

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Taieb Messaoud

Assesseeurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

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

Adresse :

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

Imprimerie : IME

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

Tous droits réservés

Décembre 2012

N°125

SOMMAIRE

Editorial.....3

ARTICLES

- Rôle du pharmacien dans le sevrage tabagique
D Haj Mouhamed, A Ezzaher, I Dhifallah, W Douki, M F Najjar 5

- Le point sur le cancer et la maladie thromboembolique veineuse
Sassi Mouna 18

- Insulinothérapie chez les diabétiques non insulino dépendants
au Centre de Santé de Base de Menzel Temime
A Gadhoun, R Jemmali, C Tabena 22

- Les techniques de microencapsulation et le ciblage colique.
S. Bahri Hicheri, N. Zerrouk, J.C Chaumeil, S. Sfar..... 25

- Vaccinations anti haemophilus, anti pneumocoque, anti grippe.
Dr H Bayoudh Lajili 32

PHARMACIE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- VITIS VINIFERA L.
K.BOUKEF, S.BOUKEE..... 37

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

Clavor

Amoxicilline - Acide clavulanique 8/1



l'argument
Fort

Editorial

Le 14 Novembre de chaque année, la communauté internationale célèbre la Journée mondiale du diabète. Une maladie qui tend à devenir une pandémie, tellement ses ravages sur la population sont évidents. C'est une journée qui tire son importance non négligeable du nombre sans cesse croissant d'individus qui sont atteints de cette maladie, à travers le monde, ainsi que de toutes les complications qui y sont inhérentes. Cette date a été choisie parce qu'elle commémore le jour anniversaire de la naissance de Frederick Banting qui, avec Charles Best, a découvert la théorie à l'origine de la découverte de l'insuline, en 1922.

Célébrée chaque année dans plus de 164 pays, la journée mondiale du diabète se veut une date symbolique pour faire connaître la maladie, son ampleur croissante et les moyens de la prévenir.

Le poids du diabète augmente à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, puisqu'on y compte 80% des cas de diabète.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 366 millions de personnes sont diabétiques dans le monde. L'on craint que d'ici en 2030, le chiffre atteigne les 522 millions personnes.

En Tunisie, le diabète est devenu un véritable fléau qui ronge la santé des adultes tunisiens mais aussi des jeunes. Les spécialistes sont unanimes quant à l'aspect alarmant des chiffres récents qui font état d'une avancée sensible de cette terrible maladie. Le diabète affecte 6.3% de la population et 9.2% des 35-70 ans. 18.000 nouveaux cas sont dépistés chaque année, alors qu'un diabétique sur deux s'ignore.

A l'occasion de cette journée mondiale du diabète, le conseil national de l'ordre des pharmaciens a organisé le 14 novembre 2012, une action de dépistage du diabète afin de contribuer à l'effort national de prévention et d'amélioration de la prise en charge de cette pathologie. Le diabète qui ronge notre santé dans le silence, n'est pas en passe de perdre du terrain en Tunisie à défaut d'un effort national conséquent. Il s'agit d'une véritable cause qui doit mobiliser le secteur public et privé afin de prévenir la population. Jeunes et moins jeunes sont de plus en plus concernés par cette maladie chronique dont la prévalence est accélérée par le rythme de vie actuel qui se résume au trio du mal, le stress, la sédentarité et la malbouffe.

ESSAYDALI DE TUNISIE

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Rôle du pharmacien dans le sevrage tabagique

Auteurs: D Haj Mouhamed, A Ezzaher, I Dhifallah, W Douki, M F Najjar.

Laboratoire de Biochimie-Toxicologie. Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir. 5000 Monastir, Tunisie.

Résumé

Le tabagisme représente un problème majeur de santé publique, en raison de ses conséquences sur la morbi-mortalité des fumeurs et de leur entourage. Le tabagisme est un comportement particulier renforcé par une dépendance qui représente un phénomène complexe à composantes multiples et variables, faisant intervenir à la fois des facteurs constitutionnels et environnementaux, et dont l'acteur principal est la nicotine, principal alcaloïde du tabac. Cette dépendance tabagique chronique est difficile à vaincre, et le traitement des affections médicales qui lui sont liées constituent un facteur financier essentiel des soins de santé. Le traitement de la dépendance au tabac nécessite une prise en charge globale, et tous les professionnels de santé sont concernés et doivent s'investir au maximum dans l'aide au sevrage tabagique. Les pharmaciens, à l'image des autres professionnels de santé, ont la responsabilité d'aider les personnes souhaitant arrêter de fumer ou cesser toute autre forme de tabagisme, et encourager leur entourage à faire de même. L'accompagnement psychologique et les traitements cognitivo-comportementaux doivent être présents, avec ou sans traitement immédiat. De nouvelles approches sont en cours d'évaluation, principalement l'électrostimulation trans-crânienne. Il est donc nécessaire de poursuivre les investigations sur la dépendance tabagique et les essais de nouvelles molécules pour son traitement, de même que le renforcement des moyens humains et financiers pour lutter au mieux contre ce fléau.

Mots-clés: tabagisme, nicotine, sevrage, pharmacien.

I. Introduction

Le tabagisme représente un grand risque pour la santé en raison de ses conséquences sur la morbi-mortalité des fumeurs et de leur entourage, et un problème majeur de santé publique. Tous les professionnels de santé sont concernés et doivent s'investir au maximum dans l'aide au sevrage tabagique (1). Pendant de nombreuses décennies, il a été considéré comme une simple habitude, principalement parce que ses effets ne modifient pas fondamentalement le comportement du consommateur et n'aboutissent pas à sa marginalisation au sein de la société, mais aussi parce que le syndrome de sevrage tabagique apparaît comme moins bruyant que celui du sevrage alcoolique ou celui des opiacés. Ce sevrage tabagique, qui repose sur le soutien psychologique, les conseils, les stratégies comportementales et les médicaments, voit sa réussite conditionnée par une prise en charge adaptée, avec le choix du bon moment pour débiter

le traitement et la compréhension de l'évolution du syndrome de sevrage, des pulsions et des possibilités d'échec (2). Cependant, le constat des difficultés rencontrées par certains fumeurs lors du sevrage tabagique, les taux élevés de rechute enregistrés, ainsi que l'amélioration des connaissances des effets neurobiologiques du tabac ont conduit à un changement de regard vis-à-vis du tabagisme. Il est considéré aujourd'hui comme l'une des formes les plus graves de dépendance et d'addiction, et il est défini comme étant un comportement renforcé par une dépendance dont la nicotine est le responsable. La dépendance tabagique chronique est difficile à vaincre, et le traitement des affections médicales liées au tabagisme constituent un important facteur financier des soins de santé (3). Les pharmaciens, à l'image des autres professionnels de santé, ont la responsabilité d'aider les personnes souhaitant arrêter de fumer ou cesser toute autre forme de tabagisme, et encourager leur entourage à faire de même. Alors

que la nocivité du tabac est maintenant une évidence que nul n'est censé ignorer, et que les campagnes d'information se sont multipliées pour lutter contre cette conduite addictive, il reste malheureusement nécessaire de recourir à des mesures coercitives pour voir baisser sensiblement la prévalence du tabagisme. Ce travail présente un aperçu sur le tabagisme, ainsi que le rôle du pharmacien dans l'aide au sevrage tabagique.

II. Rappel historique

Le tabac, issu de la culture d'une plante de la famille des Solanacées (*Nicotiana*), est originaire de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud. Il fut probablement utilisé pour la première fois par les Mayas, et ces derniers le transmirent aux indiens d'Amérique du Nord qui croyaient en ses propriétés médicinales. Son usage ne fut découvert par les Européens que lors des premières expéditions de Christophe Colomb en 1492. Ce dernier mentionne que les Indiens brûlaient la plante avec de petits morceaux de charbon et en aspiraient la fumée odorante; d'autres utilisaient des bâtons creux remplis de feuilles hachées; d'autres encore fumaient des calumets, chiquaient ou respiraient une sorte de poudre (4). Les peuplades indigènes d'Amérique fumaient déjà les feuilles séchées de cette plante, en rouleaux, dans les fêtes, à des fins anorexigènes, contre la fatigue et en tant que plante médicinale. En 1560, la plante fut ramenée à Lisbonne, puis en France par Jean Nicot dont le nom a été immortalisé dans la désignation botanique de *Nicotiana* et dans la substance active du tabac, la nicotine. A la fin du XVI^{ème} siècle, le tabac est déjà connu dans le monde entier; les premières cigarettes industrielles apparaissent en 1830, et ce n'est qu'en 1843 que la première machine à fabriquer les cigarettes fût inventée, supplantant ainsi la chique et la prise. La nicotine a été découverte en 1809 par Louis Nicolas Vauquelin, professeur de chimie à l'école de médecine de Paris et a été reconnue comme un composant du tabac (5). Il fallait attendre les années 1950 pour que les premières études épidémiologiques prouvent indiscutablement la toxicité du tabac (4). En Tunisie, le marché du tabac ne commença à s'organiser que sous l'empire des

Ottomans, au XVII^{ème} siècle. Au XIX^{ème} siècle, les Beys autorisaient l'implantation et l'importation du tabac, faisant perpétuer la tradition tabagique. Sous la colonisation française, l'industrie du tabac a connu un fléchissement important, du fait d'une certaine atmosphère politique instable (6).

III. Epidémiologie du tabagisme

Le tabagisme est l'une des principales causes évitables de décès dans le monde. L'OMS lui a attribué près de cinq millions de décès en 2005, et si les tendances actuelles se poursuivent, le tabac causera la mort de plus de 8 millions de personnes par an d'ici à 2030, et un milliard de victimes d'ici la fin du siècle. On estime que plus de trois quarts de ces décès auront lieu dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (7). Il existe dans le monde un milliard et demi de fumeurs, soit le tiers de la population mondiale âgée de 15 ans et plus, et près de la moitié des enfants du monde entier vivent dans un milieu enfumé. 5% seulement des habitants dans le monde bénéficient d'une aide au sevrage tabagique et 5% seulement sont protégés par une législation qui interdit de fumer dans les lieux publics. Par ailleurs, 40% des pays du monde autorisent le tabagisme dans les hôpitaux et les écoles. Plusieurs études dans le monde, et surtout dans les pays développés, ont montré que l'interdiction du tabac dans les cafés et les lieux publics, associée à l'augmentation significative du prix du paquet de cigarettes, ont permis de réduire le nombre de fumeurs (3). La Tunisie, actuellement en phase de transition épidémiologique (8) dominée par les maladies chroniques, connaît une extension du phénomène tabagique non seulement chez les hommes, avec une prévalence d'environ 60%, mais également chez les femmes, phénomène dû à une image encore très positive de la cigarette qui symbolise la liberté et l'émancipation (9). Actuellement, le nombre de fumeurs est d'environ 1.700.000 personnes de 10 à 70 ans et 7000 décès annuels sont imputés directement au tabac (10). Selon une étude réalisée en 2008 par l'OMS, la Tunisie est le pays arabe dans lequel il y a le plus de fumeurs, avec 35% de la population, fumant en moyenne 17 cigarettes par personne et par jour, et ce classement est dû à la montée du tabagisme féminin et chez les



adolescents. La campagne anti-tabac lancée dans le pays, vise à faire baisser ce pourcentage à seulement 10% de la population, tout en protégeant les non-fumeurs et en imposant une interdiction de fumer dans les lieux publics (10,11).

IV. Pathologies liées au tabagisme

La consommation de tabac est l'une des plus graves menaces pour la santé de l'Homme. La moitié des consommateurs actuels mourront d'une maladie liée au tabac. En France, le nombre de décès attribuables au tabac est estimé à 60 000/an (10% de la mortalité globale) dont la moitié est due aux cancers et l'autre moitié aux maladies cardiovasculaires et respiratoires. Les principales causes de décès attribuables au tabac sont les cancers des bronches et des voies aérodigestives supérieures, les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires chroniques. Les effets observés aujourd'hui sont les conséquences du tabagisme des années 1950 à 1970. Il est donc possible, non seulement d'établir les prévisions de morbidité et de mortalité à partir des chiffres du tabagisme actuel, mais aussi de prévenir ces pathologies par l'incitation à l'arrêt du tabac.

V. La dépendance tabagique

1. Qu'est ce que la dépendance ?

La dépendance à un produit, est la nécessité de consommer régulièrement ce produit afin d'éviter l'apparition des symptômes de manque. C'est un sentiment de besoin impérieux d'une substance du fait de son absorption répétée. C'est la situation dans laquelle se trouve la personne qui ne peut plus se passer du produit sans ressentir un manque d'ordre physique ou psychique (12). Elle recouvre la dépendance physique, liée aux propriétés pharmacologiques de la nicotine et la dépendance comportementale et psychique. L'OMS (13) définit la dépendance aux substances comme: «Un état» psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La dépendance tabagique est

une notion ancienne, car dès 1623, Sir Francis Bacon écrivait: «l'usage du tabac s'étend beaucoup, il conquiert les hommes grâce à un certain plaisir secret tel que, ceux qui en ont pris l'habitude peuvent difficilement se restreindre ensuite». Ce plaisir secret est en fait, le simple résultat de la dépendance.

1.1 La dépendance psychique: La dépendance psychique s'explique par la recherche de la poursuite des effets positifs renforçateurs liés à l'usage du tabac. C'est le maintien de la stimulation de la voie de récompense. Le circuit de récompense a été mis en évidence grâce aux travaux d'Olds et Milner en 1954. Les voies cérébrales impliquées sont pour l'essentiel des voies dopaminergiques dont le corps cellulaire siège dans l'aire tegmentale ventrale et les terminaisons se projetant dans le système limbique, comprenant le noyau accumbens. La nicotine stimule le système de récompense cérébrale par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques distribués sur les voies dopaminergiques. En dehors de la stimulation du système de récompense, l'amélioration des performances cognitives (augmentation de l'attention, de la précision et de la rapidité d'exécution sans augmentation du nombre d'erreurs) renforce cette dépendance et est souvent à l'origine des rechutes (13).

1.2 La dépendance physique: La privation de certains produits tels que les opiacés, le tabac, l'alcool et certains médicaments psycho actifs engendre un état de manque qui se traduit par des symptômes physiques, variables selon le produit. Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles du comportement (anxiété, irritabilité, angoisse, agitation...). Le besoin de consommation devient alors irrésistible (12).

1.3 La dépendance comportementale: Elle dépend de la pression sociale et conviviale. Le tabac est souvent associé à des circonstances, à des personnes et à des lieux, qui suscitent l'envie de fumer. Lors d'un programme de sevrage, il est donc impératif de réfléchir à ce que l'on devrait faire dans ces situations. Cette préparation est essentielle pour apprendre à vivre dans son environnement habituel, mais sans tabac. Cette dépendance s'explique par

l'association de la consommation de tabac à de nombreux stimuli environnementaux (fin de repas, détente, pauses sur le lieu de travail...) ce qui déclenche des pulsions à fumer qui persistent malgré un traitement pharmacologique de sevrage. Les thérapies cognitivo-comportementales permettent la mise en place de stratégies d'adaptation en réponse à ces différentes situations permettant ainsi d'éviter la rechute (12).

2. Mécanisme de la dépendance tabagique

La première étape de la dépendance tabagique correspond à l'action de la nicotine sur ses récepteurs situés dans un ensemble particulier de structures, celui des systèmes dopaminergiques. Ces systèmes, appelés «systèmes de plaisir» sont sensibles à toutes les substances ayant un potentiel addictif. Les neurones mis en jeu sont ceux du système dopaminergique méso-cortico-limbique, et plus particulièrement le système méso-accumbens, qui part de l'aire tegmentale ventrale et projette sur le noyau accumbens une structure clé dans l'établissement de la dépendance. Ces neurones sont activés par la nicotine (14), et cette activation serait une source de plaisir; les expériences où l'animal semble prendre plaisir à s'administrer de la nicotine constituent un comportement contemporain d'une activation des neurones dopaminergiques et d'une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. L'action de la nicotine sur le système dopaminergique méso-accumbens semble donc être au cœur de la dépendance, mais il a été montré que d'autres substances pourraient aussi intervenir. Les antagonistes des opiacés sont capables de bloquer l'auto-administration de la nicotine chez l'animal (15), ce qui mène à penser que les systèmes opiacés endogènes peuvent être impliqués dans la dépendance à la nicotine. Une forte densité des récepteurs aux opiacés existe dans le noyau accumbens et dans le noyau pédonculaire du pont, et la nicotine libérerait des opiacés qui iraient se fixer sur ces récepteurs. Les récepteurs CB1 du cannabis interviennent aussi dans ce système; leur stimulation a un effet activateur sur les neurones dopaminergiques, et il a été montré que les antagonistes des récepteurs CB1 bloquent l'auto-administration de nicotine (16). Pour certains auteurs,

les récepteurs au cannabis seraient plus particulièrement impliqués dans le comportement de recherche de la nicotine (17). Un composant non nicotinique de la fumée, l'acétaldéhyde, pourrait aussi jouer un rôle, il participe à la formation d'inhibiteurs de monoamine-oxydase (IMAO) qui pourraient potentialiser les effets de la nicotine (18), mais il s'agissait dans ces expériences d'IMAO exogènes (antidépresseurs IMAO irréversibles) qui ne sont pas présents dans le tabac.

3. Evaluation de la dépendance tabagique (19)

Trois éléments sont particulièrement intéressants pour évaluer les différentes composantes de la dépendance tabagique : le DSM-IV, le test de Fagerström et les marqueurs biologiques. Il existe également d'autres tests pour évaluer la dépendance tabagique (test de Horn, NDSS : Nicotine Dependence Syndrome Scale, Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), score de Craving et test HAD : Hospital Anxiety Depression scale).

