

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

DIRECTEUR RESPONSABLE : MOHAMED MONCEF ZMERLI

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Taieb Messaoud

Assesseurs

Nadia Mankii Fenina
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

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

Adresse :

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

Imprimerie : IME

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

Tous droits réservés

Juin 2013

N°127

SOMMAIRE

Editorial.....3

ARTICLES

- Particularités de la nutrition parentérale chez le prématuré
M. Hergli(1), S. Bahri(1,3), I. Maoudoud(1), S. Jebnoun(2), S. Sfar(3).....5
- La voie des incrétines : nouvelle cible thérapeutique pour le traitement
du diabète de type 2
D. Jarraya, K. Ben Jeddou.....17
- Etude de l'apport réalisé par les nouveaux procédés pharmacotechniques
à travers des spécialités disponibles en Tunisie
M.A. Yousfi (1,2), M. Dridi (1), T. Hamzi (1), I. Blouza (2), S. Sfar (2)..... 21
- Profil étiologique du parasitisme intestinal dans la région de Tunis :
bilan de 5 ans au CHU La Rabta de Tunis (2007-2011)
N. Fakhfakh , A. Kallel, S. Belhadj, E. Kaouech, K. Kallel, E. Chaker..... 29
- Sirolimus-induced hyperlipidemia in kidney transplant recipients: case report
R. Atheymen(1), L. Ben Mahmoud(1), A. Hakim(1), H. Ghazzi(1),
Z. Sahnoun(1), S. Yaïch(2), K. Charfeddine(2), K. Zeghal(1).....33

PHARMACIE CLINIQUE

- Bêta-Bloquants et interactions médicamenteuses
H. Sakly, K. Ben Jeddou37

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- CITRUS AURANTIUM L. (الأرنج)
B. Marzouk , Z. Marzouk39

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



PHLOROGLUCINOL WINTHROP®

Spasme
intestinal

Colique
néphrétique

Règles
douloureuses

COMBAT LES SPASMES

NOUVEAU
ORODISPERSIBLE

2^{dt},705



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

La qualité Winthrop la garantie SANOFI

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

SANOFI

Editorial

Le 14 juin est la date de naissance de Karl Landsteiner, médecin autrichien, Prix Nobel de Médecine en 1930, pour avoir mis en évidence les groupes sanguins humains ABO. Dans sa résolution WHA58.13, l'organisation mondiale de la Santé a décidé le 28 mai 2005 d'instituer une Journée mondiale du Donneur de sang qui sera célébrée chaque année le 14 juin.

En désignant une journée spéciale pour célébrer le rôle des donneurs de sang bénévoles partout dans le monde, l'OMS espère qu'une nouvelle génération de donneurs de sang fournira des quantités suffisantes de sang le plus sûr possible pour pouvoir être utilisé où et quand il sera nécessaire et ainsi sauver des vies. Le but était de promouvoir le don de sang volontaire non rémunéré partout dans le monde.

Aujourd'hui, un autre objectif important de la "Journée mondiale du donneur de sang" est de concentrer les efforts nationaux sur l'amélioration de la sécurité et de l'adéquation des approvisionnements nationaux en sang en s'efforçant de promouvoir une augmentation substantielle du nombre de donneurs de sang volontaires non rémunérés et sûrs qui donnent régulièrement leur sang.

Cette Journée mondiale est en fait célébrée depuis 2004 autour d'un thème et un pays est choisi pour accueillir une manifestation mondiale qui est le centre d'une campagne internationale de publicité autour de la Journée mondiale du donneur de sang.

Les thèmes qui ont été choisis :

- 2004 : « En donnant du sang, vous donnez la vie » (Johannesburg)
- 2005 : « Honneur aux donneurs », (Londres)
- 2006 : « L'engagement » ; l'engagement des donneurs réguliers ou potentiels mais aussi celui des gouvernements et de la communauté mondiale à maintenir le rang de priorité élevé de la sécurisation du sang en tant qu'élément essentiel du traitement et de la prévention des maladies. (Bangkok)
- 2007 : « La sécurité transfusionnelle pour une maternité sans risque » (Ottawa)
- 2008 : « Donner du sang régulièrement » (Dubai)
- 2009 : « Atteindre 100 % de don de sang et de composants sanguins non rémunérés » (Melbourne)
- 2010 : « Le monde a besoin de sang neuf », slogan qui vise à sensibiliser davantage au rôle que jouent les jeunes gens pour garantir un approvisionnement fiable en sang. (Barcelone)
- 2011 : « Plus de sang, plus de vies », (Buenos Aires)
- 2012 : « Chaque donneur de sang est un héros » (Seoul)
- 2013 : « Offrez le cadeau de la vie, un don de sang » (Paris)

Un approvisionnement suffisant ne peut être garanti qu'à travers des dons de sang réguliers par des donneurs non rémunérés. L'objectif de l'OMS est que tous les pays parviennent à s'approvisionner exclusivement auprès de donneurs de sang volontaires non rémunérés d'ici 2020. À l'heure actuelle, à peine 62 pays disposent d'approvisionnements en sang reposant à près de 100% sur des dons de sang volontaires non rémunérés, en Tunisie, on est encore tributaire pour une bonne part de donneurs familiaux.

Acteur incontournable, le pharmacien a certainement un rôle à jouer en matière de sensibilisation au don du sang.

Kamel Boukef

TRAITEMENT NATUREL DE LA PEAU



Plaies

Brûlures superficielles

Piqûres d'insectes



1 à 2 applications
par jour

Forme pharmaceutique : pommade, tube de 30 g. **Composition :** Calendula officinalis plante fraîche 20,0 g, Hypericum perforatum plante fraîche 10,0 g, Achillea millefolium plante fraîche 10,0 g, Ledum palustre TM 1,5 g, Anemone pulsatilla TM 1,5 g. Excipient : Vaseline q.s.p. 100 g. **Indications :** brûlures et plaies superficielles de faible étendue, érythème solaire, gerçures, crevasses, piqûres d'insectes. **Posologie et mode d'administration :** voie cutanée. Après nettoyage des lésions à traiter, appliquer la pommade une à deux fois par jour, avec ou sans pansement suivant l'importance des lésions cutanées. La durée du traitement est limité à une semaine. **Contre-indications :** allergie au Calendula, Hypericum et Achillea millefolium. **Précautions d'emploi :** éviter l'exposition au soleil des zones imprégnées.

N° d'A.M.M. 687 303 1



Homéopathie, la santé est en vous...!

Particularités de la nutrition parentérale chez le prématuré

Malek Hergli(1), Senda Bahri(1,3), Ines Maoudoud(1), Sami Jebnoun(2), Souad Sfar(3).

Unité de préparations stériles, Service Pharmacie¹, Service de Néonatalogie², Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis .
Laboratoire de Pharmacie Galénique³, Faculté de pharmacie de Monastir .

Résumé

Le nouveau-né prématuré a une immaturité de nombreuses fonctions biologiques, en particulier hépatique et rénale. Il nécessite des apports nutritionnels adéquats pour avoir une croissance semblable à celle du fœtus in utero au cours du troisième trimestre.

