le ministère de la santé publique a rejoint les autorités françaises en décidant à son tour de procéder par mesure de précaution au retrait de toutes les spécialités pharmaceutiques contenant de la pioglitazone (Actos® et Piagtos®).

Dernièrement, **l'Agence Européenne du Médicament (EMA)** a statué sur le sujet de la pioglitazone en allant à l'encontre de l'AFSSAPS, qui a suspendu l'utilisation en France de la pioglitazone en juin ⁽¹³⁾. L'EMA a recommandé son maintien sur le marché en confirmant que les médicaments à base de pioglitazone restaient « *une option valide pour certains patients atteints de diabète de type 2, mais qu'il existait un faible risque de cancers de la vessie* ».



chez les patients prenant ce médicament ». L'agence exige néanmoins de ne pas utiliser ces médicaments chez les patients ayant des antécédents de cancer de la vessie ou une hématurie macroscopique non explorée. Elle recommande aussi de bien évaluer les risques de cancer de la vessie avant d'initier un traitement à base de pioglitazone en particulier chez les personnes âgées et de réévaluer le traitement au bout de trois à six mois. L'Agence européenne a cependant demandé au laboratoire Takeda de mener une étude épidémiologique paneuropéenne pour préciser le risque de cancers de la vessie.

Pioglitazone et prise en charge du diabète de type 2 : à prendre ou à laisser ?

La prise en charge initiale du DT2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Le recours aux ADO a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie. Selon son AMM européenne, la pioglitazone est indiquée dans le DT2 :

- ❖ en monothérapie chez le patient en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlé par les RHD et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.
- ❖ en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée.
- ❖ en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients dont le contrôle glycémique n'est pas obtenu avec les associations en bithérapie ci-dessus.
- ❖ Cependant, en termes de médecine basée sur les preuves « Evidence Based Medicine », le champ d'utilisation de la pioglitazone devrait être plus restreint. En effet, une synthèse Cochrane ⁽¹⁴⁾ a conclu en 2006 à l'absence de différence cliniquement pertinente en termes de meilleures valeurs d'HbA1C (critère intermédiaire) et au manque de preuve d'un bénéfice au niveau des critères cliniques (morbimortalité, effets indésirables, qualité de vie). De même, une autre méta-analyse évaluant l'efficacité et la sécurité de tous les antidiabétiques oraux a conclu que les nouveaux ADO, plus cher, (Glitazones, inhibiteur des alpha-glucosidases, glinides)

ne sont pas plus efficaces que les anciens ADO (sulfonurées de seconde génération, metformine) voire inférieurs en terme de contrôle glycémique ⁽¹⁵⁾. Par ailleurs, une méta-analyse récente de l'ensemble des études des antidiabétiques oraux en association à la metformine montre une réduction de l'HbA1C plus importante avec les sulfamides hypoglycémiant qu'avec les glitazones ⁽¹⁶⁾.

En se basant sur les résultats de l'essai Proactive ⁽¹⁷⁾, montrant l'absence de bénéfice clinique de la pioglitazone en termes de diminution de la morbi-mortalité du diabète par rapport au placebo, la commission de transparence française avait déjà conclu en 2008 à l'absence d'amélioration de service médical rendu par rapport aux autres thérapeutiques existantes et ce dans les deux premières indications pour lesquelles la pioglitazone a été autorisée ⁽¹⁸⁾. Cette réévaluation a orienté les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) de 2007 qui ne préconisent pas la prescription de la pioglitazone en première intention soit en monothérapie soit en association à la metformine ⁽¹⁹⁾. L'alternative de la pioglitazone reste néanmoins intéressante dans certaines situations d'intolérances ou de contre-indications à un ou plusieurs ADO. Par exemple, chez un patient intolérant ou contre indiqué à la metformine, une bi ou trithérapie impliquerait l'association d'autres ADO de mécanismes d'action différents à savoir les insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiant ou glinides), les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glitazones.

Conclusion

Les glitazones, commercialisés depuis plus de dix ans, ont fait l'objet ces derniers mois de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance qui ont conduit à des modifications des RCP voire à un retrait définitif de l'AMM comme pour la rosiglitazone. La pioglitazone, dernier représentant encore commercialisé de cette famille thérapeutique, a été suspectée récemment de sur-risque de cancer de la vessie ce qui lui a valu, à l'échelle internationale, des prises de positions divergentes allant de la simple restriction d'utilisation à certains patients et le renforcement de leur suivi (USA, Allemagne, EMA) jusqu'à la suspension complète de sa commercialisation (France).

Certes, la pioglitazone n'a pas vraiment révolutionné

la prise en charge des patients diabétiques de type 2 mais elle offre une alternative thérapeutique pour certains patients dont le contrôle glycémique n'est pas suffisamment contrôlé ou présentant des intolérances ou des contre indications avec les ADO de référence à savoir la metformine et les sulfamides

hypoglycémisants. En l'absence sur le marché tunisien d'autres alternatives thérapeutiques comme les incrétinomimétiques ou anti-DPP4, le retrait précipité des médicaments contenant la pioglitazone complique bien la prise en charge de certains patients diabétiques de type 2.