3.1 Le DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Plusieurs versions de cette nomenclature américaine se sont succédé. Dès 1980, le DSM III définissait la dépendance au tabac comme l'association d'un tabagisme connu depuis au moins un mois et de l'un des critères suivants:

- Absence de succès de tentatives sérieuses pour interrompre ou diminuer la consommation de façon définitive;
- Déclenchement d'un syndrome de sevrage si des tentatives sont effectuées;
- Consommation du tabac malgré l'existence d'un trouble physique sévère qui est aggravé par le tabac (20).

La dépendance est caractérisée par l'utilisation répétée et inadaptée d'une substance aboutissant à des perturbations importantes avec au moins trois des anomalies suivantes, survenant dans une période de 12 mois:

1. Existence d'une tolérance: il y a atténuation



progressive des effets pour une même dose. Il est nécessaire d'augmenter les quantités absorbées pour obtenir les mêmes effets.

2. Présence de symptômes de sevrage après une période d'abstinence.
3. Consommation plus durable et en quantités plus importantes que prévu de la substance.
4. Apparition d'un désir persistant d'arrêter et existence d'efforts inefficaces pour cela.
5. Procuration de la substance pendant un temps important.
6. Interruptions importantes d'activités sociales ou de loisirs en raison de l'utilisation de la substance.
7. Poursuite de l'usage de la substance, malgré la connaissance des risques psychiques ou physiques qu'elle implique.

De cette définition, la dépendance tabagique devient dépendance à la nicotine.

3.2 Le test de Fagerström: C'est l'instrument de mesure de référence de la dépendance. Cet auto-questionnaire évalue essentiellement la dépendance physique à la nicotine, il comprend six questions simples qui permettent d'établir un score en relation avec l'intensité de la dépendance :

- Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette?
- Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit?
- A quelle cigarette de la journée vous serait-il le plus difficile de renoncer?
- Combien de cigarettes fumez-vous par jour?
- Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi?
- Fumez-vous même quand vous êtes malade et que vous devez rester au lit presque toute la journée?

Les scores obtenus varient entre 0 et 10, établissant

plusieurs degrés de dépendance, de la plus faible à la plus forte. Les résultats obtenus permettent d'adapter les traitements qui seront proposés pour aider à arrêter de fumer (21).

3.3 Les marqueurs biologiques: La dépendance pharmacologique peut être évaluée par la mesure d'un certain nombre de marqueurs dans les milieux biologiques. On distingue les marqueurs spécifiques du tabac (nicotine, cotinine et autres métabolites de la nicotine) et les marqueurs non spécifiques pouvant avoir d'autres origines que la fumée de cigarettes (thiocyanates, monoxyde de carbone) (22). Ainsi, la quantité de monoxyde de carbone dans l'air, mesurée de façon rapide et fiable avec un CO-analyseur, reflète l'intensité de l'inhalation du fumeur; cette mesure constitue également un élément important pour valider l'abstinence au cours de suivi. En milieu professionnel ou en pédiatrie, la cotinine est aujourd'hui très largement utilisée comme marqueur biologique permettant de diagnostiquer et/ou de suivre les sujets confrontés à une exposition tabagique. À cet effet, plusieurs matrices biologiques peuvent être employées, comme le sang, les cheveux ou la salive, l'urine demeurant le milieu de choix dans le cadre du dépistage de l'exposition au tabagisme. Les méthodes analytiques utiles au dosage de ce marqueur sont variées et font appel pour l'essentiel à des méthodes séparatives et à des méthodes immunologiques (23).

VI. Traitement de la dépendance tabagique

Après l'évaluation de la dépendance par le test de Fagerström, un traitement peut être envisagé en tenant compte du syndrome de sevrage. Ce dernier est la conséquence d'une diminution importante ou d'un arrêt brutal des apports de nicotine chez un fumeur dépendant, et se traduit par différents symptômes tels que le besoin de nicotine, une irritabilité, une frustration, une agressivité, une anxiété, une humeur triste, une dépression, une insomnie et une augmentation de l'appétit. Les manifestations du syndrome de sevrage tabagique étant directement liées au manque de nicotine, il faudrait donc fournir au sujet la nicotine dont il a

besoin, sous une autre forme que le tabac. C'est le rôle des substituts nicotiniques (24).

La lutte antitabac demande une forte volonté politique ainsi que la participation de la société civile. Le programme MPOWER fait partie intégrante du plan d'action de l'OMS contre le tabagisme. Il est censé aider à planifier et former des partenariats nationaux et internationaux et à les évaluer, tout en facilitant l'accès aux ressources financières nécessaires pour mener des activités de lutte antitabac (25). IL comprend six sections:

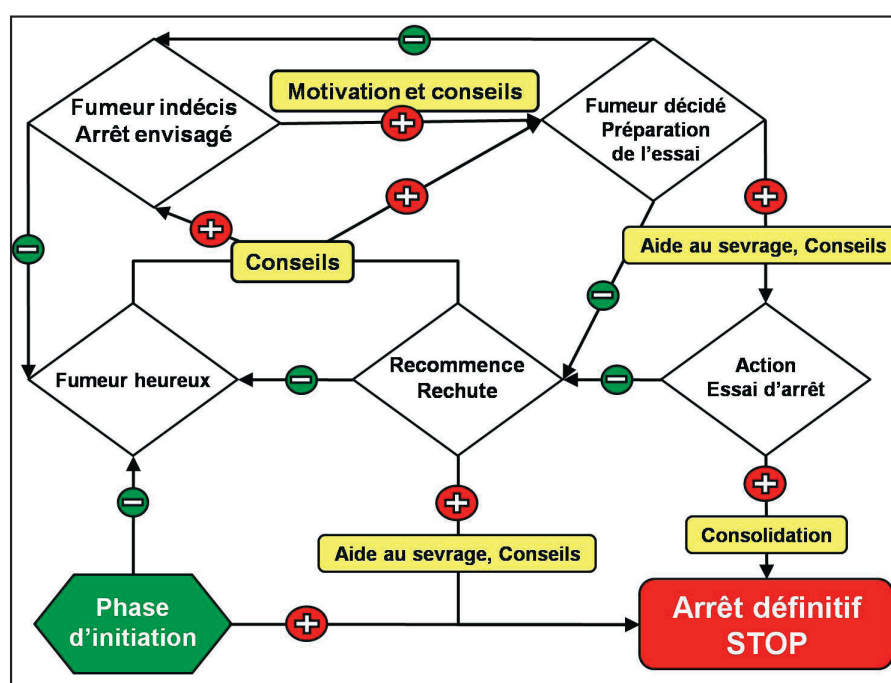
- **Monitoring:** Surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention.
- **Protecting:** Protéger la population contre la fumée du tabac.
- **Offering:** Offrir une aide à ceux qui veulent arrêter de fumer.
- **Warning:** Mettre en garde contre les méfaits du tabac.
- **Enforcing:** Interdire la publicité en faveur du tabac, la promotion et le parrainage.
- **Raising:** Augmenter les taxes sur le tabac (25).

1. Evolution naturelle du tabagisme

Comme toute dépendance, le tabac possède

une évolution chronique avec plusieurs stades successifs. Après la phase d'initiation, certains sujets deviennent des consommateurs réguliers de cigarettes. Le premier stade est celui du fumeur «heureux», stable dans son comportement; il n'a aucune envie d'arrêter; survient ensuite le stade du fumeur indécis qui envisage d'arrêter dans un délai de 1 à 6 mois; mais cette phase dure parfois plusieurs années. Puis vient le stade de la préparation pendant quelques semaines avec le choix de la date d'arrêt, dans le mois à venir. Le stade de l'action est celui de l'arrêt, il se prolonge pendant trois à six mois. Toutes les difficultés rencontrées conditionneront l'échec ou la réussite de la tentative (26). Le dernier stade est la consolidation. L'arrêt sera de durée variable, selon la nature et l'intensité des dépendances. Lorsque celles-ci sont importantes, les rechutes sont fréquentes, soit près de 80% dans l'année suivant l'arrêt, si rien n'est mis en place pour prévenir les difficultés. Les reprises de la cigarette ne doivent pas être considérées comme des échecs, toute tentative de sevrage témoigne d'une bonne motivation du sujet à l'arrêt et constitue une étape vers le succès définitif (27). La motivation et l'évolution du tabagisme sont résumées dans la figure 1.

Figure 1: Evolution naturelle du tabagisme



2. Les moyens thérapeutiques pour le traitement de la dépendance tabagique

L'aide à l'arrêt du tabac comporte toujours plusieurs étapes:

- Une évaluation et un renforcement de la motivation du fumeur sans laquelle rien n'est possible.
- Une mise en arrêt du tabac après évaluation des dépendances.
- Une prévention des rechutes qui sont très fréquentes mais évitables.

Seuls trois types de traitement ont déjà fait leurs preuves: les substituts nicotiniques (timbres, gommes et autres dérivés oraux), les thérapies comportementales et cognitives et les psychotropes soit à action générale sur le syndrome de sevrage (le bupropion), soit à action spécifique (les antidépresseurs, principalement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en cas de troubles anxieux et dépressifs) (27).

2.1 Le traitement de substitution nicotinique (TSN): Les substituts nicotiniques sont disponibles sous différentes formes galéniques: gommes à mâcher, timbres transdermiques, pastilles sublinguales et à sucer, inhalateurs et sprays. Ils assurent une libération de la nicotine, soit prolongée pour éviter les signes de sevrage, soit rapide (muqueuses buccales et nasales) pour anticiper les effets positifs représentés par la cigarette et les pulsions survenant lors du syndrome de sevrage. A la différence de la fumée de cigarette, ces substituts apportent la nicotine seule (sans les autres produits toxiques) dont la diffusion se fait plus modérément que celle de la cigarette (pics artériels plus élevés de nicotine). Il s'agit donc d'un traitement de la dépendance tabagique qui permettra la réduction progressive du besoin en nicotine du fumeur jusqu'à

la disparition des signes de sevrage (2) (tableau 1).

Tableau 1: Les substituts nicotiniques (2)

Forme	Produit	Dosage
Patch	Nicopatch®	7, 14, 21 mg/24h
	Nicotinell®	7, 14, 21 mg/24h
	Niquitin®	7, 14, 21 mg/24h
	Nicorette®	5, 10, 15 mg/24h
Gomme	Nicogum®	2 mg, 2 mg menthe, 2 mg réglisse/menthe
	Nicorette®	2 mg (goût original, fruits, menthe)
	Nicotinell®	2 mg (classique, fruit, menthe)
	Niquitin®	2 mg (menthe)
Comprimé sublingual	Nicorette®	2 mg
	Microtab®	2 mg
Pastille	Niquitin®	2 mg
	Nicotinell®	1mg
	Nicopass®	1,5 mg réglisse/menthe
Inhalateur	Nicorette inhaler®	10 mg

La dose de nicotine à administrer est habituellement déterminée par le score obtenu par le test de Fagerström. Les symptômes de surdosage (bouche pâteuse, diarrhée, palpitations, insomnie) ou de sous-dosage (apparition d'un syndrome de sevrage marqué) sont à surveiller pour adapter la posologie de nicotine dès la première semaine du traitement (28). Les taux de succès sont améliorés si les substituts nicotiniques apportent une quantité de nicotine proche de celle que le fumeur retirait de sa consommation de cigarettes.

Le choix et la durée d'administration (6 semaines à 6 mois) de ces différentes formes ayant une efficacité similaire dépendent des préférences du patient et de sa tolérance (20).

- Pour des scores ≤ 4 (faible dépendance), les gommes ou les comprimés sublinguaux peuvent être utilisés à la demande pour contrôler les envies de fumer. Les timbres faiblement dosés peuvent également être utilisés pendant 6 à 8 semaines.
- Pour des scores de 5 à 6 (dépendance modérée), la posologie initiale des timbres est

de 21 mg/j ou 15 mg/16h chez les sujets dont la consommation est comprise entre 10 et 20 cigarettes/j. Habituellement, le traitement par patch est diminué progressivement par paliers sur 8 à 12 semaines. Les gommes ou les comprimés peuvent être prescrits, à condition de recommander une prise régulière d'environ 1 gomme par heure, par exemple.

- Pour des scores ≥ 7 (forte dépendance), il est nécessaire d'utiliser des posologies élevées même s'il faut recourir parfois à l'application simultanée de deux timbres. Les gommes à 4 mg, à raison d'une gomme par heure peuvent aussi assurer une bonne substitution (28).

Le pharmacien doit également attirer l'attention des fumeurs sur les risques de surdosage lors de l'utilisation de TSN. Fumer une cigarette avec un TSN n'est pas recommandé car le fait de fumer avec le traitement peut exposer à des symptômes de surdosage par la nicotine.

2.2 Le bupropion à libération prolongée (Zyban LP®): Le bupropion est un antidépresseur, inhibiteur de la recapture, totale de la noradrénaline, partielle de la dopamine et faible de la sérotonine, et un antagoniste non compétitif de la plupart des récepteurs non nicotiniques. C'est un dérivé de la β -phényléthylamine, qui possède des effets stimulants centraux par rapport aux antidépresseurs tricycliques (29). Ce mécanisme explique ses effets dans l'aide à l'arrêt du tabac (dans sa forme à libération prolongée) par augmentation de la concentration de dopamine dans les voies méso-limbiques et méso-corticales, favorisant l'activation du système de récompense cérébrale et réduisant l'intensité des symptômes de manque (29). Le bupropion est indiqué chez les fumeurs ayant une dépendance modérée ou forte et motivés par le sevrage, soit en première intention, soit en cas d'échec de la substitution. La dose recommandée est de 150 mg/j, soit 1 comprimé par

jour pendant la première semaine, puis 300 mg/j en 2 prises espacées d'au moins 8 heures, à partir de la deuxième semaine de traitement. Son association aux substituts nicotiniques peut être envisagée d'emblée en cas de dépendance forte ou très forte, ou en cas de persistance de symptômes de sevrage ou de pulsions chez les sujets traités par l'une des deux classes thérapeutiques seules. Certains effets indésirables peuvent apparaître suite à l'utilisation du bupropion, avec une insomnie, des tremblements, des troubles digestifs... (29).

2.3 La varénicline (Champix®): C'est un médicament qui se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ (30). Il soulage les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste) (31). Après l'administration de doses orales multiples à des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours. Son absorption est quasiment complète après administration orale et sa disponibilité systémique est élevée et n'est affectée ni par la nourriture, ni par l'heure d'administration (32).

2.4 Les traitements cognitivo-comportementaux (TCC): Les techniques actuelles de TCC appliquées au tabagisme ont essentiellement pour objectif l'apprentissage de stratégies permettant de faire face aux situations à haut risque, aux envies de fumer, et éventuellement aux faux pas. La connaissance, puis la maîtrise de ces stratégies, ont pour effet d'augmenter la confiance que le sujet a en ses capacités à atteindre son objectif. Les TCC multiplient en général par deux le taux d'abstinence tabagique six mois après l'arrêt, par rapport aux groupes contrôle. Les situations à haut risque peuvent être liées à l'environnement ou à des émotions. La préparation à l'arrêt du tabac peut démarrer par une phase d'auto-observation, qui permettra de repérer un certain nombre de situations déclenchantes, systématiquement associées à la prise de cigarette. C'est également avant l'arrêt du tabac



que l'on commence à organiser et renforcer le soutien social. Après l'arrêt du tabac, les différentes stratégies d'adaptation concernent les envies de fumer (contrôle du stimulus, stratégies cognitives d'opposition, stratégie cognitive d'accompagnement, stratégies comportementales). Au-delà des envies de fumer, phénomènes ponctuels répondant le plus souvent à une situation déclenchante, il arrive que le sujet développe des pensées liées au tabac, plus insidieuses et chroniques. Les stratégies d'adaptation reposent alors sur une première phase de reconnaissance du processus cognitif, puis de mise en place de stratégies cognitives et comportementales spécifiques. Une gestion réussie de la situation à haut risque ou du faux pas induit un renforcement de l'abstinence par augmentation de la confiance en soi et amélioration de ses compétences (31).

VII. Rôle du pharmacien dans le sevrage tabagique

La volonté du fumeur à arrêter sa consommation de tabac est un critère essentiel pour une réussite totale du sevrage. Le pharmacien, par ses conseils et son écoute, est en première ligne afin d'accompagner le fumeur dans sa stratégie de recherche d'un soutien auprès de son entourage familial, ses amis et ses collègues de travail. Le pharmacien aidera son client à mettre en place des stratégies comportementales simples, comme se débarrasser des cendriers, nettoyer l'intérieur de la voiture et se préparer mentalement à affronter les situations à risque de prise de cigarette. Les pharmaciens, à l'image des autres professionnels de santé, ont la responsabilité d'aider les personnes, souhaitant le faire, à arrêter de fumer ou cesser toute autre forme de tabagisme, et d'encourager leur entourage à faire de même. A cette fin, ils soutiennent pleinement l'initiative pour "un monde sans tabac" de l'OMS et l'établissement, par son intermédiaire, d'une convention-cadre contre le tabac. Le pharmacien devra toutefois encourager le fumeur à arrêter de fumer, tout en lui expliquant la nécessité de consulter son médecin ou de s'adresser à une consultation spécialisée pour un traitement complémentaire. Son intervention est primordiale à toutes les phases destinées à guider le fumeur vers

l'arrêt total (33). Ces dernières années, le rôle du tabagisme dans le développement de nombreuses pathologies, tant chez les adultes que chez les enfants était bien admis. Actuellement, il est prouvé qu'en plus de ses effets cancérigènes, la fumée de tabac affecte les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et endocrinien, et altère le développement du fœtus.