L'estimation des besoins nutritionnels doit tenir compte de l'âge du prématuré, de son état clinique et d'une éventuelle pathologie associée à la prématurité, ce qui est fréquemment le cas. La nutrition parentérale est une technique de nutrition artificielle administrée par voie veineuse, centrale ou périphérique. Elle est souvent justifiée chez le prématuré dans les premiers jours de vie; elle permet de couvrir les besoins de base et ceux de la croissance lorsque l'utilisation de la voie orale ou entérale est insuffisante ou impossible. Cependant, elle nécessite une surveillance clinique et métabolique accrue puisque elle expose à des complications mécaniques et métaboliques qui restent encore préoccupantes.

Summary

In premature newborns, several physiological functions, notably the hepatic and the renal functions, are immature. Nutritional supplies must ensure postnatal growth approximate to in utero growth during the last three months of pregnancy. The evaluation of nutritional supplies must take into account the gestational age of the newborn, his/her clinical status and the eventual pathologies commonly encountered with prematurity. Parenteral nutrition is an artificial way of feeding that can be provided either through a peripheral or a central vein. It can be initiated on the first days of the newborn's life. When enteral and/or oral feeding is impossible, parenteral nutrition is the only alternative to supply the neonate with

both basic needs and growth needs. Even though the techniques of administration have been constantly improving over the years, parenteral nutrition still necessitates thorough clinical and biological follow-up because it exposes the newborn to physiological and metabolic complications can that be serious.

تلخيص

للخدج العديد من الوظائف البيولوجية غير الناضجة ، خاصة الكبد لا يكون. والكل، مما يجعل تحقيق نمو مماثل لنمو الجنين في الثلاثية الاخيرة من الحمل ضروريا عند هذا ذلك إلا بتغذية مناسبة الطفل

ان تقدير الحاجيات الغذائية للخدج يجب ان يأخذ بعين الاعتبار عمر الوليد و حالته السريرية و امكانية وجود حالة مرضية مصاحبة للخداج.

التغذية الوريدية هي أسلوب تغذية اصطناعية تمنح عن طريق الوريد، مركزية كانت أو طرفية، و هي عادة ما تكون ضرورية في الايام الاولى من حياة الخدج، تسمح بتغطية الاحتياجات الاساسية الفموية او المعوية مستحيلة او و احتياجات النمو اذا كانت التغذية غير كافية

في المقابل يتطلب هذا الاسلوب من التغذية مراقبة سريرية وايضية هامة باعتبارها تعرض الوليد لمضاعفات ميكانيكية و

ايضية لا تزال مثيرة للقلق.

الكلمات المفتاحية

الطفل الخدج، التغذية الوريدية، الدواعي، طرق الحقن، الحاجيات الغذائية، المضاعفات.

Introduction

La durée normale d'une grossesse est de 41 semaines d'aménorrhée (SA) et une naissance est dite prématurée quand elle survient avant la 37^{ème} SA. Il existe trois niveaux de prématurité : La prématurité moyenne (32 SA à 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (28 SA à 31 SA + 6 jours) et la très grande prématurité (<28 SA).

L'âge gestationnel et le poids de naissance sont des facteurs importants pour évaluer le pronostic du prématuré et son état trophique, la mortalité étant plus importante chez les hypotrophes. Les prématurés sont caractérisés par une absence de réserves et une immaturité biologique altérant un certain nombre de fonctions immunitaires, physiologiques et métaboliques.

La prise en charge nutritionnelle des prématurés doit donc être adaptée à cette immaturité métabolique tout en permettant une croissance optimale. L'alimentation entérale par sonde doit être débutée rapidement en fonction de la tolérance. Cependant, la nutrition des premiers jours de vie chez les prématurés, associe le plus souvent une nutrition entérale à un complément par voie parentérale pour leur fournir les apports recommandés.

La nutrition parentérale (NP) chez le prématuré y compris sa composition et ses complications seront revues dans cet article.

Principe de la nutrition parentérale en pédiatrie

La NP est destinée à fournir les apports nécessaires pour restaurer ou maintenir un état nutritionnel optimal en cas de nutrition entérale impossible, contre-indiquée ou insuffisante, afin d'éviter les conséquences cliniques d'une malnutrition ou d'une dénutrition. Elle permet d'apporter des substrats énergétiques et azotés, de l'eau, des électrolytes, des oligo-éléments et des vitamines (1).

Depuis ses débuts, il y a plus de trente ans, l'assistance nutritionnelle parentérale a permis la survie d'enfants dépendant de cette technique dans des conditions de sécurité et de confort en constante amélioration (2).

Après la gastroentérologie, de nombreuses disciplines telles que la réanimation, la néonatalogie, l'onco-hématologie ont intégré la NP à leurs schémas

thérapeutiques dans la prise en charge de pathologies graves (3).

Indications de la nutrition parentérale en pédiatrie

Les indications de la NP sont larges compte tenu des particularités métaboliques du nouveau-né. Une NP est à instaurer avec d'autant plus d'urgence que le patient est à risque de dénutrition (prématuré, nouveau-né hypotrophe, pathologie associée à un état d'hypercatabolisme).

Différentes situations en pratique clinique peuvent être rencontrées :

NP de complément :

Elle est indiquée chez les prématurés, dont l'immaturité digestive ne permet pas une progression rapide de la ration entérale et les hypotrophes, à haut risque digestif et nutritionnel ainsi que tout nouveau-né en détresse avant l'instauration d'une alimentation entérale complète.

NP exclusive :

Elle est à instaurer chez tout nouveau-né en détresse sévère dont l'alimentation entérale doit être différée (ex : asphyxie périnatale, collapsus/hypotension artérielle...) et en cas de pathologie digestive nécessitant une mise à jeun prolongée (entérocolite ulcéro-nécrosante, pathologie digestive chirurgicale) (4).

Choix de la voie d'abord

Le choix de la voie d'abord dépend de l'état clinique de l'enfant et de la durée prévisible de la NP.

Voie d'abord périphérique :

Cette voie peut être utilisée lorsque la durée prévisible de la NP est courte (<5-7 jours : en général NP venant en complément de la voie entérale), et à condition que le capital veineux le permette. Un mélange binaire peut être perfusé sans difficulté sur une voie veineuse périphérique à condition que l'osmolarité du mélange soit < 800 mOsmol/L.

La perfusion d'une émulsion lipidique sur une voie veineuse périphérique est possible (2,3).

Voies d'abord centrales :



L'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC) pour faciliter un abord veineux s'est considérablement développée. C'est la voie la plus fréquemment utilisée. Elle est obligatoire pour l'administration prolongée de tout mélange hyperosmolaire et/ou à haut débit. Elle est à envisager chaque fois que la durée prévisible de la NP dépasse 5 jours.

Néanmoins, leur usage peut être source de traumatisme veineux et de complications traumatiques et infectieuses. Ainsi, leur poses et leur utilisations doivent être faites par des mains expertes. Il existe trois principaux types de CVC (5) :

➤ Le CVC souple, inséré par voie percutanée dans une veine périphérique, le plus souvent, type **Jonathan®**. Le lieu de ponction étant celui qui comporte le moins de risques de complications ; la facilité d'immobilisation et de surveillance interviennent dans le choix du site d'introduction du cathéter. Toutes les veines du réseau superficiel peuvent être utilisées mais les plus fréquemment utilisées sont les veines des membres supérieurs ou les veines du scalp. Les veines des membres inférieurs sont moins utilisées en raison des risques de complications septiques plus fréquents à ce niveau. Sa durée de vie est limitée et il est indiqué dans des NP de courte durée.

