

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Taieb Messaoud

Assesseeurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi S. Kesraoui
F. Asli Z. Krichen
C. Fendri

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847
Site web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Imprimerie : IME

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

Tous droits réservés

Septembre 2012

N°124

SOMMAIRE

Editorial.....3

ARTICLES

- Le Cannabis
P. Jean Costentin.....4
- La Toxicomanie en Tunisie : Réflexion et situation
Abderrazak Hédhili.....7
- Evaluation de la prise en charge de la néphrotoxicité induite
par le cisplatine à l'Institut Salah Azaiez- Tunis
N.Hasni, E.Chtourou.....14
- Les Compléments Alimentaires : Aspects Réglementaires en Tunisie
,J.Khrouf, M. Haltiti, S. Zeghal, I Lassoued, S Miled
I.Zemni, B Ben Fredj, K.Iddir, N.Fenina21
- Erreurs de préparation et d'administration des médicaments injectables
en néonatalogie
S. Bahri Hicheri, H. Ben Mustapha, S. Jebnoun, S. Sfar.....27
- Produits de contraste iodés en cardiologie interventionnelle
W. Jomaa, K. Ben Hamda, T. Trimech, S. Hamdi, L. Chaker, F. Maatouk35
- Etude pharmacoéconomique des HBPM en Tunisie - 2002-2011
J Khrouf, M Haltiti, N Hfaiedh, S Zghal, I Lassoued, S Miled, M Madiouni,
R Tabka, K Iddir, N Fenina.....41

PHARMACIE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- CUCURBITA PEPO L.
K.BOUKEF.....46

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

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Editorial

Quel que soit sa spécialité, le pharmacien a un rôle capital dans le domaine de la santé dans notre pays. C'est le responsable de toutes les étapes par lesquelles passe le médicament, depuis le stade de recherche, de fabrication et de dispensation jusqu'au stade de consommation par le patient. De part sa contribution dans le diagnostic biologique clinique, le pharmacien a un rôle clé en pathologie humaine.

Sa formation obéit en permanence à un souci d'innovation de la part de la faculté de pharmacie (mise à jour du cursus, modernisation de l'enseignement, encouragement du concept qualité, diversification des spécialités et des orientations ...). De son côté, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOPT) ne cesse de multiplier les efforts afin d'élever le niveau du service rendu par le pharmacien quel que soit son domaine d'exercice. En témoignent les efforts fournis depuis quelques années dans le domaine de l'institutionnalisation de la formation continue, qui se met petit à petit en place. Citons aussi les dernières assises de la Pharmacie qu'il a organisées le 18 Septembre 2012, en présence du Ministre de la santé, destinées à préciser les orientations stratégiques dans le secteur de la pharmacie. Une excellente initiative qui a donné l'occasion aux représentants de tous les secteurs de la profession, de s'exprimer devant un auditoire exercé et participatif, permettant d'affiner les conclusions à retenir et à défendre. Six commissions représentatives des différents secteurs ont exposé leur situation actuelle et leurs perspectives : industrie pharmaceutique, cursus universitaire et formation du pharmacien, grossistes répartiteurs, biologie clinique, pharmacie hospitalière et secteur officinal.

Cette initiative, qui a fait ressortir les progrès réalisés jusqu'ici à tous les niveaux de la profession, montre hélas de nombreuses insuffisances sur lesquelles on doit se pencher sérieusement si on veut améliorer nos prestations. Des moyens matériels doivent être mis à disposition de certains secteurs (la pharmacie hospitalière par exemple) en vue d'avoir un cadre professionnel et des prestations dignes du métier. Certains aspects juridiques doivent être revus et corrigés, certaines habitudes aussi. Introduire des mesures incitatives pour faire sortir les régions éloignées de leur isolement, en particulier dans les domaines de la biologie et de la maintenance. Soyons confiants, et souhaitons bonne chance à tous les efforts fournis dans le but de rehausser la profession.

ESSAYDALI DE TUNISIE

Clavor

Amoxicilline - Acide clavulanique 8/1



l'argument
Fort

Le Cannabis

Une drogue dont les dangers s'affirment à la hauteur de sa diffusion

Professeur Jean Costentin

Président du centre national de prévention d'études et de recherches sur les toxicomanies (C.N.P.E.R.T.); directeur de l'unité de neuropsychopharmacologie du CNRS (1984-2008);

Directeur de l'unité de neurobiologie clinique, CHU de Rouen (1989-2010)

Membre titulaire des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie

Oubliez la «fumette», la «beuh», la «moquette», «l'herbe» ; ces termes douxceux qui ont désigné trop longtemps le chanvre indien, au point d'égarer l'opinion en masquant sa dangerosité et en contribuant à l'installation de ce que l'académie nationale de pharmacie a appelé «la pandémie cannabique». Le chanvre indien, en s'attaquant à nos adolescents fait des ravages sanitaires, sociaux et sociétaux, dont on commence seulement à mesurer l'importance. Nous en traiterons ici de façon synoptique, renvoyant le lecteur à des revues plus importantes que nous avons consacré à cette drogue °°

Le cannabis, par son tétrahydrocannabinol (THC), est une drogue. Ce THC, en stimulant des récepteurs CB1, (qui sont ceux des endocannabinoïdes, dérivés de l'acide arachidonique) sollicite le système de récompense, et ses neurones dopaminergiques. Il accroît la libération de dopamine dans la partie «shell» du noyau accumbens (striatum ventral). A cet effet est attachée la dépendance psychique, consubstantielle à toute drogue, véritable signature neurobiologique des addictions. L'importance numérique des consommateurs de cannabis, en dépit de son caractère illicite et des graves ennuis auxquels s'exposent les contrevenants, souligne l'importance de son pouvoir «d'accrochage» (en France 1.700.000 usagers réguliers).

Par des subterfuges variés, les taux de THC dans les produits en circulation (marijuana et haschich) ont été multipliés d'un facteur 3 à 10 depuis une quarantaine d'années, satisfaisant à un principe des toxicomanies, le «toujours plus, toujours plus souvent, toujours plus fort». Au delà de l'euphorie, de l'ivresse légère, peuvent survenir, pour ces doses élevées, des épisodes délirants et hallucinatoires. D'autant que, au delà des «joints» et «pétard», se répand chez les plus jeunes, inhabiles à rouler ces

grosses cigarettes, le recours à la pipe à eau bang, bong, shilom, chicha ...), qui, en refroidissant les fumées, permettent d'inhaler d'un seul trait non plus quelques dizaines de millilitres de celles-ci, mais le volume entier de la capacité vitale (soit près de 4.000 mL). L'adjonction de résine de cannabis au tabac accroît sa température de combustion de 200°C, poussant plus loin la pyrolyse et la formation de goudrons cancérigènes, 7 fois plus abondants que dans une cigarette du seul tabac. De là des cancers des sphères ORL et broncho-pulmonaire, plus fréquents et plus précoces que ceux dus au seul tabac. Le THC a une toxicité cardiaque et vasculaire bien documentée, avec des artérites, des accidents vasculaires cérébraux, le déclenchement d'infarctus du myocarde, des pancréatites. Il déprime l'immunité (par ses récepteurs CB2, associés aux macrophages et à certains lymphocytes). Par une action sur les testicules, il diminue la testostéronémie et, au long cours, la libido, les caractères sexuels masculins; on lui impute la responsabilité d'un type particulier de cancer testiculaire, le «germinome». Chez les femmes dont 4 sur 5, sont incapables d'arrêter leur consommation de cannabis si elles sont enceintes, il est constaté une abréviation de la durée de la grossesse, avec une hypotrophie fœtale plus marquée que ne le ferait la prématurité. Les enfants qui en résultent présentent un retard de leur développement psycho-moteur, un risque accru de mort subite inexpliquée, une plus grande fréquence du syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention.

De toutes les drogues le THC est, avec le LSD, le principe actif développant ses effets aux plus faibles doses (concentration plasmatiques de l'ordre de quelques dizaines de microgramme par litre de sang. C'est aussi la drogue ayant la plus longue rémanence dans l'organisme, eu égard à son exceptionnelle lipophilie ($\text{LogP} \approx 8$). Il n'existe

pratiquement pas de barrière hémato-encéphalique pour le THC. Le flux sanguin l'apporte au cerveau, mais le reflux ne le remporte pas, car après avoir cheminé dans les espaces intercellulaires (neuronaux et gliaux) il se dissout dans les lipides des membranes cellulaires, pour en être relargué ultérieurement très lentement. «Un joint dure une semaine dans la tête et de nombreux joints s'y attardent pendant des semaines, et même plus de deux mois». La dépendance physique n'est pas très évidente, eu égard à cette exceptionnelle rémanence dans le cerveau; à l'arrêt de la consommation ce n'est pas le «crash», «la chute en piquet», mais «le vol plané». Pourtant si l'on mime une élimination rapide du THC, en bloquant subitement les récepteurs CB1, au moyen du rimonabant, on déclenche un syndrome d'abstinence intense, qui atteste d'une dépendance physique forte.

Les endocannabinoïdes qui participent à un tonus anxiolytique et antidépresseur voient leurs effets caricaturés en aigus et ruinés en chronique par le THC. De fait, en administration aigue la stimulation intense des récepteurs CB1 conduit fréquemment à des effets anxiolytiques nets et pseudo-antidépresseurs mais, au fil de l'usage, i.e. de l'abus, survient une tolérance / désensibilisation telle que le THC perd ses effets et que ceux des endocannabinoïdes disparaissent également. Alors l'anxiété et la dépression qui préexistaient à l'usage réapparaissent bien plus intenses qu'ils étaient primitivement.

Le THC perturbe, via ses récepteurs CB1, la libération hippocampique d'acétylcholine. Ce médiateur joue un rôle majeur dans la mémoire à court terme, la mémoire opérationnelle. Il s'ensuit des troubles cognitifs importants, survenant malencontreusement à l'heure des apprentissages et des activités éducatives. Tout pays qui consacre beaucoup de moyens à l'éducation de ses enfants ne peut tolérer que cette drogue les empêche d'en bénéficier.

Les endocannabinoïdes, via les récepteurs CB1, jouent un rôle important dans la maturation cérébrale qui survient à l'adolescence. Elle est faite de prolifération des ramifications cylindraxiles («sprouting») et d'élagage des boutons synaptiques non stabilisés par la fonction («pruning»). Arrivant à cette période critique de la maturation cérébrale (12 à 20 ans), le THC vient troubler, parfois très gravement, ces processus ; cela peut se traduire par

le déclenchement de la schizophrénie. Des études épidémiologiques nombreuses, portant sur de grandes populations, pointent de façon très convergente la responsabilité du THC dans la survenue de la schizophrénie. L'étude suédoise d'Andreassen, sur 50.000 conscrits d'une même année en Suède (1971) indique que la consommation, avant l'âge de 18 ans, de plus de 50 joints, a multiplié par 6 le risque de développer une schizophrénie dans les dix années qui ont suivi. Une étude Néo-Zélandaise, suivant 1.000 collégiens ayant débuté une consommation de cannabis entre 12 et 15 ans, a constaté que 10% d'entre eux étaient devenus schizophrènes à l'âge de 18 ans. On sait l'énorme surreprésentation des consommateurs de cannabis parmi les schizophrènes; leur résistance aux traitements antipsychotiques avec l'allongement correspondant de la durée moyenne de leur séjour hospitalier ; l'exacerbation de leurs troubles à la mesure de leur consommation de cannabis, et les comportements dangereux que peut déclencher la drogue chez ces patients. On sait aussi l'escalade qu'il permet vers des drogues encore plus détériorantes et les polytoxicomanies auxquelles il donne lieu. On connaît désormais les bases neurobiologiques qui président à cette escalade toxicomaniaque. Les effets enivrants, ébriants, du THC expliquent ses liaisons très dangereuses avec l'accidentalité routière ou professionnelle. Il agit à cet égard sur le mode d'une synergie potentialisatrice avec l'alcool. L'étude SAM (Stupéfiants et Accidents Mortels de la route) nous apprend que l'association cannabis-alcool multiplie par 14 le risque d'accident mortel de la route.

Le monde des adultes et tout particulièrement les décideurs, les acteurs de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) ainsi que les éducateurs doivent mobiliser toute leur énergie afin de préserver les adolescents des dangers de cette drogue et pour déjouer les menées de ces prosélytes.

« Halte au cannabis ! » J. Costentin - Editions Odile Jacob, 264 p (2006)

« Pourquoi il ne faut pas dépénaliser l'usage du cannabis » J. Costentin - Editions Odile Jacob, 267 p (2012)

« Le cannabis et ses risques à l'adolescence » H. Chabrol, M. Choquet, J. Costentin

Editions Ellipses ; collection « vivre & comprendre » 140 p (2006) .



La Toxicomanie en Tunisie :

Réflexions et situation

Abderrazak Hédhili

I - Introduction

La Toxicomanie est un sujet d'actualité et une préoccupation de santé publique.

Au cours des deux dernières décennies le problème de la Toxicomanie en Tunisie a constitué un sujet tabou, inabordable ou on disposait de peu d'informations concernant la situation, la disponibilité, l'accessibilité et le prix des médicaments psychotropes et produits stupéfiants.

La Toxicomanie coûte très cher à la société (perte de productivité, absentéisme, décès prématurés, remboursement des frais de soins CNAM (?), prise en charge de maladies liées : SIDA et hépatites...) et constitue un fardeau pour la collectivité et un danger sur la sécurité publique (délinquance)...

Les toxicomanes représentent souvent une frange marginalisée.

Selon l'UNODC (2009), entre 149 et 272 millions de personnes, soit 3.3% à 6.1% de la population âgée entre 15-64 ans, ont consommé au moins une fois de la drogue au cours de l'année précédente. En 2007, selon la même source, 11 à 21 millions de personnes ont utilisé des drogues par voie injectable et en 2011, la valeur des seuls marchés mondiaux de la cocaïne et de l'héroïne représente plus de 150 milliards de dollars.

La drogue touche à l'intégrité physique et psychique du consommateur et a un impact social non négligeable.

II - Quelle est la situation en Tunisie ?

Selon les statistiques du laboratoire de Toxicologie du CAMU, la consommation des psychotropes et des produits stupéfiants est passée par trois périodes :

- 1) La période entre 1981-1990

Cette période était caractérisée par la très faible consommation de ces produits qui étaient essentiellement limités aux médicaments

psychotropes tels que les Benzodiazépines, le Trihexyl phenidyle, les tricycliques, les antibiotiques(?), les phénothiazines...(Fig.1 et 2).

Le consommateur était un novice, peu connaisseur des produits où on utilisait des psychotropes et même des antibiotiques, pourvu qu'on consomme des médicaments (<< Tharbiche >>). La majorité des produits étaient disponibles, facilement prescrits et délivrés par le médecin et le pharmacien (sans aucune restriction et même parfois sans ordonnance)

Figure 1

Reparation des Produits Toxicomanogenes

1981 - 82 - 83 et 1984

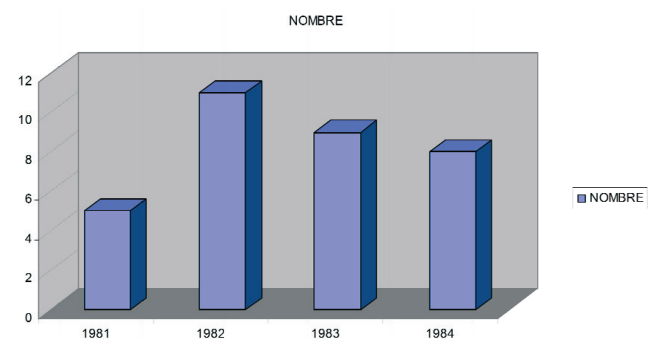
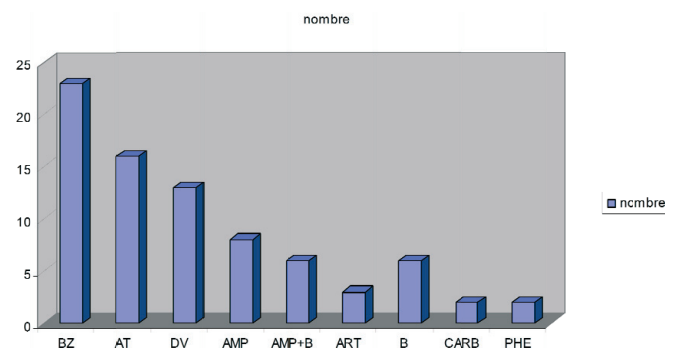


Figure 2



2) Période 1990-2000.

Au cours des années quatre vingt dix on assistait à une explosion de la consommation des médicaments psychotropes et surtout l'avènement de l'utilisation du cannabis, produits de plus en plus disponibles sur le marché

tunisien et dont la culture a été interdite dès le début de l'indépendance. Les médicaments

représentaient 85% avec une forte prédominance des Benzodiazépines (plus de 70%) et le Trihexyl phénidyle avec la fameuse association (clonazepam / trihexyphénidyle), interdite depuis l'apparition du circulaire N° 113/99 de monsieur le Ministre de la Santé Publique du 13/12/1999. Le cannabis occupait la deuxième place avec 12% et les 3% restants étaient représentés par des plantes : Koukhra (*Datura stramonium*, **Fig. 4**), la Mandragore, la Belladone...- et les drogues dures -moins de 0.2% : cocaïne, morphine...et concernaient surtout les étrangers de passage en Tunisie (**Fig.3**)

Figure 3

**REPARTITION DES PRODUITS
TOXICOMANOGENES 1995**

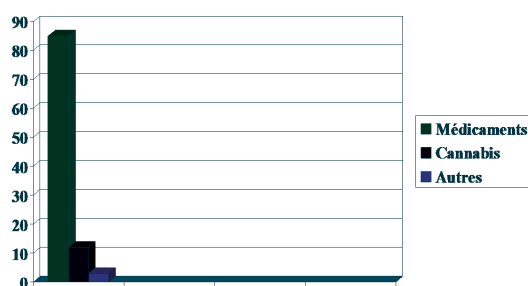


Figure 4 : *Datura stramonium*



- 3) 3ème période : 2000-2012

Compte tenu de la restriction de la prescription par le médecin et la dispensation par le pharmacien des médicaments psychotropes et surtout la disponibilité du cannabis on assiste depuis le début des années 2000 à une mutation dans l'utilisation des produits psychotropes et des produits stupéfiants. Ainsi, les statistiques montrent une montée fulgurante de la consommation du Cannabis (89 %) et une régression de celle des médicaments psychotropes, par contre on constate l'émergence de nouvelles molécules surtout la Buprenorphine (Subutex et Temgesic) l'ecstasy... avec le maintien d'un taux faible des drogues dites dures (morphine, cocaïne..) et ceci pour différentes raisons :

- La disponibilité du cannabis et son faible prix de vente.

La Tunisie était considérée comme un pays de transit vers l'Europe et les pays limitrophes mais avec les événements internationaux et l'instabilité politique et sécuritaire dans les pays de destination et la difficulté de transit, on a constaté l'invasion du marché Tunisien par de très grandes quantités (surplus) de Cannabis (Zatla herbe mais peu de l'huile de cannabis) .

- La rigueur dans la prescription et la délivrance des médicaments psychotropes par le médecin et le pharmacien et l'application des textes et circulaires ministériels limitant et réglementant ces opérations.

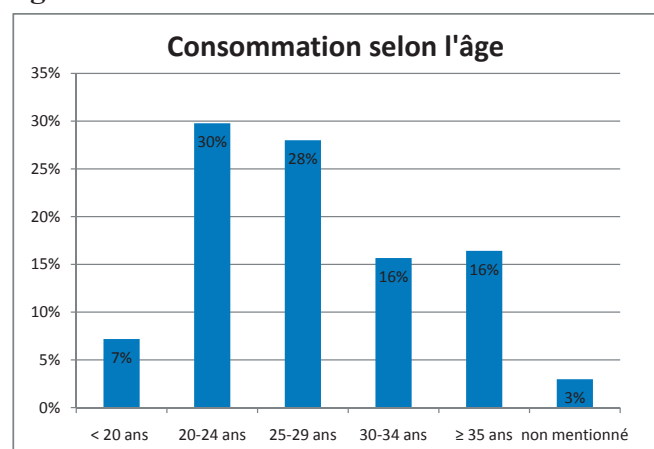
- Les drogues dures restent difficilement accessibles pour le consommateur Tunisien vu leur prix exorbitant et le contrôle strict (douanes, brigades de lutte contre les stupéfiants...)

La disponibilité dans le marché parallèle illicite de la buprenorphine (Subutex) médicament non commercialisé en Tunisie (ne possédant pas d'AMM), utilisé comme produit de substitution à l'héroïne et qui possède des propriétés agonistes des opiacées. A ce niveau, on constate des tentatives d'introduction sur le territoire Tunisien des drogues dites de synthèse (ecstasy, GHB,...)