La guerre anti-tabac est lancée. Le 19 mars 2010, le décret anti-tabac est entré en vigueur. Ce décret, n° 2009-2611 du 14 septembre 2009 (34) est venu compléter les dispositions du décret n° 98-2248 du 16 novembre 1998 (11), pris en application de la loi n° 98-17 du 23 février 1998 relative à la prévention des méfaits du tabagisme (35), interdisant la propagande pour le tabac de quelque nature qu'elle soit, régulant la vente du tabac et mentionnant les infractions et les peines y afférentes.

Cet arsenal juridique vient récemment d'être renforcé par la loi n° 2010-9 du 15 février 2010, portant approbation de l'adhésion de la Tunisie à la convention-cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac, adopté à Genève le 21 mai 2003, et signé en date du 22 août 2003 (36), et ratifié par le décret n° 2010-823 du 20 avril 2010 (37). Cette convention internationale vise la protection de la santé publique et appelle la coopération internationale la plus large possible et la participation de tous les pays à une action internationale efficace, adaptée et globale, et vient d'être publiée officiellement en Tunisie par le décret n° 2010-2730 du 20 septembre 2010 (38), portant publication de la convention-cadre de l'organisation mondiale de la santé pour la lutte antitabac.

Parallèlement à cet arsenal juridique qui demeurerait insuffisant à lui tout seul, le pharmacien peut fournir des suggestions diverses:

- S'il est fumeur, le pharmacien doit commencer par lui-même, et à défaut, ne pas fumer dans l'espace public de l'officine comme le stipule la réglementation (11), ni dans son bureau, pour ne pas laisser émaner l'odeur du tabac, «charité bien ordonnée commence par soi même».

- Renforcer les campagnes anti-tabac dans les mass-médias avec des messages forts (images chocs, peur de la maladie, ...dans l'officine).

- Accompagner les programmes spéciaux destinés aux fumeurs pour les aider à arrêter de fumer;
- Renforcer la volonté du fumeur et l'inciter à persévérer dans le sevrage tabagique et faire véhiculer les expériences de sevrage d'ex-fumeurs.

- Porter une information, et même un recueil d'informations, sur le tabagisme passif dans le carnet de santé des enfants: y inscrire notamment, quelques renseignements sur les effets du tabagisme durant la grossesse, après la naissance et lors de l'allaitement. Il est donc important que les parents soient informés des différents risques et que les médecins qui ont à prendre en charge les enfants aient à disposition cette information (39). Le tabagisme per gravidique doit être évoqué lors de l'entretien avec la parturiente mais le manque de formation en tabacologie retarde la mise en place d'une réelle démarche d'aide au sevrage (40,41).

- Eviter de fumer à la maison ou en voiture: devenir un modèle pour ses enfants.
- Participer à des actions de prévention et de contrôle du tabagisme en milieu scolaire, et inciter les enseignants qui, de par l'image de modèle qu'ils ont auprès de leurs élèves, constituent des acteurs privilégiés de la prévention et de la lutte anti-tabagique en milieu scolaire ; la majorité des fumeurs commencent leur consommation à l'adolescence et le risque des maladies liées au tabagisme est plus élevé chez ceux qui commencent à fumer tôt.

Le pharmacien est en première ligne face aux milliers de fumeurs candidats à l'arrêt. Son rôle est essentiel notamment dans l'information et la sensibilisation du public, l'aide pharmacologique à l'arrêt du

tabac et l'accompagnement de la personne en cours de sevrage. En tant que professionnels de santé, nous avons le devoir d'énoncer clairement les informations, actuellement bien établies scientifiquement, sur le tabagisme et ses effets sur la santé et de soutenir les mesures de «stigmatisation» du comportement tabagique initiées par les pouvoirs publics. L'appui de la population est essentiel à l'application de la réglementation anti-tabac. Une meilleure connaissance des effets du tabagisme sur la santé et des bénéfices sanitaires et économiques associées aux mesures de protection contre le tabagisme, sont nécessaires pour s'assurer de l'adhésion de la population à de telles mesures de contrôle. L'expérience acquise en santé publique depuis une vingtaine d'années, montre clairement que la diminution du tabagisme ne peut reposer uniquement sur la diffusion d'informations.

Compte tenu de la dépendance engendrée par la consommation de tabac, une combinaison de divers types d'interventions, dont des mesures visant à protéger la population des effets néfastes de la fumée du tabac, s'avère indispensable à l'amélioration de la santé de la population. Le pharmacien en tant que professionnel de la santé, a un rôle important dans la lutte contre le tabagisme. En officine, il y a un très grand nombre de situations où le pharmacien évoquera l'arrêt du tabac: devant une toux grasse ou sèche, un rhume ou lors d'une prise de tension artérielle, il faut absolument demander si le patient est fumeur ou non. C'est une occasion pour l'officiel de mettre la pression afin d'obtenir un arrêt ou une promesse d'arrêt du tabac, de rappeler les dangers de l'exposition à la fumée du tabac pour l'entourage et surtout pour l'enfant qui sera plus facilement malade et a plus de risques de devenir fumeur (24).

Il peut même afficher des posters ou se servir de sa vitrine afin de transmettre d'emblée l'information.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn



Conclusion

Le Pharmacien, Homme de sciences et pilier du système de santé, reste la première personne auprès de laquelle le citoyen demande conseil et pose des questions aussi complexes soient-elles concernant son état de santé. Les médicaments d'aide au sevrage tabagique, qu'il peut conseiller aux fumeurs, se présentent sous des formes galéniques diverses et variées: des dispositifs transdermiques à l'inhalateur, en passant par les gommes à mâcher, les comprimés sublinguaux, les pastilles à sucer et les comprimés à avaler. Il est rare, pour une indication donnée, de disposer d'un tel choix de formes galéniques et de pouvoir les associer entre elles. Cet éventail de formes galéniques est donc très intéressant pour le patient qui peut choisir, avec l'aide d'un professionnel de santé, la forme la plus adaptée en fonction de ses

préférences, de son métier et de ses habitudes.

Les moyens mis en œuvre pour combattre le tabagisme et aider les fumeurs au sevrage sont de plus en plus nombreux: nouveaux médicaments, formation des professionnels de santé, sensibilisation de la population et réglementations.

L'accompagnement psychologique par les pharmaciens et les autres professionnels de santé, et les traitements cognitivo-comportementaux doivent être présents, avec ou sans traitement immédiat.

De nouvelles approches sont en cours d'évaluation, principalement l'électrostimulation trans-crânienne, et il est nécessaire de poursuivre les investigations sur la dépendance tabagique avec la recherche et les essais de nouvelles molécules, ainsi que le renforcement des moyens humains et financiers pour lutter au mieux contre le tabagisme.

Références

- 1- Harcouët L, Balanger S, Meunier N, Mourgues A, Grabar S, Haouili B, Le al. La réduction tabagique à la maison d'arrêt de Paris-La Santé. *Rev Méd Interne* 2008;29:357-363.
- 2- Mansourati J, Borel ML, Munier S, Guevel-Jointret AL. Médicaments d'aide au sevrage tabagique. *Presse Med* 2005;34:1331-6.
- 3- Li S, Horner P, Delva J. Social capital and cigarette smoking among Latinos in the United States. *Substance Abuse and Rehabilitation* 2012;3(suppl 1):83-92.
- 4- Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: A review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994;13:131-144.
- 5- Wakschlag LS, Pickett KE, Cook E, Benowitz NL, Leventhal BL. Maternal Smoking During Pregnancy and Severe Antisocial Behavior in Offspring: A Review. *Am J Pub Health* 2002;92: 966-974.
- 6- Ben Zid R. Tunisie: projet pilote de reconversion d'exploitations agricoles cultivant du tabac en cultures diversifiées. *Promot Educ* 2005;12(suppl 4):47-50.
- 7- Bitton A, Green C, Colbert J. Improving the delivery of global tobacco control. *Mt Sinai J Med* 2011;78:382-393.
- 8- Ghannem H, Limam K, Ben Abdelaziz A, Mtiraoui A, Hadj Fredj A, Marzouki M. Facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires dans une communauté semi-urbaine du Sahel Tunisien. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992;40:108-112.
- 9- Fakhfakh R, Hsairi M, Maalej M, Achour N, Nacef T. Tobacco use in Tunisia: behaviour and awareness. *Bull World Health Organ* 2002;80:350-6. Available from URL: <http://www.who.int>.
- 10- Ministère de la santé de Tunisie. *Epidémiologie du tabac*. Available from URL: <http://www.santetunisie.rns.tn>.
- 11- Décret n° 98-2248 du 16 novembre 1998, fixant les lieux affectés à l'usage collectif dans lesquels il est interdit de fumer. *JORT* n°94 du 24 novembre 1998. p.p:2303-4.
- 12- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et la Mission interministériel de lutte contre la drogue et la toxicomanie. *Drogues et dépendance*. 1ère édition. France : Edition et diffusion INPES;2006.
- 13- OMS. *Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac: article 4*. Genève,2003. Available from URL: http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_FCTC_french.pdf.
- 14- Corrigall WA, Coen KM. Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology* 1989;99:473-8.
- 15- Zarrindast MR, Pazouki M, Nassiri-Rad S. Involvement of cholinergic and opioid receptor mechanisms in nicotine-induced antinociception. *Pharmacol Toxicol* 1997;81:209-213

- 16- Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrié P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002;13:451-463.
- 17- De Vries TJ, Schoffeleers ANM. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:420-426.
- 18- Villégier AS, Salomon L, Granon S, Changeux JP, Belluzzi JD, Leslie FM, Tassin JP. Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1704-1713.
- 19- Etter JF. Evaluation de la dépendance au tabac. *Rev Med Suisse* 2006;89. Available from URL : <http://www.revmed.ch>. (Art n° 31479).
- 20- INSERM France. *Tabac : comprendre la dépendance pour agir*. Edition INSERM;2004.473 pages.
- 21- Fagerström K, Russ C, Yu CR, Yunis C, Foulds J. The Fagerstrom test for nicotine dependence as a predictor of smoking abstinence: A pooled analysis of varenicline clinical trial data. *Nicotine Tob Res* 2012;30.[Epub ahead of print].
- 22- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Najjar MF. A comparison between plasma and urine thiocyanates and urinary cotinine determinations as indicators of cigarette smoking. *J Health Sci* 2009;55(6):895-900.
- 23- Larramendy C, Diviné C, Asnafi-Farhang S, Lagrue G. Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Path Biol* 2004;52:164-172.
- 24- NHS.National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE). *Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities*. NICE public health guidance 10;2008;87 pages.
- 25- OMS. *Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tabagisme : le programme MPOWER*. Genève; 2008. Available from URL: <http://www.who.int>
- 26- Bentz CJ, Gray M, Swan C. *Tobacco Cessation and Prevention Program: Pharmacist-Assisted Smoking Cessation Class: A Guide to Implementation*. Providence health system 2007; 53 pages.
- 27- Largue G. *Traitement de la dépendance tabagique*. EMC-Cardiologie Angéologie 2004;1:443-455.
- 28- Largue G, Le Foll B, Melihan Cheinin P, Rostoker G, Ades J, Beaupaire R, et al. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. *Thérapie* 2003;58:479-97.
- 29- Aubin HJ, Lebarry F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Lagrue G. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2004;99(9):1206-18.
- 30- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. *JAMA* 2006;296:47-55.
- 31- Jiménez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2009;69(10):1319-38.
- 32- Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf.* 2010;33:289-301.
- 33- Philbrick AM, Newkirk EN, Farris KB, McDanel DL, Horner KE. Effect of a pharmacist managed smoking cessation clinic on quit rates. *Pharmacy Practice* 2009;7:150-156.
- 34- Décret n° 2009-2611 du 14 septembre 2009, complétant le décret n° 98-2248 du 16 novembre 1998 fixant les lieux affectés à l'usage collectif dans lesquels il est interdit de fumer. *JORT* n° 75 du 18 septembre 2009.p.p:2716-2717.
- 35- Loi n° 98-17 du 23 février 1998, relative à la prévention des méfaits du tabagisme. *JORT* n° 17 du 27 février 1998.p.p:399-400.
- 36- Loi n° 2010-9 du 15 février 2010, portant approbation de l'adhésion de la République Tunisienne à la convention -cadre de l'organisation mondiale de la santé publique pour la lutte antitabac, adoptée à Genève le 21 mai 2003. *JORT* n° 14 du 16 février 2010.p.p:453.
- 37- Décret n° 2010-823 du 20 avril 2010, portant ratification de l'adhésion de la République Tunisienne à la convention-cadre de l'organisation mondiale de la santé pour la lutte antitabac, adoptée à Genève le 21 mai 2003. *JORT* n°34 du 27 avril 2010.p.p:1205-1206.
- 38- Décret n° 2010-2730 du 20 septembre 2010, portant publication de la convention-cadre de l'organisation mondiale de la santé pour la lutte antitabac. *JORT* n°86 du 26 octobre 2010.p.p:2924-2939.
- 39- ANAES. *Conférence de consensus : Grossesse et tabac. Texte des recommandations*; 2004.
- 40- Houdebine E, Guillaumin C, Rouquette A, Dagonne C, Madzou S, Fournie A, Urban T, Fanello S. Le tabagisme gravidique. *Étude descriptive et facteurs pronostiques d'arrêt du tabac pendant la grossesse*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;38(2):155-60.
- 41- Duran M. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'arrêt du tabac pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34(suppl1):336-338.



Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie

Premier Congrès Arabo-africain

15-16 Février 2013

Tunis-Tunisie

Vendredi 15 Février 2013

Matin

- 9h - 10h** Accueil des participants et inscription
- Inauguration
- 10h -10h30** Pause – café
- 10h30 - 11h30** Conférence inaugurale : Qualité de médicaments et harmonisation USP ou EMA
- 11h30-12h30** Conférence : Médicaments génériques : économie de santé, harmonisation et problématique des biosimilaires

Déjeuner

Après midi

- 15h-16h** Table ronde : La contrefaçon des médicaments : partage d'expériences
- 16h-17h** Workshops en parallèles
- 1- Coopération industrielle : du partenariat à l'intégration
- 2- Pharmacie traditionnelle rénovée
- 3- Harmonisation et perspectives de coopération
- 17h- 18h** Rencontres

Samedi 16 Février 2013

Matin

- 9h-10h** Conférence : Les Médicaments grand public (OTC)
- 10h-11h** Réalités et perspectives juridiques
- 11h-12h** Discussion des conclusions des workshops
- 12h-13h** Clôture

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 Dt

PPS

5,650 Dt



Enfant 60ml



Nourrisson 30ml

Amoxicilline Winthrop®

Nourrisson

1,950 Dt



Enfant

4,200 Dt



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 à 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

RAZON[®]

PANTOPRAZOLE 40 mg



... Le soulagement



Le point sur le cancer et la maladie thromboembolique veineuse

Sassi Mouna

Laboratoire de biologie du Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir

Résumé

La maladie thromboembolique veineuse associée au cancer est une complication redoutable et fréquente. Elle est responsable d'une augmentation de la mortalité parmi les patients cancéreux (1,5). L'expression constitutive du facteur tissulaire par les cellules cancéreuses déclenche une activation locale et systémique de la boucle de la coagulation ce qui constitue la cause majeure des thromboses associées au cancer (4). Le traitement des épisodes thrombotiques veineux au cours du cancer est consensuel et repose sur les héparines de bas poids moléculaires. Ces dernières sont, d'autre part, capables de diminuer l'incidence des thromboses chez les patients cancéreux grâce à une thromboprophylaxie adaptée (8). Le développement de scores prédictifs de thrombose chez le patient cancéreux et leur intégration dans la pratique médicale améliorent de façon incontournable la survie et la qualité de vie des cancéreux (15). En effet, ces scores prédictifs offrent la possibilité d'une stratification des patients en fonction du risque thrombotique encouru et d'une thromboprophylaxie optimisée instaurée au bon moment chez les patients à haut risque thrombotique (16).

Mots clés : cancer – thromboses – hypercoagulabilité – thromboprophylaxie – scores prédictifs.

Introduction

Parmi les domaines qui suscitent de nos jours beaucoup d'intérêts et mobilisent plusieurs équipes de recherche figure le domaine des thromboses associées au cancer. L'association entre la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et le cancer est bien connue. Malheureusement, les complications thrombotiques représentent la seconde cause de mortalité en cas de cancer (1). La physiopathogénie des troubles hémostatiques décrits au cours du cancer est particulièrement complexe et elle traduit les multiples connexions de cette pathologie avec les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase (2). Un tel contexte thrombotique exerce un impact négatif sur la qualité de vie des patients, déjà altérée par la maladie cancéreuse elle-même et par les effets indésirables des traitements anticancéreux (3).

1-Fréquence et impact pronostique des épisodes thrombotiques veineux associés au cancer

Chez les patients atteints de cancer, les épisodes thrombotiques veineux (ETV) constituent une complication fréquente et bien connue (4). En effet, le risque d'un ETV est environ 4 à 7 fois

plus élevé chez les patients cancéreux par rapport aux patients non-cancéreux. En outre, près de 20% des thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolies pulmonaires (EP) sont associées à des cancers (1). Une augmentation significative des ETV de 28 à 36% a été rapportée chez les patients cancéreux hospitalisés au cours de la période de 1995 à 2003. L'incidence des ETV est probablement sous-estimée par les études rétrospectives anciennes qui ont inclus uniquement les ETV symptomatiques ou objectivement confirmés (5). Les complications thrombotiques sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité élevées et posent de multiples problèmes thérapeutiques chez les malades cancéreux hospitalisés ou en ambulatoire (1,6). En effet, la TVP, du fait du risque d'EP, représente la deuxième cause de mortalité en oncologie. De ce fait, l'apparition d'une thrombose veineuse modifie de manière négative le pronostic des malades cancéreux (7). La MTEV peut compliquer un cancer déjà diagnostiqué ou apparaître avant que le cancer ne soit devenu symptomatique. En effet, le diagnostic de MTEV conduit parfois à la découverte d'un cancer jusque là méconnu. A ce propos, les données disponibles aujourd'hui ne favorisent pas

la recherche systématique d'un cancer en présence d'une thrombose inexplicée (8). La survie est particulièrement pauvre quand le diagnostic du cancer est posé au même temps que celui de l'ETV (9).