➤ Le CVC tunnelisé, type Broviac®. Il est inséré par voie percutanée ou par abord chirurgical dans une veine profonde (veines caves). La partie extravasculaire a un trajet sous-cutané de 5 à 10 cm permettant de dissocier l'orifice de sortie cutanée de l'entrée dans la veine. L'avantage de cette technique est qu'elle assure la fixité du cathéter. Muni d'un manchon de Dacron bio-adhérent, ce cathéter est protégé plus efficacement de l'infection par voie rétrograde. Ce sont les CVC les plus utilisés en NP prolongée et ceci pendant plusieurs années.

➤ Cathéter jugulaire ou sous-clavière : le cathétérisme des veines jugulaires ou des voies sous-clavières est possible chez des enfants à terme et même chez l'enfant prématuré. En effet, ces voies d'abord sont souvent utilisées après échec de l'insertion de microcathéters (type Jonathan®), en particulier chez des prématurés de poids de naissance supérieur à 1000 g.

Cathéter veineux ombilical :

Un cathétérisme veineux ombilical peut-être utilisé dans les premiers jours de vie pour l'alimentation parentérale totale. Son utilisation n'est possible que si son extrémité est placée dans l'oreillette droite et ne peut être que de très brève durée en raison des risques liés aux cathéters ombilicaux (infection, thrombose portale...).

Si une NP prolongée est nécessaire, le relais doit être pris rapidement par un cathéter veineux central percutané.

Tous les cathéters doivent faire l'objet d'un contrôle soit radiologique soit échographique visant à localiser exactement leur extrémité. Cette extrémité doit être située à l'origine de la veine cave supérieure ou de la veine cave inférieure et le plus grand soin doit être apporté à leur fixation, car l'infection du cathéter a souvent pour origine le point d'insertion percutané. Le nettoyage de la peau à la chlorhexidine 2 % réduit les risques d'infection lors des soins locaux. Le pansement doit être toujours sec et une fuite sur la ligne de perfusion ou sur le CVC doit être suspectée en cas de pansement humide (2, 5, 6).

Particularités des besoins nutritionnels du prématuré

La nutrition périnatale influe sur le devenir à court et à long terme du prématuré.

Il est de plus en plus admis que la nutrition précoce, dès les tous premiers jours de vie joue un rôle déterminant sur la croissance, la morbidité et le développement psychomoteur des prématurés (7).

L'objectif habituellement reconnu en néonatalogie est d'obtenir une croissance analogue *ex utero* à celle qu'aurait eue un fœtus *in utero* en quantité et en qualité (8).

Les recommandations actuelles prennent en compte la qualité de la prise de poids (masse maigre) et la nécessité d'obtenir une croissance de rattrapage le plus précocement possible.

Apports énergétiques

Les apports énergétiques sont destinés à couvrir les dépenses liées au métabolisme de base, à la régulation de la température corporelle, à l'activité physique, à la croissance et doivent permettre les fonctions anaboliques. Ils doivent être fournis par les glucides

et les lipides à l'exclusion des acides aminés dont le rôle est de permettre la synthèse protéique (1).

A titre indicatif, les besoins énergétiques chez le prématuré sont estimés à 110-120 kcal/kg/jour. Dans certaines situations associées à un hypercatabolisme ou à une dépense calorique accrue (infections, dysplasie broncho-pulmonaire, croissance de rattrapage), les besoins énergétiques peuvent être augmentés de 30% (4).

Les apports glucidiques fournissent 40 à 60% des besoins énergétiques. Ils sont apportés sous forme de glucose, substrat le plus utilisé par l'organisme (9).

Au début, les apports glucidiques sont de 8 g/kg/j puis sont augmentés progressivement jusqu'à un apport quotidien moyen de 18 g/kg/j, qui lorsqu'il est dépassé, est susceptible d'entraîner une lipogenèse et un dépôt de graisses dans l'organisme ainsi que des problèmes respiratoires (1, 10).

L'apport lipidique permet de diversifier l'apport calorique avec une réduction des conséquences hépatiques d'un apport excessif en glucose et constitue surtout une source d'acides gras essentiels. La ration lipidique est débutée à 0,5 g/kg/j, et augmentée progressivement sur plusieurs jours pour atteindre des doses de 2 à 3 g/kg/j (4,11).

Apports protidiques

Chez le prématuré, la vitesse de croissance et la synthèse protéique sont importantes. Il est donc nécessaire d'éviter tout déséquilibre de l'aminoacidémie. Les besoins azotés varient selon le terme ; schématiquement, l'enfant prématuré nécessite 3,8 à 4,4 g d'acides aminés/kg/j avec un rapport calorico-azoté entre 3,0 et 3,3 g d'acides aminés / 100 kcal en fonction de la croissance postnatale ⁽¹²⁾.

Les apports d'azote sont fournis sous forme de solutions standards d'acides aminés qui se différencient les uns des autres par leur concentration en azote (3). La solution la plus employée en réanimation néonatale est celle de Primène® qui renferme 151 mg d'azote/g d'acide aminé (13).

La L-carnitine est un composé naturel apparenté aux acides aminés. Elle est présente à l'état naturel dans toutes les cellules de l'organisme et possède différentes actions physiologiques essentielles à

la vie. Chez le nouveau-né, hormis son rôle dans l'oxydation des acides gras, la L-carnitine est connue pour stimuler la lipolyse, la cétogenèse et la thermogenèse.

En néonatalogie, l'intérêt de la supplémentation en L-carnitine est controversé. En effet, le prématuré présente une carence en L-carnitine en raison d'une biosynthèse diminuée et d'un apport négligeable en L-carnitine (plus particulièrement sous NP exclusive). Ainsi, l'apport exogène paraît justifié pour une meilleure utilisation des acides gras à longue chaîne. Cependant, la L-carnitine semble augmenter la fréquence des apnées ainsi qu'une dépendance à l'oxygène (14).

Le prématuré nécessite un apport en L-carnitine entre 2 et 10 mg/kg/j sans dépasser 50mg/kg/j (15).

Apports hydriques

Les besoins hydriques dépendent notamment de l'immaturité cutanée, qui conduit à d'importantes pertes d'eau par évaporation, favorisées par la mise en couveuse. L'immaturité rénale et le traitement par photothérapie augmentent aussi les pertes hydriques. Il est donc recommandé d'augmenter les apports progressivement, pour prévenir tout risque de déshydratation. Les besoins doivent être calculés en tenant compte des apports entéraux, du volume d'émulsion lipidique, des médicaments et des pertes hydriques insensibles (cutanées, respiratoires, fécales) (9).

Le premier jour de vie, l'apport hydrique est calculé en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel ; il se situe entre 60 et 80 ml/kg/j chez les prématurés de poids supérieur à 1500g et entre 70 et 90 ml/kg/j chez ceux de poids inférieur à 1500g. Par la suite, il est augmenté de 10 à 20 ml/kg/j pour atteindre 160ml/kg/j au 7^{ème} jour (4).