III - Caractéristiques de la toxicomanie

- Le consommateur Tunisien de drogues est généralement un adulte âgé entre vingt et 35 ans (74%) fig.5

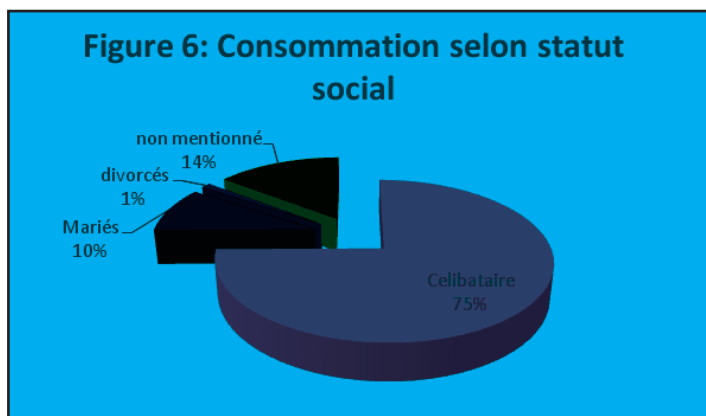
Figure 5



- Avec une prédominance du Sexe Masculin plus de 90%

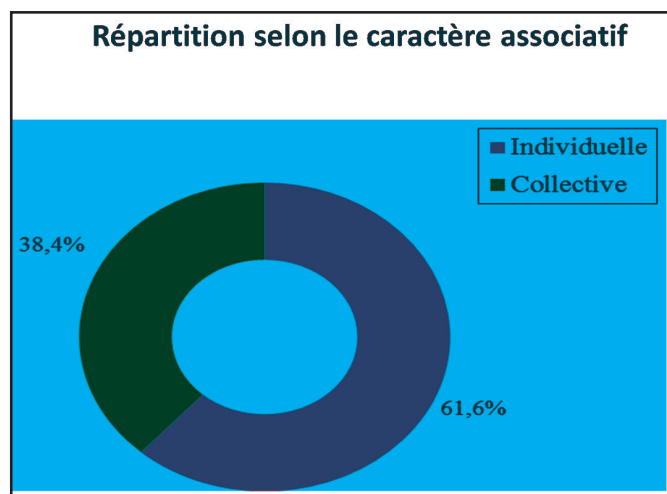
- Souvent Célibataire (75%), Marié (10 %) et Divorcé (1%)



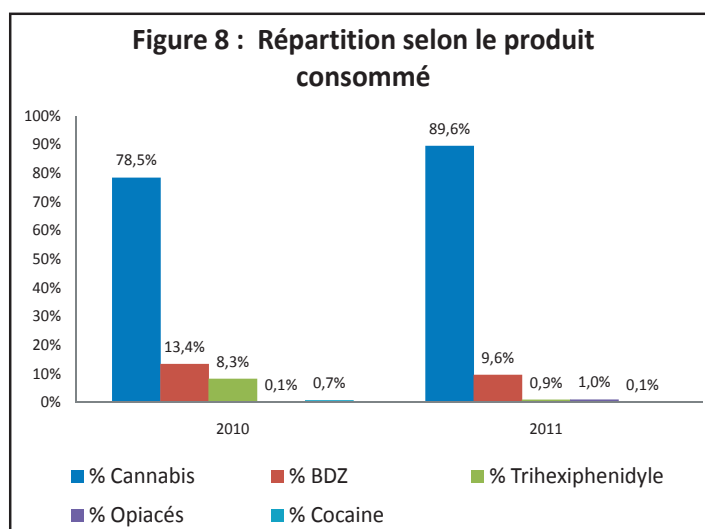


- La consommation des drogues est individuelle (61,6%) ou collective (38,4) (figure7)

Figure 7



Les produits le plus souvent consommés, surtout au cours des deux dernières années, sont le cannabis (78,5 à 89,6%), les Benzodiazépines (13,4 à 9,6%) , le Trihéxylphénidyle(8,3 à 0,9%)



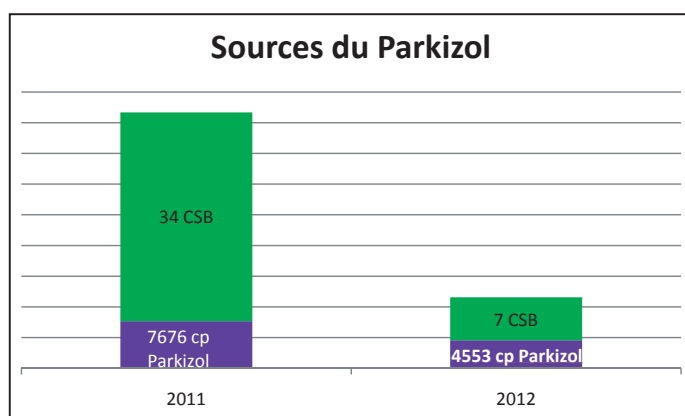
Au cours de l'année 2011, le cannabis a représenté 89,6 % de la consommation Ce taux très élevé est à notre avis lié à la situation sociale, politique et

sécuritaire dans le pays et dans les pays limitrophes et surtout au faible prix de vente (un gramme de cannabis coûte moins cher qu'un médicament)

Les benzodiazépines et le trihexyl phenidyle avec 20,2 % en 2010 occupaient la deuxième place, mais ils ont chuté à 10,5 % en 2011. Ceci est du à la grande disponibilité du cannabis sur le marché.

Le Trihexyl phenidyle et les benzodiazépines constituent une préoccupation du pharmacien vu les problèmes sécuritaires (aucune protection) engendrés par la prescription et la délivrance .

Le trihexyl phenidyle provient de différentes sources (**Figure 9**) :



Les vols des pharmacies surtout en milieu hospitalier)

La vente illégale et non contrôlée par certain pharmaciens d'officine et de grossistes de trihexyl phenidyle (Parkizol ..), en relation avec le laxisme dans la prescription médicale et la dispensation officinale (plusieurs médecins et pharmaciens ont été traduits devant leur conseils de discipline respectifs).

- Les trafics inter pays (saisies des douanes).

CSB : vols de médicaments dans les centres de soins de santé de bases (officieux)

Saisies de Douanes (officieux)

Le trihexylphenidyle est souvent utilisé en association avec l'alcool, les benzodiazépines, le cannabis,...), entraînant une importante désinhibition et une augmentation du risque de passage à l'acte délictueux, ou avec la caféine (effets négatifs sur la

mémoire et potentialisation de l'effet euphorique). A très fortes doses le THP est un psychodysléptique donnant hallucination ou psychose toxique.

Autre produits

- Les drogues dures (cocaïne , morphine , héroïne , ecstasy, ...) ne constituent pas un vrai problème en Tunisie vu que leur pourcentage est très faible (moins de 1%), mais ceci ne nous empêche pas d'être très vigilants surtout qu'on assiste à l'apparition de nouvelles molécules dites de synthèses plus dangereuses pour la santé (opiacées de synthèse, cannabinoïdes de synthèse, sels de Bain, ...)

- La buprenorphine (subutex) est un produit non commercialisée en Tunisie (ne possédant pas d'AMM) mais très présent sur le marché illicite et provenant des pays limitrophes. Il pose un vrai problème de santé publique avec l'apparition de plusieurs pathologies infectieuses (VIH , Hépatites C) dues à son utilisation par voie IV. La situation réelle quant à l'utilisation du subutex est mal connue, étant donné qu'il rarement transmis pour analyse (manque de moyens et d'informations sur une éventuelle utilisation)

Solvants et colles

Une mention spéciale concernant l'utilisation des solvants organiques (Essence, peintures, industrie de chaussures : toluène, benzène, xylène, éthers, acétones, colles, graisses, pots d'échappement de voitures).

Ce sont des produits très utilisés, surtout dans les milieux des écoliers , collégiens , lyciens et les jeunes marginalisés originaires de milieu défavorisés généralement ne dépassant la vingtaine d'années (vendeurs des sacs en plastiques). C'est une toxicomanie très dangereuse, parfois, vu l'affinité des solvants au SNC : plusieurs cas de paralysie ont été recensés.

IV - Moyens de Prévention

La Toxicomanie est une **maladie** dont la lutte nécessite la participation de toutes les composantes

de la Société (sanitaires , judiciaires , sociales ...):

1) Sanitaires

- Augmentation du nombre des institutions de prise en charge des toxicomanes à l'image du service « el Amal, à Sfax. ».
- Création d'un observatoire de la toxicomanie.
- Formation de personnel qualifié pour la prise en charge des toxicomanes (médecins de première ligne, psychologues, psychiatres, assistantes sociales, biologistes).
- Réalisation d'études approfondies de l'impact de la toxicomanie.
- Mise en place d'actions communes de prévention
- Education sanitaire et thérapeutique du patient (toxicomane)

2) Judiciaires

- Révision de la loi(projet déjà discuté) et ne pas mettre sur le même pied d'égalité consommateurs et dealers.
- Consommation de cannabis (légalisation, dépénalisation,)Création de services spéciaux d'accueil pour les toxicomanes au sein des services pénitenciers (médical, social...)

3) Sociales

- Mettre en place un programme de prévention des jeunes au niveau primaire, secondaire et surtout universitaire.
- Insertion sociale des toxicomanes
- Création de centre d'écoute dans les institutions éducatives.
- Mettre en œuvre et évaluer des programmes nationaux d'action de terrain,
- Faciliter et encourager le dialogue au sein de la famille



- 4) participation du pharmacien
- Le pharmacien peut jouer un rôle important dans la prévention et la lutte contre la toxicomanie . Il est un relais essentiel pour la réduction des risques en matière de drogues et de toxicomanie et ceci par :
- la Sensibilisation et l'information de la population : échange des seringues et d'aiguilles, ou la distribution de préservatifs.
- La Communication avec les autres partenaires (médecins, psychologues...) lui permet de conseiller et d'orienter les toxicomanes vers les structure spécialisées de prise en charge
- La Veille à l'adhésion thérapeutique des patients et la continuité des soins.
- Le repérage précoce d'une conduite additive,

Mais ce rôle nécessite de la part du pharmacien un engagement dans l'exercice de leur activité en:

- Appliquant les textes organisant la pharmacie et régissant les produits psychotropes et stupéfiants (Article 12-15-30-88-89-93 de la loi 54-69 et la loi 73-55, circulaire 150/96 du 31/12/1996 concernant les ordonnances colorées dans les structures hospitalières et Circulaire des ministres de l'intérieur, du commerce, de l'Industrie et de la Santé N°40 du 4/10/2005 ...).

- Limitant la dispensation et la gestion des psychotropes aux seuls pharmaciens - (exercice personnel de la pharmacie) avec inscription sur les Ordonnanciers, numérotation des achats (grossistes)....

- Rationnalisant la prescriptions et ceci en évitant l'association de certaines spécialités (clonazepam / trihexyphénidyle), la prescription répétée (chevauchement), excessive (posologie) ou couvrant une longue période de traitement sans pour autant léser les malades dont l'état de santé exige ce genre de prescription.

Pour réussir dans sa démarche, le pharmacien doit:

- Avoir les moyens et les garanties nécessaires de la part des autorités compétentes (surtout sécuritaires)
- Avoir l'adhésion des médecins prescripteurs (ordonnance lisible et colorée, date , nom prénom du malade, N° CIN , Cachet du médecin, signature ..)

V- Conclusion

La Toxicomanie est un fléau social insuffisamment connu (situation, produits, ..) qui gagne de plus en plus de terrain en Tunisie et dont plusieurs jeunes et adultes sont victimes. C'est une **maladie** dont le traitement, la prévention et la lutte nécessitent une approche globale médicale, sociale et sécuritaire.

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.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Les Pénicillines Winthrop

LES GÉNÉRIQUES
SIGNÉS
SANOFI

Les médicaments génériques **Winthrop** sont soumis aux
mêmes exigences qualité que tous les produits **SANOFI**

Amoxi-Clav Winthrop®

Adulte



Maniabilité de
la forme sachet

7,850 Dc



Enfant 60ml

PPS

5,650 Dc



Nourrisson 30ml

Amoxicilline Winthrop®

Nourrisson

1,950 Dc



Enfant

4,200 Dc



La **qualité** Winthrop, la **garantie** SANOFI

SANOFI

Amoxi-Clav Winthrop® oral amoxicilline, acide clavulanique **FORME ET PRÉSENTATION** Poudre pour suspension buvable adulte à 1 g/125 mg : Sachets-dose, boîte de 12 **Composition** Excipients : aspartame (E 951), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (101), croscarmellose sodique, composition aromatique E99283000, silice colloïdale hydratée. **Poudre pour suspension buvable adulte à 1 g/125 mg** : Amoxicilline (DCI) trihydratée exprimée en amoxicilline 1 g Acide clavulanique (DCI) p sachet 125 mg **Indications** Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment à certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles. Sur ces bases, ce médicament présente un intérêt tout particulier dans les indications suivantes : Otites moyennes aiguës de l'adulte. Sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites. Angines récidivantes, amygdalites chroniques Surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention. Exacerbations de bronchopneumopathies chroniques. Pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition. Cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles. Infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les chlamydiae. Parodontites. Infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites. Traitement de relais de la voie injectable Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie et mode Posologie** : Posologies exprimées en amoxicilline : **Adulte (poids >= 40 kg)** : - Adulte normorénal : - 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes : sinusites maxillaires aiguës ; surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention ; exacerbations de bronchopneumopathies chroniques ; parodontites. - 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes : autres formes de sinusites ; otites moyennes aiguës ; cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles ; infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les chlamydiae ; infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites ; pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition ; traitement de relais de la voie injectable. - Adulte insuffisant rénal : Patient âgé : Pas d'adaptation posologique, sauf si la clairance de la créatinine est <= 30 ml/min. Clairance de la créatinine > 30 ml/min schéma posologique : pas d'adaptation posologique nécessaire, si entre 10 et 30 ml/min schéma posologique : 1 g/125 mg toutes les 12 à 24 h, si < 10 ml/min pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies. **Mode d'administration** : Voie orale. Prendre ce médicament de préférence en début de repas. Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion. **Contre-indication Absolues** : Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines. - Allergie à l'un des constituants du médicament. - Antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline-acide clavulanique. - Poudre pour suspension buvable (tous dosages) : phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartame (E 951). **Relatives** : - Méthotrexate. **Mises en garde et Précautions d'emploi (*) Interactions. Grossesse et allaitement allaitement (*). Effets indésirables (*). Surdosage (*). Pharmacodynamie (*). Produit** Tableau A. AMM Tunisie : 9103713. **Amoxi-Clav Winthrop®** amoxicilline, acide clavulanique Formes et Présentations **Poudre pour suspension buvable enfant et nourrisson à 100 mg/12,5 mg par ml** : respectivement flacon de 60 ml et de 30 ml de suspension buvable reconstituée. Composition **Poudre p susp buv enfant à 100 mg/12,5 mg par ml, nourrisson à 100 mg/12,5 mg par ml** : Amoxicilline (DCI) trihydratée exprimée en amoxicilline, enp ml** 100mg ; Acide clavulanique (DCI) sel de potassium exprimé en acide clavulanique, enp ml** : 12,5mg. (**) en suspension reconstituée. **Excipients** : Acide succinique, Gomme xanthane, Silice colloïdale anhydre, aspartame, composition aromatique E99-294-55, Gel de silice 1 dose = 1 Kg. **Indications Amoxi-Clav Winthrop® Enfant** : - Otites moyennes aiguës du jeune enfant, otites récidivantes. - Sinusites. - Infections respiratoires basses de l'enfant de 30 mois à 5 ans. - Surinfections de bronchopneumopathies chroniques. - Infections urinaires récidivantes ou compliquées, à l'exclusion des prostatites. - Infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites, parodontites. **Amoxi-Clav Winthrop® Nourrisson (moins de 30 mois)** : - Otites moyennes aiguës. - Infections respiratoires basses. - Infections urinaires. **Posologie et mode Posologie** : Posologies exprimées en amoxicilline. **Enfant normorénal de plus de 30 mois** : 80 mg/kg/jour en 3 prises, sans dépasser la posologie de 3 g par jour. **Enfant insuffisant rénal de plus de 30 mois** : Clairance de la créatinine > 30 ml/min schéma posologique : pas d'adaptation posologique nécessaire, si entre 10 et 30 ml/min schéma posologique : 15 mg/kg/prise au maximum, 2 fois par jour, si < 10 ml/min 15 mg/kg/jour au maximum. Hémodialyse : 15 mg/kg/jour, et 15 mg/kg supplémentaire pendant et après la dialyse. **Mode d'administration** : Voie orale. Prendre ce médicament de préférence en début de repas. **Poudre pour suspension buvable en flacon** : L'administration se fait avec la seringue pour administration orale graduée en kg de poids corporel. La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant ou du nourrisson, sur le piston de la seringue pour administration orale graduée en kg. La dose se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. Trois prises par jour sont nécessaires. **Contre-indication Absolues** : Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines. Allergie à l'un des constituants du médicament. Antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartame (E 951). **Relatives** : Méthotrexate. **Mises en garde et précaution d'emploi (*) Interactions (*). Grossesse et allaitement (*) Effets indésirables (*). Surdosage (*). Pharmacodynamie (*). Conditions de conservation** Avant reconstitution : entre + 15 °C et + 25 °C et à l'abri de l'humidité. Après reconstitution : 7 jours au maximum à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. **Renseignements administratifs** Tableau A. Amoxi-Clav Winthrop® Nourrissons PPS fl de 30ml AMM n° 910 371 1, Amoxi-Clav Winthrop® Enfants PPS fl de 60ml AMM n° : 910 371 2. **Amoxicilline Winthrop® Amoxicilline Formes et présentations** **Poudre pour suspension buvable à 250 mg/5 ml et 500 mg/5 ml** : Flacons de 60 ml de sirop reconstitué (soit 12 cuillères-mesure de 5 ml). Gélule à 500 mg. **Composition Poudre p susp buv** : Amoxicilline (DCI) trihydrate exprimé en produit anhydre p c mes 500 mg ou 250 mg **Excipients** : 500 mg/5 ml : Dioxyde de silice précipité, arôme citron, arôme pêche abricot, arôme orange, acide citrique anhydre, talc extra blanc, aspartame, guargalactomannane, benzoate de sodium, citrate trisodique anhydre, 250 mg/5 ml Dioxyde de silice précipité, arôme citron, arôme pêche abricot, arôme orange, acide citrique anhydre, talc extra blanc, aspartame, guargalactomannane, benzoate de sodium, citrate trisodique anhydre. Gélule de 500 mg : Cellulose microcristalline, Stéarate de Magnésium. **Indications** Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : **Adulte et enfant** : - Traitement initial : - des pneumopathies aiguës ; - des surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques ; - des infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques ; - des infections urinaires ; - des infections génitales masculines et des infections gynécologiques ; - des infections digestives et biliaires ; - de la maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...). - Traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies. - Traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne. **Adulte uniquement** : En association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazole) et à un antisécrotoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale de l'adulte (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie et mode d'administration Posologie** : **Chez le sujet à fonction rénale normale** : **Adulte** : La posologie usuelle de l'amoxicilline est de 1 à 1,5 ou 2 g/jour en 2 à 3 prises. Cas particuliers : - Angines : 500 mg toutes les 12 heures, pendant 10 jours. - Dans l'angine aiguë streptococcique, un traitement de 6 jours à la posologie de 2 g/jour en 2 prises assure l'éradication du streptocoque. - Pneumopathies aiguës : 3 g/jour, soit 1 g toutes les 8 heures. - Maladie de Lyme : - érythème chronique migrant strictement isolé : 4 g/24 h ; - en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hémotogène de Borreliaburgdorferi, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/24 h. - La durée du traitement sera de 15 à 21 jours. - Endocardites et septicémies (relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g/24 h en au moins 3 prises. - Prophylaxie de l'endocardite bactérienne : protocole oral : 3 g en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque ; relais du protocole parentéral : 1 g per os 6 heures après l'administration parentérale. Éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale de l'adulte : sont recommandés les schémas posologiques suivants : amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et oméprazole 20 mg matin et soir, pendant 7 jours, puis 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif, ou amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours, puis 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif. L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours. **Enfant** : La posologie usuelle est la suivante : enfant de moins de 30 mois : 0 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour en 3 prises espacées de 8 heures ; enfant de plus de 30 mois : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou, mieux, 3 prises, sans dépasser la posologie de 3 g/jour. Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour. Cas particuliers : Maladie de Lyme : érythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/24 h ; en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hémotogène de Borreliaburgdorferi, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/24 h. La durée du traitement sera de 15 à 21 jours. Prophylaxie de l'endocardite bactérienne : protocole oral : 75 mg/kg en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque ; relais du protocole parentéral : 25 mg/kg per os 6 heures après l'administration parentérale. Angines : dans l'angine aiguë streptococcique chez l'enfant de plus de 30 mois, un traitement de 6 jours à la posologie de 50 mg/kg/jour en 2 prises assure l'éradication du streptocoque. Enfant de plus de 6 ans : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou mieux 3 prises sans dépasser la posologie de 3 g/jour. Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 à 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour. Maladie de Lyme. Erythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/24h. En cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hémotogène de Borreliaburgdorferi, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 100 mg/kg/24 heures sans dépasser 6 g/jour, la durée de traitement sera de 15 à 21 jours, prophylaxie de l'endocardite bactérienne : protocole orale : 75 mg/kg en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque ; relais du protocole parentéral : 25 mg/kg per os 6 heures après administration parentérale. angine dans l'angine aiguë streptococcique chez l'enfant de plus de 6 ans, un traitement de 6 jours à la posologie de 50 mg/kg : jour en 2 prises assure l'éradication du streptocoque. **Insuffisant rénal** : Administrer une première dose de charge (Do) équivalente à la dose normalement prescrite puis, selon le degré de sévérité de la pathologie : si Clairance de la créatinine > 30 ml/min schéma posologique pas d'adaptation : continuer le traitement avec la dose habituelle et la fréquence recommandée, si de 10 à 30 ml/min schéma posologique Do/2, toutes les 12 heures, si < 10 ml/min Do/2, toutes les 24 heures. Hémodialyse : Do puis Do/2 par jour. Les jours de dialyse, administrer Do/2 après la séance de dialyse. **Mode d'administration** : Ce médicament peut être pris pendant ou entre les repas. **Contre-indications Absolues** : Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), ou à l'un des autres constituants. Mononucléose infectieuse (risque accru de phénomènes cutanés). **Relatives** : Méthotrexate. **Mises en garde et Précautions d'emploi (*) Interactions (*). Grossesse et allaitement (*) Effets indésirables (*). Surdosage (*). Pharmacodynamie (*). Renseignements administratifs** Amoxicilline Winthrop® poudre pour suspension buvable 500mg AMM 9103612, Amoxicilline Winthrop® poudre pour suspension buvable 250mg AMM 9103613. Titulaire d'AMM: Winthrop Pharma Tunisie 24 avenue de Paris, 2033 Mégrine Tunisie. Tel: 79 108200 Fax : 79108420 Information médicale : 79108329. * pour une information complémentaire demander les mentions légales à l'information médicale : 79 108 329

Evaluation de la prise en charge de la néphrotoxicité induite par le cisplatine à l'Institut Salah Azaiez - Tunis

N.Hasni ^{1,2}, E.Chtourou ^{1,2}

¹Service de pharmacie, institut Salah Azaiez - Tunis

²Département des sciences pharmaceutiques A, faculté de pharmacie de Monastir

Résumé

Le cisplatine est un agent cytotoxique utilisé dans le traitement de diverses affections tumorales. Cependant, ses effets secondaires sont importants, en particulier sa néphrotoxicité. L'objectif de notre travail est d'estimer la prévalence de la néphrotoxicité induite par le cisplatine à l'institut Salah Azaiez et d'évaluer les pratiques de sa prise en charge. Une étude rétrospective a été menée à l'institut Salah Azaiez, incluant 20 patients ayant présenté une diminution de la clairance de la créatinine (< 90 ml/min) au cours d'un traitement par le cisplatine. Cinquante pour cent des patients ont développé une insuffisance rénale stade 1 et 50 % une insuffisance rénale stade 2. Cinquante cinq pour cent de ces insuffisances rénales se sont manifestées après la première cure de chimiothérapie. La prise en charge de la néphrotoxicité, dans notre institut, est variable en fonction de la clairance de la créatinine et les facteurs de risque associés. Les résultats ont montré une hétérogénéité des modalités de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité suite à une chimiothérapie à base de cisplatine. Des mesures préventives ont été proposées afin d'améliorer la prévention de cette néphrotoxicité. Il devient urgent de mettre en place des protocoles internes standards afin de préserver la fonction rénale des patients traités par le cisplatine.