Références

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
2. Home PD et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1-11
3. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2010
4. Callaghan F. Rosiglitazone Cardiovascular Safety Meta-Analysis. FDA. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. July 13-14, 2010
5. HAS. AVANDIA/AVANDAMET, Avis de la commission de transparence 3 Novembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002684/avandia-avandamet?xtmc=avandamet&xtr=3 Consulté le 25 Avril
6. Lincoff AM et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
7. Loke YK, Kwok CS, Singh S BMJ. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. 2011 Mar 17;342:d1309. doi: 10.1136/bmj.d1309.
8. FDA. Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.html>. Consulté le 24 Avril 2011
9. AFSSAPS. Communiqué de presse Pioglitazone. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-de-la-pioglitazone-en-traitement-chronique-chez-les-patients-diabetiques-Actos-R-Competact-R-Communique>. Consulté le 25 Avril 2011.
10. AFSSAPS. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf Consulté le 8 Juillet 2011
11. AFSSAPS. Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) – Communiqué. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique>. Consulté le 8 Juillet 2011
12. FDA. Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm259489.htm> Consulté le 9 Juillet 2011
13. EMA. Questions and answers on the review of pioglitazone containing medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109179.pdf. Consulté le 10 Août 2011
14. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4
15. Bolen S. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-9
16. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Feb;79(2):196-20
17. Dormandy JA et al. Proactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89
18. HAS. Commission de la transparence "Avis-Actos" 16 avril 2008. http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicaments=rechercheparMedicament. Consulté le 24 Avril 2011
19. HAS. Guide médecin sur le diabète de type 2 - Actualisation juillet 2007 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419389/ald-n8-diabete-de-type-2?xtmc=diabète%20&xtr=4. Consulté le 25 Avril 2011



Innovation pédagogique par la mise en place d'une unité de pharmacie

Projet du programme d'appui à la qualité (PAQ) de la faculté de pharmacie de Monastir

Pr. Mohamed Zribi

La faculté de pharmacie de Monastir s'est toujours préoccupée de l'adaptation, de la formation aux nouvelles données scientifiques et technologiques et aux besoins du marché de l'emploi pour une meilleure employabilité de ses diplômés.

Des réformes ont été engagées depuis 1997 ainsi que des évaluations internes et externes menées en 2008.

Il ressort des rapports de ces évaluations que la formation présente plusieurs points forts. Cependant, il reste quelques insuffisances dont notamment :

- le manque de formation professionnalisante
- les méthodes pédagogiques appliquées par les enseignants sont peu adaptées à l'apprentissage inter actif et au développement des compétences, avec une insuffisance des outils pédagogiques
- un encadrement aux stages qui manque d'efficacité aussi bien à l'hôpital, à l'officine qu'en industrie

Pour corriger ces insuffisances, la faculté de pharmacie de Monastir a chargé un comité d'exécution pour l'élaboration d'un projet intitulé

« innovation pédagogique par la mise en place d'une unité de pharmacie expérimentale pour améliorer la formation professionnalisante ».

Avec ce projet, la faculté de pharmacie de Monastir a participé au concours organisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique dans le cadre du programme d'appui à la qualité (PAQ).

En octobre 2009, le projet a été accepté par la

commission nationale, et la convention a été signée en mai 2010 entre la faculté et la cellule PAQ au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, convention par laquelle le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique met à la disposition de la faculté de pharmacie de Monastir une somme de six cent milles dinars pour la réalisation de ce projet.

A la suite de quoi les membres du comité d'exécution (18 personnes) ont préparé tous les dossiers, les plans des locaux, les devis, les termes de références pour les différentes formations et les dossiers d'appels d'offres pour l'acquisition des équipements (Mobiliers, informatiques, pédagogiques et de transmission).

La plupart des composantes du projet ont été exécutées et nous comptons réaliser le projet avant la fin de l'année 2011 selon les prévisions.

Ce projet PAQ vise la mise en place d'une UPE qui s'appuie sur trois unités fonctionnelles dont les objectifs généraux sont :

- Mettre en place une UPE dispensant une formation pratique hautement professionnalisante pour le DCEP, permettant aux nouveaux diplômés une meilleure employabilité et adaptabilité à l'évolution des professions pharmaceutiques.
- Assurer un perfectionnement pédagogique des enseignants de l'UPE, dans le but d'ancrer la culture du travail collaboratif et la maîtrise des méthodes pédagogiques innovantes d'apprentissage (raisonnement clinique, résolution des problèmes...)

étudiants dans le but de favoriser leur autonomie, par le biais de l'auto-apprentissage.

- Assurer une formation continue de façon à contribuer au perfectionnement des qualifications pédagogiques et professionnelles des maîtres de stages en vue d'une meilleure adéquation entre l'encadrement professionnel et la formation académique.