Apports électrolytiques

Le sodium a un rôle majeur dans le maintien du volume extracellulaire donc du volume sanguin. **Le potassium** régule l'excitabilité neuromusculaire et joue un rôle essentiel dans l'automatisme cardiaque. **Les chlorures** interviennent dans le maintien de la balance électrolytique.

Des apports en sodium, chlore et potassium doivent être débutés entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour aux doses



recommandées de 3 mmol/kg/j pour le sodium, 2 mmol/kg/j pour le potassium et 5 mmol/kg/j pour les chlorures. Pour le potassium, les apports peuvent être modulés en fonction des apports en acides aminés (9).

Le calcium et le phosphore sont nécessaires pour assurer une bonne minéralisation osseuse. Les besoins en calcium sont de l'ordre de 1 à 4 mmol/kg/j et ceux en phosphore se situent entre 0,75 à 3 mmol/kg/j.

Le magnésium joue lui aussi un rôle important dans le développement osseux et l'absorption du calcium (1). Les besoins varient de 0,5 à 1 mmol/kg/j (3).

Apports en vitamines

Les vitamines occupent une place importante en nutrition artificielle. Il existe des mélanges de vitamines liposolubles et de vitamines hydrosolubles. Les apports en vitamines peuvent être couverts par exemple avec le **Cernevit®** (0,8 à 1 ml/kg/j) ou une association **Soluvit®** (1 à 1,5 ml/kg/j) et **Vitalipide®** Enfant (5ml/kg/j). Les compositions de ces mélanges prêts à l'emploi sont présentées dans le tableau 1 (4).

Tableau 1 : Composition de mélanges de vitamines prêts à l'emploi (4)

Vitamines	Cernevit® 5 ml	Soluvit® 10 ml	Vitalipide® 10 ml
Vitamines hydrosolubles			
Thiamine (B1)	3,51 mg	2,5 mg	/
Riboflavine (B2)	4,14 mg	3,6 mg	/
Nicotinamide (PP, B3)	46 mg	40 mg	/
Ac. Pantothénique (B5)	17,25 mg	15 mg	/
Pyridoxine (B6)	4,53 mg	4 mg	/
Biotine (B8)	0,069 mg	0,06 mg	/
Ac. Folique (B9)	0,414 mg	0,4 mg	/
Cyanocobalamine (B12)	0,006 mg	0,005 mg	/
Ac. Ascorbique (C)	125 mg	100 mg	/

Vitamines liposolubles			
Rétinol (A)	3500 UI	/	2300 UI
Alpha- tocophérol (E)	10,2 mg	/	6,40 mg
Ergocalciférol (D2)	/	/	400 UI
Colécalciférol (D3)	220 UI	/	/
Phytoménadione (K1)	/	/	0,2 mg

Apports en oligoéléments

Les oligoéléments sont normalement apportés chez le nouveau-né par le lait maternel. La nutrition parentérale prolongée expose donc à un risque de carence. Pour prévenir cette situation, les mélanges pour nutrition parentérale sont supplémentés en certains éléments (9).

Des formules pédiatriques d'oligoéléments ont été mises au point tel que le Nonan® et le Decan®.

Les apports recommandés en oligoélément chez le prématuré par voie parentérale sont présentés dans le tableau 2 (10).

Tableau 2 : Apports recommandés en oligoéléments chez le prématuré (10)

Oligoéléments	Quantité (µg /kg/j)
Fer	100-200
Zinc	300-500
Cuivre	20-50
Sélénium	1-2
Manganèse	1-3
Molybdène	0,25-2
Chrome	0,25-3
Iode	1-1,5

Les apports de zinc doivent être majorés en cas de pertes excessives liées à la perfusion d'acides aminés (histidine, thréonine, lysine), à des pertes

cutanées (brûlures étendues) et digestives (diarrhée abondante, entérostomie). Les apports de cuivre et de manganèse doivent être réduits en cas de cholestase. Aucune supplémentation en iode n'est faite, les besoins étant probablement couverts par les solutions désinfectantes à base d'iode fréquemment utilisées (2).

La plupart des recommandations sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3-a: Besoins nutritionnels en macronutriments chez le prématuré [16].

Macronutrients	Amount
Energy (kcal/100ml)	110-135kg/d
Carbohydrate (g/100kcal)	10.5-12
Total fat (g/100kcal)	4.4-6.0
Protein (g/100kcal)	3.2-4.1

Tableau 3-b: Besoins nutritionnels en minéraux chez le prématuré [16].

Minerals	Amount
Sodium (mg/100kcal)	63-105
Potassium (mg/100kcal)	60-120
Chloride (mg/100kcal)	95-161
Calcium (mg/100kcal)	110-130
Phosphorus (mg/100kcal)	55-80
Magnesium (mg/100kcal)	7.5-13.6
Iron (mg/100kcal)	1.8-2.7
Zinc (mg/100kcal)	1.0-1.8
Copper (µg/100 kcal)	90-120
Selenium (µg/100 kcal)	4.5-9.0

Manganese (µg/100 kcal)	6.3-25
Molybdenum (µg/100 kcal)	0.27-4.5
Chromium (µg/100 kcal)	0.03-1.12
Iodine (µg/100 kcal)	10-50

Tableau 3-c: Besoins nutritionnels en vitamines chez le prématuré [16].

Vitamins	Amount
Vitamin A (µg RE/100 kcal)	360-740
Vitamin D (IU/100 kcal)	8 0 0 - 1000/d
Vitamin E ((mg)/PUFA (g))	2-10
Vitamin K (µg/100 kcal)	4-25
Thiamin (B1) (µg/100 kcal)	125-275
Riboflavin (B2) (µg/100 kcal)	180-365
Niacin (PP, B3) (µg/100 kcal)	345-5000
Pantothenic Acid (B5) (µg/100 kcal)	0.3-1.9
Pyridoxine (B6) (µg/100 kcal)	41-273
Biotin (B8) (µg/100 kcal)	1.5-15
Folic Acid (B9) (µg/100 kcal)	32-90
Cyanocobalamin (B12) (µg/100 kcal)	0.08-0.7
Ascorbic Acid (C) (mg/100kcal)	10-42

Complications de la NP

De grands progrès ont été réalisés dans la compréhension, la prévention et le traitement des complications de la NP. Cependant, la banalisation de son utilisation ne doit pas faire oublier que la NP demeure une technique à haut risque, tant à court terme qu'à long terme.

1. Complications liées à la voie veineuse



a. Infection

C'est la plus fréquente des complications, elle peut survenir à tout moment et être gravissime.

La meilleure prévention est un respect rigoureux des règles d'asepsie préconisées lors de l'utilisation des CVC et de la préparation des mélanges, le changement des lignes de perfusion toutes les 72 h pour les mélanges binaires et toutes les 24 h pour les lipides si le patient n'est pas en NP cyclique (17).

b. Déplacement du CVC

Le CVC doit être fixé soigneusement et sécurisé pour prévenir l'arrachement ou la rupture. Une pince à clamper doit être à disposition en permanence.