Mots clés : cisplatine, néphrotoxicité, prévention, prise en charge

Introduction

La toxicité rénale de thérapeutiques anticancéreuses peut être le résultat de modifications hémodynamiques, d'atteintes parenchymateuses et/ou obstruction des voies excrétrices [1].

Le patient atteint de cancer est en effet exposé à tous types d'atteinte rénale (obstructive, fonctionnelle, organique secondaire aux traitements, à la radiothérapie, à une glomérulopathie paranéoplasique... [2]).

Parmi ces thérapeutiques très néphrotoxiques, on cite le cisplatine (CDDP) dont la toxicité rénale est encore fréquemment observée, principalement en raison de la très large utilisation de ce produit en oncologie [2].

Les indications thérapeutiques du cisplatine sont diverses : tumeurs germinales testiculaires, de l'ovaire, du col de l'utérus, tumeurs de la sphère ORL, de l'œsophage, de la vessie, cancers bronchiques et cancers de l'estomac, la plupart du temps en association avec d'autres cytotoxiques [3].

Le cisplatine se transforme en de nombreux métabolites. Certains d'entre eux sont toxiques, la molécule présentant la plus grande toxicité restant la molécule mère [2].

Les effets biologiques et cliniques vont d'une faible augmentation de l'urée et de la créatinine à l'insuffisance rénale chronique. Le décès par insuffisance rénale aiguë (IRA) a également été rapporté [4].



L'élimination du cisplatine est essentiellement rénale et se fait sur plusieurs jours. Sa toxicité est dose dépendante, cumulative pouvant engendrer une IRA, principalement observée pour des doses supérieures à 50 mg/m²[1,2]. L'IRA est dans la plupart des cas la conséquence d'une nécrose tubulaire aigue, survenant 8 à 10 jours après le début du traitement. L'altération de la fonction rénale est le plus souvent réversible. Cependant, plusieurs observations d'insuffisance rénale chronique ont été rapportées quand la dose cumulée dépasse 800 mg/m²[5].

L'incidence de l'IRA augmente avec le nombre de cures administrées. Elle est favorisée par l'usage concomitant d'autres traitements néphrotoxiques. Les facteurs de risque de l'IRA induite par le cisplatine sont essentiellement la déshydratation, l'association aux produits de contraste iodés ou à d'autres traitements néphrotoxiques, le mode d'administration (administration en bolus) ou un traitement antérieur par le cisplatine [1,2].

Ce dernier peut aussi être responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle à cause de la déshydratation et des troubles électrolytiques suite aux vomissements et des diarrhées qu'il induit, ce qui va potentialiser sa néphrotoxicité[6].

Une hypomagnésémie est habituelle lors des chimiothérapies par cisplatine, responsable d'une toxicité tubulaire rénale avec fuite de magnésium qu'il faut systématiquement rechercher et compenser car fréquemment responsable de troubles neuromusculaires[2,7].

La prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients cancéreux est très élevée. L'étude IRMA (Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux) a trouvé que 50% des patients atteints de tumeurs solides ont une insuffisance rénale[8] et ceci malgré la mise en place de mesures de prévention et l'adaptation posologique de ces médicaments en cas d'altération de la fonction rénale. Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer la prise en charge de la néphrotoxicité induite par le cisplatine dans notre institut.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de trois mois (du mois de juin 2011 au mois d'août 2011). Nous avons sélectionné 20 patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (< 90 mL/min calculée selon la formule de Cockcroft et Gault) au cours d'un traitement par le cisplatine. La récolte des données a été réalisée selon une fiche de recueil pour chaque patient. Cette fiche comprend : l'âge, le sexe, le diagnostic, le protocole, les doses utilisées, les doses cumulatives, les facteurs de risque, la clairance de la créatinine ainsi que les modalités de la prise en charge de la néphrotoxicité induite par le cisplatine.

Résultats

La population d'étude est composée de 16 femmes et 14 hommes, âgés de 61 ans ± 12,6 ans. Le tableau 1 regroupe les patients selon l'âge, le sexe, la pathologie ainsi que le protocole thérapeutique.

Soixante cinq pourcent des patients ont reçu un protocole à base de 5 fluoro-uracile (5 FU) - CDDP (Figure 1).

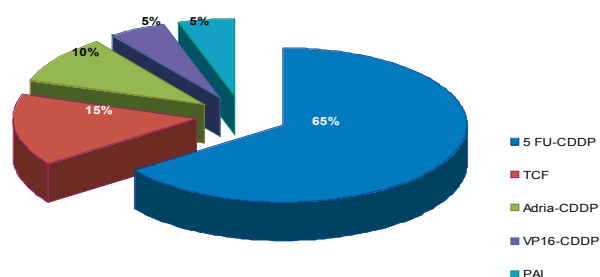


Figure 1 : Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie utilisés

Les autres protocoles utilisés sont le TCF, le PAI, l'association adriamycine cisplatine et l'association étoposide cisplatine.

Les doses de cisplatine utilisées dans les différents protocoles vont de 75 mg/m² à 100 mg/m².

Cinquante pourcent des patients ont développé une IR stade 1 (selon les recommandations internationales du Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)[9]) et 50 % une IR stade 2. Cinquante cinq pourcent des ces IR se sont manifestées après la première cure de chimiothérapie .

(figure 2).

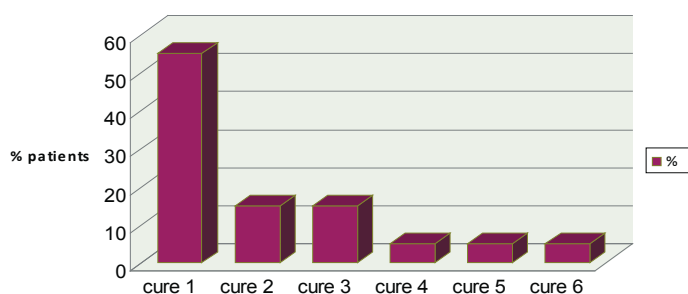


Figure 2 : Néphrotoxicité induite par le cisplatine en fonction de nombre de cures administrées

La prise en charge de la néphrotoxicité est variable selon la clairance de la créatinine (tableau 2)

Nombre de patient	Clairance	Mesures correctives
10	De 69 à 47 ml/min	Hyperhydratation
6	De 48 à 80 ml/min	Réduction de 25% des doses
2	De 45 à 44 ml/min	Réduction de 50% des doses
2	< 45 ml/min	Remplacement par la carboplatine

et des facteurs de risque associés (figure 3).

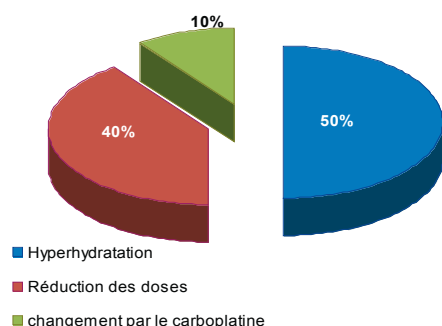


Figure 3 : Prise en charge de la néphrotoxicité induite par le cisplatine

Cinquante pourcent des patients ont bénéficié d'une hyperhydratation avant la cure de cisplatine par perfusion saline et/ou de sérum glucosé suite à la baisse de la clairance de la créatinine.

Chez 40% des patients, les doses de cisplatine ont été diminuées de 25% ou de 50% en fonction de la clairance de la créatinine.

Le cisplatine a été changé par de la carboplatine : molécule moins néphrotoxique[1-3] dans 10% des cas et ceci lors de la survenue d'une ototoxicité ou lors d'une baisse importante de la clairance de la créatinine (inférieure à 50 ml/min).

Discussion

Le cisplatine est un cytotoxique utilisé principalement chez l'adulte dans le traitement des tumeurs solides.

Des effets indésirables sévères à la suite de son utilisation à type de neurotoxicité (neuropathie périphérique), d'une ototoxicité et une légère myélotoxicité ont été rapportés[10].

Cependant, la néphrotoxicité constitue le frein majeur du traitement par le CDDP. Elle est la conséquence, dans la plupart des cas, d'une nécrose tubulaire aigue, survenant 8 à 10 jours après le début du traitement[5].

Cette néphrotoxicité doit être limitée par la bonne évaluation de la fonction rénale des patients avant le début du traitement et avant chaque cure, une prescription adaptée au débit de filtration glomérulaire, une hyperhydratation et une surveillance biologique adaptée (créatininémie, protéinurie).

Afin de prévenir la néphrotoxicité induite par le cisplatine dans notre institut, une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine est réalisée au début du traitement et avant chaque cure.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie
> 60	50 à 120 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines
60-30	25 à 60 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines
30-10	25 à 60 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines
< 10 et HD	25 mg/m ²

Tableau 3 : Adaptation de la posologie du cisplatine à la fonction rénale[11]



Tableau1 : Données descriptives de la population d'étude (n=20)

Patient	Age	Sexe	Diagnostic	Protocole
1	45	M	Adénocarcinome (ADK) pulmonaire	5 FU- CDDP
2	57	M	Cancer gastrique	5 FU- CDDP
3	79	M	Cancer larynx	5 FU- CDDP
4	71	M	UCNT cavum	5 FU- CDDP
5	62	M	Carcinome larynx	5 FU- CDDP
6	69	F	UCNT cavum	5 FU- CDDP
7	76	F	ADK gastrique	5 FU- CDDP
8	60	M	Carcinome larynx	5 FU- CDDP
9	78	M	Carcinome langue	5 FU- CDDP
10	71	M	Carcinome	5 FU- CDDP

				larynx
11	48	F	ADK gastrique	5 FU- CDDP
12	54	M	ADK gastrique	5 FU- CDDP
13	61	M	Carcinome œsophage	5 FU- CDDP
14	64	M	UCNT cavum	Adria-CDDP
15	55	M	UCNT cavum	Adria-CDDP
16	63	M	Carcinome bouche	TCF
17	48	F	ADK gastrique	TCF
			UCNT cavum	
18	42	F		TCF
			Ostéosarcome	
19	42	F		PAI
			Carcinome	
20	79	M	bronchique	Etoposide-CDDP

a ADK : adénocarcinome

b UCNT cavum: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type ou cancer du rhinopharynx

c PAI : Ifosfamide, adriamycine, cisplatine

d TCF : Taxotère, cisplatine, 5 fluoro-uracile

Une hyperhydratation avec du sérum physiologique et/ou de sérum glucosé supplémenté en ions Na⁺ et K⁺ est instaurée en fonction de la dose de cisplatine utilisée de façon à maintenir une diurèse de 3 à 4 L/24h. Si la dose est <100 mg/m², une hydratation avec 1,5 L de sérum glucosé 5% (ou du sérum physiologique chez les patients diabétiques), en perfusion lente sur 1h 30 avant et après la perfusion de cisplatine. Si les doses de cisplatine sont supérieures à 100 mg/m², une hydratation avec 2L de sérum glucosé supplémenté en Na⁺ et K⁺ est instaurée. De plus, des traitements anti-émétiques efficaces sont administrés concomitamment pour minimiser la déplétion hydrique. Ces mesures préventives concordent avec les recommandations de l'ESCP SIG Cancer sur la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine[11].

Néanmoins, on note une hétérogénéité des modalités de prise en charge ainsi qu'une absence de protocoles standardisés (tableau 1).

Selon les recommandations, la prescription du CDDP doit être adaptée à la fonction rénale selon le tableau 3[12], par contre, selon le résumé des caractéristiques du cisplatine, une atteinte de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min contre indique son utilisation[13].

Une supplémentation en magnésium est nécessaire surtout s'il existe une déplétion magnésique qui potentialise la néphrotoxicité du cisplatine, c'est pour cela qu'il est recommandé de contrôler les taux du magnésium de façon régulière chez tous les patients traités par le cisplatine[1,2,11].

L'utilisation systématique de mannitol et du furosémide n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée et ils peuvent par l'hypovolémie qu'ils engendrent accroître la toxicité[5,11,13]. L'utilisation du furosémide est indiquée seulement lors de l'existence d'un troisième secteur, d'un ralentissement brutal de la filtration glomérulaire ou

lors d'une fonction cardiaque limite[5].

Plusieurs agents cytoprotecteurs sont utilisés pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine.

L'amifostine (Ethyol®), triphosphate inorganique apportant un radical thiol, qui est capable de diminuer sélectivement la toxicité du cisplatine dans le tissu sain sans altérer ses propriétés anti-cancéreuses[14]. Il est indiqué dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du CDDP lorsque les doses sont comprises entre 60 et 120 mg/m² en association à des mesures d'hydratation adéquate chez les patients présentant des tumeurs solides avancées[5].

Le N acétyl-cystéine a aussi été utilisé comme agent cytoprotecteur. Son action de prévention de la néphrotoxicité induite par le cisplatine est la résultante de la formation de complexes qui inhibent l'absorption tubulaire renforçant ainsi la clairance

du CDDP d'une part et la reconstitution du pool intracellulaire des groupements thiol, substrats du CDDP, conduisant ainsi à diminuer la fraction de cisplatine liée aux protéines d'autre part[15].

Conclusion

Le cisplatine reste une référence dans le traitement de certaines affections malignes. Cependant, son utilisation est accompagnée d'effets indésirables sévères dont entre autres la néphrotoxicité.

Notre étude a montré que la néphrotoxicité induite par le cisplatine est fréquente et qu'il existe une disparité des pratiques et une absence de consensus.

Il est donc urgent de mettre en place les moyens adéquats de prévention à court et à long terme ainsi que des protocoles standardisés afin de préserver fonction rénale de patients.

Références bibliographiques

1. Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Janus N, Svetlana K, Deray G. Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : F96-103
2. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie et thérapeutique* 2005 ; 1 :101-14
3. Thomas F, Chatelut E. Les dérivés de platine. *Oncologie* 2007 ; 9 : 741-5
4. Vaubourdolle M. Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques 3^{ème} ed, Rueil Malmaison, France : Wolters Kluwer SA, 2007 : 90-1
5. Saint- Lorant G, Jeannick M, Marie-Pierre G, Lobbedez T, Chédru-Legros V. Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. *Thérapie* 2005 ; 60 (5) : 499-505
6. Mercadal L, Deray G. Complications rénales et hydro électrolytiques des patients atteints de néoplasie 2004 ; 6 : 287-90
7. Abraham-Jaillon Ch. Complications de la chimiothérapie, in : *Cancers : évaluation, traitement et surveillance. ESTEM* : Paris, 1997
8. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O et al. Insufficiency and cancer medications (Irma) study group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. *Cancer* 2007; 110: 1376-84
9. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-S266
10. Jouzdani E, Deggou N, Gersdorff M, Ninane J. Ototoxicité du cisplatine chez l'enfant traité pour affection oncologique. *Louvain Med* 1999 ; 118 : 489-95
11. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 903-9



12. Pinguet F, Saux MC, Maraninchi D. Anticancéreux : utilisation pratique. Dossier du CNHIM 2008, XXIX, 5-6

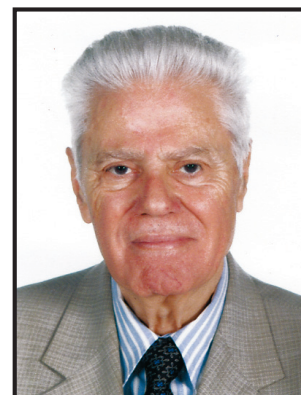
13. Résumé des caractéristiques du produit, cisplatine EBEWE 1 mg/ml mis à jour le 06/04/2010. Available from URL : <http://afssaps.sante.fr> [Accessed 2011 dec 16]

14. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer E. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20; 2895-903

15. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z. Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N- acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1640-5

Distinction

Notre confrère aîné et ami, **Radhi Jazi**, co-fondateur de notre revue *Essaydali* de Tunisie et Président d'honneur de la S.S.P.T., vient d'être nommé membre actif du Conseil Scientifique de l'**ACADEMIE TUNISIENNE DES SCIENCES, DES LETTRES ET DES ARTS – BEÎT AL- HIKMA-** de Carthage.



Le choix des membres de ce Conseil de l'Académie Tunisienne s'est fait, selon le communiqué officiel, d'après les propositions des anciens présidents, la valeur académique et les C.V. ; Le président actuel est le Professeur Hicham Djaiet.

Le choix du Docteur Radhi Jazi honore la profession pharmaceutique en Tunisie.

Rappelons qu'il est déjà titulaire de nombreuses distinctions et décorations dont nous citerons notamment :

- Membre correspondant (honoraire) de l'Académie Nationale de Pharmacie de France (depuis 1982).
- Membre de l'Académie Internationale d'Histoire de la Pharmacie (1987).

M. Jazi est spécialiste d'Ibn al-Jazzar et de l'Ecole de Kairouan (IXème et Xème siècle).

Il a publié à Beît al- Hikma cinq ouvrages, en collaboration avec Farouk Asli, Dr Adel Omrani et d'autres chercheurs dans le domaine de la Médecine et de la Pharmacie Arabes.

La Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie salue cette nouvelle distinction de M. Radhi Jazi et lui adresse ses meilleurs compliments avec ses vœux de bonne continuation.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Traitement de fond complet de l'asthme et de la BPCO *

Association fixe d'un **corticoïde inhalé**
(propionate de fluticasone) et d'un **bronchodilatateur**
de longue durée d'action (salmétérol)

■ **Système poudre unidose** prêt à l'emploi avec compteur de doses unitaires restantes



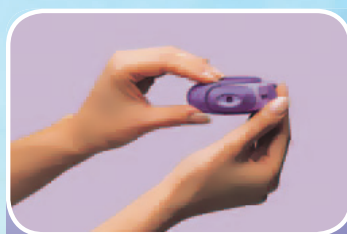
**1 inhalation
matin & soir**

Comment utiliser le Diskus®** ?



1. OUVRIR

Faire pivoter le couvercle en mettant le pouce dans l'encoche. Le pousser aussi loin que possible.



2. PRÉPARER LA DOSE

Actionner le levier vers l'extérieur, en le poussant le plus loin possible jusqu'à entendre le déclic. La dose est prête à être inhalée.



3. INHALER

Souffler à fond hors du Diskus®, puis inspirer profondément par l'embout buccal. Retenir sa respiration environ 10 secondes. Puis respirer lentement.



4. FERMER

Refermer le couvercle. Lorsque le Diskus® se ferme, un déclic se produit. Le Diskus® est de nouveau prêt à être utilisé. Le compteur de doses indique le nombre de doses restantes.

* BPCO à partir du stade modéré (VEMS pré-bronchodilatateur < 60% de la valeur théorique) avec exacerbations répétées et symptômes significatifs, en dépit de la thérapie bronchodilatatrice habituelle

** Diskus = accuhaler

Les Compléments Alimentaires : Aspects Réglementaires en Tunisie

J.Khrouf, M. haltiti, S. Zeghal, I Lassoued, S Miled, I.Zemni, B Ben Fredj, K.Iddir, N.Fenina

Unité de la pharmacie et du médicament – Ministère de la Santé

Compléments alimentaires

Il s'agit de denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés.

Les compléments alimentaires (*vendus au consommateur final sous une forme préemballée*), souvent présentés comme des « produits limites », sont différents des médicaments et des spécialités pharmaceutiques.

Ils sont commercialisés sous différentes formes galéniques : gélules, pastilles, comprimés, pilules et autres formes similaires, sachets de poudre, ampoules de liquide, flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité [1].

Statut des compléments alimentaires «Produits limites»

Les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments. Ceux commercialisés en Tunisie sont soit fabriqués localement soit importés. La procédure de distribution diffère selon l'origine (fabrication locale ou importation).

La loi 94-41 du 7 Mars 1994 définit le régime du commerce extérieur applicable aux opérations d'importation et d'exportation des produits. Elles sont libres à l'exception des produits assujettis aux restrictions prévues par la loi.

En cas de fabrication locale, le contrôle post-marketing est sous la responsabilité du Ministère du Commerce. L'exportation de ces compléments alimentaires nécessite une évaluation effectuée en prestation externe au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM). Un bulletin d'analyse conforme est assimilé à un « *Certificat sanitaire* » qui sera transmis à la direction générale des douanes.

Lorsque ces produits sont importés, il faut suivre la procédure du contrôle technique à l'importation (figure 1) [2, 3].

Les modalités des contrôles techniques ainsi que les organismes habilités à l'exercer sont fixés par décret pris sur proposition du Ministre chargé du Commerce [2].

Contrôle technique à l'importation

Le contrôle technique à l'importation et à l'exportation vise à vérifier la conformité des produits à la réglementation technique en vigueur et notamment celle relative à la sécurité et à la santé du consommateur ainsi qu'à la loyauté des transactions.

Les produits importés ainsi que ceux destinés à l'exportation sont fixés par arrêté du Ministre chargé du commerce [2].

On distingue 4 catégories :

- Liste A : produits importés soumis au Contrôle technique systématique
- Liste B : produits importés soumis au régime de certification (service des Douanes)
- Liste C : produits soumis à des cahiers des charges
- Liste D : produits exportés soumis au contrôle technique [4].

Les Produits soumis au contrôle technique à l'importation systématique (Liste A) par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (D.P.M) sont les dispositifs médicaux, les produits dentaires, les produits cosmétiques dispensés exclusivement en Pharmacie, les produits destinés à une alimentation particulière et compléments alimentaires, les filtres d'hémodialyse, les substituts du lait maternel, les produits apparentés ainsi que les matières premières (excipients) destinées à l'industrie pharmaceutique [5].