2-Facteurs de risque

La MTEV est multifactorielle. Les facteurs de risque des ETV chez les patients cancéreux sont désormais connus et peuvent être catégorisés dans trois rubriques : facteurs liés au patient cancéreux, facteurs liés au cancer et facteurs liés au traitement du cancer (Tableau I) (6,10).

Tableau I : Facteurs de risque d'épisodes thrombotiques veineux chez les patients cancéreux (6)

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au cancer	Facteurs liés au traitement
-Age avancé	-Site primitif	-Chimiothérapie
-Comorbidités	-type histologique	-Hormonothérapie
-Antécédents de MTEV	-Diagnostic récent (3-6 premiers mois)	-Agents anti- angiogéniques
-Obésité		-Hospitalisation
-Thrombophilie constitutionnelle	-Métastase à distance	-Chirurgie majeure
		-Erythropoïétine, transfusions sanguines
		-Cathéter veineux central

3-Physiopathologie

Armand Trousseau, a été le premier à décrire l'association des ETV à des cancers gastriques découverts à l'autopsie. Il a insisté sur une « condition particulière du sang » qui prédispose à la coagulation « spontanée ». Cette condition particulière correspond à l'état d'hypercoagulabilité retrouvé chez le patient cancéreux (11). Depuis, de très nombreux travaux ont confirmé son hypothèse. La stase, la lésion vasculaire et l'hypercoagulabilité, qui constituent les trois facteurs de la triade de Virchow, jouent chacune un rôle important dans la pathogenèse du thrombus veineux chez les patients cancéreux (2). Cette hypercoagulabilité est le résultat de (2,12) : (1) la sécrétion de substances procoagulantes et de cytokines par les cellules tumorales ; (2)

l'altération des mécanismes de défense des cellules endothéliales et la réduction des inhibiteurs naturels de la coagulation (déficits en protéine C (PC) , protéine S, antithrombine et résistance acquise à la PC activée) ; (3) l'augmentation des interactions adhésives entre les cellules cancéreuses, les cellules endothéliales, les plaquettes et les monocytes/macrophages. L'expression constitutive du facteur tissulaire (FT) par les cellules cancéreuses est la cause majeure de la capacité procoagulante des cellules cancéreuses (4,12). Ce dernier est exprimé de manière hétérogène en fonction du type de cancer (12). Les cellules cancéreuses expriment environ 1000 fois plus de FT que les cellules normales correspondantes étant donné que les mécanismes de contrôle de l'expression du FT sont déréglés par les cellules cancéreuses (13). En plus, certaines tumeurs expriment un variant d'épissage du FT, asTF, décrit comme ayant un effet biologique dix fois plus important que le FT « sauvage » (14). L'activation de la coagulation se fait alors par le contact du Facteur (F) VII et du FVII activé (FVIIa) présents dans le plasma avec le FT libre ou lié aux microparticules (MP) dérivant des cellules cancéreuses.

4-Scores prédictifs et biomarqueurs de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux

Depuis quelques années, plusieurs équipes se sont penchées sur le développement de scores prédictifs de thrombose chez le patient atteint de cancer afin qu'ils soient intégrés dans la pratique médicale. L'intérêt de tels scores se dévoile devant les avantages incontournables d'une stratification des patients en fonction du risque thrombotique encouru et d'une thromboprophylaxie optimisée instaurée au bon moment dans la réduction des ETV, dans l'augmentation de la survie et l'amélioration de la qualité de vie des cancéreux (15).

Khorana et al (6) ont été les pionniers dans cet axe de recherche et ont présenté un modèle permettant de prédire le risque thrombotique durant le traitement par chimiothérapie chez les patients avec tumeurs solides et lymphomes. Pour cela, ils ont analysé de multiples variables dans une cohorte de 2701 patients ambulatoires atteints de cancer dérivant d'une étude prospective observationnelle. Ils ont alors montré que le risque thrombotique varie en fonction du type de tumeur, du taux des plaquettes, du taux des globules blancs, du taux de l'hémoglobine et de l'indice de masse corporelle (Tableau II). Ce modèle de risque a été par la suite validé sur une cohorte



indépendante de 1365 patients de la même étude. Le score de Khorana a donc permis de stratifier en trois groupes les patients atteints de cancer et devant être traités par chimiothérapie : risque thrombotique faible, intermédiaire ou élevé. Avec un suivi de 2,5 mois, les taux de MTEV dans la cohorte dérivée et la cohorte de validation étaient, respectivement :

-0,8% et 1,3% chez les patients à bas risque (score =0)

-1,8% et 2% chez les patients à risque intermédiaire (score =1-2)

-7,1% et 6,7% chez les patients à haut risque (score ≥ 3)

Au total, ce modèle a permis d'identifier les patients atteints de cancer et ayant un risque d'environ 7% d'ETV symptomatique à court terme (6).

D'autres équipes se demandaient si la prise en compte d'autres marqueurs ne pourrait pas affiner le pronostic. L'étude autrichienne CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) conduite par Ay et al a vérifié le score Khorana sur une population différente en y incorporant deux nouveaux paramètres : la P-sélectine soluble et les D-Dimères (DDi). Cette cohorte a inclut des patients ayant un cancer nouvellement diagnostiqué ou des patients avec un cancer en progression après une période de rémission totale ou partielle et qui n'ont récemment reçu ni de chimiothérapie (pendant les trois derniers mois) ni radiothérapie ou subi une chirurgie (pendant les deux dernières semaines) (16). Grâce à l'introduction de ces deux nouveaux biomarqueurs, Ay et al ont pu montrer que le risque prédictif des ETV est considérablement amélioré. En effet, la probabilité de survenue d'un ETV est 26 fois plus élevée chez les patients identifiés à haut risque par rapport aux patients à faible risque. Par comparaison avec le modèle de Khorana, cette cohorte est plus hétérogène sur le plan des critères d'inclusion des patients et elle offre un moyen prédictif plus précis des ETV. En revanche, la P-sélectine soluble ne fait partie ni des paramètres biologiques de routine, ni des paramètres largement disponibles dans les laboratoires contrairement aux DDi et aux paramètres du score Khorana ce qui limite son utilisation clinique (6,16). D'autres biomarqueurs semblent aussi être des candidats intéressants dans la prédiction du risque thrombotique : les fragments 1+2 de la prothrombine, FVIII, CRP et MP FT+ (5-7,15). Très récemment, un nouveau marqueur suscite

l'intérêt des chercheurs et semble très prometteur dans la prédiction du risque thrombotique à savoir la génération de thrombine (7).

Tableau I: score prédictif de Khorana (6)

Caractéristiques du patient	Score
Site du cancer	
* très haut risque (estomac, pancréas)	2
* Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule)	1
Taux des plaquettes $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hémoglobine $< 10\text{g/dL}$ ou érythropoïétine	1
Leucocytes $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
Indice de masse corporelle ≥ 35	1

Score total (de 0 à 6)	Catégorie de risque
0	Faible
1-2	Intermédiaire
≥ 3	Elevé

5- Particularités de la prophylaxie et du traitement des ETV associés au cancer

Toutes les recommandations sont concordantes aujourd'hui en ce qui concerne le traitement de la TVP et l'EP, donnant la préférence à l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) pendant plusieurs mois, sans relais par les anti-vitamines K (AVK) (5,17). En effet, plusieurs études ont démontré la supériorité des HBPM par rapport aux AVK qui sont moins efficaces et moins facilement maniables chez les patients cancéreux, tout en prenant en considération la difficulté de stabilisation de l'INR (international normalized ratio) et la fréquence des interactions avec la chimiothérapie pouvant facilement perturber l'équilibre hémostatique dans un sens comme dans l'autre. Les HBPM sont alors administrées pendant une durée minimale de 6 mois et ils doivent être en principe poursuivis à mesure que la maladie tumorale est active (5,8).

Si le traitement curatif de la thrombose associée au cancer est aujourd'hui bien codifié, les études sur le traitement prophylactique sont bien moins homogènes.

Les recommandations actuelles de la thromboprophylaxie se résument dans les cas suivants (5,18):

-Patients ayant subi une chirurgie

-Patients hospitalisés

-Patients ayant un myélome multiple et recevant le thalidomide ou lénalidomide en ambulatoire.

Cependant, la prophylaxie des ETV chez les autres patients cancéreux en ambulatoire ne fait pas l'objet d'une recommandation mais les auteurs soulignent le fait qu'elle devrait être considérée chez les patients à haut risque. En effet, le bénéfice du traitement prophylactique semble indiscutable chez les patients à haut risque identifiés grâce au développement des scores prédictifs (6).

Conclusion :

Le cancer pourrait en fait être simulé à un « volcan thrombotique » avec deux principaux acteurs : le FT surexprimé par les cellules cancéreuses et la phosphatidylsérine présente à la surface des plaquettes activées. Rappelons que les plaquettes activées et les cellules tumorales émettent des MP particulièrement riches en FT et en phosphatidylsérine. Ces MP se trouvant alors en grandes quantités dans la circulation amplifient et entretiennent ce « volcan thrombotique ». Un tel contexte thrombotique exerce un impact négatif sur la qualité de vie des patients, déjà altérée par la maladie cancéreuse elle-même et par les effets indésirables des traitements anticancéreux (3). La biologie revêt ici un intérêt capital dans l'appréciation de l'état de la coagulation chez cette catégorie de patients et donc l'évaluation du risque thrombotique ou de récurrence de thrombose (19). Le développement des scores prédictifs ainsi que les applications de nouveaux tests prometteurs comme le test de génération de thrombine semblent promettre une meilleure prise en charge et prévention des ETV associés au cancer. (20).

Références

1. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102 (1):S2-9.
2. Elalamy I, Verdy E, Gerotziakas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie Biologie* 2008 ;56 :184-94.
3. Streiff MB. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125: S128-S133.
4. Ruf W, Yokota N, Schaffner F. Tissue factor in cancer progression and angiogenesis. *Thromb Res* 2010 ;125 (2):S36-8.
5. Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012; 32: 115-25.
6. Khorana A. Cancer and coagulation. *Am J Hematol* 2012; 87: S82-7.
7. Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. *Hamostaseologie* 2012; 32: 132-7.
8. Meyer G. Maladie veineuse thrombo-embolique et cancer. *J Mal Vasc* 2011 ; 36 (1) : S42-7.
9. Sorensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
10. Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous Thromboembolism *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2009; 22: 35-47.
11. Achkar A, Guermazi S, Samama MM. Maladies thrombosantes acquises. *Hémorragies et thromboses 2ème édition* 2009: 201-12.
12. Garniera D, Milsom C, Magnusa N et al. Role of the tissue factor pathway in the biology of tumor initiating cells. *Thromb Res* 2010; 125: S44-S50.
13. Milsom C, Rak J. Tissue factor and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007-08; 36:160-76.
14. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble thrombogenic protein. *Nat Med* 2003; 9: 458-62.
15. Ay C, Pabinger I. Predictive potential of haemostatic biomarkers for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2012; 129 (1): S6-9.
16. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116 (24): 5377-82.
17. Marchena PJ, Nieto JA, Guil M et al. Long- term therapy with low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb and Haemost* 2012; 107 (1): 37-43.
18. Lyman GH, Kuderer NM. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: The American Society of Clinical Oncology Guidelines. *Thromb Res* 2010; 125 (2): S120-7.
19. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
20. Gerotziakas GT. Le test de génération de thrombine. Un test utile pour la recherche et nécessaire pour une exploration moderne de l'hémostase. *BIOTRIBUNE Vol. 24-trimestriel novembre 2007.*



Insulinothérapie chez les diabétiques non insulino dépendants au Centre de Santé de Base de Menzel Temime

Auteurs : A Gadhoun*, R Jemmali**, C Tabena***.

* Pharmacien interne à l'hôpital Med Tahar Maamouri .

** Directeur de la promotion des prestations sanitaires, DRS de Nabeul.

*** Pharmacienne spécialiste, chef de service à l'hôpital Med Tahar Maamouri.

Introduction

Cette étude se propose d'évaluer l'indication de l'insulinothérapie chez les malades atteints de diabète non insulino dépendants (diabète de type 2).

Cette idée a surgi lorsqu'en achevant le rapport annuel régional des maladies chroniques de l'année 2011, on s'est rendu compte qu'un grand nombre de ces malades est sous insuline (25 % pour les 15 à 30 ans et environ la moitié (48 %) chez les malades âgés de 30 ans et plus).

La consommation d'insuline bat son plein. D'autant plus que le coût du flacon est d'environ 9 dinars (commande hospitalière) alors qu'il n'est que de 4 dinars en officine (subvention de l'état) ; le budget de l'hôpital se trouve ainsi alourdi par cette consommation excessive, d'autant plus que les ADO (antidiabétique oraux), les anti-hypertenseurs et hypolipimants constituent une très grande charge et le coût des médicaments chroniques engloutit ainsi tout le budget alloué aux médicaments.

Objectif

Evaluer la pertinence de la prescription de l'insuline chez les malades atteints par le diabète non insulino dépendants.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective pour l'année 2011, faite au Centre des Soins de Base (CSB) à Menzel Temime. Nous avons pris un échantillon de 112 malades atteints de diabète, consultants au CSB. Ces malades sont tous sous insuline depuis un certain temps et représentent des cas de diabète type 2.

Nous avons examiné les paramètres suivants :

- La glycémie (la moyenne arithmétique de la glycémie pendant toute l'année 2011 (faute de disponibilité de l'hémoglobine glycosylée).
- L'indice de Masse corporelle (IMC<25 Normal, 25<IMC<30 Surpoids, 30<IMC Obésité).

Résultats et Discussions

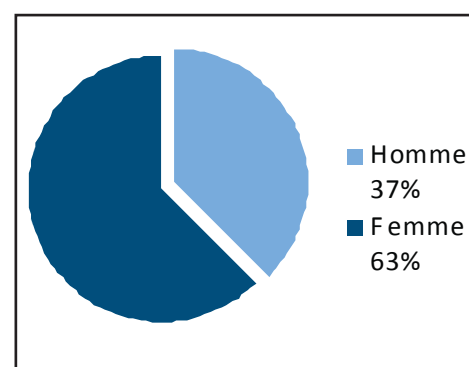


Fig1. La répartition des malades sous insuline selon leur sexe.

Le sexe ratio = Homme/ Femme = 42/70 = 0,6

Le sexe féminin prédomine de fait et cela est du à l'effectif de femmes presque deux fois plus important que celui des hommes.

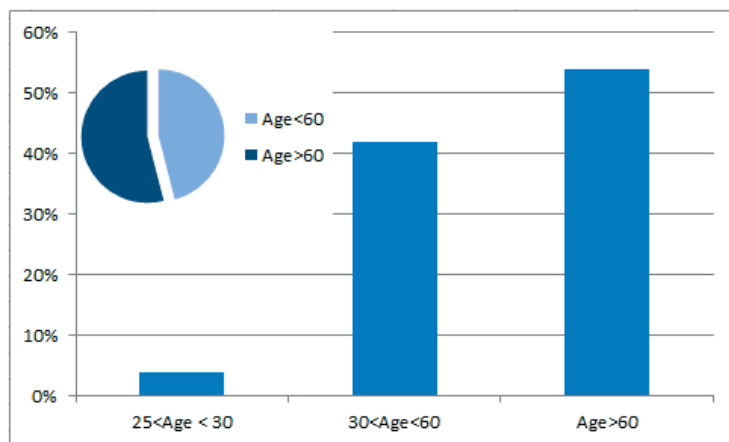


Fig2. La répartition des malades sous insuline selon leur âge.

La grande partie des malades sous insuline a un âge supérieur à 30 ans ; il s'agit d'une insulinothérapie dite de confort, généralement utilisée pour combattre les symptômes et équilibrer le diabète dans la mesure où les autres méthodes (régime, activité physique, ADO) n'ont pas donné des résultats satisfaisants.

Le recours à l'insuline ne doit se faire qu'après avoir essayé tous ces moyens. L'insulinothérapie chez les malades présentant un surpoids, obésité risque de poser problèmes.

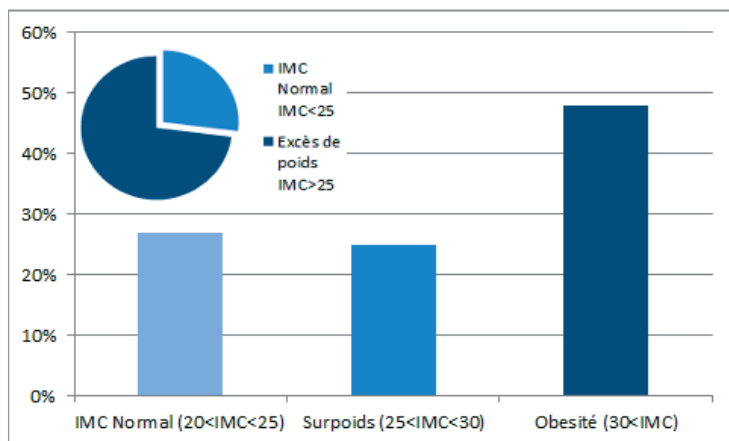


Fig3. La répartition des maladies sous insuline selon leur IMC.