Le déplacement du CVC en profondeur peut entraîner une perforation : épanchement pleural, pneumothorax, perforation péricardique voir myocardique.

En cas de CVC non central, une thrombose veineuse peut se constituer du fait d'une perfusion hyperosmolaire, ce qui impose la réduction de l'osmolarité des solutés et, le plus souvent, l'ablation du CVC. Cliniquement, un œdème en pèlerine peut être observé et impose l'arrêt immédiat de la perfusion.

Une radiographie du thorax, complétée si besoin d'un écho doppler, permet le contrôle de la position du CVC (2).

c. Thrombose centrale et embolie pulmonaire

Ce sont des complications graves survenant lors de NP prolongées. Elles peuvent se manifester par un œdème de la face et du cou et, plus souvent en raison d'une évolution à bas bruit, par la constitution d'une circulation veineuse collatérale thoracique ou de douleurs lors de la mise en route de la NP.

La thrombose est confirmée par l'écho doppler, ou une phlébographie ou un scanner thoracique.

L'embolie pulmonaire peut se manifester par une symptomatologie clinique ou, à l'inverse, des petits thrombi peuvent être totalement asymptomatiques.

Le traitement repose sur les anticoagulants et, parfois, nécessite le retrait du CVC. Un préalable

à une nutrition parentérale prolongée doit être la recherche de facteurs génétiques de thrombose afin de mieux adapter la surveillance (18).

d. Rupture de CVC

Lors du retrait du CVC on peut avoir une rupture accidentelle de celui ci nécessitant un geste endovasculaire en urgence (2).

e. Obstruction du CVC

L'obstruction est liée à la formation d'un précipité dans la lumière du CVC ou dans la veine. Une fuite à l'embouchure externe du CVC, une rigidité du CVC et une augmentation de pression d'infusion sont des signes d'alerte.

L'obstruction du cathéter est un incident évitable grâce au rinçage du cathéter par un volume suffisant de sérum salé avant et après toute utilisation et par le respect des règles d'incompatibilités entre nutriments comme entre mélanges nutritifs et médicaments injectables. Les prélèvements sanguins réguliers au CVC augmentent le risque.

Différents traitements pour dissoudre les dépôts suspects peuvent être proposés : Urokinase ou alteplase en cas de thrombus, alcool si un dépôt lipidique est suspecté ou HCl pour certains dépôts chimiques (2).

2. Complications liées à la nutrition parentérale

a. Complications aiguës

Les principales complications sont d'ordre métabolique et surviennent en général dans les premiers jours de NP. Elles sont à redouter surtout en cas de dénutrition sévère.

➤ Les prématurés sont à risque de développer une hypoglycémie due à la limitation de leurs réserves en glycogène. L'hyperglycémie est également un phénomène courant chez les prématurés de très faible poids de naissance. Elle est due en partie à l'insulino-résistance ou aux taux de cortisol et de glucagon. La prévention implique de ne pas dépasser les débits de glucose recommandés pour le poids et l'âge (15).

➤ L'intolérance à la perfusion de lipides liée à une perfusion rapide, peut entraîner un tableau de

détresse respiratoire aigue. Pour cette raison, il est recommandé de toujours perfuser les lipides lentement (sur 6 heures ou plus) en respectant les débits horaires recommandés pour le poids et l'âge.

➤ Les apports inadaptés en eau et électrolytes sont rencontrés surtout en cas de grande malnutrition, d'altération de la fonction rénale ou de pertes digestives importantes. La prévention repose sur la surveillance du poids, de la diurèse, de l'ionogramme urinaire, des pertes digestives en termes de volume et de concentration en sodium et potassium (3).

➤ L'acidose métabolique survient plus volontiers chez le prématuré. Elle est liée soit à un apport excessif d'ions H^+ par les acides aminés, soit à un apport important de chlorures en particulier en cas de besoins élevés en sodium (diarrhée grave, entérostomie) (18). Dans ce dernier cas, la prévention ou la correction de l'acidose consiste à apporter une partie de l'apport électrolytique sous forme de lactates (de sodium ou de potassium) ou d'acétates (20).

b. Complications à moyen et long terme

■ Complications hépatiques

Une atteinte hépatique complique fréquemment la NP prolongée. D'origine multifactorielle, elle est plus fréquente chez les prématurés en rapport avec l'immaturité de la fonction hépatique durant cette période de vie. Elle peut entraîner à la fois une diminution de la captation hépatique et de la synthèse des sels biliaires ainsi qu'une altération du cycle entérohépatique. Cette dernière peut être aggravée par une résection de la valvule iléocœcale, une pullulation microbienne et/ou une dysmotricité intestinale. L'hépatotoxicité de la NP pourrait être également liée à ses composants y compris les protéines, les glucides et certains acides aminés comme la glycine, l'alanine et le tryptophane. Un jeûne prolongé pourrait également aggraver cette hépatotoxicité.

La stéatose peut apparaître après quelques jours de la mise en route de la NP. Elle se caractérise par une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline et du gamma-glutamyl transférase. L'augmentation de l'activité des transaminases est aussi un signe précoce et

spécifique, mais moins sensible. La stéatose est la première manifestation histologique, suivie de la cholestase qui peut évoluer vers la cirrhose et par la suite vers l'insuffisance hépatocellulaire (10, 21).

La prévention peut permettre soit la réversion, soit la limitation de la cholestase, et repose sur la stimulation de l'axe entérobiliaire par l'alimentation orale ou entérale, même de faible importance, la réduction de la pullulation microbienne dans le tube digestif par une décontamination antibiotique, la limitation de la teneur en aluminium des solutions de NP, la limitation des apports en glucose pour réduire l'accumulation hépatique des lipides et la cyclisation de la NP qui peut contribuer à la diminution de l'hyperinsulinisme favorisant la stéatose (22).

■ Complications hématologiques

Il s'agit du syndrome d'activation macrophagique postnatal

. Il est devenu rare du fait du respect des débits de perfusion lipidique et d'émulsions de plus en plus purifiées.

■ Retard de croissance à court terme

Chez le prématuré et le nourrisson, la NP doit couvrir les besoins métaboliques, mais également les besoins liés à la croissance, ce qui nécessite des ajustements fréquents des apports en fonction de la croissance (2).

■ Complications phosphocalciques

Le prématuré en NP est à haut risque d'ostéopénie. L'étiologie est probablement multifactorielle. Des apports phosphocalciques insuffisants ou déséquilibrés, l'hypercalciurie générée par la perfusion cyclique et majorée par l'excès de sodium ou d'acides aminés sont probablement en cause, ainsi que des apports excessifs en vitamine D. La restriction des fluides et des protéines chez certains prématurés soumis à une NP prolongée peut également entraîner une ostéopénie. La prévention repose sur la surveillance de la calcémie, de la phosphorémie et de la calciurie (3, 15).



■ Complications toxiques

L'aluminium, élément très largement répandu, est à l'origine de nombreuses contaminations dont celle des solutions injectables utilisées pour la NP. Les petits volumes, tels que solutions de gluconate de calcium ou de sels de phosphate, sont les plus touchés. Les grands volumes, solution de glucose, d'acides aminés et émulsions lipidiques, sont peu contaminés. Le prématuré, de par son besoin d'une alimentation parentérale, est particulièrement exposé au risque d'intoxication aluminique : mécanismes protecteurs de la barrière gastro-intestinale non mis en jeu et fonction rénale immature. L'apport d'aluminium par la NP prolongée a été associé à un retard du développement neurologique.