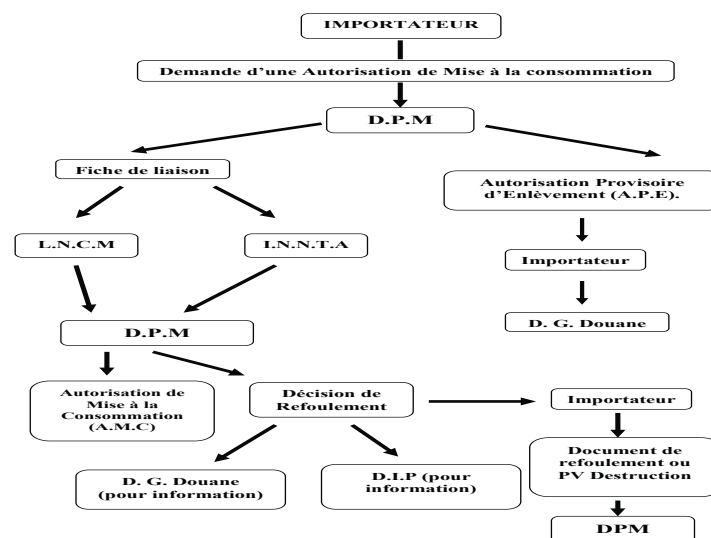


Figure 1 : Procédure générale du contrôle technique à l'importation et autorisation de mise à la consommation « AMC »

Composition des Compléments Alimentaires

Seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires :

- Les nutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique ;
- Les plantes et les préparations de plantes ;
- Les ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ;
- Les additifs et les arômes dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

Les nutriments (vitamines et minéraux) ne peuvent être employés dans la fabrication des compléments alimentaires que s'ils sont indiqués sur la liste des nutriments autorisés ; s'ils respectent les critères d'identité et de pureté auxquels ils doivent répondre et si les teneurs maximales admissibles sont respectées (tableaux I, II et III) [6].

Tableau I : Vitamines et minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires

1. Vitamines	2. Minéraux
Vitamine A (µg ER)	Calcium (mg)
Vitamine D (µg)	Magnésium (mg)
Vitamine E (mg α-ET)	Fer (mg)
Vitamine K (µg)	Cuivre (µg)
Vitamine B ₁ (mg)	Iode (µg)
Vitamine B ₂ (mg)	Zinc (mg)
Niacine (mg NE)	Manganèse (mg)
Acide pantothénique (mg)	Sodium (mg)
Vitamine B ₆ (mg)	Potassium (mg)
Folates (µg)	Sélénium (µg)
Vitamine B ₁₂ (µg)	Chrome (µg)
Biotine (µg)	Molybdène (µg)
Vitamine C (mg)	Fluor (mg)
	Chlorure (mg)
	Phosphore (mg)

Tableau II (A et B) :

substances vitaminiques

et minérales pouvant

être utilisées pour

la fabrication des

compléments alimentaires

A- Substances vitaminiques

- 1- Vitamine A
 - a- Rétinol
 - b- Acétate de rétinol
 - c- Palmitate de rétinol
 - d- Bétacarotène
- 2- Vitamine D
 - a- Cholécalfiférol
 - b- Ergocalciférol
- 3- Vitamine E
 - a- D-alpha-tocophérol
 - b- DL-alpha-tocophérol
 - c- Acétate de D-alpha-tocophérol
 - d- Acétate de DL-alpha-tocophérol
 - e- Succinate acide de D-alpha-tocophérol
- 4- Vitamine K
 - a- Phylloquinones (Phytoménadione)
- 5- Vitamine B1
 - a- Chlorhydrate de thiamine

- 6- Vitamine B2
- 7- Niacine
 - a- Acide nicotinique
 - b- Nicotinamide
- 8- Acide pantothénique
 - a- D-pantothénate de calcium
 - b- D-pantothénate de sodium
 - c- Dexpantothénol
- 11- Vitamine B12
 - a- Cyanocobalamine
 - b- Hydroxycobalamine
- 12- Biotine
 - a- D-biotine
- 13- Vitamine C
 - a- Acide L-ascorbique
 - b- L-ascorbate de sodium
 - c- L-ascorbate de calcium
 - d- L-ascorbate de potassium
 - e- L-ascorbyl-6-palmitate



B- Substances minérales Carbonate de calcium Chlorure de calcium Sels de calcium de l'acide citrique Gluconate de calcium Glycérophosphate de calcium Lactate de calcium Sels de calcium de l'acide orthophosphorique Hydroxyde de calcium Oxyde de calcium Acétate de magnésium Carbonate de magnésium Chlorure de magnésium Sels de magnésium de l'acide citrique Gluconate de magnésium Glycérophosphate de magnésium Sels de magnésium de l'acide orthophosphorique Lactate de magnésium Hydroxyde de magnésium Oxyde de magnésium Sulfate de magnésium Carbonate ferreux Citrate ferreux	Citrate ferrique d'ammonium Gluconate ferreux Fumarate ferreux Diphosphate de sodium Lactate ferreux Sulfate ferreux Diphosphate ferrique (pyrophosphate ferrique) Saccharate ferrique Fer élémentaire Carbonate de cuivre Bisglycinate ferreux Citrate de cuivre Gluconate de cuivre Sulfate de cuivre Complexe cuivre-lysine Iodure de sodium Iodate de sodium Iodure de potassium Iodate de potassium Acétate de zinc Chlorure de zinc Bicarbonate de sodium Carbonate de sodium
--	---

Chlorure de sodium Citrate de sodium Gluconate de sodium Lactate de sodium Hydroxyde de sodium Sels de sodium de l'acide orthophosphorique Bicarbonate de potassium Carbonate de potassium Chlorure de potassium Citrate de potassium Gluconate de potassium Glycérophosphate de potassium Lactate de potassium Citrate de zinc Gluconate de zinc Lactate de zinc Oxyde de zinc Carbonate de zinc	Sulfate de zinc Carbonate de manganèse Chlorure de manganèse Citrate de manganèse Gluconate de manganèse Glycérophosphate de manganèse Sulfate de manganèse Hydroxyde de potassium Sels de potassium de l'acide orthophosphorique Sélénate de sodium Hydrogénosélénate de sodium Sélénite de sodium Chlorure de chrome (III) Sulfate de chrome (III) Molybdate d'ammoniaque (Molybdène VI) Molybdate de sodium (Molybdène VI) Fluorure de potassium Fluorure de sodium
--	---

Tableau III : Doses journalières maximales en vitamines et en minéraux

1-Vitamines Vitamine A : 800 µg Vitamine D : 5 µg Vitamine E : 30mg (mg ET) Vitamine K : 25 µg Vitamine B ₁ : 4,2 mg Vitamine B ₂ : 4,8 mg Niacine - Nicotinamide : 54 mg - Acide nicotinique : 8 mg (mg NE) Acide panthothénique : 18 mg Vitamine B ₆ : 2 mg Folates ⁽¹⁾ : 200 µg Vitamine B ₁₂ : 3 µg Biotine : 450 µg Vitamine C : 180 mg	2-Minéraux Calcium : 800 mg Magnésium : 300 mg Fer : 14 mg Cuivre : 2000 µg Iode : 150 µg Zinc : 15 mg Manganèse : 3,5 mg Sodium : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les anions Potassium : 80 mg Sélénium : 50 µg Chrome : 25 µg Molybdène : 150 µg Fluor : 0 mg Chlore : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les cations Phosphore : 450 mg
---	---

Dispositions relatives aux Compléments Alimentaires et recommandations

En vue d'assurer la sécurité de la chaîne alimentaire, il convient d'aborder les éléments suivants : aspects analytiques, notification des compléments alimentaires, contrôles et système d'assurance qualité et allégations de santé relatives aux compléments alimentaires [7].

Aspects analytiques : les méthodes d'analyse sont-elles développées pour détecter et mesurer les différentes substances présentes dans les compléments alimentaires ? Sont-elles disponibles pour détecter et mesurer les contaminants susceptibles d'être rencontrés ? Sont-elles suffisamment sensibles et spécifiques ?

Notification des compléments alimentaires : quelle est l'instance compétente pour la notification et l'autorisation d'importation des compléments Alimentaires ?

Contrôles et système d'assurance qualité : existe-t-il un système d'autocontrôle et de traçabilité lors de la production et de la commercialisation des compléments alimentaires ; et quelle est l'instance compétente pour l'étiquetage et le contrôle de l'application de la législation en vigueur ? Par ailleurs, les contrôles effectués couvrent-ils l'ensemble de la chaîne alimentaire ?

Allégations de santé sont divisées en deux grands types : les allégations nutritionnelles (apport en vitamines, acides aminés...) et les allégations de réduction du risque de maladie. Un fabricant peut vanter la présence d'un nutriment (exemple : acide gras oméga 3) dans un produit sans mentionner que ce produit contient trop de graisse. Pour cette raison, un programme de contrôle de l'étiquetage des denrées est prévu.

Etiquetage des Compléments alimentaires

L'étiquetage, la présentation et la publicité des compléments alimentaires ne doivent pas attribuer à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison.

La dénomination de vente est : «complément alimentaire». En outre, il doit porter les indications suivantes :

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée ;
- un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière

indiquée ;

- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient pas utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié ;
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants [7].

Substances à but nutritionnel ou physiologique

Il s'agit de substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques à l'exception des nutriments et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques.

Compléments alimentaires délivrés sur prescription médicale :

- Aliments hyperprotéiques indiqués en cas de dénutrition adaptés aux enfants et aux adolescents.
- Aliments diététiques destinés à des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme et sont classés par pathologie (phénylcétonurie, homocystinurie, leucinoïse...).

La plupart sont à base d'acides aminés, ils se différencient par leurs aminogrammes et ils correspondent à une tranche d'âge déterminée.

La figure 2 montre l'évolution de la consommation des compléments alimentaires destinés aux maladies héréditaires du métabolisme, il s'agit des spécialités suivantes : XP Maxamaid, XP Maxamum, Xphen Tyr analog et Xphen Tyr Maxamaid.

Nous constatons que les demandes ont été multipliées par 5 entre 2006 et 2010 puis elles ont chuté en 2011

Nombre de boîtes

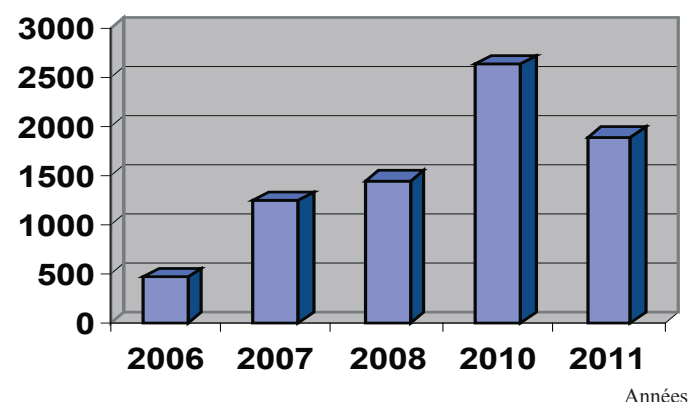


Figure 2 : Evolution de la consommation des compléments alimentaires destinés aux maladies héréditaires du métabolisme



Compléments alimentaires à base de plantes et préparations de plantes

Il s'agit de parties de plantes ou de plantes entières traditionnellement considérées comme alimentaires, à l'exclusion de celles possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

Elles se présentent essentiellement sous forme d'infusions (à base de thé vert, maté, fenouil..), de gélules ou de comprimés (à base de caféine, pectine de pomme, radis noir, argile verte, charbon végétal....) ou de solutions concentrées (à base de queue de cerise, pissenlit, artichaut...).

Ces produits ont été très demandés en 2007 et 2008 mais leur importation a considérablement baissé ces dernières années (figure 3).

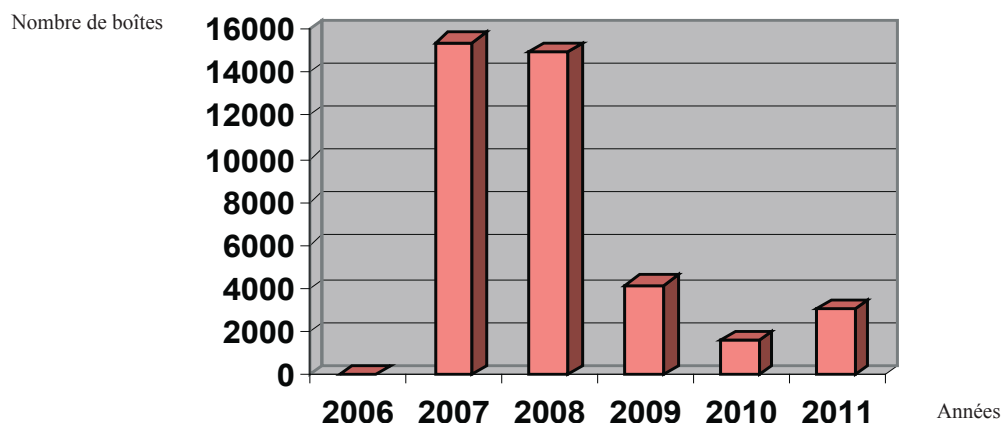


Figure 3 : Evolution de l'importation de compléments alimentaires en Tunisie «à base d'extrait de caféine et de thé vert »

Conclusions et recommandations

La consommation des compléments alimentaires est en expansion dans notre alimentation. Ces produits sont souvent destinés à des sujets à risque (sujets âgés, terrain particulier tels que les enfants atteints de pathologie ne pouvant être traitée que par un régime à base de compléments alimentaires...). Pour cette raison, il faut orienter et surveiller leur utilisation (vente en pharmacie) ; renforcer le cadre juridique (élaboration d'un texte relatif aux compléments alimentaires concernant la fabrication, la distribution...) ; développer un système d'assurance qualité (procédures d'application, traçabilité, origine, composition, distribution...) ; améliorer la coordination entre les structures concernées (ministères de la santé, du commerce et de l'industrie, laboratoires de contrôle et services des douanes).

Les compléments alimentaires servent à compléter l'alimentation quotidienne lors d'un apport d'origine alimentaire insuffisant ou d'un régime alimentaire incomplet. Toutefois, la plupart des personnes qui ont accès à un régime alimentaire équilibré trouvent en général tous les éléments nutritifs dont elles ont besoin dans leur alimentation habituelle.

Références

- [1]- Journal officiel de la république française - Décret N° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires - Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie
- [2]- Décret N° 94-1744 du 29 Août 1994, relatif aux modalités de contrôle technique à l'importation et à l'exportation et aux organismes habilités à l'exercer
- [3]- Loi 94-41 du 7 Mars 1994 relative au commerce extérieur
- [4]- Arrêté du Ministre de l'Economie Nationale du 30 Août 1994, fixant les listes des produits soumis au contrôle technique à l'importation et à l'exportation
- [5]- Arrêté du Ministre du Commerce et de l'artisanat, du 15 septembre 2005, portant modification de l'arrêté du Ministre de l'Economie Nationale du 30 Août 1994, fixant les listes des produits soumis au contrôle technique à l'importation et à l'exportation
- [6]- Arrêté du 9 Mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires (JORF du 28 Mai 2006 p 7977)
- [7]- Décret no 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires

Spasme
intestinal

Colique
néphrétique

Règles
douloureuses

COMBAT LES SPASMES

**NOUVEAU
ORODISPERSIBLE**

Spasfon lyoc®



Phloroglucinol Winthrop 80 mg, comprimé orodispersible 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Phloroglucinol hydraté 80,00 mg Quantité correspondant en phloroglucinol anhydre à 62,25 mg Excipients : Aspartam, Lactose monohydrate, Povidone K 90, Croscovidone type B, cellulose microcristalline ph102, Stéarate de Magnésium. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé orodispersible 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. - Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires: coliques néphrétiques. - Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie. - Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos. 4.2. Posologie et mode d'administration Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 2 comprimés orodispersibles, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants. Les comprimés orodispersibles sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide. Chez l'enfant : 1 comprimé orodispersible 2 fois par 24 heures à dissoudre dans un verre d'eau. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'un des composants. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi L'association de phloroglucinol avec des antalgiques majeurs tels que la morphine ou ses dérivés doit être évitée en raison de leur effet spasmogène. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet. 4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du phloroglucinol. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En digne, l'utilisation relativement répandue du phloroglucinol n'a apparemment révélé aucun risque malformatif à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de phloroglucinol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Allaitement En l'absence de données, il est conseillé d'éviter l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 4.8. Effets indésirables Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques: éruption, rarement urticaire, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique. 4.9. Surdosage Sans objet. 6.3. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas +30°C, à l'abri de l'humidité. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS : AMM n° 9103841 Détenteur d'AMM : Winthrop Pharma Tunisie. Représenté par sanofi aventis Tunisie. 34 Avenue de Paris, 2033 Megrine, Tunisie. Tel : 79108200 Fax : 79108420. Information médicale : 79108329

La qualité Winthrop la garantie SANOFI

Les mentions légales sont disponibles à la demande par SANOFI Tunisie, Avenue de Paris
2033-Megrine- Tél : 79108200 Fax : 79108 420 Information médicale : 79 108 329

Erreurs de préparation et d'administration des médicaments injectables en néonatalogie

S. Bahri Hicheri^{1,2}, H. Ben Mustapha¹, S. Jebnoun³, S. Sfar¹

1 - Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie de Monastir

2 - Unité de préparations stériles, Service Pharmacie, Centre de Maternité et de néonatalogie de Tunis

3 - Service de néonatalogie, Centre de Maternité et de néonatalogie de Tunis

1. Introduction

L'administration des médicaments par voie parentérale est une pratique très courante en milieu hospitalier. Elle présente des avantages non négligeables par rapport à la voie orale : une réponse physiologique plus rapide, une absence de dégradation du principe actif par les sécrétions gastro-intestinales et une facilité d'administration chez les patients peu coopératifs ou inconscients.

L'administration intraveineuse nécessite en revanche d'avoir un personnel formé pour l'injection et d'utiliser obligatoirement du matériel stérile (procédure aseptique). Deux autres inconvénients, en plus du risque infectieux, sont la douleur au point d'injection et la stabilité des substances actives en solution. D'un point de vue pharmaceutique, des critères de qualité tels que la stérilité, l'absence de particules et de pyrogènes, une stabilité à long terme doivent être garantis et devraient être conservés dans la perfusion définitive (1).

Les médicaments pour usage parentéral sont particulièrement vulnérables aux erreurs médicamenteuses compte tenu de la voie d'administration particulièrement à risque (contact immédiat avec l'organisme), de la durée d'administration sur quelques heures des perfusions (asepsie), de la rapidité et l'irréversibilité de l'effet et des incompatibilités (multitude de médicaments pour un nombre de voies restreint).

A cela s'ajoute, une fréquence plus élevée de défaillances humaines en raison des calculs mentaux (dissolution, dilution et détermination de la vitesse de perfusion), des nombreuses manipulations (asepsie) et des erreurs, oublis et confusions au moment du ré-étiquetage (1). Cette phase de préparation préalable à l'administration est d'autant plus complexe et longue en néonatalogie, multipliant ainsi les risques d'erreurs.

Cet article aborde les différents types d'erreurs qui peuvent survenir pendant le processus de préparation et d'administration des médicaments injectables et plus spécifiquement en néonatalogie.

2. Erreurs de préparation et d'administration des médicaments injectables en néonatalogie :

Les étapes de préparation et d'administration sont considérées comme la deuxième source d'évènement iatrogène médicamenteux après la prescription (2).

L'importance des erreurs de préparation et d'administration est diversement appréciée : elle serait inférieure à 10% de l'ensemble des erreurs médicamenteuses relevées au niveau d'un hôpital pédiatrique, alors qu'en réanimation ce taux serait supérieure ou égale à 54%, reléguant au second rang les erreurs de prescription (3).

Une étude a estimé qu'environ la moitié des erreurs médicamenteuses surviennent lors de la préparation et l'administration des doses intraveineuses. 1% des ces erreurs étaient à l'origine d'évènements indésirables sévères (4). Des études précédentes ont montré que les erreurs de préparation et

d'administration des médicaments destinés à la voie IV sont de l'ordre de 13-84 % de l'ensemble des erreurs détectées dans différents hôpitaux (2). A cela plusieurs origines.

2.1. Les erreurs de dose :

Les erreurs sur les doses réellement administrées comprennent toute dose plus forte ou plus faible que celle prescrite reçue par le patient. Une erreur par surdosage expose l'enfant à un risque toxique d'autant plus si la marge thérapeutique du médicament est faible. Une erreur par sous-dosage conduit à un échec thérapeutique avec toutes les conséquences possibles sur le pronostic de la maladie et l'allongement de la durée de l'hospitalisation. Mais face à un échec thérapeutique, les hypothèses généralement évoquées sont la possibilité de défaillances de prescription en raison d'un traitement inadapté, une pathologie sous-jacente mal évaluée

ou une posologie insuffisante des médicaments. En revanche, le fait que les médicaments prescrits n'aient pas été totalement délivrés au patient par faute de préparation ou de problèmes techniques d'administration reste une hypothèse rarement envisagée (5).

En effet, des erreurs peuvent survenir soit au cours de la préparation de la dose à administrer soit au moment de son administration au patient ; et elles sont liées le plus souvent à des erreurs de calcul, aux modalités de dilution et au mode d'administration de la dose à injecter.

2.1.1. Les erreurs de calcul :

Les erreurs de calcul sont constamment signalées par toutes les études traitant des erreurs médicamenteuses (6). Elles sont beaucoup plus fréquentes en pédiatrie et néonatalogie. En effet, la posologie doit être adaptée pour chaque enfant en fonction du poids ou de la SC, de l'âge postnatale et gestationnel. Ces calculs souvent compliqués de posologie et d'espacement de doses, associé à une procédure souvent compliquée de dilutions entraînent un risque d'erreur plus important que chez l'adulte.

Approximativement 80 % des infirmières rencontrent des difficultés pour réaliser des calculs. Une étude menée dans un hôpital pédiatrique a évalué les erreurs lors des calculs des doses de médicaments. Le test consistait en 10 questions avec la possibilité d'utiliser une calculatrice ou autres moyens. Les résultats varient entre 4,3 et 8,5 % de mauvais calculs (7). Les erreurs de calcul peuvent être d'ordre mathématique, des erreurs de virgule ou d'expression des résultats. Elles peuvent porter sur :

- le calcul de la dose requise pour chaque enfant en fonction du poids ou de la surface corporelle ;
- le calcul du volume de médicament à prélever dans le flacon et la dilution nécessaire à son administration ;
- le calcul du volume à injecter à partir de la solution médicamenteuse préparée de concentration standard qui correspond à la dose requise.