Cette répartition montre une prédominance des sujets présentant soit un excès de poids (25<IMC<30), soit une obésité (30<IMC). L'ensemble de ces deux catégories fait un taux de 73% et plus. Seulement 27% des malades sous insuline présentent un poids normal (IMC<25).

Ce constat mérite d'être analysé davantage et met en doute l'efficacité de l'insulinothérapie chez des malades obèses dans leur majorité, l'équilibre recherché restant difficile à atteindre dans ces conditions et l'indication de l'insuline doit être réévaluée chez la plus grande partie de ces malades atteints d'obésité. Faute de quoi ceux-ci restent dans un cercle vicieux.

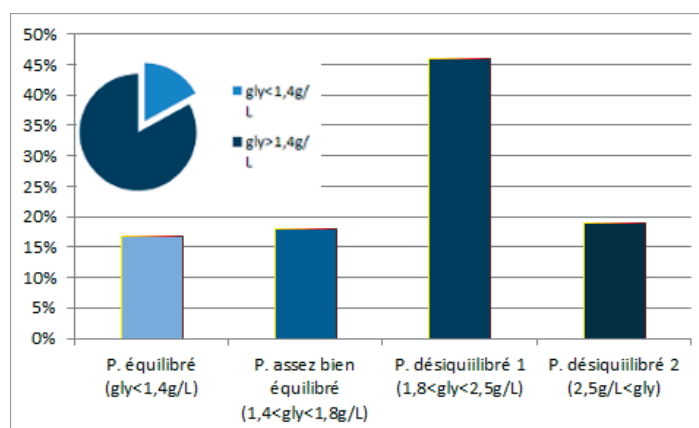
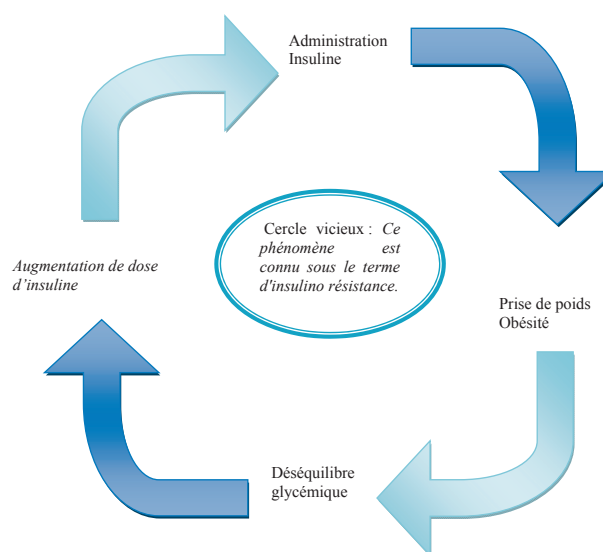


Fig4. La répartition des malades sous insuline selon l'équilibre / déséquilibre de la glycémie.

Cette courbe confirme ce qui venait d'être dit par rapport à l'histogramme précédent et démontre le déséquilibre du diabète chez la majorité de ces malades sous insuline (83%). En principe une glycémie à jeun ne doit pas dépasser 1.26g/L et à plus forte raison la valeur de 1.40g/L; pour ne pas être sévère, nous avons considéré les malades dont la glycémie est comprise entre 1.40g/L et 1,8g/L comme étant «assez bien équilibrés». Malgré cette mesure de grâce, les malades présentant une glycémie<1,4 g/L, jugés par nous «bien équilibrés» ne représentent qu'une faible minorité (17%), d'où la nécessité de revoir toute la stratégie et à faire axer la « Prise en Charge » (PEC) sur une approche plus globale (régime alimentaire, activité physique, ADO (antidiabétiques oraux), Education pour la santé EPLS, etc....).

Remarque: si nous considérons maintenant tous les malades présentant une glycémie supérieure à 1.26g/L comme étant en déséquilibre, il s'en suit que la très grande majorité des malades insulinés (>90%) se trouveront dans cette catégorie.



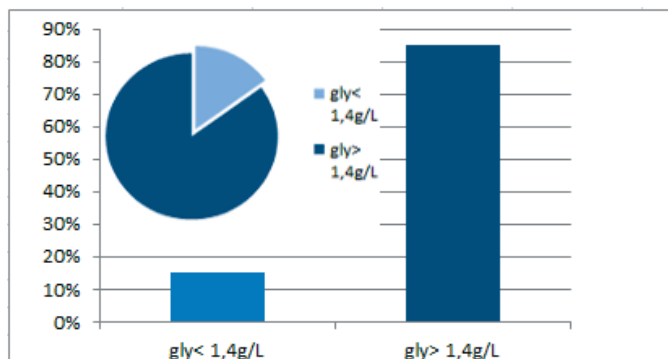


Fig5. La répartition de la valeur de la glycémie chez les malades sous insuline avec IMC>25

Seule une petite proportion de malades (15%) avec un IMC >25 présentant un équilibre glycémique satisfaisante (glycémie < 1,4g/L). La grande majorité (85%) montre un déséquilibre (glycémie > 1,4g/L).

Conclusion

Ce travail réalisé dans l'objectif d'examiner l'équilibre glycémique de malades traités par insuline dans le CSB de Menzel Témime et d'évaluer l'indication de l'insulinothérapie montre bien que celle-ci, même si elle constitue la solution ultime et de dernier recours pour les diabétiques en déséquilibre, se voit son indication limitée par les effets adverses qu'elle est en mesure de générer surtout chez ceux parmi eux en manque d'informations (rôle de l'EPLS) et de motivation. Les médecins traitants eux-mêmes doivent être conscients de la nécessité de peser le pour et le contre de cette solution avant de l'utiliser.

Cette solution ne doit être considérée qu'après avoir essayé tous les autres moyens à savoir: le régime alimentaire, l'exercice physique, les ADO, l'EPLS, etc. Cette démarche par étapes et combinant plusieurs moyens à la fois représente la meilleure façon de faire; aucune étape ne doit être «laissée» au profit d'une autre «jugée plus efficace» si on ne prend pas le temps nécessaire à sa réalisation sauf dans les cas particuliers de survenue d'événements exceptionnels (accidents, complications graves, etc.). Une telle procédure appelée aussi «algorithme» reste d'une grande utilité dans la gestion d'une maladie aussi rebelle que le diabète. Le problème de prise de poids (avec le temps) chez les malades sous insuline, doit faire l'objet d'une information sérieuse et répétée des malades; il rappelle celui rencontré chez les fumeurs ayant arrêté de fumer. Un régime hypocalorique approprié doit être envisagé dès lors que le malade commence à être corpulent; la nécessité d'être surveillé par des nutritionnistes agréés reste de mise tant la chute de poids lors de certains régimes mal conduits se faisant au dépens de la masse musculaire (dite aussi masse maigre) et non sur la masse grasseuse.

Les histogrammes montrent avec précision que plus ces malades sont obèses plus ils persistent dans le déséquilibre, un cercle vicieux est ainsi créé et il ne facilite pas la tâche du médecin traitant ni du malade, d'ailleurs.

Une réévaluation de la stratégie de PEC (prise en charge) est recommandée et l'indication de l'insulinothérapie doit être plus réfléchie et délibérée.

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.



Prenez soin
de leurs
coeurs

Valsartan Winthrop®



Co-Valsartan Winthrop®

La qualité Winthrop, la garantie SANOFI

Les techniques de microencapsulation et le ciblage colique

S. Bahri Hicheri¹, N. Zerrouk², J.C Chaumeil², S. Sfar¹

Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Monastir. 1

Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie Paris Descartes²

1 - Introduction

La microencapsulation est définie comme un procédé permettant de fabriquer des microparticules dénommées microcapsules ou microsphères dans la littérature.

Elle regroupe l'ensemble des techniques qui permettent d'isoler une substance active du milieu extérieur par inclusion au sein d'un matériau support macromoléculaire. Ces techniques conduisent à l'obtention de systèmes microparticulaires de taille supérieure au micromètre qui se présentent sous forme de microsphère de structure matricielle pleine ou sous forme de microcapsule à structure vésiculaire.

Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Etant de petites tailles, les microparticules peuvent se répartir sur une large surface au niveau de la muqueuse intestinale et contrôler la libération de principes actifs ou d'agents bioactifs (Sinha, et al., 2004).

Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes... Les matériaux enrobants sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides.

Les facteurs affectant la libération des principes actifs sont le poids moléculaire du polymère utilisé ainsi que la taille, la morphologie, la distribution et la méthode de fabrication des microsphères (Freiberg et Zhu, 2004). De plus, les produits encapsulés sont libérés par différents mécanismes tels que la rupture mécanique, la dissolution, l'érosion du réseau ou de la membrane, ou encore la diffusion des produits encapsulés à travers le réseau ou la membrane (Kailasapathy, 2002).

Les choix du procédé et de la formulation déterminent complètement les caractéristiques finales des microparticules (morphologie, structure, taille, teneur en matière active, stabilité, profil de libération...). Différents procédés de microencapsulation ont été décrits dans la littérature. L'objectif de cet article est de présenter certaines méthodes de microencapsulation des substances actives et des polymères utilisés pour le ciblage colique.

2 - Les différentes méthodes de microencapsulation

2.1 Procédés physicochimiques

2.1.1 *Séparation de phases ou coacervation*

La coacervation ou séparation de phase s'applique à des systèmes colloïdaux de macromolécules en deux phases liquides. Le terme coacervation décrit

un changement de solubilité des colloïdes. L'un des milieux est riche en polymère tandis que l'autre est pauvre en polymère. La phase riche en polymère apparaît sous forme de gouttelettes dispersées appelées coacervat. Le coacervat se forme après déshydratation ménagée. Il existe deux types de coacervation : la coacervation simple fait appel à un seul polymère et la coacervation complexe est induite par interactions électrostatiques entre deux polymères de charges opposées (Mekhloufi, et al., 2005).

1.1.2 Évaporation - extraction de solvant

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil (chlorure de méthylène, chloroforme...). La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique. Dans l'étape suivante, la phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase dispersante qui ne dissout pas le polymère, généralement de l'eau, contenant un agent tensioactif tel que l'alcool polyvinylique. Une fois l'émulsion établie, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères.

Pour l'extraction de solvant, le départ du solvant des gouttelettes est dans ce cas rapide. Il est provoqué par l'ajout d'un autre solvant dans l'émulsion. Cette méthode est surtout employée avec des phases organiques très miscibles dans l'eau (eau = solvant d'extraction).

Par exemple, si le solvant organique utilisé est l'acétate d'éthyle, on extrait ce solvant par un ajout d'eau en ayant au préalable saturé chaque phase (phase aqueuse saturée en acétate et phase organique saturée en eau). Il y a déplacement de l'acétate vers la phase aqueuse, ce qui provoque la formation de gouttelettes. Cette technique permet une formation plus rapide de microparticules que la technique par évaporation du solvant.

La principale limite de ce procédé est qu'il ne s'applique qu'à l'encapsulation de matières actives lipophiles. Cependant, des variantes au procédé original ont été mises au point pour l'encapsulation de matières actives hydrosolubles. Un autre inconvénient est que les microsphères fabriquées peuvent contenir des traces non négligeables de solvant organique. Une étape d'**élimination de ces résidus** est souvent à considérer. Enfin, si l'agent tensioactif choisi lors de l'étape d'émulsification est de nature macromoléculaire, une partie sera adsorbée irréversiblement à la surface des microsphères. Cela peut éventuellement être source de problèmes, mais constituer aussi un avantage car les microsphères produites sont facilement mouillables par l'eau.

Des adaptations doivent être apportées à ce procédé lorsque l'on souhaite encapsuler des matières actives hydrosolubles. Trois grandes stratégies peuvent être utilisées : l'évaporation de solvant à

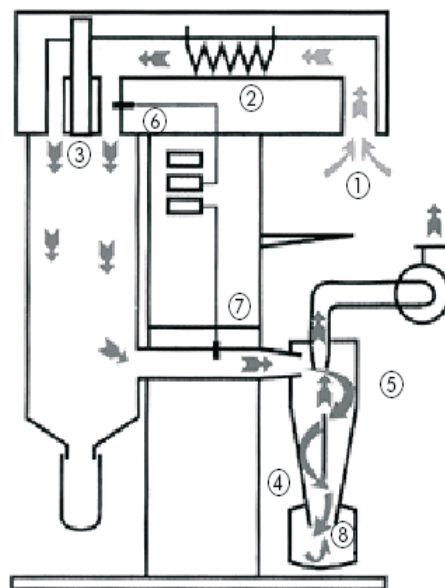
partir d'émulsions multiples E/H/E, l'évaporation de solvant à partir d'émulsions non aqueuses, l'émulsion/extraction de solvant.

1.2 Procédés mécaniques

1.2.1 Nébulisation ou spray drying

Le procédé de nébulisation est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire **sèche**. Il s'agit d'une phase de dessiccation par transformation d'un composé de l'état liquide à l'état sec par pulvérisation de l'échantillon dans un milieu gazeux généralement chaud et sec (Richard et Benoit, 2000). La formulation liquide initiale peut être constituée d'une solution de matière active et de matériau enrobant ; d'une dispersion de particules solides de matière active dans une solution ou une émulsion de matériau enrobant ou d'une émulsion de matière active dans une solution de matériau enrobant. Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes :

- **nébulisation** de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
- mise en contact de l'aérosol avec un **flux d'air**, porté à une température contrôlée ;
- **séchage** rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- **séparation** de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.



- **Figure 1 : Représentation schématique d'un mini « spray dryer »**



1 : Ouverture d'aspiration, 2 : Chauffage, 3 : Entrée à écoulement stable dans la chambre de séchage, 4 : Cyclone, ici le produit est séparé du flux d'air, 5 : Aspirateur, 6 : Sonde de température entrée de l'air, 7 : Sonde de température sortie de l'air, 8 : Collecteur de produit fini.

Le principe de préparation à l'aide de cet appareil est le suivant : Le principe actif à fixer est dispersé ou dissous dans une solution polymérique à base d'un solvant volatil, puis la solution polymérique (acheminée par une pompe péristaltique) est nébulisée à travers la buse de la chambre d'entrée, qui est à température d'ébullition du solvant afin de sécher les microgouttelettes. Les microgouttelettes se retrouvent ensuite dans la chambre de nébulisation qui est à une température suffisamment élevée afin d'optimiser leur séchage et se transforment en microparticules. Les microparticules se retrouvent alors dans le cyclone pour finalement aboutir au collecteur.

Le principe actif peut être solubilisé ou dispersé dans la solution de polymère. La viscosité de la solution de polymères, la concentration en polymères, la méthode de mise en suspension utilisée, la température de l'air sont des paramètres influençant la vitesse d'évaporation et la taille des microparticules (Esposito et *al.*, 2000).

La taille des microparticules est contrôlée par plusieurs facteurs comme: la vitesse de nébulisation, le débit de la solution, le diamètre de la buse, la température dans la chambre de nébulisation et dans le cyclone de récupération.

La qualité des produits issus de cette technique peut être améliorée par l'ajout de plastifiants ; ceux-ci induisent une coalescence du polymère, la formation d'un film et entraînent la formation d'une microparticule ayant une meilleure sphéricité. Les microsphères obtenues par ce procédé ont généralement une taille comprise entre 5 et 600 μm , sont sphériques et poreuses et ont une densité réelle basse (Aftabrouhard et Doelker, 1992 ; Guo et Bodmeier, 1997 ; Richard et Benoit, 2000).

Cette technique possède l'important avantage de se faire en une étape, d'obtenir des particules séchées et des traces de solvants organiques. Les microsphères sont obtenues sans avoir à utiliser l'agent tensioactif comme l'alcool polyvinylique, utilisé pour la fabrication des microsphères faites par émulsion, reconnu pour sa carcinogénicité et sa forte adsorption sur les microsphères (Bernard, 1996).

C'est une technique simple, rapide, reproductible et réalisable en laboratoire comme à l'échelle industrielle. Elle est en outre particulièrement adaptée à la production en continu et à grande échelle. C'est une méthode qui permet le contrôle de la taille des particules et ne dépend que peu de la solubilité de la substance active (Esposito et *al.*, 2002).

Le rendement et les propriétés de la forme finale sont grandement influencés par les propriétés viscoélastiques de la solution polymérique et le type de polymère utilisé. Seuls les polymères non plastifiés ou non ramollis lors du séchage peuvent garantir l'obtention d'un rendement élevé en microsphères non agglomérées (Moretti et *al.*, 2001 ; Zgoulli et *al.*, 1999).

1.2.2 Procédé d'enrobage en lit fluidisé

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux.

Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. Il comprend une séquence cyclique en trois temps :

- fluidisation de la poudre de particules ;
- pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- séchage et filmification de l'enrobage

1.2.3 Extrusion

Cette méthode demande la préparation d'une solution d'hydrocolloïdes dans laquelle sont ajoutés les agents actifs. L'ensemble est forcé à travers une aiguille pour former des gouttelettes qui tombent dans une solution contenant un agent de réticulation permettant la formation d'une capsule ou d'une sphère par échange ionique (Krasaekoopt, et *al.*, 2003).

Les agents de réticulation les plus souvent utilisés sont les cations bivalents.