Une substitution du gluconate de calcium par le chlorure de calcium, vingt fois moins riche en aluminium, permettrait de réduire de 80% ces apports. Cette substitution doit tenir compte du

risque de précipitation entre le calcium et le phosphate et de l'augmentation induite de l'apport en ions chlorures (23).

Conclusion

La NP chez les prématurés occupe une place importante en néonatalogie. Son initiation doit se faire après évaluation quantitative et qualitative des besoins nutritionnels du prématuré afin de déterminer précisément les apports nutritionnels. Elle permet de réduire l'incidence du retard de croissance postnatale mais également la morbidité tout en favorisant le développement psychomoteur. Cependant, la NP est une technique invasive qui peut être à l'origine de complications inhérentes à la technique et de complications métaboliques imposant une surveillance médicale et biologique rigoureuses. Elle doit être réservée à des indications particulières et doit être évitée lorsque l'alimentation entérale permet de satisfaire, à elle seule, les besoins nutritionnels.

Références

1. Lieou. A.-E, Jabaud-Gazin. G, Patkai. J, Jarreau. P.-H, Dauphin. A, Lemare. F. Prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés prématurés. *J Pharm Clin* 2008 ; 27 (1) : 11-7
2. Marinier. E, Storme. T, Cezard. J.-P. Nutrition parentérale du nourrisson. *J Pédiatrie, maladies infectieuses*, 4-002-J-50, Paris, Elsevier 2009, 13p.
3. Colomb. V, Goulet. O, Corriol. O, Ricour. C. Nutrition parentérale du nourrisson. *Encycl Méd Chir. Pédiatrie*, 04-002-J-50, Paris, Elsevier 1999, 5p.
4. Corriol. O, Kermorvant. E, Lapillonne. A, Razafimahefa. H. Guide de prescription de nutrition parentérale chez le nouveau-né, 2008-2009, Assistance publique-Hopitaux de Paris.
5. Koletzko. B, Akerblom. H, Dodds. P, Ashwell. M. Early nutrition and its early consequences: new opportunities, *Perinatal Programming of Adult Health- EC Supported Research Series: Advances in Experimental Medicine and biology*, vol 569, New York; Springer 2005, 237p.
6. Heird. W. C, Gomez. M. R. Parenteral nutrition. In: Tsang RC, Lucas A, Uany R, Zlotkins S, Eds. *Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. Pawling, Cadeus Medical Publisher, Inc. 1993: 225 – 42.
7. Pieltain. C, Habibi. F, Rigo. J. Apports nutritionnels précoces, hypotrophie acquise et devenir du prématuré. *Archives de pédiatrie* 14 (2007), S11-S15.
8. Hack. M, Breslau. N, Weissman. B, Aram. D, Klein. N, Borawski. E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med*. 1991, 325 (4): 231-7.

9. Koletzko. B, Goulet. O, Hunt. J, Krohn. K, Shamir. R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : S1-S87.
10. Sobotka. L, Allison. S. P, Fürst. P, Meier. R, Pertkiewicz. M, Soeters. P. Basics in clinical nutrition. *ESPEN, Galén, 2004, 500p.*
11. Guimber. D. Stratégie de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent (Nutrition orale, entérale, parentérale). *Nutrition clinique et métabolisme* 19 (2005), 223-228.
12. Rigo. J, Senterre. J. Nutritionnal needs of premature infants : current issues. *J Pediatr* 2006 ; 149 : p. 880-888.
13. Rigo. J. Traité de nutrition pédiatrique. Nutrition parentérale : azote et acides aminés, In ; RICOUR C, GHISOFLI J, PUTET G, GOULET O, eds. Paris, Maloine, 1996b : p.852-866.
14. Kujas. P. C, Nicol. B, Meunier. P, Provot. S. Intérêts de la L-carnitine en nutrition parentérale totale chez le nouveau-né prématuré. *J Pharma Clin.* 2000, 19 (4) : 252-5.
15. Brine. E, Judith. A. Total Parenteral Nutrition for Premature Infants. *J. Newborn and Infant Nursing Reviews,* 2004, 4 (3): 133-155.
16. AGOSTONI C, BUONOCORE G, CARNIELLI VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from The European Society For Paediatric Gastroenterology, Hepatology, And Nutrition Committee On Nutrition. *Journées nationales de néonatalogie* 2010: 343-346.
17. Greene. H.L, Smith. L. J. Water-soluble vitamins: C, B1, B12, B6, Niacin, Pantothenic Acid, and Biotin Nutritional needs of the preterm infant Baltimore: Williams and Wilkins 1993: p. 121-133.
18. Grant. G. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *J. Parenter Enteral Nutr,* 2002; 26 (suppl 5): S21-S28.
19. Groh-Wargo. S, Ciaccia. A, Moore. J. Neonatal metabolic acidosis: effect of chloride from normal saline flushes. *J Parenter Enteral Nutr,* 1988; 12: 159-161.
20. Peters. O, Ryan. S, Matthew. L, Cheng. C, Lunn. J. Randomized controlled trial of acetate in preterms neonates receiving parenteral nutrition. *Arch Dis Child,* 1997; 77: F12-F15.
21. El-Rifai. N, Gottrand. F. Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestases de l'enfant ; gastroentérologie clinique et biologique vol 28 n°10, 2004 :852-859.
22. Colomb V., Jobert-Giraud A., Lacaille F., Goulet O., Fournet J.C., Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2000; 24: 345-350.
23. S. Micard, J.L. Durand, P. Daoud, C. Maison. Nutrition parentérale du prématuré et apport en aluminium. *J Pharma Clin.* 1998, 17 (4) : 249-52.



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



Enfant 60ml

PPS

5,650 Dt



Nourrisson 30ml

Amoxicilline Winthrop®

Nourrisson

1,950 Dt



Enfant

4,200 Dt



4,900 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 de la créatinine > 30 ml/min schéma posologique pas d'adaptation : continuer le traitement avec la dose habituelle et la fréquence recommandée, si de 10 à 30 ml/min schéma posologique Do/2, toutes les 12 heures, si < 10 ml/min Do/2, toutes les 24 heures. Hémodialyse : Do puis Do/2 par jour. Les jours de dialyse, administrer Do/2 après la séance de dialyse. **Mode d'administration** : Ce médicament peut être pris pendant ou entre les repas. **Contre-indications Absolues** : Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), ou à l'un des autres constituants. Mononucléose infectieuse (risque accru de phénomènes cutanés). **Relatives** : Méthotrexate. **Mises en garde et Précautions d'emploi (*) Interactions (*). Grossesse et allaitement (*). Effets indésirables (*). Surdosage (*). Pharmacodynamie (*). Renseignements administratifs** Amoxicilline Winthrop® poudre pour suspension buvable 500mg AMM 9103612, Amoxicilline Winthrop® poudre pour suspension buvable 250mg AMM 9103613. Titulaire d'AMM: Winthrop Pharma Tunisie 24 avenue de Paris, 2033 Mégrine Tunisie. Tel: 79 108200 Fax : 79108420 Information médicale : 79108329. * pour une information complémentaire demander les mentions légales à l'information médicale : 79 108 329