2.1.2. Les erreurs liées aux techniques de dilution :

Une forme concentrée peut satisfaire à une utilisation chez l'adulte mais être incompatible à une utilisation immédiate en néonatalogie et par conséquent elle nécessite une procédure souvent compliquée de dilution. Même lorsqu'une présentation pédiatrique existe, celle-ci peut ne pas être adaptée aux nouveau-nés de très petits poids tel le cas des prématurés. Dans un travail réalisé dans l'ensemble des services

de réanimation néonatale et pédiatrique français, il a été retrouvé que pour 73% des prescriptions, il était impossible d'utiliser le médicament tel quel et une dilution était donc nécessaire (8). Un autre travail mené par le Groupe d'Études en Néonatalogie d'Ile de France a montré que seulement 11,5% des médicaments injectables ont été administrés tel quel, c'est-à-dire sans dilution ni fractionnement. Dans 15,1% une double dilution a eu lieu et la quantité de principe actif administrée est inférieure au quart du dosage de la spécialité dans 38,2% des cas (9).

Ainsi, le problème le plus délicat pour l'administration des médicaments injectables en néonatalogie consiste en la mesure de faibles volumes, dont la précision est médiocre (10). La pratique d'une dilution, ou encore plus, d'une double dilution entraîne une incertitude sur la quantité de médicament réellement administrée, par manque de précision et majore le risque d'erreur lors des dilutions successives (11).

Quelque soient les concentrations choisies, les techniques qu'il convient d'employer pour diluer des solutions très concentrées doivent faire l'objet d'un protocole de préparation détaillé, faute de quoi des erreurs importantes peuvent être commises (8). Ces erreurs peuvent être imputables :

Au manque de précision des seringues utilisées.

Il est donc nécessaire d'utiliser des seringues dont la précision répond aux normes internationales. Ainsi, une seringue n'est précise que pour des volumes supérieurs à plus de la moitié de sa capacité. Les seringues de plus faible volume ont une capacité maximale de 1 ml. Elles ne sont donc précises que pour des volumes supérieurs à 0,5 ml (10).

Un taux d'erreurs, plus réaliste, dans la préparation de la dilution est donné par la mesure de concentration sur des préparations en situation de test (11) : une étude visant à vérifier de manière systématique 50 dilutions de nétromycine destinées à être injectées à des nouveau-nés, a démontré que dans près de 50% des cas, l'erreur était supérieure à 10%. L'erreur était d'autant plus importante que le volume prélevé dans la seringue était faible.

Ainsi, il est donc préférable de prélever la totalité de l'ampoule et de faire varier le volume du diluant utilisé (5).

Non prise en compte de l'espace mort de la seringue. Ce qui prédispose à un risque « d'intoxication par dilution » à cause de la quantité de principe actif contenue dans l'embout de la seringue et dans l'aiguille ; cet aspect est illustré par l'exemple suivant : une infirmière, après avoir prélevé 0,1 ml



de Digoxine, aspire dans la même seringue 0,9 ml de Glucose à 5% pour obtenir un volume à injecter de 1 ml ; elle a administré réellement 2,5 fois la dose souhaitée (12,5 µg au lieu de 5 µg) (5).

2.1.3. Les erreurs liées au mode d'administration de la dose à injecter :

Pour une administration IV directe ou en bolus ainsi qu'une administration intramusculaire (IM), les erreurs portent le plus souvent sur l'inadéquation des seringues utilisées aux volumes des préparations à administrer ce qui peut entraîner des erreurs non négligeables dans les volumes injectés.

En effet, peu de médicaments peuvent être administrés en bolus, la plupart d'entre eux sont injectés dans le circuit de perfusion IV. La possibilité d'erreurs dues aux circuits de perfusion ou aux perfuseurs électriques utilisés est en général méconnue ou négligée, alors que ce risque est particulièrement important en néonatalogie car les quantités de liquides utilisées pour l'administration IV sont très faibles.

2.1.3.1. Erreurs liées au circuit de perfusion:

Erreurs liées aux perfuseurs électriques :

Chez les nouveau-nés et les enfants malades, les difficultés d'abord veineux conduisent très souvent à utiliser la même voie, à la fois pour les apports hydro-électrolytiques, nutritionnels et la perfusion des médicaments.

Les perfuseurs électriques permettent de contrôler le temps de perfusion des médicaments, indépendamment du débit de l'alimentation IV perfusée simultanément et indépendamment du volume du médicament à injecter, ce qui peut être une source non négligeable d'erreur.

En raison des petits volumes à injecter et de leur plus grande précision à faible débit, les pousse-seringues électriques sont préférées aux pompes à perfusion pour l'administration des médicaments chez le petit enfant (8).

Erreurs liées au volume du circuit (espace mort) :

Aux faibles débits de perfusion utilisés en néonatalogie, l'espace mort du circuit dans lequel le médicament est injecté peut être à l'origine d'erreur sur la dose administrée, cette erreur est d'autant plus importante que le volume du circuit utilisé est grand. Or pourtant, dans la plupart des services de néonatalogie, les circuits de perfusion utilisés sont les mêmes que ceux employés chez l'adulte (diamètre de 1 mm avec un volume mort approximatif de 1 ml

par mètre de tubulure) alors que des tubulures plus adaptées à l'enfant sont disponibles (diamètre de 0,3 mm). Par conséquent, l'utilisation de tels circuits de volume inapproprié conduit à une stagnation prolongée des médicaments pouvant aboutir à la non administration d'une partie de ceux-ci. Il a été calculé que le changement régulier de la ligne de perfusion, proposé pour diminuer le risque de septicémie nosocomiale, pouvait entraîner la perte d'un tiers des médicaments qui stagnaient dans la ligne de perfusion et étaient jetés avec elle (5).

Pour toutes ces raisons, il apparaît donc souhaitable d'utiliser un circuit de perfusion spécifique à la pédiatrie, de faible diamètre interne, et un site d'injection adapté, situé à proximité de l'enfant [4] T. Gould and R.J. Roberts, Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration, J. Pediatr 95 (1979), pp. 465–471. Abstract | PDF (591 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (9). Ainsi, dans un circuit de faible volume, un temps de transit plus court et une vitesse plus élevée du flux de la perfusion du médicament limiteraient le risque de dépôt le long des parois ou au niveau des connexions ainsi que le risque de précipité ou d'inactivation par incompatibilité avec d'autres produits.

Erreurs liées aux pousse-seringues :

L'utilisation d'un pousse-seringue électrique comporte aussi un risque d'erreur. En effet, lorsque le pousse-seringue est en fin de course et travaille en butée, un volume résiduel de la dose de médicament stagne dans le cône de la seringue, ce volume dépend de la taille de la seringue et du volume total à perfuser. Lorsque des doses de médicaments de faible volume sont administrées, comme cela est la règle en néonatalogie, la proportion de médicament non injectée peut être non négligeable.

Ainsi, il est fondamental d'utiliser des seringues adaptées aux volumes à injecter, chose le plus souvent non respectée et qui peut être à l'origine d'erreurs importantes d'administration ; vu que la plupart des pousse-seringues disponibles ne sont pas adaptées aux nouveau-nés et n'acceptent que des seringues de volume supérieur à 20 ml ; et pourtant elles sont le plus souvent utilisées dans les services de pédiatrie et de néonatalogie (8).

Par conséquent, pour limiter les risques d'erreur liés à l'emploi d'un pousse-seringue électrique, il convient d'utiliser un appareil dont le démarrage est

rapide à faible débit et qui accepte des seringues de faible volume.

2.2. Les incompatibilités physico-chimiques :

Les incompatibilités physico-chimiques sont des phénomènes fréquents en milieu hospitalier, en particulier lorsque la voie parentérale est utilisée en néonatalogie. En effet, la population de nouveau-nés et de prématurés présente différents types de défis tels que le faible nombre d'accès veineux, les cathéters utilisés de petit diamètre, la restriction hydrique et les faibles débits de perfusion. Ainsi, les médicaments sont administrés à haute concentration, parfois de viscosité élevée et de manière parallèle par la même voie mélangés dans la même seringue; multipliant ainsi les risques d'incompatibilités physico-chimiques (12).

Ce problème soulève la problématique de la documentation des incompatibilités. Beaucoup de données existent dans la littérature, dans des livres de références (13, 14), des outils en ligne (15) ou des logiciels informatiques (16) mais la plupart de ces données sont obtenues par des tests in vitro simulant la combinaison de deux médicaments dans un intervalle de temps et concernent seulement les médicaments sans tenir compte d'autres additifs (excipients et adjuvants spécifiques). En pratique, certains paramètres sont différents des tests in vitro documentés dans la littérature, ce qui empêche la comparaison. De plus, les données sont parfois contradictoires entre les différentes sources de référence (17).

Les incompatibilités peuvent être d'ordre physique ou chimique. Les incompatibilités physiques sont visibles. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base. Il peut s'agir de la formation d'un précipité, de l'apparition d'une coloration ou d'une coalescence, d'une rupture d'émulsion ou d'un dégagement gazeux.

Les incompatibilités chimiques peuvent quant à elle être visibles ou invisibles, comme des réactions d'oxydoréduction, de changement de pH, de photoréactions ou d'hydrolyse, etc. Ce type de réaction peut entraîner la dégradation d'un produit caractérisée par une inactivation d'un principe actif ou la formation d'un composé toxique (18).

Les facteurs pouvant favoriser les incompatibilités sont le temps de contact, la concentration, le pH, la température et la lumière.

Une incompatibilité physico-chimique peut avoir

des conséquences graves et être à l'origine de nombreuses complications comme l'obstruction de cathéters, la perte d'efficacité d'un médicament et la formation de dérivés toxiques. La littérature rapporte des accidents parfois mortels dus à des incompatibilités médicamenteuses (19).

2.2.1. Incompatibilités entre les médicaments associés :

Les associations médicamenteuses par voie parentérale sont nombreuses et font appel à des plans d'administration complexes. Un risque iatrogène existe en cas de méconnaissance des incompatibilités physico-chimiques entre médicaments injectables administrés concomitamment (20).

Différentes réactions peuvent être à l'origine de telles incompatibilités telles que les réactions acide-base, les réactions de complexation, la rupture des émulsions, les réactions d'oxydo-réduction ou d'hydrolyse.

De nombreuses études ont néanmoins montré que des médicaments étaient régulièrement administrés ensemble dans les unités de soins alors qu'ils étaient incompatibles ou qu'aucune donnée sur leur compatibilité n'était disponible. En 2002, un cas de décès a été rapporté chez un nouveau-né à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de ceftriaxone malgré des voies d'administration et des heures d'injection différentes (21).

2.2.2. Incompatibilités avec le soluté de dilution ou de reconstitution :

L'utilisation du mauvais solvant peut être à l'origine d'une diminution de la solubilité de la poudre médicamenteuse à reconstruire, ce qui conduit à la persistance de particules de poudre dans la solution pouvant être administrées au patient. L'utilisation d'un solvant inapproprié peut également entraîner une diminution de la stabilité et de l'activité du médicament avec possibilité de précipitation (2). Différentes réactions peuvent être à l'origine d'une incompatibilité entre médicaments et solvants : réaction acide/base, complexation, dégagement gazeux, ... En effet, il faut particulièrement tenir compte du pH du solvant à utiliser et son adéquation avec celui du médicament à administrer.

La prescription des médicaments IV fournit rarement des informations concernant le solvant à utiliser pour la reconstitution ou la dilution des principes actifs prescrits ce qui augmente le risque d'erreurs de sélection de solvant. Dans la majorité des cas, le choix de la nature du solvant est fait par l'infirmière en fonction de ses connaissances personnelles (22).



Les erreurs liées à l'utilisation d'un solvant ou diluant incorrect ont été rapportées par de nombreuses études. Dans une étude multicentrique évaluant les erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux du Royaume-Uni, français et allemands, le mauvais solvant a été utilisé dans 1, 18 et 49% des doses administrées dans chaque hôpital, respectivement (2).

2.2.3. Incompatibilités contenant/contenu :

Certains principes actifs ou composants de médicaments peuvent adhérer et être adsorbés à la surface des contenants (tubulures, seringues, flexs, etc.) voire absorbés à l'intérieur de la paroi, ou au contraire ce sont les composants de ces contenants (anti-oxydants, colorants, diluants, plastifiants, etc.) qui peuvent être relargués dans la solution médicamenteuse (18). On peut également assister à une instabilité du médicament et génération de produits de dégradation.

Le type de matériau, les propriétés physicochimiques du principe actif et la forme pharmaceutique déterminent le potentiel d'interaction.

Ces interactions contenu-contenant ont été surtout décrites avec l'utilisation du polychlorure de vinyle (PVC) dans les dispositifs médicaux et conditionnements de spécialités pharmaceutiques. De nombreuses études montrent la diminution de la concentration en principes actifs des médicaments due à leur adsorption sur le contenant. C'est le cas de l'insuline (5 à 80 %), de la trinitrine (> 80 %), du diazépam (20 à 55 %). Une extraction par le milieu réactionnel des additifs de matériaux plastiques a été également rapporté (23) ; comme l'exemple du Cremophor EL, agent solubilisant contenu dans les ampoules de Taxol pouvant extraire le plastifiant des poches et tubulures en PVC.

Les récipients en verre ou en polypropylène et les tubulures en polyéthylène permettent d'éviter ces problèmes (18).

2.2.4. Incompatibilités avec la nutrition parentérale :

Dans les services hospitaliers, la prescription de nutrition parentérale (NP) est fréquemment associée à d'autres médicaments injectables. Leurs administrations sont très souvent simultanées et se font parfois par les mêmes lignes de perfusion, surtout dans les services de néonatalogie à cause des difficultés d'abord veineux, sans connaissance des problèmes de compatibilité entre les mélanges nutritionnels et ces molécules (24). Vu le grand nombre des composants chimiquement réactifs et la présence de lipides sous forme d'émulsion L/H,

les mélanges pour NP représentent le véhicule le plus complexe des mélanges médicamenteux. Les incompatibilités peuvent résulter de réactions directes entre les composants solubles mais aussi de réactions avec le matériau du contenant ou encore avec les gaz (oxygène) contenus dans la poche.

Lorsque des médicaments sont ajoutés à travers un site d'injection en « Y » ou un robinet à 3 voies, à l'exception du temps d'exposition, il n'y a pas de différence générale concernant les réactions d'incompatibilités dans cette situation.

Une enquête transversale au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy menée dans chacun des 4 services les plus prescripteurs de NP à la recherche d'incompatibilités entre nutriments et médicaments prescrits, administrés simultanément dans les mêmes lignes de perfusion ; a rapporté que 7,9 % des combinaisons NP/ médicament étaient incompatibles, 20,6 % étaient compatibles, 46 % non documentées et dans 25,4 % des cas la littérature divergeait. Au total, pour 71% des médicaments, la compatibilité avec la NP n'était pas établie. Les conséquences de telles incompatibilités sont l'obstruction du cathéter, la formation de dérivés toxiques, la perte d'efficacité de la molécule, le risque d'embolie et le dépôt de cristaux dans certains organes (24).

2.3. Non respect de la durée de stabilité après reconstitution ou dilution :

Une fois reconstitués, les médicaments ne sont pas stables indéfiniment. Ainsi, il est important de noter la date et l'heure de préparation des produits.

Deux paramètres sont pris en compte pour déterminer la durée de validité de chaque substance : la stabilité physico-chimique et la stabilité microbiologique (25). Pour les spécialités utilisées à l'état pur et déjà fournies en solution par l'industrie, on peut considérer que la stabilité physico-chimique est aussi longue en seringue que dans le flacon d'origine (sauf en cas d'incompatibilité avec les matériaux). En revanche, si le médicament nécessite une dilution dans un soluté ou s'il doit être reconstitué à partir d'un lyophilisat, il est possible que sa stabilité soit moindre et sa conservation limitée. Les informations concernant la stabilité des produits peuvent être obtenues essentiellement par deux sources : la littérature spécialisée (13,14) et les données de l'industrie qui commercialise le médicament (25).

La stabilité de la préparation dépend des propriétés physico-chimiques de la molécule et de sa

concentration dans la solution. La température, la lumière, le pH, la nature du contenant influencent considérablement la stabilité. Cependant, les données sur la stabilité des médicaments en solution font souvent défaut, ou sont parfois contradictoires. A cela s'ajoute un manque de connaissance des soignants dans ce domaine ; ce qui conduit très souvent à des problèmes qui restent généralement méconnus ou négligés.

Il faut également tenir compte de la stabilité microbiologique avant de pouvoir déterminer une durée de validité pour un médicament donné. En général, on considère qu'en 24 heures, une substance ne peut pas être contaminée à un degré suffisant pour engendrer des problèmes chez le patient (sauf produits particuliers) (25).

2.4. Non respect du volume de solvant :

L'utilisation d'une quantité insuffisante du solvant de reconstitution (inférieure à celle recommandée) peut conduire à une dissolution incomplète du principe actif ou à l'administration de solutions concentrées pouvant augmenter le risque de thrombophlébites ou de veinotoxicité. En effet, lorsque la solubilité d'une substance est dépassée dans un solvant donné, on parle de saturation. Le risque d'une solution saturée est qu'elle peut précipiter à tout moment.

La dilution des solutions médicamenteuses concentrées en vue d'une perfusion IV doit se conformer aux instructions du fabricant en terme de volume minimal de dilution, ou par défaut, à une autre référence ou base de données sur les médicaments. L'utilisation d'un volume plus faible conduit à des solutions plus concentrées ou à des solutions très irritantes à pH fortement acide ou basique (sachant que le volume de dilution permet aussi d'ajuster le pH de la solution) dont l'administration aux patients pourrait avoir des conséquences plus ou moins graves. D'après une enquête menée dans une unité de soins pédiatrique, l'exemple d'une mauvaise reconstitution par erreur de volume a été rapporté avec le Ticarpen® 1 g injectable qui a été reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparations injectables (EPPI) alors que les recommandations préconisent l'utilisation de 25 à 30 ml.

2.5. Erreur de débit :

Les erreurs de débit comprennent tout débit incorrect, quelque soit la voie ou la technique d'injection : intraveineuse direct (injection en bolus), perfusion IV continue ou intermittente.

Les infirmières sont responsables de s'assurer que toute perfusion IV prescrite est mise en place au rythme requis pour qu'un traitement continu soit reçu pendant la durée de perfusion. Cela exige souvent un calcul, si une perfusion par gravité est envisagée, pour déterminer la quantité de perfusion requise pour une période déterminée, généralement par minute, ou encore des calculs pour déterminer les taux auquel devraient être réglés les systèmes de perfusion technologiques comme les pousserieseringue ou les pompes volumétriques (26).

Ainsi, les erreurs de débit peuvent être imputables à des erreurs de calcul mais aussi à des problèmes techniques d'administration tel que les dysfonctionnements des dispositifs de perfusion ou le manque de précision des systèmes de réglage de débit ; lié soit à leur performance intrinsèque ou à leurs conditions d'utilisation regroupant une multitude de facteurs. Certains facteurs sont liés au patient, d'autres aux caractéristiques de la solution perfusée ou encore d'autres paramètres comme la présence d'une plicature, d'un filtre ou autres éléments sur la ligne de perfusion, le diamètre du cathéter ou de l'abord vasculaire, le site d'accès veineux, etc.

En outre, les erreurs de débit peuvent être la conséquence d'une non-adhérence aux recommandations concernant le débit optimal de perfusion, contenues dans les rubriques du RCP du fabricant ou des protocoles thérapeutiques hospitaliers, et sont imputables à une mauvaise qualité de la prescription médicale (prescriptions incomplètes et imprécises) conduisant à différentes possibilités d'interprétations par les infirmières.

Les études traitant les perfusions IV continues ont pu identifier qu'elles ont été administrées selon un débit plus faible que celui prescrit. Les débits lents étaient le résultat de l'absence de surveillance de la perfusion par gravité et le non réajustement du débit pour tenir compte des changements de gravité liés aux modifications de position des patients (27-28).

Également inclus dans cette catégorie d'erreur, les médicaments administrés en bolus intraveineux. L'administration des doses IV en bolus avec un débit incorrect, le plus souvent, plus rapide que celui recommandé est une erreur fréquente en milieu hospitalier (26). Plusieurs accidents liés à des erreurs de débit ont été rapportés. Une administration plus rapide est souvent associée à des douleurs, phlébites et pertes de perméabilités vasculaires, elle peut



endommager les vaisseaux sanguins ou favoriser les effets indésirables des médicaments, les allergies médicamenteuses voir les états de choc.

Toutefois, les informations concernant le débit d'administration sont rarement retrouvées dans les prescriptions ou incluses dans les procédures thérapeutiques intraveineuses de l'hôpital. Cependant, il faut noter que les pratiquants n'ont pas suffisamment de temps pour administrer, en toute sécurité, les injections IV en bolus même lorsqu'on leur rappelle le débit à utiliser (2).

Dans une étude multicentrique menée dans six départements hospitaliers dans différents pays, un faux débit d'administration a été rapporté pour 49 % des doses administrées en IV au Royaume-Uni (132 parmi 273 observations), 21 % des doses en Allemagne (34 parmi 161) et dans 5 % des cas (5 parmi 100 observations) en France (2).

2.6. Non respect des règles d'asepsie :

La réalisation de préparations injectables stériles nécessite fréquemment une étape de transfert ou de dilution du médicament depuis le flacon vers la seringue ou la poche finale. Lorsque la préparation n'est pas réalisée dans un environnement aseptique, il est recommandé que le médicament soit rapidement administré après reconstitution pour éviter la contamination microbienne. Le non respect des règles d'asepsie lors de la préparation, la conservation et l'administration des médicaments injectables expose à un risque infectieux qui, même s'il est sous-estimé, il existe. L'application de recommandations de bonnes pratiques d'hygiène doit permettre de prévenir ce risque (29).

Les erreurs d'asepsie peuvent être commises :

Lors de la préparation :

Dans ce cas, l'erreur peut se traduire par un défaut d'application des règles d'asepsie, notamment : le lavage et la désinfection des mains avant la préparation, le port de gants stériles, la désinfection du plan de travail et la mise en place d'un champ de travail propre, la désinfection des sommets des ampoules et toutes les surfaces à perforer par une compresse stérile et un désinfectant et le lieu de la préparation adéquat : la stérilité des produits dépend beaucoup de la salubrité du milieu dans lequel s'effectuent les manipulations (30).

Lors de l'administration :

L'erreur se traduit par un défaut d'antisepsie du site d'injection touché, une réutilisation pour plusieurs patients de dispositifs médicaux à usage unique ou un non respect des règles d'hygiène (notamment lavage et désinfection des mains, port de gants,...)