LE PROJET SE COMPOSE DE 3 UNITES :

I - UF1 : Unité de la pharmacie expérimentale (Responsable Pr. Fathi SAFTA)

* *Objectifs*

- Mettre en place une UPE fonctionnelle
- Préparer l'étudiant au stage à l'exercice de la pharmacie clinique, à la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux et au conseil pharmaceutique
- Maîtriser les techniques de gestion et d'informatique appliquées à la pharmacie
- Initier l'étudiant à la rédaction de documents qualité
- Maîtriser les techniques de communication orale
- Initier l'étudiant à l'évaluation du dossier AMM

* **Formations** Assurées pour les membres du comité d'exécution : 4 séminaires de 3 jours

- Action 1 : conception et gestion d'une pharmacie expérimentale
- Action 2 : développement et mise en place des outils pédagogiques au sein de l'UPE
- Action 3 : évaluation des supports multimédias
- Action 4 : évaluation de l'UPE – évaluation de l'apprentissage des étudiants

* *La pharmacie expérimentale*

La place du pharmacien, véritable acteur dans la chaîne des soins, exige une formation très professionnalisante de l'étudiant futur pharmacien.

L'unité de pharmacie expérimentale à la faculté de pharmacie de Monastir, tant attendue par les étudiants, les universitaires et les professionnels remplit ce rôle, elle a double vocation à la fois pédagogique et expérimentale.

-Pédagogique, car ses espaces sont conçus comme des interfaces entre la faculté, la pharmacie hospitalière et l'officine, pour être des outils pédagogiques entièrement dédiés à la professionnalisation.

C'est au sein de cette unité, que se dérouleront des enseignements professionnalisants assurés par professionnels et des universitaires qui, en confrontant leurs expériences, contribueront à enrichir la qualité de la formation.

- Expérimentales, car cette unité est le lieu privilégié pour simuler les différents aspects de la pratique hospitalière et officinale et s'initier à une démarche qualité. Les étudiants y acquièrent une méthodologie dans des domaines en pleine mutation comme la médication officinale par exemple, ou dans des domaines innovants, comme la gestion des dossiers pharmaceutiques, la validation de l'ordonnance médicale...

C'est dans cette unité de pharmacie expérimentale que l'on apprend les pratiques de demain.

II-UF2 : Unité de perfectionnement pédagogique et de production multimédia (Responsable Pr. Mohamed Adel BEN AMOR)

* *Objectifs*

- Former les enseignants aux méthodes pédagogiques



spécifiques à l'enseignement au sein de l'UPE

- Former les enseignants à la pédagogie des stages
- Promouvoir le travail collaboratif au sein d'une équipe pédagogique
- Assurer un soutien pédagogique et technique aux enseignants pour la conception et la scénarisation des activités d'apprentissage
- Encourager la production de supports multimédia et interactifs pour l'apprentissage dans les différents parcours de l'enseignement à la faculté (CD-ROM, modules d'auto-apprentissage)
- Etablir un contrat pédagogique pour l'apprentissage : objectifs, méthodes d'apprentissage et évaluation.

*** Formations pédagogiques :** 10 séminaires de 2 à 3 jours

- Initiation à la psychopédagogie
- Les TIC au service de l'enseignement
- Apprentissage par le jeu de rôles
- Apprentissage par résolution de problèmes
- Pédagogie des stages
- Docimologie et évaluation
- Enseignement à distance
- Les objectifs éducationnels
- La communication orale
- La conception d'un support pédagogique

*** Principaux axes**

- Un programme de perfectionnement pédagogique

La formation pédagogique des enseignants a été initiée à la faculté de pharmacie de Monastir dès les années 80, sous forme de séminaires pédagogiques

relatifs aux thèmes de base : objectifs éducationnels, communication orale, rédaction scientifique, évaluation. A la fin des années 90, cette formation pédagogique a été structurée en Cours Supérieur de Pédagogie Universitaire, totalisant 120 heures de formation, réparties en 6 thèmes, qui a permis de former des enseignants ressources dans les différents thèmes pédagogiques.

Dans le cadre du projet PAQ, le programme de perfectionnement pédagogique s'est ouvert aux méthodes innovantes interactives, largement utilisées dans l'apprentissage des étudiants en sciences de la santé de par le monde. Ces séminaires s'adressent à 40 enseignants universitaires et professionnels participant à l'enseignement au Deuxième Cycle des Etudes Pharmaceutiques

- Une unité de production multimédia

Cette unité dispose d'un local au sein de l'Unité de Pharmacie Expérimentale et a pour objectif d'apporter une assistance technique et pédagogique aux enseignants dans la préparation des contenus pédagogiques, leur mise en forme multimédia et leur médiatisation auprès des étudiants, dans l'optique de favoriser l'auto-apprentissage et l'auto-évaluation des étudiants.

Il est à signaler que l'unité fonctionnelle UF2 a bénéficié, dans le cadre du financement du PAQ et outre les locaux au sein de l'UPE, d'équipements audio-visuels et pédagogiques performants lui permettant d'atteindre ses objectifs dans des conditions optimales.