La voie des incrétines : nouvelle cible thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2

D. Jarraya, K. Ben Jeddou

Hôpital Charles Nicolle, Service de pharmacie

Introduction

Le diabète type 2 (DT2) est un problème majeur de santé publique. Les mesures hygiénodietétiques et les traitements hypoglycémisants par les antidiabétiques oraux conventionnels (ADOc) ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des patients diabétiques. Toutefois, cette approche peut s'avérer parfois insuffisante pour multiples raisons :

- 43% des patients traités n'atteignent pas les cibles de glycémie ($HbA_{1c} < 7\%$) (1)
- Echappement thérapeutique avec perte de l'efficacité au long court.
- Contrôle difficile du poids avec la plupart des thérapeutiques
- Risque important d'hypoglycémies en cas d'intensification thérapeutique
- Mauvaise tolérance à l'origine de problème d'observance thérapeutique

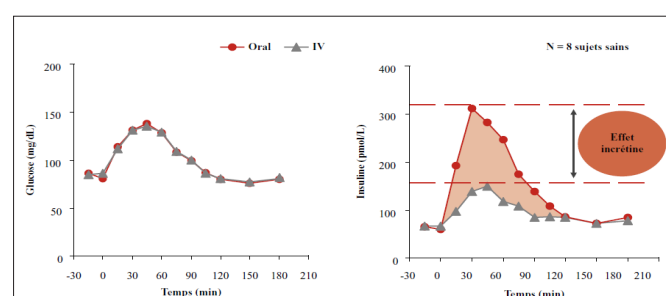
Dés lors, il est devenu nécessaire de découvrir des axes thérapeutiques alternatifs ou synergiques aux stratégies habituelles. Pour cela, les recherches ont ciblé le tractus gastrointestinal où l'ingestion d'aliments entraîne la libération d'hormones appelées incrétines : le GLP-1 (glucagon like peptide 1) et le GIP (glucose-dependent insulintropic peptide). Ces incrétines interviennent dans la régulation glycémique en postprandial et représentent de ce fait une nouvelle cible thérapeutique pour le développement de nouveaux médicaments.

1. Effet Incrétine : bases physiologiques

Il a été observé que l'administration orale de glucose entraîne une réponse insulinaire plus importante que son administration intraveineuse (2). On a découvert par la suite la présence de deux hormones digestives, nommées incrétines, qui sont libérées lors du passage de nutriments contenant du glucose

et qui potentialisent la sécrétion de l'insuline (2,3). On estime qu'environ 50 à 70 % de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas est liée à cette potentialisation appelée ainsi « effet incrétine » (figure 1) (4).

Figure1 : Réponse à une même quantité de glucose administré par voie orale ou intraveineuse (4)



Il s'agit du GLP1 et du GIP qui sont sécrétés par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal et exercent leurs effets en se liant à des récepteurs spécifiques. Ces hormones sont rapidement dégradées par une enzyme: la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ce qui leur confère des demi-vies très courtes (respectivement 1-2 minutes et 5-7 minutes) (5).

1.1. GLP1 :

Le GLP1 est produit par les cellules L de l'iléon et du côlon. Son action s'effectue à plusieurs niveaux. En effet, il stimule la sécrétion d'insuline glucodépendante par les cellules β et inhibe la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas. Des études faites sur l'animal ont permis de démontrer que cette hormone accroît la masse et la prolifération des cellules β et diminue leur apoptose (5). Par ailleurs, il ralentit la vidange gastrique, favorise la satiété et inhibe la lipoprotéine lipase.

1.2. GIP

Le GIP quant à lui est sécrété par les cellules K du duodénum. Il n'a aucun effet sur le glucagon et n'entraîne qu'une sécrétion de l'insuline glucose dépendante puisqu'il n'agit que sur les cellules β du pancréas. Il paraît même avoir des effets sur les adipocytes entraînant l'augmentation de la lipogénèse(5).

1.3. DPP-4

Le dipeptidyl peptidase est une peptidase exprimée à la surface des membranes cellulaires. Elle est localisée dans plusieurs tissus (tractus gastrointestinal, foie, rein, partie exocrine du pancréas...) et entraîne divers signaux intracellulaires. Le DPP-4 se trouve également dans le plasma et exerce ainsi une activité enzymatique en clivant certains peptides dont le GLP1 et le GIP(5).

2. Incrélines et diabète de type 2

Dans le DT2, l'effet incrétine est nettement diminué. Un repas permet de potentialiser la sécrétion d'insuline de 60% chez une personne non diabétique et uniquement de 8% chez un diabétique. En effet, chez les diabétiques, la sécrétion du GLP1 est abaissée mais son activité est conservée. Par contre, la sécrétion du GIP demeure constante alors que son activité est altérée(4). De ce fait, le GLP-1 représente un bon candidat au développement de nouvelles molécules dans le traitement du diabète de type 2. Deux approches thérapeutiques ont été ainsi adoptées :

- Augmentation de la demi-vie du GLP1 et ses concentrations plasmatiques en diminuant sa dégradation par inhibition des DPP-4.
- Simulation de l'action des hormones par des analogues du GLP1 résistants aux DPP4.

3. Nouvelles approches thérapeutiques :

3.1. Les inhibiteurs de DPP-4 (les gliptines):

Parmi cette classe thérapeutique cinq molécules sont commercialisées : la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine et l'alogliptine. Seulement la sitagliptine (Januvia®) et la vildagliptine (Galvus®) ont obtenu l'AMM en Tunisie dans le traitement du diabète type 2 non contrôlé par les mesures hygiénodététiques, en monothérapie ou en bithérapie en association avec la metformine, une sulfonurée ou une thiazolidinedione.

3.1.1. Pharmacocinétique :

Après administration orale, la sitagliptine et la vildagliptine sont bien absorbées. Toutefois, et

compte tenu de leurs demi vies différentes, la sitagliptine est administrée à la dose de 100mg en une seule prise alors que la vildagliptine doit être administrée à la dose de 50 mg en deux prises. Leurs propriétés pharmacocinétiques respectives sont résumées dans le tableau ci-dessus (Tableau I)

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques de la vildagliptine et la sitagliptine

Absorption	Sitagliptine	Vildagliptine
	87%	85%
Demi-vie	11-14 heures	1.5 à 4.5 heures
Métabolisme	Métabolisée par le foie par le CYP 3A4 et CYP 2C8 en 6 métabolites	69% hydrolysée par le foie en métabolite inactif
Elimination	75% éliminée par voie rénale sous forme inchangée	85% éliminée par voie rénale sous forme inchangée ou de métabolite inactif

D'autre part, la vildagliptine et la sitagliptine ont un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. De ce fait, ces deux molécules peuvent être prescrites en toute sécurité chez les patients polymédiqués(6). Des précautions sont toutefois nécessaires en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (Tableau II).