Lors de la conservation :

Ces erreurs peuvent être dues au non respect du mode et des conditions de conservation, au non respect de la durée de conservation microbiologique des flacons entamés ou au mélange de contenu de flacons différents.

Parmi les accidents infectieux liés à l'utilisation des médicaments dans les unités de soins, on peut rappeler la survenue, en France en 2002, de septicémies de *Burkholderia cepacia* en néonatalogie chez des prématurés ayant reçu de l'Ivélip®. L'investigation menée a permis d'observer que le bouchon en élastomère des flacons de nutrition parentérale n'était pas désinfecté avant ponction. Ainsi, les micro-organismes présents entre la capsule plastique et le bouchon élastomère étaient introduits dans l'émulsion et administrés aux nouveau-nés (31).

3. Conclusion :

L'origine des erreurs de médication est multifactorielle impliquant tous les professionnels de la santé et les patients. Ces erreurs peuvent être potentielles si elles sont détectées et corrigées, avant administration ou avérées si elles atteignent le patient. Les conséquences sont variables, se traduisant souvent par une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de la durée de l'hospitalisation et donc des coûts de traitements.

Par conséquent, le thème des erreurs médicamenteuses ne doit pas rester un sujet tabou avec sa connotation de culpabilité et d'échec. Il constitue un sujet de réflexion pour toutes les équipes soignantes et à ce titre, il a droit de cité dans l'enseignement médical et notamment dans l'enseignement de la pédiatrie, l'enfant restant concerné au premier chef par ces accidents (32).

Ainsi, il est fondamental de définir et de prévenir la iatrogénie médicamenteuse. Le circuit des médicaments doit être considéré comme un système identique à un procédé industriel. Il existe des ponts critiques nécessitant des procédures précises permettant de prévenir les risques. Chaque corporation doit définir ses propres standards mais voir également avec les autres quelles sont les difficultés rencontrées et comment peuvent être mis en place des éléments de prévention des « erreurs médicamenteuses ».

4. Références

1. Stéphanie Martignoni, «Utilisation des médicaments injectables dans les services de soins suraigus ». Travail de recherche en pharmacie hospitalière. Hôpitaux Universitaires de Genève HUG; 2009.
2. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005;14:190-195.
3. Hubert P, Tréluyer JM. Les erreurs de prescription : données disponibles et évaluation des solutions. *Arch Pédiatr* 2005;12:915-917.
4. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* 2003;326:684-.
5. Tréluyer JM. Erreurs d'administration des médicaments par voie intraveineuse chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2005;12: 924-926.
6. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD et al. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications : a systemic review. *Drug Saf* 2004;27:661-670.
7. Meier B. « Dispensation des médicaments : Evaluation des erreurs à différentes étapes du processus ». Diplôme d'Études Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière. Hôpitaux Universitaires de Genève; 2001.
8. Brion F, Cabrol D, Moriette G, Pons G. Les médicaments en périnatalogie. Tréluyer JM, Hubert P : Erreurs d'administration chez le nouveau-né. Masson Paris ; 2003.p.37-36.
9. Fontan JE, Brion F. Problèmes rencontrés lors de l'administration de médicaments intraveineux en Néonatalogie. 4ème Journée du GENIF 2003, Paris.
10. Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pédiatr* 2004;11:1173-1184.
11. Lenclen R. Les erreurs de prescriptions en néonatalogie : incidence, types d'erreurs, détection et prévention. *Arch Pédiatr* 2007;14:\$71-\$77.
12. De Giorgi I. « Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie ». Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière. Hôpitaux Universitaires de Genève ; 2005.
13. Trissel L.A. Handbook on Injectable Drugs, 15ème édition. Bethesda, USA: Am Soc Health Syst Pharm; 2008
14. King JC, Catania PN. King guide to parenteral admixtures. USA: King Guide publications Inc., 2006.
15. Stabilis, stabilité et compatibilité des médicaments injectables ; édition en ligne. [consulté le 10/12/2009], disponible a partir de l'URL: <http://www.stabilis.org/>
16. B Braun Kik 3.0, logiciel informatique, mars 2006
17. Haslinger-Matzenauer M, Karger H, Kirchdorfer K, Petcold L, Rosmann van Goethem J, Kerbl H et al. Infusion mixtures- study of clinical practice in Austria. *Infusiontherapie* 1991;18:114-120.
18. « Administration des médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques ». CAP-INFO (Bulletin d'information du CAPP) N°40, mai 2006 ; Hôpitaux Universitaires de Genève. [consulté le 10/12/2009], disponible a partir de l'URL: <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo40.pdf>
- 19 Association mieux prescrire. Accidents mortels sous ceftriaxone. *La Revue prescrire* 1997;17 :506-507.
20. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables : proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. *J Pharm Clin* 2007;26:143-150.
21. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events. *Pediatrics* 2009;123 :e609 -e613.
22. Lebouar Lacroux V, Lhopiteau K, Toledano N, Baune B, Certain A, Farinotti R. la perfusion, un indicateur de qualité sur le circuit du médicament. *J Pharm Clin* 2002;21:247-254.
23. Biellmann-Berlaud V, Willemin J-C. Stabilité de la vancomycine en poches de polyoléfine ou polychlorure de vinyle et en flacons de verre. *J Pharm Clin* 1998;17:145-148.
24. Steckmeyer C, Giesenfeld A, Ziegler O, Quilliot D. P006 Nutrition parentérale et médicaments intraveineux : enquête transversale sur les modes d'administration et recherche d'incompatibilités au CHU de Nancy. *Nutr Clin Métab* 2007;21:49-50.
25. Valia Delaloye; « Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs ; évaluation et validation des pratiques infirmières». Diplôme d'Études Supérieures Spécialisées en pharmacie hospitalière. Faculté des sciences de l'Université de Genève : Pharmacie du CHUV-Lausanne; 2006.
26. Wright K. Do calculation errors by nurses cause medication errors in clinical practice? A literature review. *Nurs Educ Today* 2010;30:85-97.
27. Bruce J, Wong I. Parenteral drug administration errors by nursing staff on an acute medical admissions Ward during day duty. *Drug Saf* 2001; 24: 855-862.
28. Han P, Coombes I, Green B. Factors predictive of intravenous fluid administration errors in Australian surgical care wards. *Qual Saf Health Care* 2004;14: 179-184.
29. CCLIN (Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales) Edition 2006, « Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins : Bonnes Pratiques d'Hygiène ».[consulté le 10/12/2009], disponible a partir de l'URL: www.cclin.sudouest.com
30. Roberge A, Couture J, Tassé M, Goulet M, Thiffault R, Hanna M, et al. Durée de stabilité de médicaments en seringue pour administration sous-cutanée à des patients en fin de vie à domicile. *Pharmactuel* 2008;41:230-236.
31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Alertes des 26/04/02 et 17/05/02 concernant le rappel du lot 0101238 IVELIP 20 % [consulté le 10/12/2009], disponible a partir de l'URL: <http://afssaps.sante.fr/hm/11/11000.htm>
32. Dommergues JP. Erreurs médicamenteuses en pédiatrie hospitalière. [consulté le 10/12/2009], disponible a partir de l'URL : http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1026



Produits de contraste iodés en cardiologie interventionnelle

W. Jomaa, K. Ben Hamda, T. Trimech, S. Hamdi, L. Chaker, F. Maatouk

Service de Cardiologie B, CHU Fattouma Bourguiba, MONASTIR

Résumé

Les produits de contraste iodés sont des composés synthétiques utilisés pour augmenter le contraste au cours des examens radiologiques et interventionnels. Ils sont classés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. Celles-ci conditionnent leurs qualités graphiques mais aussi leurs effets indésirables qui restent assez préoccupants en cardiologie interventionnelle et en pratique médicale en général. Les risques sont d'ordre ischémique, allergique et rénal. Ce dernier est le plus couramment rencontré et nécessite une évaluation du risque et une préparation adéquate du patient.

Mots clés : produits de contraste iodé, intervention coronaire percutanée, complications ischémiques, hypersensibilité, néphropathie induite par les produits de contraste.

Abstract

Iodinated contrast media are synthetic compounds widely used in radiology and interventional cardiology to enhance contrast. They are classified in regard to their physical and chemical features that influence their graphic performance but also the risk of occurrence of adverse events as well. The latter are ischemic, allergic and renal. Renal risk is the most commonly encountered in medical practice and imposes a comprehensive evaluation and preparation of the patient.

Keywords : iodinated contrast media, percutaneous coronary intervention, ischemic complications, hypersensitivity, contrast induced nephropathy.

Introduction

Les produits de contraste (PC) iodés sont des composés synthétiques largement utilisés en radiologie et en cardiologie interventionnelle. Ces composés contiennent dans leur structure chimique un halogène, l'iode, leur conférant la propriété de freiner les photons émis par une source de rayons X et ainsi permettre l'obtention d'un contraste avec les structures tissulaires avoisinantes au cours des examens radiologiques. En cardiologie interventionnelle, les PC iodés sont utilisés au cours des coronarographies et interventions coronaires

percutanées (ICP), angiographie cardiaque et angiographie des gros vaisseaux. Cette mise au point se propose de rappeler la structure chimique et les propriétés de ces composés, particulièrement celles comportant un impact pratique et d'attirer l'attention sur les risques auxquels est soumis le patient exposé aux PC iodés en milieu de cardiologie interventionnelle.

Propriétés physico-chimiques des produits de contraste iodés

Les PC sont habituellement classés en fonction de leurs propriétés physiques et chimiques notamment

structure, ionicité, osmolarité et viscosité [1]. Ces propriétés sont interdépendantes mais restent spécifiques pour chaque agent (Tableau I).

Nom	Nom commercial	Structure et ionicité	Osmolarité	Viscosité
Diatrizoate	Hypaque®	Monomère ionique	Hyper-osmolaire	Faible
Iothalamate	Telebrix®	Monomère ionique	Hyper-osmolaire	Faible
Ioxaglate	Hexabrix®	Dimère ionique	Hypo-osmolaire	Faible
Iohexol	Omnipaque®	Monomère non ionique	Hypo-osmolaire	Intermédiaire
Iopromide	Ultravist®	Monomère non ionique	Hypo-osmolaire	Intermédiaire
Iodixanol	Visipaque®	Dimère non ionique	Iso-osmolaire	Forte

Tableau I. Classification et propriétés des produits de contraste iodés utilisés en cardiologie interventionnelle.

La structure chimique de base est un noyau benzénique où les groupements en 2, 4 et 6 sont substitués par l'iode (fig. 1).

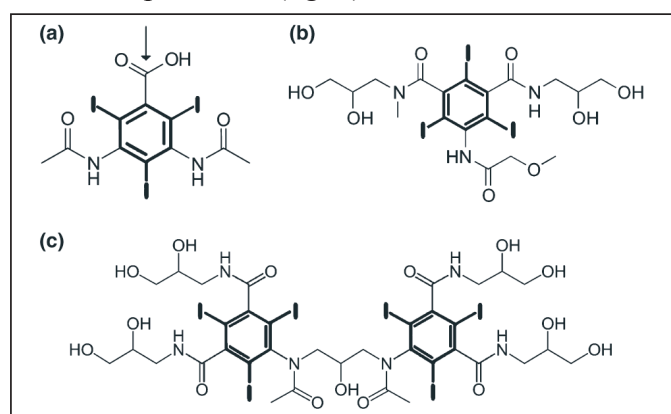


Figure 1. Structure chimique de 3 agents de contraste iodés : (a) diatrizoate, (b) iopromide et (c) iodixanol.

Les chaînes latérales greffées en 1, 3 et 5 déterminent différentes propriétés du PC notamment la solubilité dans l'eau et l'ionicité. La structure du PC dépend enfin du nombre de noyaux benzéniques inclus dans sa structure ; on parle de monomère s'il est unique et de dimère si deux noyaux benzéniques y sont inclus. Monomères et dimères peuvent être « ioniques » ou « non ioniques » dépendant de leurs chaînes latérales. L'ionicité est liée à la présence d'un anion carboxyl au sein de ces chaînes qui facilite la dissociation en solution.

La description de l'osmolarité du PC est faite par rapport à l'osmolarité normale du sang (280-295 mosmol/l). Habituellement, les composés dits « hyper-osmolaires » tels que le diatrizoate (Hypaque®) sont à la fois ioniques et à osmolarité

élevée (>1200 mosmol/l). Ces produits contenaient aussi des additifs et des tampons (EDTA et citrate de sodium) qui lient le calcium rendant compte de divers effets indésirables de ces PC rencontrés auparavant tels que dépression cardiaque et arythmies. Les PC hyper-osmolaires ont été largement remplacés par des produits incluant en particulier l'ioxaglate (Hexabrix®) un dimère ionique hypo-osmolaire (osmolarité entre 600 et 850 mosmol/l) et d'autres agents hypo-osmolaires avec une osmolarité <600 mosmol/l qui comptent l'iohexol (Omnipaque®), l'iopamidol (Isovue®) et l'iomeprol (Imeron®). Les PC iso-osmolaires possèdent l'osmolarité la plus basse avoisinant celle du sang. L'unique représentant de ce groupe reste l'iodixanol (Visipaque®) (290 mosmol/l), un dimère non ionique.

La viscosité est une propriété physique du PC directement liée à la taille des particules et inversement liée à l'osmolarité. L'iodixanol (Visipaque®) est actuellement le composé le plus visqueux disponible sur le marché [2]. L'existence d'un lien entre viscosité d'un PC et incidence des événements cliniques, notamment thrombotiques et néphropathie induite par les produits de contraste (NIPC) reste controversée [1]. La viscosité est un déterminant essentiel de la qualité d'opacification en raison de son impact certain sur le flux et la pression d'injection ; en effet, les agents de moindre viscosité permettent de maintenir un bon flux pour des pressions d'injection basses. Enfin, la viscosité varie avec la température ; une température plutôt proche de 37° diminue la viscosité des PC.

Propriétés des produits de contraste iodés ayant un impact en cardiologie interventionnelle

Les propriétés hématologiques des PC iodés ont été étudiées in vivo et in vitro afin d'évaluer leur impact sur la coagulation, l'activation plaquettaire et la fibrinolyse. De telles études expérimentales sont cependant difficiles à interpréter en raison des conditions in vitro qui ne peuvent reproduire parfaitement les conditions de la pratique clinique. Une autre limitation à ces travaux est due à une compréhension certainement insuffisante des interactions des PC iodés avec un nombre incessamment grandissant des agents



anti-thrombotiques utilisés en cardiologie interventionnelle. Les premières observations d'un effet anticoagulant des PC non ioniques [3] a été suivi d'un grand nombre de travaux sur leur effets sur le système de la coagulation, la fonction plaquettaire et leur interaction avec l'endothélium vasculaire [4-7].

- Impact sur la coagulation. Tous les PC iodés ont une certaine activité anticoagulante qui dépend étroitement de leur structure chimique. Cet effet est plus marqué avec les agents ioniques. Beaucoup d'études retrouvent un puissant effet anticoagulant pour l'ioxaglate (Hexabrix®) [8-9]. Les agents non ioniques présentent un moindre effet anticoagulant mais ce manque d'effet semble être largement contrebalancé par l'héparine administrée systématiquement en salle de cathétérisme au cours des procédures d'ICP [10].
- Effet prothrombotique des PC iodés. En dépit du modeste effet anticoagulant des PC iodés, ces-derniers peuvent paradoxalement et dans certaines circonstances favoriser la thrombose [11]. En raison de l'environnement inflammatoire entourant la survenue des syndromes coronariens aigus, les patients présentent un état d'hypercoagulabilité et sont particulièrement exposés à la thrombose coronaire au cours des procédures d'ICP. En réalité, les données sont très conflictuelles quant à un effet prothrombosant supérieur des PC hyperosmolaires par rapport aux PC hypo ou isoosmolaires. Des essais randomisés montrent que les PC non ioniques n'augmentent pas de manière significative le risque de complications thrombo-emboliques [12-14]. Ce manque d'apport de tous ces essais peut être expliqué par l'anticoagulation intensive utilisée en routine dans les procédures d'ICP qui parvient à annuler tout éventuel effet prothrombotique de certains PC par rapport à d'autres.

Evènements indésirables liées aux produits de contraste iodés

Les effets indésirables des PC iodés sont nombreux et ubiquitaires. Leur gravité est variable et dans de rares cas, le pronostic

vital est directement mis en jeu. Les réactions d'hypersensibilité et les complications rénales sont les plus fréquentes. Les délais d'apparition sont variables et on les classe en complications aiguës (<60 minutes), tardifs (>1 heure et jusqu'à 7 jours) et très tardifs (>7 jours). Il est de même classique de les classer en rénaux et non rénaux.

- Hypersensibilité aux PC iodés. Les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés surviennent dans moins de 1% des procédures d'ICP. Il ne s'agit pas de vraies réactions allergiques parce qu'elles ne sont pas médiées par les Ig E. Il s'agit plutôt de réactions « anaphylectoïdes » où on assiste à une dégranulation des mastocytes et des basophiles circulants via l'activation directe du système du complément sérique. Ainsi, ces réactions peuvent se voir chez des personnes non préalablement exposées à ces composés et apparaissent à des délais variables. Les manifestations cliniques de ces réactions varient de l'urticaire et du prurit nasal simple jusqu'à l'état de choc. Une histoire « allergique » exposerait à un risque 3.5 fois supérieur à celui de la population générale [15]. Et contrairement à une croyance largement répandue chez certains praticiens, ce risque n'est pas supérieur, ni chez les patients allergiques aux crustacés et fruits de mer, ni chez ceux présentant une allergie cutanée aux produits de désinfection iodés (bêta-iodine, alcool iodé). Quelques travaux suggèrent que l'incidence des réactions sévères est moindre avec les PC hypo-osmolaires [16]. Celle-ci est de l'ordre de 0.04% dans la pratique actuelle. Le risque de récurrence de manifestations anaphylectoïdes est de l'ordre de 9%. Ce risque est quasi-nul chez les patients prétraités par corticoïdes [17]. Le rôle des anti-histaminiques est incertain dans ces situations malgré une large utilisation parmi les radiologues et les cardiologues interventionnels. Le traitement des réactions d'hypersensibilité aux PC iodés reste à ce jour mal codifié mais on continue à prescrire les corticoïdes et les anti-histaminiques en cas d'antécédents allergiques.

- Changer de molécule lors d'un second examen doit être de mise et le traitement des réactions sévères est non spécifique (Remplissage, drogues vasopressives si besoin...)
- Complications ischémiques des PC iodés. La question des complications ischémiques des PC iodés a été soulevée dès le début des années 80 suite à la constatation de thrombi sur les guides et les cathéters utilisés lors des procédures d'ICP. Certains ont rapporté une coagulation plus rapide avec les produits non ioniques [3]. Il est largement admis que le dimère ionique ioxaglate (Hexabrix®) possède des propriétés anti-coagulantes ; ce composé était associé à moins d'événements ischémiques en salle de cathétérisme et à moins de réinterventions et de récurrences ischémiques comparativement à l'iopamidol (Isovue®) et à l'iohexol (Omnipaque®) [18]. En 2000, deux grands essais, le « *European VIP* » (Visipaque in PTCA) [19] et le « *US COURT* » (Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA) [20] ont été conduits. Dans l'essai VIP, l'iodixanol (Visipaque®) a été comparé à l'ioxaglate (Hexabrix®) et aucune différence significative n'a pu être retrouvée entre les deux produits en termes d'événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours. Cependant, le taux d'événements indésirables totaux liés aux PC était supérieur dans le groupe ioxaglate. Dans l'essai COURT, le taux d'événements cardiaques majeurs à 2 jours était supérieur dans le groupe ioxaglate comparé à l'iodixanol (9.5% vs. 5.4%, p=0.027). Cette différence n'était pas significative à 30 jours. Il est à noter que la différence à 2 jours n'était pas significative dans le sous-groupe de patients ayant reçu de l'abciximab. Enfin, une méta-analyse [21] de 10 essais randomisés conclut à l'absence de différence en termes d'événements cardio-vasculaires majeurs entre agents ioniques et non ioniques.
- Néphrotoxicité des PC iodés. La néphropathie induite par les produits de contraste (NIPC) est devenue la première cause d'insuffisance rénale acquise en milieu hospitalier [22,23] et sa survenue est un puissant facteur prédictif

de mortalité hospitalière chez les patients traités par ICP. Elle est définie par la société européenne de radiologie uro-génitale par une élévation ≥ 0.5 mg/dl (44 mmol/l) de la créatinine plasmatique. Se basant sur ce critère, Rihal et al. [22] rapportent une incidence de 3.3% dans une grande population de patients traités par ICP. Au niveau du rein, les mécanismes lésionnels des PC iodés sont divers mais il est acquis depuis plus de 30 ans qu'une vasoconstriction intra-rénale endothéline-dépendante y joue vraisemblablement un rôle majeur par l'ischémie rénale qu'elle induit [24,25]. Dans une mise au point publiée en 2010, Heyman et al. [26] reprennent en détail les interactions entre hypoxie rénale et stress oxydatif. Le deuxième mécanisme toxique majeur est une toxicité lésionnelle directe exercée sur les tubules rénaux. Les modifications ultra-structurales décrites sont diverses : nécrose cellulaire, apoptose, fragmentation de l'ADN cellulaire, dommages des jonctions d'ancrage inter-cellulaires, vacuolisation cytoplasmique [27-29]... Les facteurs de risque de la NIPC sont représentés sur le tableau II.

Tableau II. Facteurs de risque de survenue de néphropathie induite par les produits de contraste iodés.