La mise en œuvre de ce procédé nécessite que la matière active soit stable thermiquement à la température d'extrusion, qui est généralement comprise entre

70 °C et 150 °C. Le taux d'encapsulation doit rester inférieur à 50 % (en masse) et les tailles initiales des poudres de polymère et de matière active doivent rester voisines, pour éviter l'apparition de défauts d'extrusion et conserver une distribution homogène de la matière active dans le filament avant découpe. La taille des microparticules est supérieure ou égale à 200 nm.

1.2.4 *La gélification de gouttes*

Elle est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Il s'agit, par exemple, de l'alginate de sodium, du chitosan ou de l'agarose. Dans le cas de l'alginate de sodium, les gouttelettes, formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium. Elles se transforment instantanément en des microparticules de gel sphérique. Elles peuvent ensuite être transférées dans une solution de polylysine, pour former une membrane rigide semi-perméable par complexation de l'alginate et du polycation. Lorsque le chitosan est utilisé, la phase aqueuse de réception des microgouttelettes est une solution alcaline, qui insolubilise le chitosan. Dans le cas de l'agar, c'est la variation de température des gouttelettes de 80 °C à 30 °C qui induit la gélification. La solubilité de la matière active dans le milieu de réception doit être la plus faible possible pour minimiser les pertes par solubilisation (Richard et Benoit, 2000).

1.2.5 *La congélation de gouttes (ou spray-congealing)*

Cette méthode fait intervenir un matériau enrobant de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas, compris entre 50 °C et 120°C. Elle consiste à préparer un fondu de ce matériau enrobant dans lequel la substance active est solubilisée ou dispersée soit sous forme particulaire solide, soit sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse (eau dans huile). Cette préparation fondue est maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant et extrudée sous pression à travers une buse vibrante. Sous l'effet de la vibration, pour une fréquence bien choisie, le jet fondu est sectionné sous forme de gouttelettes sphériques de taille uniforme. Ces gouttelettes se refroidissent dans le milieu de chute (air froid, azote...) et se solidifient pour donner des microparticules (Richard et Benoit, 2000).

1.3 Procédés chimiques

1.3.1 *La polycondensation interfaciale*

La polycondensation interfaciale est un procédé qui permet de préparer in situ une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique entre deux monomères bien choisis, la réaction se déroulant à l'interface entre la phase dispersée et la phase dispersante. La méthode s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses, ou à des matières actives liquides.

3 - Polymères à ciblage colique

Le développement de stratégies pour le ciblage colique est basé sur trois approches, des systèmes temps- dépendants, des systèmes pH- dépendants et des systèmes dégradables par la flore bactérienne colique. Parmi les polymères temps- dépendants et pH- dépendants, nous allons nous intéresser principalement aux dérivés méthacryliques. D'autres polymères sont utilisés dans la littérature comme les dérivés cellulotiques.

Les polymères dégradés par la flore colique sont représentés principalement par la classe des polysaccharides.

1.4 Dérivés méthacryliques (Eudragit®)

Les dérivés de l'acide méthacrylique sont une famille importante et intéressante de copolymères. Ils peuvent être classés en deux groupes :

- les dérivés cationiques d'esters d'acide méthacrylique et de chlorure de triméthylammonioéthyl méthacrylate : Eudragit® RL30 D, Eudragit® RS30 D et Eudragit® NE30 D (Röhm GmbH, Darmstadt, Allemagne) ;
- les dérivés anioniques d'esters d'acide méthacrylique : Eudragit® L30 D-55, Eudragit® L100 et Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12,5 ou encore un copolymère anionique de méthylacrylate, méthylméthacrylate et d'acide méthacrylique tel l'Eudragit® FS30 D (Röhm GmbH, Darmstadt, Allemagne)
- Les copolymères cationiques représentent des polymères temps-dépendants. Ils permettent une libération retardée et prolongée des



principes actifs par diffusion. Ils renferment des groupements ammoniums quaternaires qui déterminent leur perméabilité à l'eau. Eudragit® RL contient le plus grand nombre de groupes ammonium quaternaire et Eudragit® NE n'en possède pas. Ce dernier est très apprécié dans les formulations de matrices et l'ajout d'un plastifiant dans le film n'est pas nécessaire. Quant aux Eudragit® RL et RS, ils requièrent d'importantes quantités de plastifiant dans leur préparation pour l'enrobage.

- Les copolymères anioniques sont pH-dépendants. Ils sont utilisés dans les formes gastrorésistantes et leur pH de dissolution est compris entre 5 et 7,5. L'Eudragit® L30 D-55 (dispersion aqueuse) : ce polymère est insoluble à des pH inférieurs à 5-5,5, et il est gastro-résistant. Eudragit® L 100 (poudre) et Eudragit® L 100 – 55 (poudre) : possèdent des caractéristiques proches de celles de l'Eudragit® L 30 D-55. Leurs pH de dissolution sont 6 et 5,5 respectivement. Eudragit® S100 (poudre) et Eudragit® S 12,5 (poudre) : ce sont des copolymères très proches de l'Eudragit® L 30 D-55. Ces polymères sont insolubles à des pH inférieurs à 6,5 – 7 (pH du côlon).
- Les deux variétés d'Eudragit® S et L se différencient par le rapport acide méthacrylique/ méthacrylate de méthyle. Pour les Eudragit® L, le rapport entre ester et groupement carboxylique est 1 : 1 tandis que pour les Eudragit® S, ce rapport est 1 : 2. Le dérivé S comportant moins de groupements carboxyliques libres que le dérivé L, se dissout à un pH plus élevé. Pour obtenir des pH de dissolution intermédiaires, il suffit de mélanger ces deux produits en quantité définie.
- L'Eudragit® S100 et Eudragit® L100 existent sous forme de poudre blanche. Pour préparer le mélange, on utilise soit des solvants organiques (alcool, acétone) soit de l'eau, soit un mélange eau et solvant organique.
- L'Eudragit® FS 30 D (dispersion aqueuse) est apparu récemment. Il est de plus en plus utilisé comme enrobage gastro-résistant car il est sous forme de dispersion aqueuse, donc d'usage facile (contrairement aux Eudragit® S 100 et L100). Par ailleurs, il est soluble

à pH supérieur à 6,8, ce qui permet une libération retardée du principe actif et un ciblage colique.

- Ces produits sont inscrits à la Pharmacopée Européenne sous la dénomination de copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle et de copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

1.5 Les polysaccharides

Les polysaccharides naturels sont des polymères de monosaccharides d'origine végétale (algues, plantes), animale et microbienne. Ces polysaccharides sont stables et hydrophiles. Ils ont une bonne innocuité et une capacité à former des gels. Les polysaccharides maintiennent leur intégrité car ils résistent à l'action des enzymes gastro-intestinales. Ils restent intacts au niveau de l'estomac et de l'intestin. Une fois arrivés au côlon, ils subissent une dégradation par les polysaccharidases bactériennes et libèrent la substance active. Un nombre important de polysaccharides a été étudié dans le ciblage colique.

1.5.1 Chitosan

Le chitosan est un polysaccharide naturel polycationique obtenu par déacétylation alcaline de la chitine. La chitine est le deuxième polysaccharide naturel (après la cellulose) le plus abondant dans la nature. On la retrouve chez les crustacés, les insectes et certains champignons (Hejazi et Amiji, 2003).

Le chitosan présente une structure linéaire constituée de chaînes reliant en β -(1-4) des groupements de 2-amino-2-déoxy-D-glucose (D-glucosamine) et 2-acétamido-2-déoxy-D-glucose (N-acétyl-D-glucosamine) (Chourasia et Jain, 2003). Le terme chitosan est utilisé pour décrire une série de polymères de différents degrés de déacétylation (40-98 %) et différents poids moléculaires (50 000, 2 000 000 Da). Les sels de chitosan sont solubles dans l'eau, leur solubilité dépend également du degré de déacétylation et du pH de la solution. Les chitosans avec un faible degré de déacétylation (≤ 40 %) sont solubles jusqu'à pH 9 alors que ceux à degré de déacétylation élevé (≥ 85 %) ne sont solubles que jusqu'à pH 6,5.

Il possède des propriétés biologiques favorables, il est et non toxique, biocompatible, mucoadhésif, biodégradable. Ses propriétés dépendent de la proportion relative des groupements N-acétyl-

D-glucosamine et D-glucosamine (George et Abraham, 2006, Kosaraju, 2005). Il a été démontré que le chitosan est dégradé par la flore colique, par conséquent il est utilisé comme polymère pour le ciblage colique (Hejazi et Amiji, 2003).

1.5.2 *Pectine*

Ce sont des polysaccharides linéaires d'origine végétale (pomme, citron....) ne contenant pas d'amidon. Les chaînes polymériques sont principalement des liaisons alpha (1-4) liées à des résidus d'acide D-galacturonique interrompues par des liaisons 1,2-L-rhamnose (Sinha et Kumria, 2001). Il s'agit de polysaccharides anioniques dont la capacité à gonfler et la solubilité dépendent fortement du pH du milieu. Les pectines forment des gels physiques définis par un réseau à trois dimensions formé par des liaisons non covalentes. Les pectines restent normalement intactes dans les fluides de l'estomac et de l'intestin grêle et sont dégradées par la flore colique. Cependant, elles sont très solubles dans l'eau et ne permettent pas d'assurer le passage de principe actif dans l'estomac et l'intestin grêle sans être au préalable protégées par un film entérique d'une certaine épaisseur. Pour diminuer cette hydrosolubilité, des sels calciques de pectine, des pectines méthoxylées sont utilisées. Il s'agit d'exemples car d'autres dérivés de pectines sont décrits dans la littérature.

1.5.3 *Alginates*

L'alginate de sodium est extrait de différentes espèces d'algues brunes. Il s'agit d'un polysaccharide linéaire soluble dans l'eau et composé de différents groupements alternés de résidus acide 1-4-\L guluronique et \-D mannuronique (G et M). Du fait de la forme des monomères et de leur mode de liaison dans le polymère, les géométries des groupements G et des groupements M et l'alternance de ces deux types de groupements sont différents.

Spécifiquement, les groupements G sont disposés dans un plan perpendiculaire aux groupements M tandis que ces derniers présentent une forme étroite et étendue comme un ruban dans un plan linéaire. Si deux groupements G sont côte à côte, il en résulte une conformation formant un trou permettant aux cations divalents de se lier. La composition et l'étendue des séquences de ces différents groupements, ainsi que le poids moléculaire, déterminent les propriétés physiques des sels d'alginate (George et Abraham,

2006). Le rapport M/G et le poids moléculaire des sels d'alginate ne modifient pas la capacité de liaison au calcium. Cependant, les groupements G conservent mieux la liaison aux ions calcium que les groupements M (Wang et Garth Spencer, 1998). L'alginate seul ne forme pas de gel car ses résidus acide guluronique lui confèrent une structure rigide. Ce sont les ions calcium qui induisent sa gélification (Sinha et Kumria, 2001).

L'alginate de sodium est le polysaccharide le plus utilisé en raison de ses avantages : sa non toxicité, sa biodégradabilité, sa biocompatibilité.

De par ses caractéristiques physico-chimiques, l'alginate de sodium est le plus souvent employé dans la fabrication de microparticules réalisées par extrusion (Ainsley Reid, *et al.*, 2005) et/ou par émulsification (Ribeiro, *et al.*, 2005).

1.5.4 *Amylose*

L'amylose est un polysaccharide constituant l'amidon d'origine végétale trouvé dans différentes céréales. Il s'agit d'un enchaînement \ 1-4-D-glucopyranose qui possède la capacité de former des films qui gélifient en milieu aqueux, résistent aux enzymes pancréatiques et sont dégradés par la flore colique. L'amylose est souvent associé à l'éthylcellulose qui permet de contrôler son gonflement (Kosaraju, 2005, Sinha et Kumria, 2001).

1.5.5 *Dextran*

Les dextrans constituent une classe de polysaccharides dont les chaînes linéaires de groupements D-glucopyranose sont reliées entre elles par une liaison α -1-6. Ils sont obtenus à partir de culture bactérienne de *Leuconostoc mesenteroides*. Ces polysaccharides sont utilisés dans la préparation de formulations à libération contrôlée ciblant le côlon (Kosaraju, 2005, Sinha et Kumria, 2001).

1.5.6 *Gomme guar*

C'est un polysaccharide qui dérive des graines de *Cyamopsis tetragonolobus*. Elle est constituée d'une chaîne linéaire reliant en 1-6 des groupements (1- 4)- β -D-manopyranosyl et des groupements α -D- galactopyranosyl (Sinha et Kumria, 2001).

La gomme guar est hydrophile et gonfle dans l'eau pour former des dispersions colloïdales visqueuses. Elle est utilisée dans le ciblage colique grâce à ses



propriétés gélifiantes qui retardent la libération de la substance active et grâce à sa dégradation dans l'environnement colique (Chourasia et Jain, 2003).

D'autres polysaccharides sont utilisés dans la littérature comme l'inuline, le sulfate de chondroïtine et les cyclodextrines (Sinha et Kumria, 2001; Chourasia et Jain, 2003).

4. Conclusion

Les techniques de microencapsulation sont diverses et les polymères permettant de cibler le colon sont de différents types. L'application de ces techniques moyennant l'utilisation des polymères à ciblage colique trouve son intérêt dans les différentes pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin

(maladie de Crohn, colites...) ou les situations d'insuffisance intestinale comme le syndrome du grêle court ou les résections intestinales. En effet, dans ces pathologies l'absorption intestinale est altérée, il serait intéressant de moduler l'absorption de la substance active et de l'acheminer directement au côlon afin d'optimiser son absorption et par conséquent son effet thérapeutique.

Ainsi, les choix de l'appareillage, du procédé de fabrication et de la formulation déterminent complètement les caractéristiques finales des microparticules (morphologie, structure, taille, teneur en matière active, stabilité, profil de libération...). Ils dépendent également de la nature de la substance active à encapsuler et de l'objectif thérapeutique escompté.

Références

- Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, Dhawan S. Chitosan microspheres as a potential carrier of drugs. *Int J Pharm* 2004; 274:1-33.
- Freiberg S, Zhu XX. Polymer microspheres for controlled drug release. *Int J Pharm* 2004 ; 282 : 1-18.
- Kailasapathy K, Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications. *Curr Issues Intest Microbiol* 2002; 3:39-48.
- Mekhloufi G, Sanchez C, Renard D, Guillemin S, Hardy J. pH-induced structural transitions during complexation and coacervation of beta-lactoglobulin and acacia gum. *Langmuir* 2005; 21:386-394.
- Richard J, Benoit J. Microencapsulation. *Technique de l'ingénieur* 2000 ; J2210 : 1-20.
- Esposito E, Roncarati R, Cortesi R, Cervellati F, Nastruzzi C. Production of Eudragit microparticles by spray-drying technique : influence of experimental parameters on morphological and dimensional characteristics. *Pharm Dev technol* 2000; 5 :267-278.
- Aftabrouhard C, Doelker E. Méthodes de préparation des microparticules biodégradables chargées en principes actifs hydrosolubles. *STP Pharma Science* 1992; 2 :365-380.
- Guo X, Bodmeier R. Polymeric microparticles prepared by spray drying a drug containing aqueous colloidal acrylic polymer dispersion, Eudragit RS30D. *STP Pharma Science* 1997; 5 :276-290.
- Bernard C. Mise en forme des solides : Procédés et appareils. *Techniques de l'ingénieur* 1996 ; J3382 :1-14.
- Esposito E, Cervellati F, Menegatti E, Nastruzzi C, Cortesi R. Spray dried Eudragit microparticles as encapsulation devices for vitamin C. *Int J Pharm* 2002 ; 242 :329-334.
- Moretti MD, Gavini E, Juliano C, Pirisino G, Giunchedi P. Spray-dried microspheres containing ketoprofen formulated into capsules and tablets. *J Microencapsul* 2001; 18:111-121.
- Zgoulli S, Grek V, Barra G, Goffinet G, Thonart P, Zinner S. Microencapsulation of erythromycin and clarithromycin using a spray-drying technique. *J Microencapsul* 1999; 16:565-571.
- Krasaekoopt W, Bhandari B, Deeth HC. Evaluation of encapsulation techniques of probiotics for yoghurt. *Int Dairy J* 2003; 13:3-13.
- Hejazi R, Amiji M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *J Control Release* 2003; 89: 151-156.
- George M, Abraham TE. Polyionic hydrogels for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan-a review. *J Control Release* 2006; 114:1-14.
- Kosaraju SL. Colon targeted delivery system: review of polysaccharides for encapsulation and delivery. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45:251-258.
- Sinha VR, Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int J Pharm* 2001 ; 224 : 19-38.
- Wang X, Garth Spencer H. Calcium alginate gels: formation and stability in the presence of an inert electrolyte. *Polymer* 1998; 39: 2759-2764.
- Ainsley Reid, Vuilleumard JC, Britten M, Arcand Y, Farnworth E, Champagne CP. Microentrapment of probiotic bacteria in a Ca(2+)-induced whey protein gel and effects on their viability in a dynamic gastro-intestinal model. *J Microencapsul* 2005; 22:603-619.
- Ribeiro AJ, Silva C, Ferreira D, Veiga F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique, *Eur J Pharm Sci* 2005; 25: 31-40.
- Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2003; 6: 33-36.