III - UF3 : Unité de formation continue

(Responsable Pr. Rached AZAIEZ)

*** Objectifs**

- Etablir un système efficace d'échange

d'informations entre l'équipe pédagogique de l'UPE et les maîtres de stages, par la création d'un site web

- Organiser les séminaires ateliers de formation continue correspondant aux objectifs pédagogiques définis dans le cursus du DCEP

* Formations assurées pour 100 maîtres de stages

50 officinaux, 25 hospitaliers et 25 industriels : 6 séminaires de 2 jours

- Validation et dispensation d'une ordonnance médicale
- Conseil en officine
- Dossier pharmaceutique et biologique
- Management de qualité en officine et en pharmacie hospitalière
- Dispositifs et appareils médicaux
- Pédagogie des stages

* *Formations continue*

Les sciences de la santé, les pratiques pharmaceutiques et les techniques de communication évoluent à un rythme qu'aucun cursus universitaire ne peut totalement intégrer. Cependant le devoir déontologique et le succès de la pratique pharmaceutique obligent le pharmacien à exercer son métier conformément aux données scientifiques les plus actuelles. Ceci rend l'adhésion du pharmacien

à la formation continue une obligation éthique.

La faculté de pharmacie de Monastir, consciente de sa mission de répondre aux besoins d'apprentissage pharmaceutique continu, a mis en place dans le cadre du projet d'appui à la qualité un programme spécifique en faveur des pharmaciens d'officine, hospitaliers et industriels d'autant plus que ces professionnels contribuent à la formation de ses étudiants dans les centres de stage.

Ainsi la faculté de pharmacie de Monastir sera dotée d'une pharmacie expérimentale appelé en France la pharmacie pédagogique. Si dans les facultés françaises la pharmacie expérimentale se limite à l'officine, à la faculté de pharmacie de Monastir elle fait 300 m2 et se compose :

- d'une officine
- d'une pharmacie hospitalière
- d'une salle de soins médicaux
- d'une salle de production de supports pédagogiques
- de trois salles de formation informatisées de 20 places chacune équipée de vidéo conférence

Avec la volonté des dirigeants de l'université de Monastir, de la direction de la faculté de pharmacie de Monastir et de tous les enseignants de la faculté, l'enseignement démarrera dans cette unité au plus tard à la rentrée universitaire 2011 – 2012 pour la réalisation des objectifs du projet et surtout sa pérennité.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn



Informations professionnelles

NOMINATIONS

Notre confrère **Mohamed Kallel**, membre du bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie pendant des années et ancien Doyen de la Faculté de Pharmacie de Monastir vient d'être nommé Président Directeur Général du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Notre confrère **Adel Ben Amor**, Professeur en biochimie à la Faculté de Pharmacie a été nommé à la direction générale de la rénovation universitaire au Ministère de l'Enseignement et de la Recherche Scientifique.

Le bureau de la SSPT leur présente à cette occasion ses félicitations et ses meilleurs vœux de réussite dans leurs nouvelle mission.

SYNDICAT DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE TUNISIE

Le SPOT a tenu son congrès à Sousse au mois de Septembre dernier et a procédé à la révision de ses statuts puis à l'élection de son nouveau bureau qui fut ainsi constitué :

Secrétaire Général : Rached GARAALI

Secrétaire Adjoint chargée de la Trésorerie : Emna Mhirs

Secrétaires Généraux Adjoints : Ali Bsila

Mohamed Mondher Kallela

Jamil Hachicha

Mohamed Memmi

Sallem Ghraieri

Maged Turki

Hafedh Bouabid

Nous souhaitons bonne chance au nouveau bureau du SPOT et espérons voir le syndicat prendre la place importante qui lui est dévolue au sein de la profession. Nos espoirs concernent aussi une réunification des syndicats d'officine et la fin des querelles de clocher qui ont trop duré. Le rôle des syndicats doit être primordial pour la défense des intérêts matériels du pharmacien d'officine.

Société des Sciences Pharmaceutique

Bulletin d'adhésion

Nom :

Prénoms :

Adresse :

.....

.....

Montant : 30 Dinars (y compris l'abonnement à Essaydali)

Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutique :

56, Rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.

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

Conditions de candidature au Prix des Sciences Pharmaceutiques

PRIX SAIPH

Article 1 : En partenariat entre la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie et les Laboratoires SAIPH, il est reconduit le prix dénommé : Prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques.

Article 2 : Le Prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques récompense tout travail inédit ou un ensemble de travaux de recherche pharmaceutiques dont les sujets resteront au choix du ou des auteurs.

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

Article 4 : Les travaux de recherche présentés devront être réalisés en Tunisie et présentés au plus tard deux ans après leur publication (les mastères et les thèses universitaires sont exclus).

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

Article 6 : Les travaux présentés dans un document de 50 à 100 pages, doivent être remis en dix exemplaires sous pli confidentiel auprès du secrétariat de la direction générale de SAIPH sis au

km 24 Route de Zaghouan 1145 Bourbiaa –Tunisie et portant la mention Prix SAIPH pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques, à ne pas ouvrir, et ce avant le 25 Janvier 2011.

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

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

Article 9 : le montant du Prix pour la promotion de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques est fixé à cinq milles dinars tunisiens.

Article 10 : un deuxième prix est attribué au travail classé en deuxième position et consiste en une prise en charge pour une participation à un congrès pharmaceutique type « Pharmagora ».