Liés au patient	Extrinsèques	Possibles
Insuffisance rénale	Volume de PC	Syndrome métabolique
Insuffisance cardiaque	PC hyper-osmolaires	Diabète
Néphropathie diabétique	Contrepulsion intra-aortique	Hyperuricémie
Age >70 ans	Médicaments néphrotoxiques	IEC/ARA 2
Hypotension	Injection de PC dans les 72 heures	Sexe féminin
Anémie	Intervention urgente	Cirrhose hépatique
Hypertension		Injection intra-artérielle
Atteinte vasculaire périphérique		

ARA 2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, PC : produits de contraste

Ils sont classés en facteurs liés au patient et facteurs procéduraux. Parmi ceux liés au patient, le diabète et particulièrement la présence d'une néphropathie diabétique et l'existence préalable d'une atteinte rénale (Clearance de la créatinine ≤ 60 ml/min/1.73 m²) sont importants à considérer avant tout examen nécessitant l'injection de PC iodés en général. Pour la pratique clinique, le score proposé par Mehran et



al. [30] semble assez prédictif du risque de NIPC et de recours à la dialyse chronique. Aucune stratégie préventive ne permet d'éliminer complètement le risque de développer une NIPC. Il existe cependant un nombre de mesures admises comme efficaces dont le remplissage, la favorisation des PC à faible osmolarité, la limitation de la quantité de produit à injecter et si possible l'arrêt de tout traitement néphrotoxique préalablement à l'examen. Divers agents pharmacologiques ont été testés dans le cadre de la prévention de la NIPC dont notamment la N-acétyl-cystéine [31,32] avec des résultats discordants ne permettant pas d'émettre des recommandations fermes quant à une utilisation systématique en pré-procédural. D'ailleurs, la seule mesure préventive retenue dans les recommandations

de l'*American Heart Association* (AHA) de 2011 sur l'ICP est l'hydratation correcte du patient avant l'acte [33].

Conclusion

L'utilisation des PC iodés en imagerie médicale expose le patient à des risques non-négligeables. En cardiologie interventionnelle, à ces risques s'ajoute souvent un terrain particulièrement fragile (patients coronariens souvent diabétiques avec atteinte polyvasculaire) imposant des mesures afin de réduire au minimum ces risques. La discussion minutieuse de l'indication, l'utilisation de pratiques correctes, protocolisées et surtout conformes aux standards recommandés permettent assez souvent de nos jours d'atteindre cet objectif chez la plupart des patients.

Bibliographie

- 1 - Voeltz MD, Nelson MA, McDaniel MC, Manoukian SV. The important properties of contrast media: Focus on viscosity. *J Invasive Cardiol* 2007;19(suppl A):1A-9A.
- 2 - Klein L. W, Sheldon M. W, Brinker et al. The Use of Radiographic Contrast Media During PCI : A Focused Review. A Position Statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Nov 1;74(5):728-46.
- 3 - Robertson HJF. Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiology* 1987;163:621-622.
- 4 - Stormorken H, Skalte IO, Testart MC. Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function: An in vivo and in vitro study. *Invest Radiol* 1986;21:348-354.
- 5 - Barstad RM, Buchmann MS, Hamers MJ, et al. Effects of ionic and nonionic media on endothelium and on arterial thrombus formation. *Acta Radiol* 1996;37:954-963.
- 6 - Fay WP, Parker AC. Effects of radiographic contrast agents on thrombin formation and activity. *Thromb Haemost* 1998;80: 266-271.
- 7 - Grabowski EF, Head C, Michelson AD. Nonionic contrast media: Procoagulants or clotting innocents? *Invest Radiol* 1993; 28:S21-S23.
- 8 - Jones CI, Goodall AH. Differential effects of the iodinated contrast agents Ioxaglate, Iohexol and Iodixanol on thrombus formation and fibrinolysis. *Thromb Res* 2003;112:65-71.
- 9 - Al Dieri R, Beguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated feedback activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:269-274.
- 10 - Mukherjee M, Scully MF, Thomas M, Jewitt D, Kakkar VV. The potential thrombogenic action of a nonionic radiographic contrast medium used during coronary angiography is offset by heparin during coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1996;76:679-681.
- 11 - Pislaru S, Pislaru C, Szilard M, Arnout J, Van de Werf F. In vivo effects of contrast media on coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1102-1118.
- 12 - Batchelor WB, Granger CB, Kleiman NS, et al. for the GUSTO IIb Investigators. A comparison of ionic versus nonionic contrast medium during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction (GUSTO IIb). Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;85:692-697.

- 13 - Scheller B, Hennen B, Pohl A, Schieffer H, Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion: Risk-reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J* 2001;22:385–391.
- 14 - Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Impact of contrast agent type (ionic versus nonionic) used for coronary angiography on angiographic, electrocardiographic, and clinical outcomes following thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:6–11.
- 15 - Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621–628.
- 16 - Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Am J Roentgenol* 2001;176:1385–1388.
- 17 - Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867–872.
- 18 - Malekianpour M, Bonan R, Lespe'rance J, et al. Comparison of ionic and non-ionic low osmolar contrast media in relation to thrombotic complications of angioplasty in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1998;135:1067–1075.
- 19 - Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, et al. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. *Visipaque in percutaneous transluminal coronary angioplasty [VIP] trial investigators. Circulation* 2000;101:131–136.
- 20 - Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA. The COURT trial. *Circulation* 2000;101:2172–2177.
- 21 - Schrader R. Contrast media selection in interventional cardiology. *Clin Basic Cardiol* 2002;4:245–248.
- 22 - Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–2264.
- 23 - Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113–1119.
- 24 - Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin–angiotensin system. *Invest. Radiol.* 1970; 5: 539–47.
- 25 - Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest. Radiol.* 1977; 12: 381–8.
- 26 - Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Ide'e JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest. Radiol.* 2010; 45: 188–95.
- 27 - Andersen KJ, Christensen EI, Vik H. Effects of iodinated X-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest. Radiol.* 1994; 29:955–62.
- 28 - Hizoh I, Stra'ter J, Schick CS, Ku'bler W, Haller C. Radiocontrastinduced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: Role of hypertonicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 911–8.
- 29 - Peer A, Averbukh Z, Berman S, Modai D, Averbukh M, Weissgarten J. Contrast media augmented apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial, and hepatic cells. *Invest. Radiol.* 2003; 38: 177–82.
- 30 - Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–1399.
- 31 - Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–184.
- 32 - Poletti P-A, Saudan P, Platon A, et al. IV N-Acetylcysteine and emergency CT: Use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR* 2007;189:687–692.
- 33 - Levine G. N, Bates E. R, Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.



Etude pharmacoéconomique des HBPM en Tunisie - 2002-2011

J Khrouf, M Haltiti, N Hfaiedh, S Zghal, I Lassoued, S Miled, M Madiouni,
R Tabka, K Iddir, N Fenina

Résumé

De multiples études randomisées et des analyses économiques ont démontré que les HBPM sont non seulement sûres et efficaces dans le traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), mais aussi qu'elles ont un meilleur rapport coût-efficacité que le traitement par héparines non fractionnées. En Tunisie, elles occupent une place importante au niveau des dépenses hospitalières.

L'application du système ATC/DDD nous a permis de comparer l'utilisation et le coût des HBPM dans deux hôpitaux tunisiens, à savoir Charles NICOLLE et Fattouma BOURGUIBA.

La consommation d'HBPM est dominée par l'Enoxaparine sodique. La tinzaparine sodique et la nadroparine calcique se disputent la seconde place. La Daltéparine sodique est la moins consommée à l'échelle nationale.

Les plus grands consommateurs de cette catégorie de médicaments sont les services cliniques de cardiologie, d'orthopédie et de chirurgie générale.

Mots clés

Héparine, HBPM, DDD, ATC.

Introduction

De multiples études randomisées et des analyses économiques ont démontré que les HBPM sont non seulement sûres et efficaces dans le traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), mais aussi qu'elles ont un meilleur rapport coût-efficacité que le traitement par héparines non fractionnées (1, 2). De plus, en raison de leur demi-vie prolongée et de leur effet anticoagulant plus prédictible, les HBPM peuvent être administrées par voie sous-cutanée une à deux fois par jour sans surveillance des paramètres de coagulation ; ce qui a fait de la prise en charge ambulatoire un traitement de choix pour la majorité des patients (3, 4).

Vu ces avantages, les HBPM sont très utilisées en milieu hospitalier et représentent de ce

fait une part considérable du budget consacré à la pharmacie de l'hôpital.

L'objectif de ce travail est de faire des études statistiques permettant d'évaluer et de comparer la consommation des HBPM à l'échelle nationale et dans deux hôpitaux tunisiens, à savoir Charles NICOLLE et Fattouma BOURGUIBA. Pour cela, nous avons utilisé un concept standard et stable préconisé par l'organisation mondiale de la santé (OMS), qui est le système ATC/DDD (5).

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude pharmacoéconomique rétrospective de janvier 2002 à décembre 2011.

Cette étude porte sur les molécules suivantes : enoxaparine sodique, tinzaparine sodique, dalteparine sodique et nadroparine calcique

commercialisées en Tunisie en 2012 (tableau I). Les tableaux II et III représentent les différentes HBPM avec les indications approuvées en Tunisie.

Tableau I : HBPM ayant une AMM et commercialisées en Tunisie (2012)

Exprimées en DDD (5)

DCI	ATC	DDD (UI)
Tinzaparine sodique 2500, 3500, 4500, 10000, 14000 et 18000 UI anti-Xa	B01AB10	3500
Enoxaparine sodique 20, 40, 60, 80 et 100 mg	B01AB05	2000
Nadroparine sodique 1900, 2850, 3800, 5700, 7600, 11400 et 15200 UI anti-Xa	B01AB06	2850
Dalteparine sodique 2500, 5000, 7500 et 10000 UI anti-Xa	B01AB04	2500

Tableau II : HBPM utilisées en Prophylaxie. Répartition selon les indications validées et préconisées par les AMM

DCI	Dosage	Prophylaxie Médicale	Prophylaxie chirurgicale en situation à risque thrombogène modéré	Prophylaxie chirurgicale en situation à risque thrombogène élevé (hanche et genou)
Dalteparine	5000	X		x
Enoxaparine	4000	X		x
Tinzaparine	4500			x
Nadroparine	3800			x
Dalteparine	2500		X	
Enoxaparine	2000		X	
Nadroparine	2850		X	
Tinzaparine	2500		X	

Tableau III : HBPM utilisés en traitement curatif. Répartition selon les indications validées et préconisées par les AMM. (Cas particulier de l'hôpital Charles Nicolle en 2011)

DCI	dosage	TVP*	embolie pulmonaire	ST- **	ST+***
Tinzaparine	10000	X	x		
	14000	X	x		
	18000	X	x		
Nadroparine (Fraxodi)	11400	X			
	15200	X			
	19000	X			
Nadroparine (Fraxiparine)	5700	X		x	
	7600	X		x	
Dalteparine	7500	X		x	
	10000	X		x	
Enoxaparine	6000	X	x	x	x
	8000	X	x	x	x
C. Nicolle		20%	10%	45%	25%

*TVP : Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées

**ST- : Traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q

***ST+ : Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus décalage persistant du segment ST

Le système ATC/DDD a été développé par l'OMS comme standard international pour les études sur l'utilisation des médicaments (5, 6).

La classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical-classification) est codée en 7 éléments (lettres et chiffres) spécifique à un principe actif déterminé (ou à une association déterminée de principes actifs), et qui indique sa place dans la classification ATC (6, 7).

Dans la classification ATC, les médicaments sont subdivisés en 14 groupes principaux en fonction de l'organe ou du système sur lequel ils agissent. Ils sont ensuite répartis en fonction de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques en quatre niveaux supplémentaires (6, 7).

Ainsi le code ATC a la forme générale suivante (où L représente une lettre et C un chiffre) : **LCCLLCC**.

L'unité de mesure DDD (Daily Defined Dose) a également été développée par l'OMS. En français, ce terme est traduit par «dose moyenne standard» ou «dose journalière définie». Il s'agit d'une estimation de la dose moyenne d'entretien par jour d'un médicament présumée pour son indication principale chez un adulte moyen ; elle est attribuée uniquement à un médicament qui a déjà obtenu un code ATC (6, 7).

Certaines particularités sur l'attribution des DDD sont importantes à noter. Par exemple, la dose de maintien est préférée à la dose de charge et la dose de traitement est préférée à la dose prophylactique. Par ailleurs, lorsque la dose d'un médicament est calculée en fonction du poids, la DDD est attribuée selon la dose d'un adulte de 70 Kg (8, 9).

Elle est exprimée dans une certaine unité (appelée la DDU ou **D**efined **D**ose **U**nit) : pour les médicaments monocomposés, il s'agit généralement d'une unité de poids, parfois d'une unité biologique (8, 9).



Pour les HBPM, la DDD est assignée en se référant à leur dose recommandée dans la prophylaxie des thromboses veineuses profondes chez les patients à risque modéré. Comme l'activité antiXa constitue un facteur déterminant de l'activité anticoagulante des HBPM, les DDD sont exprimées en unités internationales basées sur cette activité antiXa (Tableau I) (9).

Résultats et commentaires

➤ Au niveau national :

Le marché des HBPM en Tunisie a évolué de 160 % en 10 ans passant de 6 MDT à environ 16 MDT (Figure 1). Depuis 2002, la consommation globale, exprimée en coût et en DDD, a augmenté considérablement. Cette tendance est observée jusqu'à 2011.

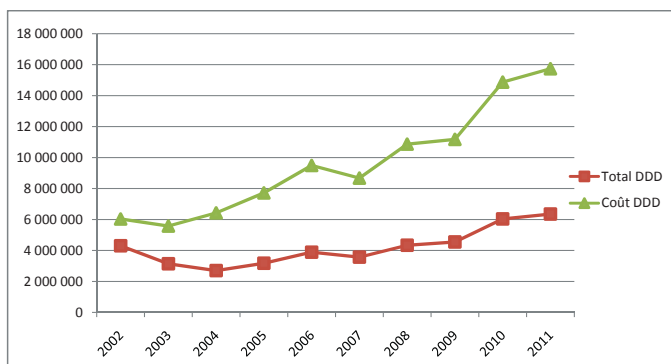


Figure 1 : Evolution de la consommation des HBPM en Tunisie exprimée en nombre DDD total et en DT (2002-2011)

Le tableau IV montre que les parts du marché des quatre HBPM commercialisées en Tunisie (l'Enoxaparine, la Nadroparine, la Tinzaparine et la Dalteparine) ne sont pas comparables. La principale molécule prescrite est l'Enoxaparine. En 2011, cette dernière occupe environ 53% du marché des HBPM. Elle est suivie par la nadroparine qui occupe environ 23% du marché, ensuite nous retrouvons la Tinzaparine (environ 18%) puis la Dalteparine (environ 7%). La consommation des différentes HBPM a évolué sauf la Nadroparine (Figures 2 et 3).

Tableau IV : Evolution du marché des HBPM par DCI en Tunisie 2002-2011

	Nadroparine	Enoxaparine	Tinzaparine	Dalteparine
2002	3 405 475	1 951 206	655 511	20 517
2003	1 769 356	3 223 863	580 466	3 066
2004	2 003 835	3 530 143	892 832	0
2005	2 187 478	4 055 572	1 295 850	178 630
2006	3 129 233	4 962 802	1 333 165	65 130
2007	2 471 461	4 498 280	1 468 000	236 244
2008	3 909 606	4 781 093	2 020 671	156 846
2009	1 323 968	6 308 354	2 966 159	577 698
2010	4 407 431	7 276 650	2 400 954	787 643
2011	3 576 871	8 309 348	2 819 120	1 033 065
%	22,73%	52,80%	17,91%	6,56%

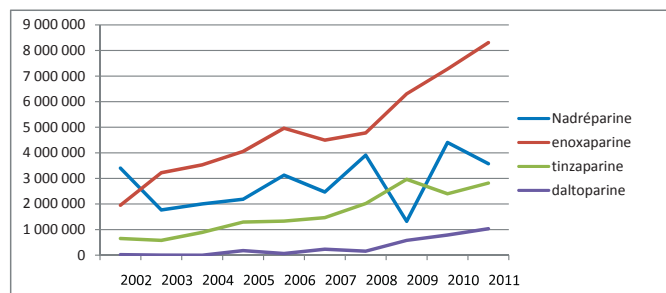


Figure 2 : Evolution de la consommation, exprimée en coût, de l'Enoxaparine, la Nadroparine, la Tinzaparine et la Dalteparine. 2002-2011

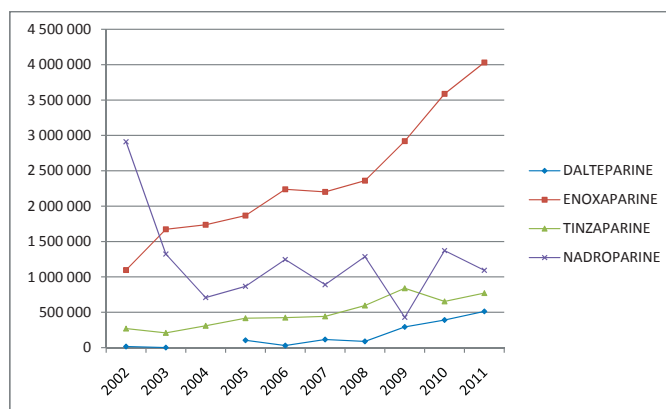


Figure 3 : Evolution de la consommation, exprimée en DDD, de l'Enoxaparine, la Nadroparine, la Tinzaparine et la Dalteparine. 2002-2011

L'Enoxaparine sodique est l'HBPM la plus consommée en Tunisie. Sa consommation nationale, exprimée en nombre total DDD montre des variations avec une augmentation importante de la consommation durant la période 2002-2011.

Le coût moyen d'une DDD est stable de 2004 à 2011 (Figure 4).

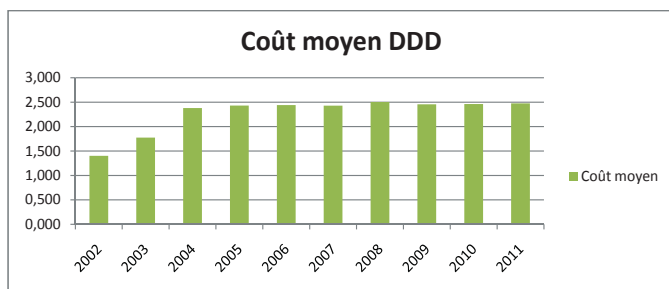


Figure 4 : Evolution du coût moyen d'une DDD en DT d'HBPM (2002-2011)

➤ Au niveau de l'hôpital Charles Nicolle

La consommation globale des HBPM et des différentes molécules a été étudiée durant la période de l'étude. L'évolution de la consommation des HBPM, exprimée en nombre total DDD et en coût montre une tendance relativement stable durant les 10 dernières années. Exprimée en DDD, la consommation globale varie selon l'année de 90 000 à 120 000. Celle de l'Enoxaparine est la plus importante, elle est d'environ 60 000 à 85 000 DDD. Elle est suivie de la Nadroparine (soit 15 000 à 35 000 DDD) et de la Tinzaparine (10 000 à 25 000 DDD). Par ailleurs, une étude réalisée jusqu'à 2007 à l'hôpital Charles Nicolle, montre que l'Enoxaparine dosée à 0,4 reste de loin la présentation la plus prescrite (Figure 5). Le dosage de la Nadroparine, le plus utilisé est le 2850 UI à l'hôpital Charles Nicolle. Quant à la Tinzaparine, elle est utilisée en majorité sous le dosage 3500 UI.

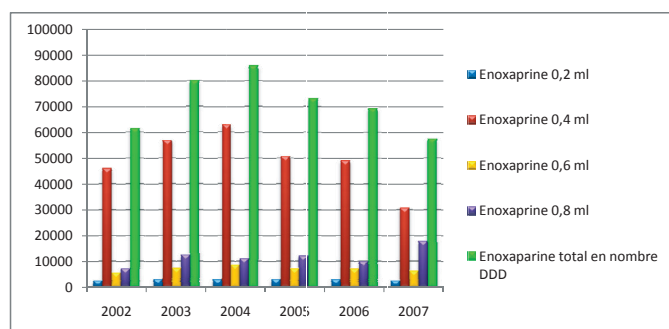


Figure 5 : Evolution de la consommation de l'Enoxaparine sodique en nombre total DDD au niveau de l'hôpital Charles Nicolle

La consommation des HBPM (Enoxaparine, Nadroparine et Tinzaparine) exprimée en nombre total DDD pour 100 lits, montre une tendance relativement stable (Figure 6).

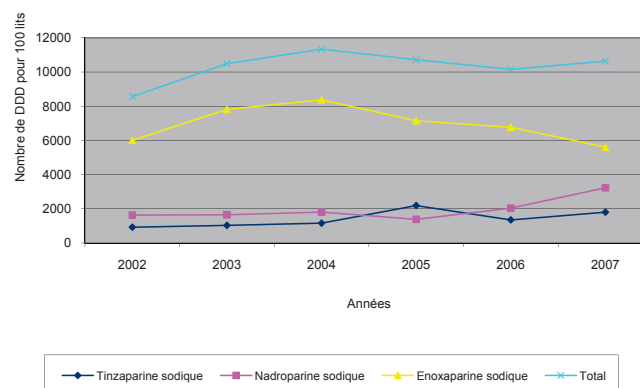


Figure 6 : Evolution de la consommation des HBPM en nombre de DDD par 100 lits à l'hôpital Charles Nicolle

➤ Au niveau de l'hôpital Fattouma Bourguiba

L'évolution de la consommation des HBPM, exprimée en nombre total DDD et en coût, comparée à l'hôpital Charles Nicolle, montre une tendance moins stable durant les 10 dernières années. Exprimée en DDD, la consommation globale varie selon l'année de 80 000 à 130 000. Celle de l'Enoxaparine est la plus importante, elle est d'environ 78 000 à 125 000 DDD (Figure 7). Durant la période de l'étude (2002 à 2011) l'Enoxaparine dosée à 0,4 et 0,8 se disputent la première place. Le dosage de la Nadroparine, le plus utilisé est le 11400 UI. Quant à la Tinzaparine, elle est utilisée en majorité sous le dosage 4500 UI.

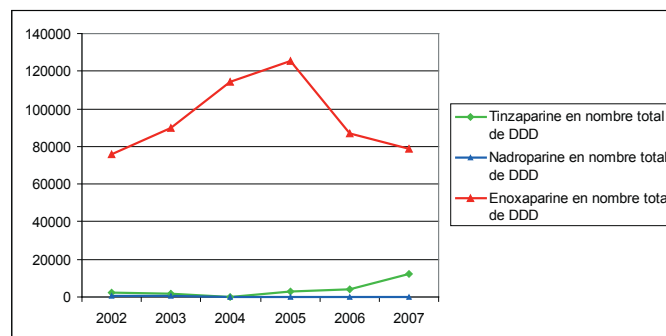


Figure 7 : Evolution de la consommation en nombre total DDD des différentes HBPM au niveau de l'hôpital Fattouma Bourguiba

La consommation des HBPM (Enoxaparine, Nadroparine et Tinzaparine) exprimée en nombre total DDD pour 100 lits, montre avec l'Enoxaparine un pic en 2005 suivi d'une baisse et parallèlement une augmentation de la consommation de la Tinzaparine (Figure 8).