Vaccinations Anti Haemophilus, Anti Pneumocoque, Anti Grippe

Dr H Bayoudh Lajili

Comité technique de vaccination DSSB

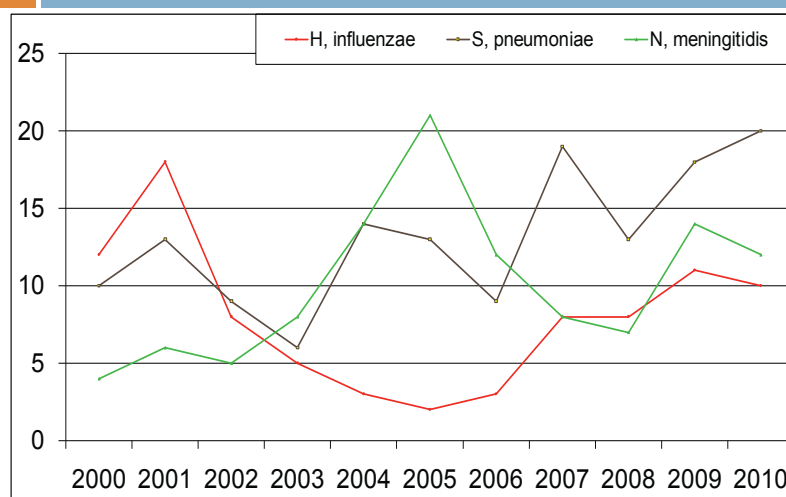
I- Introduction

En Tunisie les performances atteintes en matière de couverture vaccinale ont réduit de façon drastique la morbidité et la mortalité dues aux maladies évitables par la vaccination. Cela a permis à notre pays d'adopter avec succès les objectifs mondiaux d'éradication et d'élimination de certaines maladies telles que la poliomyélite, le tétanos néonatal et la rougeole. La mise au point de vaccins efficaces et utilisables chez les nourrissons < 2 ans (vaccins conjugués anti-Hib depuis 1987, anti-méningocoque C depuis 1999 et anti-pneumocoque à 7 valences depuis l'an 2000) a amené les programmes de vaccination à s'impliquer dans la surveillance des méningites en particulier et l'introduction de nouveaux vaccins.

Dans 70 à 80 % des cas, les méningites sont d'origine virale (Enterovirus, Myxovirus, Herpes...) et sont généralement bénignes. Les 20 à 25 % restantes sont bactériennes et sont dues à des bactéries pyogènes, principalement trois germes : *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* (fig 1). Elles constituent des urgences thérapeutiques car leur évolution spontanée est pratiquement toujours mortelle.

Hôpital d'Enfants de Tunis (2000 – 2010): 557 cas méningites bactériennes confirmées au laboratoire

→ *H. influenzae* = 99 cas → *S. pneumoniae* = 144 cas



Pr A Kechrid – Hôpital d'enfants – Tunis; Semaine Est Méditerranée de Vaccination - Avril 2011

II- La vaccination anti HIB

L'Haemophilus influenzae, aussi appelé **bacille de Pfeiffer**, a été ainsi dénommé car, jusqu'à la mise en évidence du virus grippal en 1933, on l'a cru responsable de la grippe (ou influenza). C'est une bactérie pyogène responsable d'infections variées. Les souches non capsulées provoquent des infections aiguës ou chroniques, sans bactériémie. Les souches invasives, capsulées, (du sérotype b, biotype I) HIB sont responsables des infections aiguës avec bactériémies ; environ 386000 décès/

an dus principalement à des méningites et à des pneumonies et 3 millions de cas de maladies graves. Elles touchent les enfants âgés de moins de 5 ans et 15 à 30% des enfants atteints et qui survivent gardent des incapacités permanentes (arriération mentale, surdité). ***Haemophilus influenzae* de type b, ou HIB** est un hôte exclusif de l'espèce humaine ; sa transmission est donc interhumaine (Toux, éternuement ou contact direct avec une personne infectée). Il contamine presque obligatoirement les enfants après l'âge de 2 mois car le portage est très fréquent dans la population.



Les manifestations cliniques chez l'enfant sont à type de :

- méningites à *H. influenzae* très souvent précédées d'infections des voies respiratoires supérieures ou oto-rhino-laryngologiques et accompagnées d'un état septicémique. Elles sont surtout observées chez le nourrisson âgé de 3 à 30 mois.

- épiglottite qui touche des enfants plus âgés de 2 à 7 ans. Elle donne lieu à un tableau clinique dramatique, de survenue brutale associant signes généraux de septicémie et graves difficultés respiratoires.

- des états septicémiques fébriles accompagnés ou non de signes de localisations : arthrite, otite, ostéite, ostéomyélite, cellulite, péricardite, pneumonie, orchio-épididymite...

- infections néonatales généralisées sévères par une contamination pendant l'accouchement chez l'adulte : Ce sont surtout des souches non capsulées qui sont responsables d'infections à type de :

- manifestations respiratoires qui sont les plus fréquentes et donnent lieu à des broncho-pneumonies compliquant une bronchite chronique ou à des pneumonies avec parfois bactériémie.

- méningites à *Haemophilus* rares chez l'adulte et surviennent surtout chez les sujets âgés.

- Plus rarement encore, on peut observer d'autres localisations, articulaires, osseuses, oto-rhino-laryngologiques, oculaires ou génito-urinaires.

- infections puerpérales où la localisation vaginale de la bactérie peut être la cause d'infections du nouveau-né.

Le traitement nécessite une Cure intensive et durable d'antibiotiques. *Haemophilus influenzae* présente une résistance acquise aux bêta-lactamines en produisant des pénicillinases. En revanche, il peut être traité par de l'amoxicilline associée à un inhibiteur des pénicillinases. Il est également sensible aux céphalosporines de 3e génération et aux fluoroquinolones.

La chimio prophylaxie est indiquée en cas de contact avec une personne infectée et si dans la famille d'un patient atteint d'une infection Hib invasive, il y a encore un enfant de moins de 4 ans, tous les membres de cette famille devront prendre des antibiotiques par mesure de prévention

Au total les souches d' *Haemophilus influenzae* de

type b sont responsables de plus de la moitié des infections graves (les méningites), aux séquelles parfois lourdes (10 à 15 % de surdité) souvent difficiles à soigner par les antibiotiques. Quatre fois sur cinq, elles concernent des nourrissons de 3 à 18 mois. La prévention qui reste la meilleure démarche pour éviter ces infections est assurée par le vaccin contre le Hib : Ce vaccin protège contre les souches d' *Haemophilus* de type b, les plus redoutables, et seulement eux. Il est préconisé pour la prévention des infections graves qu'ils provoquent, principalement les méningites et les épiglottites. Il n'empêche pas les otites, à *Haemophilus* non b (accessibles au traitement). Recommandé par l'OMS en 1998 pour les vaccinations systématiques des nourrissons dans les pays où l'incidence des infections à Hib le justifie et il a été introduit dans le calendrier national des vaccinations en Tunisie en 2002. Ce vaccin est préparé à partir d'un polysaccharide capsulaire d' *Haemophilus Influenzae* type b conjugué à une protéine. La vaccination contre *Haemophilus b* (formes capsulées) est recommandée dès l'âge de 2 mois.

Le schéma vaccinal anti HIB recommandé

Les trois premières injections (la primovaccination) sont pratiquées à un mois d'intervalle (à 2, 3 et 4 mois), en association avec le DTCP et éventuellement l'hépatite B. Puis un rappel est fait à 18 mois.

2 mois	1 ^e injection
3 mois	2 ^e injection
4 mois	3 ^e injection
16-18 mois	Rappel

Questions pratiques/ Cas particuliers

- Si l'enfant n'est toujours pas vacciné entre 6 et 12 mois et que l'on décide de le protéger d' *Haemophilus influenzae* (de type b) avec un vaccin monovalent, deux injections suffisent.
- Au-delà d'un an et jusqu'à 5 ans, une seule injection du vaccin monovalent est conseillée.
- Lorsqu'un enfant de moins de 5 ans, non vacciné, a été en contact avec une forme invasive de la maladie, dans sa famille ou en crèche, il doit être vacciné, selon le protocole établi par le C T V qui reste fonction de l'âge

de l'enfant à protéger, par 4, 2 ou une injection.

- Ce vaccin conjugué (avec les vaccins contre le tétanos, la diphtérie, etc.) est parfaitement supporté en dehors d'une réaction locale (rougeur et tuméfaction) une fois sur 10, et d'une fièvre modérée, dans de rares cas.

Dans le secteur privé :

Les vaccins disponibles (Formulaire thérapeutique 3ème édition 2012 www.dpm.tn)
VACCIN HIB (monovalent) : QUIMI-HIB 10µg Poudre pour Préparation Injectable FL + SER/0.5 ML CIGB CUBA Parentérale H [I]

VACCIN D+T+C+P+HIB (pentavalent) : PENTAXIM Suspension Injectable B/1FL+ Ser/0.5 ML PASTEUR MERIEUX Parentérale 53.264 DT [V]
INFANRIX IPV-HIB Poudre pour Préparation Injectable B/1 FL + SER/0.5 ML Dose GLAXO SMITH KLINE Biologicals S.A Parentérale 53.657 DT [V]

Dans le secteur publique:

Le vaccin utilisé dans le calendrier officiel de vaccination depuis janvier 2011 est un vaccin conjugué adsorbé contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, l'Hépatite B et Haemophilus influenzae type b Serum Institute of India : (flacons mono dose 0,5 ml).

Calendrier Vaccinal officiel

À la naissance	BCG* + HBV-1
A 2 mois	Pentavalent-1 + VPO-1
A 3 mois	Pentavalent-2 + VPO-2
A 6 mois	Pentavalent-3 + VPO-3
A 15 mois	R-1
A 18 mois	DTC-Rappel + VPO- Rappel
A 6 ans	VPO + Vaccin de la Rougeole
A 7ans	dT
A 12 ans	dT +VPO + Rubéole**
A 18 ans	dT + VPO

III-La Vaccination anti-pneumococcique

- ❑ **Problématiques** : l'infection pneumococcique est causée par *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque. Il colonise le tractus respiratoire supérieur et peut causer des infections invasives, y compris la

bactériémie, la méningite et d'autres infections des voies respiratoires inférieures.

• **Infections focales** : Otites, sinusites, infections bronchiques, arthrites

• **Infections systémiques** : Bactériémies isolées ; Pneumonies +/- bactériémie (20-30%) et/ou pleurésies ; Méningites / méningo-encéphalites

Utilité de la vaccination anti-pneumococcique :

Partant des Conclusions du Sommet sur les infections pneumococciques dans le Maghreb (Tunisie, 14 Avril 2012) à savoir que :

- ❑ Le *Streptococcus pneumoniae* tue chaque année, près de 8% des enfants âgés de < 5 ans en Tunisie (Pr M. Tahar Sfar, Hôpital Mahdia) et près de 2 millions d'enfants à travers le monde, selon l'OMS
- ❑ les souches bactériennes qui causent les infections pneumococciques sont de plus en plus résistantes aux traitements antibiotiques : 45,5% des *S. pneumoniae* sont multirésistants

En Tunisie, 63% des infections pneumococciques sont causées par les sérotypes les plus répandus; 19F (17%), 19A (11%), 14 (11%), 23F (9,5%), 6B (9%) et 6A (5,5%)². (Le sérotype 19A a augmenté de façon spectaculaire, passant de 2,6% en 2009 à 11% en 2011)

Le besoin de mettre davantage l'accent sur La prévention reste la solution la plus efficace. Un Programme national d'immunisation est mis en place en Tunisie. Cependant il n'est pas encore obligatoire.

Les vaccins contre les infections à pneumocoque se divisent en deux grandes catégories : le conjugué et le polysaccharidique. Ces vaccins contiennent des fragments microscopiques non toxiques et inactivés des bactéries qu'ils visent à combattre.

1° Le vaccin polysaccharidique : Pneumo 23-V (23 valences osidiques); non (peu) immunogène avant l'âge de 2 ans ; sans (peu) impact sur le portage, réponse T indépendante ; absence d'effet rappel ; efficacité contestée ; recommandations restrictives en France.

La population cible de ce vaccin :
- Personnes âgées ≥ 65 ans



- Personnes âgées de 2 à 64 ans à risque (maladie chronique ou immunodépression)

Le nombre de doses : il est en général donné une seule fois au cours de la vie. Certaines personnes devront toutefois recevoir une dose supplémentaire cinq ans après la première dose. Ce sont les personnes qui n'ont plus de rate ou dont la rate ne fonctionne plus; les personnes immunodéprimées ; les personnes dont les reins ne fonctionnent pas normalement.

2° Les vaccins conjugués : – 7 valences (Prévenar*) ; 9 valences ; 10 valences (Synflorix) – 11 valences ; 13 valences (Prenvar-13)

- Immunogènes chez le nourrisson
- Impact sur le portage
- Effet rappel avec les 2 vaccins
- Efficace chez l'enfant vis-à-vis des méningites et bactériémies

La population cible des vaccins anti pneumococciques conjugués :
- l'ensemble des enfants de 2 mois à 2 ans
- les enfants de 2 ans à 5 ans, non précédemment vaccinés, mais avec un facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque (IIP).

Les vaccins antipneumococciques disponibles en Tunisie : (Formulaire thérapeutique 3e édition 2012 www.dpm.tn)

Polysaccharidique :

• PNEUMO 23 Suspension Injectable SER/0.5 ML SANOFI PASTEUR SA TA Parentérale H [I] Il s'agit d'un vaccin polysaccharidique contre 23 types de pneumocoques administré à partir de l'âge de 2 ans.

Conjugués :

• PREVENAR 13 Suspension Injectable B/1FL/0.5ML WYETH LEDERLE VACCINES TA Parentérale H [I]

• SYNFLORIX Suspension Injectable B/1Dose GLAXO SMITH KLINE BIOLOGICALS SA TA Parentérale H[I]

Schémas vaccinaux recommandés avec la forme conjuguée :

Enfants âgés de moins de 2 ans (prématurés inclus)

Age	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois
Vac. anti pneum	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	4 ^{ème} dose

- ☐ Nourrissons et enfants non vaccinés âgés $\geq$ 7 mois

1) Nourrissons âgés de 7 à 11 mois

mois 0	1 mois plus tard	$\leq$ 24 mois
1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose

2) Enfants âgés de 12 à 23 mois

mois 0	2 mois plus tard
1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose

3) Enfants âgés de 2 à 5 ans

1 seule dose

Interactions avec d'autres vaccins

- ☐ Le vaccin antipneumococcique peut être administré avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : **D,T,C,P, Hib, hépatite B, ROR, méningococcique de séro groupe C, et varicelle.**
- ☐ Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas affectés.

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points d'injection.

- ☐ Ces vaccins contre le pneumocoque n'offrent aucune protection spécifique contre la grippe saisonnière.
- ☐ C'est pourquoi, pour les personnes à risques élevés de complications, la vaccination contre la grippe saisonnière est aussi importante.

IV-La vaccination contre la grippe saisonnière

La grippe, aussi connue sous le nom d'influenza, est une infection très contagieuse des voies respiratoires. Elle guérit spontanément dans la majorité des cas et

peut se compliquer (infections respiratoires graves, septicémie) chez les personnes vulnérables (système immunitaire affaibli) peut également aggraver certaines infections chroniques comme l'asthme.

Le virus de la grippe se transmet très facilement à partir des gouttelettes du nez et de la bouche ou après un contact avec une personne contaminée et des surfaces dures contaminées

La vaccination annuelle contre la grippe saisonnière débute le 1^{er} novembre. Un nouveau vaccin est offert chaque année en fonction des virus en circulation durant l'hiver. Il contient trois souches de virus de la grippe : deux souches de virus de type A et une de type B. Depuis la survenue de la pandémie de grippe en 2009, le vaccin saisonnier inclut la souche A(H1N1).

Le vaccin est sécuritaire et ne contient aucun virus vivant

Composition du vaccin actuel :

Les substances actives du vaccin : virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes:

la souche A/California/7/2009 (H1N1), souche proche des vaccins grippaux pandémiques A(H1N1)2009 ;

la souche A/victoria/361/2011 (H3N2) ;

la souche B/wisconsin/1/2010.

Cultivées sur œufs embryonnés

Conforme aux recommandations OMS et UE pour 2012/2013

Vaccins disponibles en Tunisie : Vaccins trivalents inactivés sans adjuvant

- VAXIGRIP Solution Injectable B/1 SER/0.5 ML SANOFI PASTEUR SA Parentérale
- AGRIPPAL Solution Injectable

La posologie

Adulte : 1 dose de 0,5ml en IM (pas de rappel)

Enfants > 36 mois : 0,5ml en IM

Enfants 6 mois-35 mois : 0,25ml en IM

NB: pour les enfants non vaccinés antérieurement, rappel après 4 semaines au minimum

Le vaccin est offert gratuitement aux personnes qui présentent un risque plus élevé de complications en raison de leur âge ou de leur état de santé

Toute autre personne qui désire se protéger contre la grippe saisonnière peut recevoir le vaccin à ses frais.

Personnes visées par la vaccination anti grippale

les enfants de 6 à 23 mois;

les personnes ayant certaines maladies chroniques (s'applique aussi aux femmes enceintes, peu importe le stade de grossesse);

les femmes enceintes en bonne santé qui sont à leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse;

les personnes âgées de 60 ans et plus;

l'entourage des personnes à risque

travailleurs de la santé.

V-Recommandations et conclusions :

ces vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire sauf pour l'AGRIPPAL pour lequel la voie intradermique est aussi indiquée.

Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les jeunes enfants.

Tenir les produits hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Amener le vaccin à T° ambiante avant utilisation



VITIS VINIFERA L.

BOUKEF S. BOUKEF K.