Article 11 : Le Prix SAIPH est décerné en marge des journées pharmaceutiques tunisiennes organisées par la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie lors d'une cérémonie organisée par les Laboratoires SAIPH en collaboration avec la Société des Sciences Pharmaceutiques et placée sous l'égide de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

PRIX IBN AL JAZZAR pour la PHARMACIE

La Société des Sciences Pharmaceutiques a décidé de décerner le prix Ibn Al Jazzar pour la Pharmacie pour l'année 2012 en collaboration avec la Société Natubio.

Ce prix récompensera une étude professionnelle concernant la pharmacie en Tunisie, présentée par un pharmacien tunisien, au plus tard deux ans après sa publication.

Les travaux devront être présentés dans un document de 30 à 100 pages et remis en 10 exemplaires sous pli confidentiel et portant la mention « Prix Ibn Al Jazzar » au secrétariat de l'Ordre des Pharmaciens, au plus tard le 25 Janvier 2011.

Un jury désigné par le bureau de la SSPT attribuera le dit prix.

Pour l'année 2012 le montant du prix Ibn Al Jazzar a été fixé à la somme de : mille Dinars. Il sera attribué à l'occasion des XXVème Journées Pharmaceutiques Tunisiennes, les 9 et 10 Février 2012.

PRUNUS AMYGDALUS STOKES

K. Boukef

FAMILLE : ROSACEAE

SYNONYMES :

- Amygdalus communis L. var Dulcis DC et variété Amara DC
- Prunus dulcis (Mill) D.A. Webb.
- Prunus dulcis (Mill) D.A. Webb. Variété amara D.C.

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : LOUZ لوز

ALGERIE (20) ALLOUZ AL MORR اللوز المر

MAROC (5) : AMANDE AMERE : LUZ HARR لوز حار LUZ MURR لوز مر

AMANDE DOUCE : LUZ لوز

NOMS ARABES (2) LAOUZ لوز LAOUZ MOUNFARK لوز منفرك

LAOUZ FARIK لوز فارك AQUABIA أكوابيا

LAOUZ MOUR (pour variété amère) لوز مر

NOM FRANCAIS : Amandier



HISTOIRE (21)

L'amandier a été mentionné par les écrivains de l'Antiquité et on le trouve cité dans la Bible comme croissant en pays de Canaan.

L'arbre est originaire des plateaux et des montagnes de l'Asie occidentale. Il est cultivé depuis 5 000 ou 6 000 ans en Iran. Il a été introduit en Egypte par les Hébreux et ramené en Europe par les Grecs. Les Romains rapportèrent l'amande, qu'ils appelaient « noix grecque », en Italie. L'amandier fut introduit dans le Midi de la France au Vème siècle av J.C, mais il ne prit son essor qu'au Moyen Age. Les Arabes la diffusèrent sur tout le pourtour méditerranéen, au fur et à mesure de leurs conquêtes.

En France, une charte de 716, délivrée par le roi des Francs, Chilpéric II, mentionne les amandes avec d'autres épices. En 812, Charlemagne ordonne d'introduire les amandiers dans les fermes impériales. Au Moyen Age, la consommation des amandes dans

la cuisine est très importante et au XIVème siècle, elles constituent une part importante du commerce de Venise.

Au milieu du XIX siècle, l'amandier est implanté aux Etats Unis, qui sont devenus aujourd'hui le premier producteur mondial d'amandes, avec en particulier la Californie

LEGENDE (10)

La guerre de Troie terminée, Dimophon, fils de Thésée, débarqua sur les côtes de Thrace. C'est là qu'il fit la connaissance de Phyllis fille de Sithon, roi des Bisaltes qui tomba amoureuse de lui. Les deux jeunes gens fixèrent la date de leur mariage; mais il fallait que Dimophon aille à Athènes pour régler quelques affaires en suspens. Il devait revenir au bout d'un mois. Mais Dimophon n'était pas revenu. Gagnée par le désespoir, elle faillit mourir ... Mais les Dieux eurent pitié d'elle; ils ne la laissèrent pas mourir et la métamorphosèrent en Amandier. Quelques mois après, en plein hiver, quand son



de retour embrassa le tronc, ses larmes donnèrent les fleurs . Depuis lors, à la même date, l'Amandier fleurit malgré l'hiver.

SYMBOLIQUES ET CROYANCES (19)

Pour les Grecs, l'amandier était un symbole de fidélité. Traditionnellement le bois d'amandier servait pour les rituels pour honorer les dieux de l'Antiquité.

Symboliquement l'amandier est un arbre empreint de sexualité chez les Grecs, l'amande pressée était comparée à la semence de Zeus, en tant que puissance créatrice. On affirme même que l'amandier remonte directement à ce Dieu et que son fruit peut féconder une vierge indépendamment de l'union sexuelle. Pour les Hindous, l'amande dans sa coquille représente « la Yoni », le sexe féminin, source de la vie et matrice fertilisante et nourrissante à l'infini.

Aaron, grand prêtre des Hébreux dans la bible, avait sélectionné une branche d'amandier pour fabriquer son bâton magique. Encore de nos jours les fleurs d'amandier parent les synagogues.