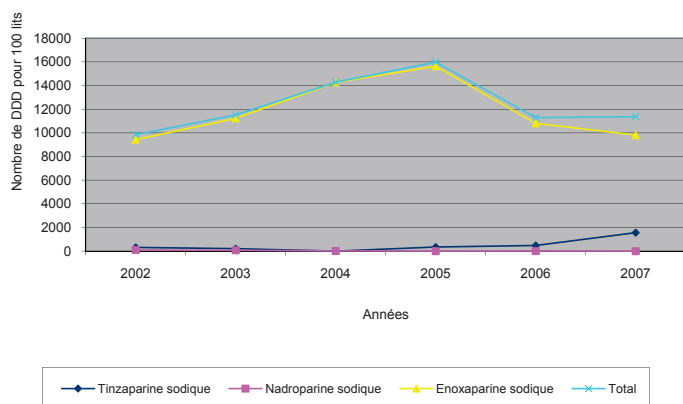


Figure 8 : Evolution de la consommation des HBPM en nombre de DDD par 100 lits à l'hôpital Fattouma Bourguiba

Conclusions

A l'échelle nationale, la consommation des HBPM est en augmentation constante. Exprimée en nombre total DDD, l'étude a montré que l'Enoxaparine sodique est le produit le plus consommé en Tunisie. Elle est suivie de la Nadroparine et de la Tinzaparine dont les consommations sont relativement proches. La Daltéparine arrive en dernière position.

Nous avons constaté que les dosages d'Enoxaparine sodique les plus prescrits sont les 4000 UI et 8000

UI. Concernant la Nadroparine, les dosages les plus utilisés sont le 2850 UI à l'hôpital Charles Nicolle et le 11400 UI à l'hôpital Fattouma Bourguiba. Quant à la Tinzaparine, elle est utilisée en majorité sous le dosage 3500 UI à Charles Nicolle et 4500 UI à Fattouma Bourguiba.

Afin de mieux comparer nos résultats, nous les avons rapportés au nombre de DDD consommées par 100 lits. En effet, la capacité hospitalière effective à l'hôpital Fattouma Bourguiba est de 802 lits alors qu'à l'hôpital Charles Nicolle, elle est de 1025 lits. Ainsi, nous remarquons que l'Enoxaparine sodique est l'héparine à bas poids moléculaire la plus prescrite dans les 2 hôpitaux mais beaucoup plus à l'hôpital Fattouma Bourguiba qu'à l'hôpital Charles Nicolle.

À l'hôpital Fattouma Bourguiba la deuxième HBPM la plus consommée est la tinzaparine sodique, suivie par la nadroparine calcique à l'hôpital Fattouma Bourguiba alors que la situation est inversée à l'hôpital Charles Nicolle.

Cette différence de consommation entre les deux hôpitaux peut s'expliquer par la répartition différente des patients par pathologie et selon l'habitude de prescription

Références

- 1- Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):759-62.
- 2- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:S234-56.
- 3- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:S141-59.
- 4- Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy: new anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-32.
- 5- World Health Organisation collaborating centre for drug statistics methodology. ATC / DDD Index 2009. Available at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 6- Guidelines for defined daily doses – Oslo, WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ; 1991
- 7- Nordic Statistics on medicines, 1981. Upsala Nordic Council (1981)
- 8- Guidelines for ATC Classification and DDD assignment Oslo, WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology, 2002
- 9- N Fenina, I Lassoued, V Reggi, K Iddir, A Toumi. Le concept ATC/DDD et ses intérêts dans l'évaluation des médicaments. *Essaydali* N°99 Juin 2006 : 13-20

CUCURBITA PEPO L.

K.BOUKEF

FAMILLE : CUCURBITACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

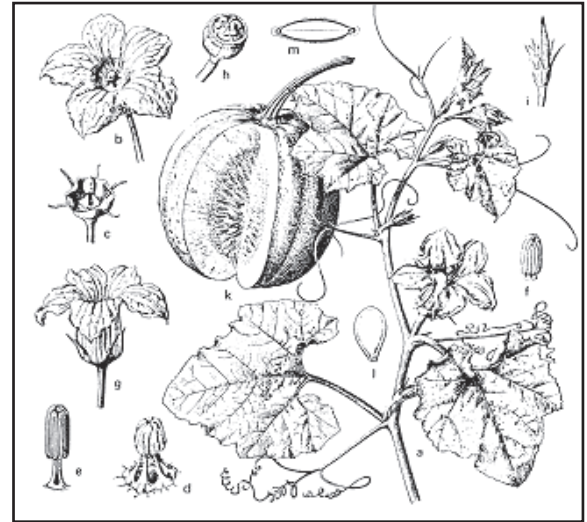
TUNISIE : KRAA قرع
ALGERIE (20) KABOUBA قبوبة KRIAA قريعة
 KAOUABA قوابة JIROUAD جرواد
MAROC (5) : GAR'A قرع GER'A HAMRA قرع حمرة
 GAR'A TAWILA قرع طويلة
 Courgette: GAR'A قرعة GRI'A قريعة
LIBYE (16) (30) : KRAA قرع KRAA KOUSA قرع كوسة
 KOUA كوسة KRAA ROUMI قرع رومي
IRAQ (3) : SHIJAR سيجار KULALAKA قوللقة
 QABAGH قباع

NOMS ARABES (2) DOUBAA دوبعة

Var. typica : KRAA MAGHRIBI قرع مغربي

Var. Alba : KRAA KOUSA قرع كوسة KOUA كوسة

NOM FRANCAIS : COURGE, GUIRAUMONT, CITROUILLE POTIRON



CUCURBITA PEPO L.

HISTOIRE (20)

Originaire d'Amérique centrale où les fruits et surtout les graines étaient consommés par les Indiens depuis la nuit des temps, la citrouille a été implantée au XVIème siècle en Europe. Ce fut Christophe Colomb qui la ramena d'une expédition des Caraïbes en 1492. Les européens décrivent rapidement de très nombreuses variétés et en rapportèrent pour les jardins botaniques, avant de les cultiver comme légumes. Antoine Nicolas Duchesne, agronome du Jardin du Roi à Versailles, a repris les noms et organisé la classification de plus d'une centaine de courges du genre Cucurbita, appuyées de 258 dessins, dans son Histoire naturelle des courges publiée en 1786. Charles Naudin contribua également à distinguer plusieurs espèces de potirons en 1860.

Il était d'usage de laisser les courges parvenir à complète maturité avant de les consommer, ce qui permettait d'obtenir de meilleurs rendements et de faciliter leur conservation. Récoltées en automne, on les dénomme ainsi courges d'hiver. Au XVIIIème siècle, les italiens eurent l'idée de consommer une des variétés de courge avant complète maturité : ainsi sont nées les courgettes, également appelées courges d'été. Répandues en France au début du XXème siècle (dénommées courges d'Italie elles prirent le nom de courgette en français dans les années 1930) elles sont désormais une composante incontournable de la cuisine provençale.

LEGENDE (20)

De nos jours, La citrouille est l'emblème de la fête traditionnelle nord-américaine Halloween qui a lieu dans la nuit du 31 octobre au 1er novembre et au cours de laquelle les citrouilles sont évidées, découpées en forme de visage et illuminées d'une bougie placée à l'intérieur. On les place à l'extérieur de la maison le soir de l'Halloween pour indiquer aux enfants qu'ils peuvent venir chercher des friandises. Ces personnages représentent Jack-o'lantern (citrouille lanterne). Une tradition venue de l'Irlande du XVIIe siècle, époque où les navets tenaient la vedette. L'histoire raconte qu'un vieil ivrogne, Jack, ayant piégé le Diable, se voit condamné à errer éternellement dans les ténèbres. Pour s'éclairer dans ce néant sombre et froid, il dépose alors une braise dans un navet, sa maigre pitance. Voyageur immortel, «Jack à la lanterne» ou «Jack'o lantern» traverse au XIXe siècle l'Atlantique pour les Etats-Unis où il troque les navets contre des citrouilles



SYMBOLIQUES ET CROYANCES (19)

Les courges ont une place importante dans l'imaginaire amérindien : il existe de nombreuses poteries maya au Mexique et mohica et chimu au Pérou qui représentent des courges et des potirons. Leur symbolique paraît liée aux cultes de la fécondité et aux cérémonies funéraires.

En Europe, comme le potiron est arrivé au XVI^e siècle, il a peu marqué les mythes : seule exception, la citrouille de Cendrillon dans « Les Contes » de Charles Perrault parus en 1697, transformée en carrosse par la bonne fée.

Jean de La Fontaine l'introduit dans ses 'Fables'. Avec 'Le Gland et la citrouille' (1671), il remet en cause l'acte divin dans la nature, que la citrouille réhabilite aussitôt, car :

«Dieu fait bien ce qu'il fait. Sans en chercher la preuve/

En tout cet Univers, et l'aller parcourant,/ Dans les Citrouilles je la trouve.

Le poète sacralise ainsi le fruit comme messagère divine. En Orient, la religion taoïste gratifie la belle orangée du statut de *«nourriture d'immortalité»*. !

Malgré ses multiples atouts, la cucurbitacée n'a pourtant pas bonne presse en France. Devenu synonyme de stupidité, son nom est une insulte. *«Espèce de courge !»* vilipende-t-on à la face des pauvres d'esprit.

Par contre, en Afrique, ses graines sont ainsi consommées en tant que *«symbole d'intelligence»* et la Chine voit dans sa dégustation un *«signe de régénération spirituelle»*.

La plastique de la citrouille éveille tous les fantasmes possibles, de la paresseuse oisiveté aux voluptueuses courbes féminines.

«Nargue des amants ridicules/

De melon et du giraumont !/

Je préfère tes clavicules/

A celles du roi Salomon/

Et je plains ces gens ridicules»

Déclamait Charles Baudelaire (10) à Jeanne Duval. Séduit par cet étrange et méconnu synonyme du fruit, le poète figure le *«giraumont»* comme symbole du corps féminin. Sans doute aura-t-il succombé au puissant parfum aphrodisiaque de la cucurbitacée. Car pour les hommes son arôme est le plus érotique qui soit. Une information de taille révélée par les travaux sur le pouvoir aphrodisiaque des odeurs

mis en place par le neurologue Alan Hirsch. (25) En humant les effluves d'une multitude d'aliments, le chercheur a ainsi mis en évidence que le fumet le plus excitant pour le sexe masculin ne serait autre que celui du mélange de la tarte à la citrouille et de la lavande. Véritable philtre d'amour, la courge s'impose également comme symbole *«d'abondance et de fécondité»*, à l'image de la grenade et de la pastèque.

ETHYMOLOGIE (21)

Le mot « courge » vient du latin cucurbita qui a également donné le mot « gourde » en français. Les Anciens ne connaissant pas les courges, découvertes à l'époque de Christophe Colomb à la fin du XV^e siècle, le terme cucurbita désignait alors les gourdes, seules connues en Europe à cette époque (également appelées calebasses ou courges bouteilles, les gourdes, du genre Lagenaria, citées par Pline l'Ancien dans son Histoire Naturelle (I^{er} siècle), elles figuraient également parmi les plantes potagères recommandées dans le capitulaire de Villis, ordonnance royale édictée par Charlemagne au IX^e siècle. Ce n'est qu'au XIX^e siècle que l'utilisation du terme courge a été généralisée en France pour désigner les courges actuelles, une fois la classification botanique relativement stabilisée. Le mot « citrouille » quant à lui dérive du latin citreum, citron, par analogie de couleur.

BOTANIQUE

C'est une plante herbacée annuelle à tige anguleuse, couchée et rameuse, portant des vrilles ramifiées et des feuilles simples, alternes, longuement pétiolées, à lobes aigus.

Les fleurs sont jaunes, de grande taille.

Le fruit est une baie cortiquée dont la pulpe, charnue, spongieuse et filamenteuse vers le centre, renferme de nombreuses graines blanchâtres ovoïdes et aplaties, bordées d'un bourrelet périphérique.

CHIMIE (26):

Plante

- (+)- acide cis-abscissique , acide trans-abscissique
- cholestérol
- acide cucurbitique, glucoside de l'acide cucurbitique , méthyl-ester de l'acide cucurbitique
- acide ferulique
- gibberellines

Graine

- Acides aminés : alanine, cystine, acide glutamique, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, tryptophane, tyrosine, valine.
- acide alpha-linolenique , acide arachidique , acide laurique, acide linoléique, acide oleique, acide palmitique, acide palmitoleique, acide stearique
- alpha-spinasterol, beta-sitosterol
- aluminum, chrome, cobalt, cuivre, fer, magnesium, manganese, zinc.
- calcium, potassium, phosphore, selenium, sodium.
- carbohydrates
- phospholipides, lecithine
- acide aspartique , acide dehydroascorbique, acide salicylique, acide phytique
- Vitamines : thiamine, riboflavine
- beta-carotène
- cucurbitine , cucurbitol

Fleur

- acide alpha-amino-adipique, acide alpha-amino-butyrique, acide alpha-linolenique, acide laurique, acide linoléique, acide oleique, acide palmitique, acide myristique, acide palmitoleique, acide stearique .
- alpha-spinasterol, alpha-spinasteryl-beta-d-glucoside
- acide ascorbique
- beta-carotene
- calcium, potassium, phosphore.
- carbohydrates
- cryptoxanthine, violaxanthine, zeaxanthine, neoxanthine
- isorhamnetine-3-o-rutinoside-4'-o-rhamnoside, rhamnazine-3-rutinoside
- fer, magnesium, sodium.
- niacine , riboflavine, thiamine

Fruit

- Acides aminés : alanine , arginine, acide aspartique, acide glutamique, cystine glycine, histidine, isoleucine, lysine, leucine, methionine, proline, serine, threonine, tryptophane, tyrosine, valine, phenylalanine.
- Acides gras : acide alpha-linolénique, acide beta-hydroxybutyrique, acide laurique, acide linoléique, acide oleique, acide palmitique acide myristique, acide stearique, acide palmitoleique.
- alpha-tocopherol
- beta-carotene
- boron, calcium, potassium phosphore sodium
- carbohydrates , mannitol
- cucurbitaxanthine
- magnesium
- Vitamines : niacine, riboflavine, thiamine
- phytosterols
- proteines

Feuille

- acide cafeique
- flavonoides : kaempferol et quercetine

PHARMACOLOGIE (7) (22)

Ténifuge dénué de toxicité hépatique. Le principe actif étant un acide aminé spécial : la cucurbitine et dont la structure ressemble à celle de l'acide kainique, principe ténifuge de la mousse de Corse. L'extrait aqueux semble être la forme la plus efficace. Le ténia est seulement paralysé, il faut administrer un purgatif. La pulpe séchée serait émolliente et sédative. On a constaté un effet hormonal de l'huile de graines de courge dans l'adénome prostatique.

L'huile aurait un effet sur l'hypertrophie de la prostate chez le rat (13)

Des extraits de fleurs mâles et femelles auraient un effet anti oxydant (23).



TOXICOLOGIE. (7) (22)

La graine de courge est dénuée de toxicité.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (8)

A Sidi Makhlouf, dans le sud du pays, on nous signale l'utilisation des feuilles dans le traitement de la teigne du cuir chevelu : les feuilles sont directement déposées sur la tête préalablement rasée.

Quant à la courgette, écrasée et placée en cataplasme sur la tête, elle ferait tomber la fièvre notamment dans les cas de typhoïde et d'insolation.

ALGERIE

Non signalé par Brette (9), ni par Ben Merabet (6) ni par Beloued (1)

LIBYE

El gady (30) signal l'espèce *Cucurbita maxima* Duch., utilisée en cas d'irritation des voies urinaires pour cela on utilise le macéré des graines à raison de 2 verres/jour

Les graines pilées malaxées dans de l'eau bouillante sont consommées à jeun pour leur propriété vermifuge. Le jus bu quotidiennement à jeun, réactive la fonction thyroïdienne

Pour Kotb (16) les graines sont utilisées comme : anthelminthique, antivomitif, et seraient utiles en cas d'hypertrophie de la prostate

Feuilles traitement des brûlures

MAROC (5)

Partout au Maroc, les graines de citrouille ont les mêmes emplois que celles de *C. maxima* L. ; décortiquées et pilées au mortier, sont employés comme ténifuge, en association avec un purgatif : un bol en prise unique, suivi d'une diète pendant une journée. L'opération est, au besoin, répétée quelques jours après.

La courgette, découpée en tranches et séchée, est utilisée par les trépaneurs du Sud marocain comme compresse pour absorber le sang des hématomes crâniens après qu'une petite perforation ait été faite.

Citrouille et courgettes sont des légumes appréciés, en particulier comme garniture du couscous. Avec la pulpe de citrouille on prépare une sorte de confiture.

A Rabat, la pulpe de citrouille sert à préparer un ragoût sucré, le m'assed

Dans l'oasis du Dra, les jeunes feuilles de *C. pepo* sont consommées en légume et servent à faire des sauces.

ARABIE SAOUDITE (28)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

L'huile des graines est tonique. La graine est anthelminthique, diurétique et tonique. La fleur est utile dans les maladies pulmonaires. La pulpe soulage les sensations de brûlures des mains et des pieds en cas de fièvre. La pulpe est utilisée également dans les furoncles et les anthrax.

YEMEN (11) (12)

Une seule propriété : Anthelminthique

AFGHANISTAN (17)

L'espèce rapportée est *Cucumis sativus* L. utilisée comme antipyrétique et pour renforcer la mémoire.

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (28)

Les usages suivants sont rapportés : la pulpe cuite et en cataplasme empêche l'apparition de cloques suite à une brûlure. Une préparation à base de farine cuite au four serait efficace comme fébrifuge et pour éteindre la soif.

IHYAA ATTADHKIRA (29)

Les noms vernaculaires signalés sont KRAA , DOUBAA, YAQTINE.

La graine est anthelminthique et le jus est utilisé comme otalgique.

AL MOOTAMED (27)

IBN ALBAYTAR : le jus serait otalgique, en cataplasme soigne les tumeurs chaudes, consommé la citrouille éteint la soif.

IBN JAZLA : fébrifuge

ATTAFISSI : fébrifuge, étanche la soif

HADIKAT AL AZHAR (31)

Les propriétés signalées sont les suivantes : fébrifuge, dépuratif digestif ; le décocté soigne le rhume et les douleurs thoraciques, le jus est un otalgique (surtout mélangé à l'huile essentielle de rose).

Utile également dans les maux de gorge.

DIVERS (18)

Leclerc rapporte dans son ouvrage : Les anciens lui reconnaissent seulement des vertus émollientes,

tempérantes et légèrement laxatives ; ses graines avec celles du concombre, du melon et du potiron, faisaient partie des 4 semences froides majeurs auxquelles ils attribuaient une grande puissance pour diminuer la semence et réprimer les ardeurs de la chair

C'est en 1820 que Mageny médecin à Cuba signala leur efficacité dans le traitement du ver solitaire.

C'est un ténifuge d'une efficacité incontestable, il n'est ni irritant, ni toxique.

Autres indications : affections aiguës du tube digestif (entérites, dysenterie et surtout fièvre Typhoïde).

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 - ACC et Technique 1986 Paris.
- 9) Phytothérapie Traditionnelle Kabyle : Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes Faculté de Médecine Cochin Port Royal.
- 10) Charles Baudelaire, 'Les Fleurs du Mal', extrait du poème 'Le Monstre, ou le Paranymphe : d'une nymphe macabre'
- 11) Fleurentin J , Pelt JM : Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen - J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
- 12) Fleurentin J. : Guérisseurs et plantes médicinales au Yémen - Edt Karthala 2004 - Paris
- 13) Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N. : Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by - pumpkin seed oil. *J Med Food*. 2006 Summer;9(2):284-6.
- 14) Jean Chevalier et Alain Gheerbrant, 'Dictionnaire des symboles', éditions Robert Laffont/Jupiter, 1982
- 15) Kamel Abdullftah AL Shameri : Atlas of Medicinal plants in Yemen -WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 16) Kotb F. : Medicinal plants in Libya - 1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
- 17) 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
- 18) Leclerc H. : Précis de Phytothérapie



- 19) Le Floc'h E. : Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne - Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 20) Marie-Christine Clément, 'La citrouille est une lune naufragée : sur l'imaginaire des légumes', éditions Albin Michel, 2008..
- 21) Ouertani S. : Plantes a Intérêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village Tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 Paris.
- 22) Paris R.R. Moyse M. : Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
- 23) Tarhan L, Kayali HA, Urek RO : In vitro antioxidant properties of Cucurbita pepo L. male and female flowers extracts. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007 Jun;62(2):49-51.
- 24) Trabut L. : Répertoire des noms indigènes des plantes - Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 25) Alan Hirsch 'Scentsationa Sex. Source' : <http://www.collabopm.com>
- 26) Duke <http://www.ars-grin.gov/duke/>

27 المعتمد في الأدوية

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

28 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

29 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

30 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

31 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

32 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 124

سبتمبر 2012

الفهرس

3 ■ الإفتتاحية

■ المقالات

4 القنب الهندي
ح قسنتطين

7 إدمان السموم في البلاد التونسية
عبد الرزاق الهذلي

14 تقييم معالجة التسمم الكلوي المحدث بدواء « سيسبلاتين »
في معهد صالح عزيز بتونس
ح حسني و أ شتوروي

21 التكميلات الغذائية : التشريعات المتعلقة بها في تونس
ج خروف، م هلتيتي، س زغل، إ لسود، س ميلاد، إ زمي، بن فرج، ك إدير، ن فنية

27 الأخطاء في تحضير و إعطاء أدوية معدة للحقن في طب الولدان
س البحري هيشري، ح بن مصطفى، س جبنون، س صفر

35 حول أدوية الأشعة في الجراحة القلبية
وجمعة، ك بن حمدة، ت تريمش، س حمدي، ل شاكرا، ف معتوق

41 دراسة صيدلانية إقتصادية لـ HBPM في تونس 2002 - 2011
ج خروف، م هلتيتي، ن حفيظ، س زغل، إ لسود، س ميلاد، م مديوني،
ر طبقة، ك إدير، ن فنية

■ الصيدلانية التقليدية التونسية

46 دوبة (قرع مغربي - قرع كوسة)
د. كمال بوكاف

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شادلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنية
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

س. كسراوي
م. الزمرلي
ز. كريشان

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

العنوان

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

مطبوعة

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

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

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