FAMILLE : AMPELIDACEAE/VITACEAE

SYNONYMES :

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : DALIA دالية

أنب ANBA

ALGERIE (20)

MAROC (6) : DALIA دالية

كرمة KARMA

NOMS ARABES (2) KARM كرم

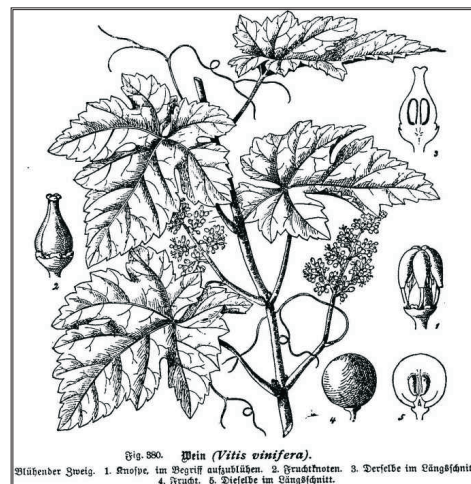
الشراب ACHARAB

دالية DALIA

خمر KHAMR

أريشة ARICHA

NOM FRANCAIS : Vigne فان



HISTOIRE (24)

Le berceau de la vigne et du vin se situerait en Armenie.

La vigne serait apparue dans le Caucase et en Mesopotamie en 6000 av. notre ère. En 3000 av. notre ère elle est cultivée en Egypte et en Phénicie. Elle apparaît en Grèce en 2000 av. notre ère. Introduite en Italie, en Sicile et en Afrique du Nord en 1000 av. notre ère. En 1000-500 av. notre ère elle apparaît au Portugal et dans le sud de la France. De 500 av. notre ère jusqu'au Moyen Age, les Romains l'introduisirent dans le Nord de l'Europe et jusqu'en Grande Bretagne.

La Bible fait de Noé le premier viticulteur.

LEGENDE, SYMBOLIQUES ET CROYANCES (23)(24)(25)

Le cep de vigne et son fruit sont fréquemment cités dans les Ecritures et sont généralement considérés comme des symboles du Christ, du sang versé lors de son sacrifice et de l'eucharistie. Dans un célèbre passage de l'Evangile de Jean le Christ affirme : « Je suis la vraie vigne »

Jésus a dit de la vigne: « je suis le cep, vous êtes les sarments ». Arbre divin tels l'olivier et le chêne, la vigne porte en elle tous les symboles de la vie.

La légende ou plutôt les légendes racontent que ce serait Dionysos qui, ayant planté un bout de bois, a vu se développer un arbuste qu'il a appelé vigne. Une autre légende raconte que ce serait de « l'œil d'Osiris » qu'une larme de sang en tombant aurait

donné naissance à la vigne.

D'après la mythologie perse le chah Jamshid fit tuer un serpent attaquant un bel oiseau. L'oiseau sauvé le remercia en laissant une petite graine qui donna naissance à la vigne. Les baies de raisin étaient stockées dans des jarres mais la fermentation faisait mousser le raisin et lui donnait une étrange odeur : supposé alors toxique, les jarres étaient mises à l'écart, marquées comme poison. L'une des femmes de son harem, négligée puis bannie, voulut se suicider en buvant une de ses jarres (autre version : c'est une servante du palais qui, souffrant de trop, s'y jeta). Le breuvage délicieux lui redonna la gaieté (autre version : elle fut guérie). Ayant fait goûter au chah le nectar, elle retrouva les faveurs de la Cour. Jamshid décréta que toutes les vignes de Persépolis

seraient dorénavant dédiées à la fabrication du vin (en référence à cette légende, le vin en Iran est encore appelé *Zeher-i-khos*, le « poison agréable »).

La vigne est assez fréquente comme motif ornemental dans l'architecture sacrée et l'art. Elle est l'attribut des figures allégoriques de l'Automne, du mois de septembre, de la Joie, de l'Entraide, de la Solidarité conjugale et de l'Amitié. La vigne est aussi l'un des attributs de Bacchus, dieu du vin et ses suivantes les Menades dans les représentations des bacchanales et du cortège du dieu, les participants ont la tête ceinte de couronnes tressées de sarments et de feuilles de vignes.

Plante merveilleuse, la vigne représente très bien ce qu'est la vie. En hiver, elle est réduite à peu de chose mais quand vient le printemps, elle se gonfle de sève, il lui pousse des feuilles et après des raisins.. En Grèce, la vigne symbolisait la plénitude de la vie. Elle était consacrée à Dionysios, le dieu de l'extase, de l'ivresse, de la métamorphose et de la régénération, de tout ce qui vit. Pour les Grecs, le vin était le sang de Dionysos, élixir de vie et breuvage d'immortalité

BOTANIQUE

La vigne est arbuste sarmenteux, grimpant, muni de vrilles opposées aux feuilles. Les feuilles longuement pétiolées et munies de stipules caduques sont palmatilobées. Les inflorescences sont des thyrses denses, opposées aux feuilles et composées de fleurs régulières, petites, verdâtres et odorantes. Le fruit est une baie ovoïde ou globuleuse.

CHIMIE (7) (18) (21):

Feuille

- D catéchine
- Flavonoides :isoquercitine, quercitrine,kaempferol, lutéoline, rutine
- Acides organiques : fumarique, mono-p-coumaryl, monocaféique
- Acide quinique, acide acétique
- Acide glycérique
- Acide oléanolique methyl ester
- Hirsutrine
- Nositol alpha viniferine
- Lupeol

- Taraxasterol
- taraxerol

Fruit

- .sucres
- Stachyose
- Vit B6
- Coumarine
- Delphinidine, Delphinidine-3-5-diglucoside, delphinidine-3-6-P-coumaroylglycoside-5-glucoside, delphinidine 3-O-beta-D-glucoside, Delphinidine-3cafeoylglycoside.
- Cyanidine, cyanidine-3-galactoside, cyanidine-3-glucoside
- Malvidine, malvidine-3-glucoside, malvidine-3-6-P-coumaroylglycoside-5-glucoside, malvidine -3cafeoylglycoside, malvidine-3-chlorogénique-acide-glucoside. malvidine-3-O-beta-D-glucoside.
- Paéonidine, paeonidine-3-6-P-coumaroylglycoside-3-5-diglucoside, paeonidine-3cafeoylglycoside, paéonidine-3-O-beta D-glucoside
- Pélargonidine
- Pétunidine-3-6-P-coumaroylglycoside, pétunidine-3-5-diglucoside, pétunidine-3cafeoylglycoside, pétunidine-3-glucoside pétunidine-3-O-beta D-glucoside.
- Kaempferol-3-monoglucoside
- Myricétine, myricétine-3-monoglucoside
- Quercétine, quercétine-glucuronoside
- Diéthylamine
- Acides organique : gallique, ellagique, férulique, fumarique, caféique, chlorogénique, cinnamique, benzoïque, néo-chlorogénique et paracoumarique.
- Epicatéchine, épicatechine-3-gallate
- Bétaine
- Catalase



- Pectine-méthyl-estérase.
- Protopectinase
- Gamma et alpha carotène
- Melibiose
- Phytosterols

Racine

- Acides organiques : salicylique, sinapique, bétulinique
- Phosphodiésterase

Graine

- Huile semi-siccative
- Epicatéchine-3-gallate
- Enotanin
- squalène

PHARMACOLOGIE (7) (9)(18)

La feuille de vigne est employée comme tonique veineux et dans les troubles de la ménopause. Le jus de raisin possède une grande valeur nutritive, il est employé en diététique, c'est un reconstituant. La cure de raisin est recommandée dans les affections cardio-rénales, l'obésité et la goutte. Les anthocyanosides « in vitro » sont des inhibiteurs de l'élastase, enzyme protéolytique pouvant intervenir dans la dégradation du tissu conjonctif, des fibres élastiques et impliqué dans certaines pathologies vasculaires. Les oligomères procyanidoliques sont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'où leur intérêt dans le traitement de l'hypertension. Ils sont utilisés comme protecteurs vasculaires.

De nombreuses activités pharmacologiques ont été démontrées telle que l'activité anti-oxydative, anti-inflammatoire, antimicrobienne, antidiabétique et anti-hypertensive ; de même les activités cardio-protectives, hépato-protectives, et neuro-protectives.

AUTRES UTILISATIONS

Les pépins fournissent une huile moyennement insaturée (semi-siccative) qui trouve débouchés dans l'alimentation.

TOXICOLOGIE. (3)

Il a été rapporté que les raisins entraînaient une intoxication chez le chien

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (9)

Des usages divers sont signalés en médecine traditionnelle. C'est ainsi que les feuilles fraîches broyées et placées directement sur les plaies auraient une action antiseptique. Les feuilles de vigne sont réputées efficace en cas d'épistaxis et d'hémorragies utérines. Le raisin fruit de la vigne, soigne la constipation, alors que diverses affections oculaires seraient traitées par la sève des rameaux verts.

ALGERIE

Non signalé par Brette (11), Ben Merabet (7) ni par Beloued (1)

LIBYE

Non signalée par El gady (27)

Kotb (13), signale l'utilisation de plusieurs parties de la vigne.

Ainsi, les fruits seraient laxatifs, diurétiques et toniques, les feuilles astringentes.

Les fruits seraient indiqués en cas d'infections cardio-rénales et pour réduire l'obésité.

Le jus de raisins, astringent, serait utilisé en cas d'inflammation de la gorge.

La sève des jeunes branches serait utilisée dans certaines affections dermatologiques

MAROC (5)

Au Maroc, Belakhdar, rapporte que partout, le jus de raisin est conseillé dans la constipation.

Le raisin sec est considéré au Maroc comme un aliment à haute énergie et fait toujours partie des provisions des voyageurs. De plus il est réputé donner de l'intelligence aux étudiants.

Dans la région de Bouznika, la poudre des feuilles rouges de certaines variétés est utilisée en usage externe comme hémostatique.

ARABIE SAOUDITE (30)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (4)

IRAQ (3)

En Iraq, la sève des branches serait indiquée pour les maladies dermatologiques.

Les feuilles, astringentes, seraient efficaces en cas de diarrhées.

Le jus des fruits encore verts avec ses propriétés astringentes, serait utilisé dans les affections de gorge.

Les fruits secs ont des propriétés : adoucissante, laxative et stomachique. Ils seraient efficaces contre la toux.

Les raisins seraient nutritifs, adoucissants et utilisés comme agent édulcorant ou en infusion mucilagineuse.

YEMEN (11)(25)

Les fruits secs possèderaient des propriétés laxatives et anti-tussives

Les Fruits seraient diurétiques, laxatifs doux, riches en sucres et aliment de santé

Les Feuilles seraient diurétiques et astringentes.

AFGHANISTAN (14)

Non signalée

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (26)

La variété rouge serait aphrodisiaque. La consommation de raisins entraîne l'obésité et en cas d'abus provoque la soif.

IHYAA ATTADHKIRA (27)

Le jus de raisin est un émollient, utile dans les maladies hépatiques lorsqu'il est pris à jeun. Les feuilles rouges entraîneraient la constipation et soigneraient le rhume des personnes âgées.

AL MOOTAMED (25)

IBN ALBAYTAR : le fruit facilite le transit, il serait bon pour l'estomac et aphrodisiaque.

Chez certains, la consommation de raisins entraînerait des ballonnements, dans ce cas, il est préconisé d'éliminer l'épicarpe. Les personnes qui souffrent d'une affection du colon ne doivent pas abuser de la consommation de raisins.

ATTAFISSI : Le raisin facilite le transit et serait à l'origine de l'obésité.

IBN JAZLA : c'est un dépuratif, entraîne, l'obésité et utile pour l'appareil respiratoire.

HADIKAT AL AZHAR (29)

Les feuilles avec les terminaisons des branches réduites en poudre et en cataplasme sont préconisées dans les tumeurs chaudes et pour soigner les maux de tête. La même préparation mélangée avec du sucre et par voie interne serait utile en cas de constipation. La gomme dissout les calculs, élimine les taches de grossesse, les taches de rousseur et soigne la gale.

Elle serait utile pour les gencives et les abcès des ouvertures. Le jus de raisin est recommandé pour la femme enceinte, en cas d'ulcère intestinal et pour les personnes qui vomissent du sang.

DIVERS (15)(19)

Les feuilles avec les terminaisons des branches réduites en poudre et en cataplasme sont préconisées dans les tumeurs chaudes et pour soigner les maux de tête. La même préparation mélangée avec du sucre et par voie interne serait utile en cas de constipation. La gomme dissout les calculs, élimine les taches de grossesse, les taches de rousseur et soigne la gale.

Elle serait utile pour les gencives et les abcès des ouvertures. Le jus de raisin est recommandé pour la femme enceinte, en cas d'ulcère intestinal et pour les personnes qui vomissent du sang. L'extrait fluide donnerait des résultats favorables dans l'hyperménorrhée douloureuse, dans les phlébites douloureuses et dans le traitement des hémorroïdes.

Les pépins de raisin auraient été indiqués comme un bon moyen d'administrer le tanin aux tuberculeux ; pour cela il était conseillé de faire absorber aux malades le moût de raisin frais ou de broyer les pépins et d'en passer la poudre à l'étuve.

La tisane de feuilles de vigne serait indiquée dans les cas de goutte, de rétention d'urine, de jaunisse, de diarrhées et d'hémorragies.

Les pépins de raisin écrasés et le suc des vrilles



vertes auraient les mêmes propriétés astringentes.

Contre l'inflammation des yeux on recommanderait l'infusion des feuilles ou mieux encore le suc qui s'écoule des jeunes sarments au printemps et que l'on appelle les « pleurs de la vigne ».

Les cendres du cep auraient la réputation d'être diurétiques, tandis que la poudre de feuilles de vigne séchées, astringente, serait, dit-on, souveraine pour arrêter les hémorragies nasales.

Le verjus qui est le jus de raisin vert fournit une préparation qui calmerait l'irritation des intestins et serait recommandée dans le cas d'obésité et de jaunisse

Le raisin, très riche en vitamine A, B et C, constituerait un reminéralisant de premier ordre. Egalement

diurétique et laxatif, il serait indiqué dans le cas de constipation et de diarrhée, dans les rhumatismes, la goutte, l'asthme, les affections pulmonaires, les états dépressifs, le surmenage, les états anémiés des accouchées et des opérés.

On fait des cures de jus de raisin contre l'obésité, les maladies nerveuses, les affections hépatiques, les rhumatismes, les insuffisances cardiaques, les troubles de la ménopause.

Le raisin sec fournirait une décoction pectorale et adoucissante recommandée dans les affections des voies respiratoires.

Le vin rouge serait fortifiant et astringent, le vin blanc surtout tonique et diurétique et on connaîtrait les vertus du vin chaud additionné de cannelle ou de citron pour provoquer la sueur et arrêter un début de grippe.

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) Alexander Campbell BSc
Grapes, raisins and sultanas, and other foods toxic to dogs - UK Vet - Vol 12 No 1 January 2007
- 4) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research. National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 5) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt - Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999
- 6) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 7) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne - Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.
- 8) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées. - Maloine S.A. 1980 Paris.
- 9) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne - Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.
- 10) Boukef S.
Vitis vinifera L. étude Monographique - Thèse de doctorat en pharmacie Faculté de pharmacie de Monastir (en cours)

- 11) Brette JP.
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.
CCCIHEAM
 - 11) Fleurentin J , Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
 - 12) Kamel Abdullfttah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen
WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
 - 13) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
 - 14) Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier,
Jean Marie Pelt
Repertory of drugs and medicinal plants used in tradional medecine of Afghanistan
Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290
 - 15) Leclerc H.
Précis de Phytotherapie
 - 16) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
 - 17) Ouertani S.
Plantes a Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village
Tunisien. Thèse de Diplome d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14
Paris..
 - 18) Paris R.R. Moyse M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
 - 19) Yves rocher
100 plantes 1000 usages
Edition de la foret neuve 1976
 - 20) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- <http://www.ars-grin.gov/duke/> (consulté en novembre 2012)
<http://fr.shvoong.com/humanities/1662218-la-symbolique-la-vigne/#ixz,z2Dyqy7osc> (consulté en novembre 2012)
 Symbolisme des arbres - Wikipédia fr.wikipedia.org/wiki/Symbolisme_des_arbres (consulté en novembre 2012)
 La vigne www.interbible.org/interBible/ecritures/symboles/.../sym_040530.ht. (consulté en novembre 2012)



États grippaux Aussitôt Oscillo !



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

Homéopathie, la Santé est en vous !



الصيدلاني

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 125

ديسمبر 2012

الفهرس

- 3 **■ الإفتتاحية**
- **■ المقالات**
- 5 دور الصيدلاني في الفطم من التدخين (التبغ)
د. حاج محمد ، أ الزهار ، أضيف الله ، و دوكي ، م ف نجار.....
- 18 وضع مرض السرطان والمرض الإنصمامي الخثاري الوريدي
ساسبي منى.....
- 22 المعالجة بالأنسولين عند مرضى السكري الغير متعلقين بالأنسولين
في المركز الصحي الأساسي بمنزل تميم
أ قظوم ، ر الجمالي ، ح تبانة.....
- 25 تقنيات صناعة الكبسولات الصغرى
س البحري الهيشري ، ن زروق ، ج س شومايل ، س صفر.....
- 32 اللقاحات المضادة للمستديمية والمكورات والنزلة الوافدة
دح بيوض العجيلي.....
- **■ الصيدلية التقليدية التونسية**
- **العنب (الدالية)**
37 ك. بوكاف ، س. 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
ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري
س. كسراوي
م. الزمرلي
ز. كريشان

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

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

الفاكس : +216 71 799 266

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

س. عبيد ، ر. عزيز ، ف. ببا ، س. بن ريانة ، ك. بوكاف ، ن. بوجعفر ، ع. بوراوي ، أ. بوسلامة ، أ. شاكر ، ر. شملي ، ن. شوشان ، ن. فنية ، ش. فندري ، ر. جازي ، ف. جتاني ، 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. زربي ، م. زيلي .