Pour les Hébreux, l'amandier était la représentation d'une révélation, d'un avènement. Shoged, l'amandier en hébreu, révèle la ressemblance de l'homme avec Dieu qui le fit à son image. « Quand l'amandier fleurit... l'homme retourne à sa demeure éternelle », dit l'Ecclésiaste.

La notion d'élément caché, enclos, inviolable, est parfaitement exprimée par le nom hébreu de l'amande: luz, qui est aussi le nom d'une ville souterraine et celui du noyau indestructible de l'Etre (chinois: cheli; sanscrit: shâkira), contenant tous les éléments potentiels de sa restauration. C'est en somme le noyau d'immortalité.

Selon Pline et Plutarque, l'amande agit efficacement contre l'ivresse et l'empereur Claude recourut souvent à ce procédé.

Il est dit que grimper dans les branches de cet arbre assurera le succès de vos projets et entreprises.

Symboles de fertilité, les amandes sont toujours

présentes sur les tables des festins de nocces dans les pays slaves, et lors des baptêmes, partout en Europe du Nord, on offre des dragées, des amandes enrobées de sucre, pour partager sa joie et attirer la prospérité sur l'enfant.

Il est le symbole de l'étourderie. Il fleurit en effet le premier de tous les arbres, alors que la gelée peut encore réduire ses fleurs à néant.

Selon une croyance qui tient encore en Europe, la jeune fille qui s'endort sous un Amandier en rêvant à son fiancé, peut soudainement se réveiller enceinte. En revanche dans la tradition chrétienne le fruit de l'amandier est un symbole de virginité d'où l'auréole en forme d'amande qui est la particularité de la vierge dans les images pieuses.

L'amandier, dont la floraison au tout début du printemps est précoce, est un symbole de renouveau, de renaissance.

Enfin, signalons que, selon la tradition ésotérique occidentale, l'amande est une représentation de ce qui est obscur, caché, secret, mystérieux, enfoui au plus profond de soi. Manger l'amande signifie alors connaître les secrets et les mystères, être initié.

Dans la tradition mystique, l'amande symbolise le secret (le secret est un trésor) vivant dans l'ombre et qu'il convient de découvrir afin de s'en nourrir. L'enveloppe entourant l'amande est comparée à une porte ou à un mur.

SUPERSTITION (22)

Porter sur soi une amande double ou triple protège de la foudre, des hémorroïdes ou du mal de dents.

Cette graine comestible peut également servir à faire disparaître les verrues.

A Cagnes (Alpes-Maritimes), on conseille d'en manger un nombre égal au nombre de verrues que l'on a.

Les Marseillais conservaient l'écorce des amandes consommées au repas de Noël pour les répandre dans les champs et s'assurer une bonne récolte. L'amandier est utile pour s'éclaircir les idées.

Dans la région de Nîmes le dormeur qui s'est assoupi sous cet arbre trouve en songe la solution d'un problème financier.

Dans les Alpes-de-Haute-Provence, la solution s'impose à celui qui à grimpé sur l'amandier.

Au moyen âge pour découvrir un voleur on coupait une branche d'amandier un samedi avant le lever du soleil en disant (Ego te ranum aestatis reseco) paroles qu'on répétait trois fois en mettant une nappe sur une table.

Amour et relations sentimentales sont protégés lorsqu'on porte sur soi un petit morceau d'une branche d'amandier effeuillé, cette amulette est exclusivement réservée aux hommes.

L'amande amère, par exemple, a des propriétés contre l'impuissance

ETHYMOLOGIE (21)

Étymologiquement, le mot amande est une altération d'amandala, qui dérive lui-même du latin classique amygdala, venu du grec aniagdala, qui signifie amygdale. Or on peut considérer les amygdales, ou les deux amandes, comme les portes du palais, au sens propre comme au sens figuré.

BOTANIQUE

C'est un arbre à feuilles entières, elliptiques, lancéolées, dentées, glabres à stipules caduques.

Les fleurs blanches ou rosées, solitaires ou géminées, naissent avant les feuilles.

Le fruit est une drupe oblongue à épiderme velouté.

CHIMIE (7) (18):

Graine (variété douce)

- oses
- mucilage
- protéines (20 à 25%) dont une caséine
- lipides (50%) : connue sous le nom d'huile d'amandes douces et elle est constituée

de trioléine accompagnée d'autres acides gras 75 % d'acide oléique, 18 % d'acide linoléique et 7 % d'acide palmitique.

- un complexe enzymatique : l'émulsine
- acides aminés essentiels constituant le tiers des acides aminés totaux.

Graine (variété amère)

- la même composition citée ci-dessus
- l'huile extraite est connue sous le nom d'huile de noyau qui est un succédané de l'huile d'amandes douces.
- 2 à 3% hétéroside cyanogénétique : l'amygdaloside.
- huile essentielle composée surtout d'aldéhyde benzoïque.

PHARMACOLOGIE (7) (18)

L'huile d'amandes douces est utilisée per os comme laxatif doux surtout chez les enfants et à l'extérieur en dermatologie et en cosmétologie, non seulement comme excipient mais aussi pour ses propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires.

Une substance antibiotique active sur le bacille pyocyanique a été isolée de la coque

L'huile essentielle d'amandes amères est utilisée à faible dose comme antispasmodique et à ce titre entre dans quelques préparations pectorales.

L'amygdaloside a été proposé comme anticancéreux, cependant son activité et son innocuité n'ont pas été démontrés.

L'huile d'amande amère extraite du noyau est, depuis l'Antiquité, très utilisée pour ses propriétés cosmétiques, adoucissantes et hydratantes en cas d'inflammation cutanée (cicatrisante et anti-inflammatoire). Elle adoucit et tonifie la peau et est utilisée en dermatologie.

Elle est aussi laxative, utilisée par les éleveurs et



vétérinaires comme purgatif pour le bétail.

L'amandier est aussi utilisé en gemmothérapie, pour son bourgeon qui aurait, selon les tenants de cette doctrine, une propriété anti scléreuse chez les personnes âgées.

TOXICOLOGIE. (18)

Les amandes amères sont toxiques par l'acide cyanhydrique qu'elles dégagent par broyage au contact de l'eau (environ 1mg par amande) ; quelques amandes peuvent être mortelles chez les jeunes enfants. Chez l'adulte, on peut observer des troubles pour une vingtaine de graines : nausées, troubles respiratoires, hypothermie et asphyxie.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (8)

L'huile d'amandes douces, obtenue à partir du fruit est utilisée en médecine traditionnelle en gouttes auriculaires pour soigner les otites et per os pour faciliter le transit intestinal.

ALGERIE

Non signalé par Brette (9), Ben Merabet (6) signale que les graines de la variété amère sont administrées mélangées avec du lait pour soigner le diabète. Il rappelle la toxicité de cette graine.

LIBYE

El gady (25) et Kotb (13)

Les graines de la variété amère réduites en poudre et mélangées avec du miel sont préconisées pour traiter l'anémie et ce à raison d'une cuillerée à soupe tous les matins. On dit que le décocté des feuilles pris quotidiennement soignerait le diabète. Le décocté des écorces des fruits encore verts serait utile pour soigner la coqueluche et la toux sèche.

La plante est utilisée comme diurétique, expectorant et antitussif. Et pour traiter les palpitations, pour cela quelques graines sont réduites en poudre et mélangées avec du lait caillé et du sucre, le mélange est bu par petites doses.

MAROC (5)

Partout au Maroc, les amandes amères sont écrasées finement puis appliquées sur le visage, en masque, contre les taches de grossesse et les taches de rousseur. On l'utilise aussi, par voie interne, comme antidiabétique, mélangées à de l'aloès et des graines de lupin blanc : une cuillerée de poudre par jour avec de l'eau.

Les amandes douces entrent dans plusieurs préparations fortifiantes et dans divers aliments composés à haute énergie.

Les amandes douces réduites en pâte fine, et l'huile qui en est extraite, sont utilisées pour les soins de beauté du visage et des mains.

Les amandes douces sont très utilisées en cuisine et en pâtisserie. On consomme aussi les amandes avec leur coque (l-frik), quand elles sont jeunes et tendres.

La gomme d'amandier sert à faire des colles.

ARABIE SAOUDITE (27)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

Non signalé

YEMEN

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

AFGHANISTAN (14)

L'auteur fait référence à la variété amère et signale les propriétés antitussive et spasmolytique.

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (24)

La graine de la variété douce est un antitussif. Mélangée avec du sucre elle augmente l'acuité visuelle et serait aphrodisiaque

Les graines de la variété amère sont préconisées

pour les atteintes de la sphère pulmonaire et comme antitussif. Utilisées également pour la dissolution des calculs rénaux et pour la prostate. Les graines décongestionnent le foie, la rate et le colon. Autres indications : mucolytique, élimine le masque de grossesse en usage externe. Quant à l'huile des amandes amères, elle décongestionne les voies auditives. Per os c'est un vermifuge.

IHYAA ATTADHKIRA (25)

L'huile extraite à partir des graines de la variété douce est utilisée chez les enfants pour ses propriétés émollientes. En plus d'une huile fixe, on extrait une huile essentielle à partir de la variété amère qui posséderait des propriétés analgésiques.

On l'utilise également dans les affections de la sphère pulmonaire comme antitussif et dans les cas d'indigestion. Les graines sont utilisées pour atténuer l'effet de l'alcool.

AL MOOTAMED (23)

IBN ALBAYTAR : l'amande douce est un dépuratif de la sphère pulmonaire, la sphère rénale et la prostate. Il décongestionne le foie. Il augmente la spermatogenèse et renforce les muscles. C'est un diurétique et un antitussif.

Consommé fraîche l'amande douce soigne les gingivites.

L'amande amère décongestionne le foie, c'est un dépuratif de la sphère pulmonaire. C'est un analgésique utilisé dans les coliques néphrétiques, et dans les colopathies. L'amandier amer en usage externe soigne le masque de grossesse

IBN JAZLA : les indications de l'amande amère sont les suivantes : en usage externe soigne le masque de grossesse et est utile dans les douleurs auriculaires. En friction elle soigne l'eczéma du cuir chevelu. Consommé avant la prise d'alcool, elle éviterait l'ivresse. L'amande amère dissout les calculs rénaux et biliaires et serait utile pour soigner les démangeaisons. C'est un dépuratif de la sphère pulmonaire.

ATTAFISSI : la variété douce est un antitussif et un

dépuratif de la sphère pulmonaire. La variété amère décongestionne le foie.

HADIKAT AL AZHAR (32)

Utile contre la toux chronique, l'asthme et en cas de pleurésie. La plante soigne les calculs biliaires, les douleurs auriculaires et le bourdonnement d'oreille, surtout l'huile.

On soigne le masque de grossesse en faisant cuire les graines de la variété amère et on passe le produit sur le visage. Les graines de la variété douce sont des fortifiants et augmentent l'acuité visuelle. La variété amère dissout les calculs biliaires. L'huile préparée à partir de cette variété nettoie les reins et la prostate et dissout les calculs. Le décocté préparé à partir du tégument de la graine serait efficace pour dissoudre les calculs.

DIVERS (16)

L'amandier n'est pas signalé ni par Leclerc (15) ni par Le floc'h.

L'amande se mange telle quelle ou séchée, c'est un des 13 desserts du Noël provençal. Mais elle se mange aussi en dragée, en praline ou en fruit déguisé dans la frangipane ou la pâte d'amande. La pâte d'amande est un reconstituant énergétique.

Rappelons que le sirop d'orgeat est une boisson très rafraîchissante, obtenue en faisant cuire des amandes douces dans du lait sucré.

Enfin Alphonse de Lamartine dans son recueil

« Nouvelles méditations poétiques » écrit à propos de l'amandier :

La branche d'amandier
De l'amandier tige fleurie,
Symbole, hélas! de la beauté,
Comme toi, la fleur de la vie
Fleurit et tombe avant l'été.



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- Demdtré Stylianides , Marianne Leonardou
Les légendes de l'amandier
CIHEAM-Options Méditerranéennes CIHEAM - Options CCCIHEAM
- 11- Fleurentin J, Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982, 85-108
- 12- Kamel Abdullfttah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen
WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 13- Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
- 14- Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier, Jean Marie Pelt
Repertory of drugs and medicinal plants used in tradional medecine of Afghanistan
Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290
- 15- Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
- 16- Le Floch E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

- 17- Ouertani S.
Plantes à Interêt Dermatologique. Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village Tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 Paris..
- 18- Paris R.R. Moyse M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
- 19- Rocray pierre-émile
La symbolique des arbres
communication présentée en février 1997 dans le cadre des déjeuners-causeries de la société de l'arbre du Québec
- 20- Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 21- <http://fr.wikipedia.org/wiki/Amandier> (consulté 6 12 2011)
<http://books.google.tn/books?id=8JRJq7GJJwEC&pg=PA245&lpg=PA245&dq=amandier+et+superstition&source=bl&ots=9pBWvHD9iM&sig=>. (traité des superstitions selon l'écriture sainte JB Thiers T1 2^{ème} édition 1697

23 المعهد في الأدوية

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

24 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

25 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

26 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

27 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

28 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

Liste des Annonceurs

ADWYA
BOIRON

SAIPH
SIPHAT

UNIMED



RAZON[®]

PANTOPRAZOLE 40 mg



... Le soulagement



الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 121

ديسمبر 2011

الفهرس

■ الإفتتاحية

3

■ المقالات

- تعبير ناقلي الحموض الأمينية في المستوى المعوي :

5 **س. البحري - س. صفر**

- العلاجات كابطة المناعة عند غرس الكلى: التأثيرات غير المرغوب فيها
وتداخلات الأدوية

15 **ز. الوحشي - خ. بن جدو العنابي - م. المديوني - ن. شوشان**

- التدخين في مدارس الجنوب التونسي

21 **س. شقير**

- وضع طريقة لتوزيع الأدوية يوميا وشخصيا للأدوية

تجربة في قسم الإنعاش بالمستشفى الجامعي الحبيب بورقيبة بصفاقس

أ. الزريبي - أ. الشعري - ح. دقق - ف. السبوعي - س. صفر

29 **م. بوعزيز**

- الغيلتازون : فسيولة أدوية مضادات حيوية فموية، تسير نحو الزوال

33 **خ. بن جدو العنابي - ز. الوحشي - م. المديوني - ن. شوشان**

- إبتكار بيداغوجي لتأسيس وحدة صيدلية

37 **م. الزريبي**

- الصيدلي المهني

41 **أخبار مهنية**

- شروط الترشح لنيل جائزة "ابن الجزار" وجائزة "سيف" للعلوم الصيدلانية

43

- الصيدلية التقليدية التونسية

اللوز

44 **كمال بوكاف**

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنيّة
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

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

العنوان

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

مطبعة

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

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

س. عبّيد، ر. عزيز، ذ. بيا، س. بن ريانة، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، ع. بوراوي، أ. بوسلامة، أ. شاكر، ر. شملي، ن. شوشان، ن. فنيّة، ش. فندري، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كعباشي، ع. هذيلي، م. قلّال، 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.