Tableau II : Précautions d'emploi en cas d'insuffisance rénale et hépatique

	Insuffisance rénale		Insuffisance hépatique	
	Cl _{créat} * entre 50 et 30ml/min	Cl _{créat} * <30 ml/min	Légère à modérée	sévère
sitagliptine	Adaptation posologique : réduire la dose de moitié	Contre indiquée	Pas d'adaptation posologique	Utilisation non recommandée
Vildagliptine	Contre indiquée			

*Cl_{créat} : clairance de la créatinine.

3.1.2. Efficacité et tolérance :

Ces molécules, en inhibant la DPP-4 d'une manière puissante et sélective, permettent d'augmenter le taux du GLP-1 endogène. Leur action est équivalente quelque soit l'âge des patients (7). Plusieurs études contrôlées versus placebo ont mis en évidence l'efficacité de la sitagliptine ou la vildagliptine en monothérapie initiale chez des patients DT2. En



l'utilisation des gliptines a permis de réduire l'HbA1c sans provoquer d'épisodes hypoglycémiques ni de prise pondérale. Globalement, la vidagliptine ou sitagliptine permettent d'obtenir une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 0,6 à 1,1 %. La baisse est d'autant plus importante lorsque l'HbA1c basale est plus élevée. Par ailleurs, cette action ne s'accompagne d'aucun effet sur le poids (8,9), la vidange gastrique et sur la satiété(4).

De plus, les effets indésirables de cette classe de médicament sont relativement rares. La vidagliptine et la sitagliptine n'entraînent pas d'hypoglycémies ni de troubles gastro-intestinaux. Quelques cas de rhinopharyngites et d'infections urinaires ont été rapportés. Les céphalées sont assez fréquentes et ne sont pas en rapport avec des épisodes hypoglycémiques (10). Les deux molécules sont parfois responsables de cas pancréatites aiguës par contre les atteintes hépatiques sont inhérentes à la vidagliptine seulement(6).

1.1.1. Gliptines versus ADOc

En monothérapie, ils sont un peu moins puissants que la metformine pour diminuer le taux d'HbA1c et ne permettent pas de diminuer le poids mais offrent l'avantage d'une meilleure tolérance digestive. Par contre, ils sont aussi puissants que les thiazolidinediones avec l'avantage d'une neutralité pondérale (11).

En bithérapie avec la metformine, les gliptines entraînent une amélioration de l'équilibre glycémique similaire à celle observée avec les sulfamides hypoglycémiant mais sans prise de poids ni hypoglycémie.

De même, en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les inhibiteurs de la DPP-4 diminuent davantage l'HbA1c par rapport au sulfamide seul. Ceci pourrait constituer une alternative thérapeutique pour le traitement des patients chez qui la metformine est non tolérée ou contre-indiquée (11).

En trithérapie, plusieurs essais cliniques ont également montré une diminution importante des taux d'HbA1c lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est ajouté à une bithérapie metformine-sulfamide ou pioglitazone-sulfamide ou encore à une insulinothérapie basale, avec toujours une bonne tolérance (11).

1.1. Les incrétinomimétiques ou analogues de GLP1

Afin de restaurer l'effet incrétine chez les DT2, le recours à des incrétinomimétiques résistants à la DPP4 constitue une deuxième approche. Deux molécules sont disponibles : l'exénatide et le liraglutide.

1.1.1. Efficacité et tolérance

La baisse du HbA1c est de 0.8-1% et jusqu'à 1.75% respectivement pour l'exénatide et le liraglutide. Cette action s'accompagne d'une perte de poids. Les effets indésirables sont similaires et consiste surtout en des troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) qui sont généralement de faible intensité.

1.1.2. Pharmacocinétique

Le liraglutide a une demi vie longue de 11-13h ce qui explique son administration en sous cutanée en une injection unique. Par contre, l'exénatide a une demi vie de 3 à 4h et il doit être administré par voie sous cutanée en deux fois par jour. Pour contourner cette contrainte un analogue GLP1 à longue durée d'action a été développé : l'exénatide LAR (long action release) qui est administré une fois par semaine ce qui pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique des patients.

1.1.3. Analogues GLP1 vs insuline

Chez des DT2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie à base de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant, la mise sous insuline a été comparée à l'administration d'exénatide. Les effets glycémiques se sont avérés équivalents entre insuline et exénatide avec une perte de poids sous exénatide et une prise de poids sous insuline. On a également noté que parmi les DT2 qui auraient dû, selon les recommandations, passer obligatoirement à l'insuline, environ 50% ont amélioré leur contrôle glycémique grâce aux doses pharmacologiques de GLP 1 (8).

1. Place des inhibiteurs de la DPP4 et des incrétinomimétiques dans la prise en charge du diabète de type 2 :

La metformine reste le traitement de première intention dans le DT2. En cas d'échec ($HbA1c \geq 7\%$), le médecin peut prescrire un autre traitement : un sulfamide hypoglycémiant, ou un inhibiteur

DPP-4 (les thiazolididiones étant retirés du marché Tunisien).

La bithérapie à base de metformine et de sulfamide est généralement privilégiée car il s'agit d'une association efficace, sûre et peu onéreuse. Les inhibiteurs DPP-4 peuvent être prescrit chez des patients pour lesquels on veut absolument éviter la survenue d'hypoglycémies (patients âgés, fragiles, chauffeurs...). De plus, les gliptines pourraient trouver leur place en bithérapie en association avec les sulfamides dans le cas d'une intolérance ou contre indication à la metformine.

La sitagliptine peut être utilisée en trithérapie orale en cas d'échec d'une bithérapie par la metformine et un sulfamide.

Les analogues GLP1 trouvent leur place en alternative de l'insuline lorsqu'une bithérapie orale n'a pas

permis d'obtenir une $HbA1c \leq 7\%$. Par rapport à l'insuline, ils ont montré une efficacité comparable tout en entraînant une perte de poids alors que l'instauration d'une insulinothérapie s'accompagne en général d'un gain de poids (8).

Conclusion

Les analogues de GLP1 ont démontré leur efficacité dans la baisse de l' $HbA1c$. Toutefois, ils sont relativement mal acceptés par les patients à cause des contraintes inhérentes à leur voie d'administration. Les gliptines, grâce à leur administration par voie orale, leur excellente tolérance, la quasi-absence d'hypoglycémie, l'absence de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse significative, ils offrent une excellente alternative dans la prise en charge du DT2.

Références

- 1- Ford E, et al. National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2008;31:102-104
- 2- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82.
- 3- B. Kreyman, M.A. Ghatei, G. Williams, S.R. Bloom glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man *The Lancet* 1987;5:1300-1304.
- 4- Marie Virally, Jean-Philippe Kevorkian, Pierre-Jean Guillausseau. Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2 *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008 ;20: 453-61
- 5- H. Duez, B. Cariou, B. Staels. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes *Biochemical Pharmacology* 2012;83: 823-32
- 6- Thériaque consulté le 15/04/2013
- 7- Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:405-18
- 8- S. Halimi, I. Debaty, L. Villaret, M. Muller Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents ? *La Revue de médecine interne* 2008 ;29 : 881-890
- 9- A. Penforinis, I. Bourdel-Marchasson, S. Quere, S. Dejager. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: The HYPOCRAS study. *Diabetes & Metabolism* 2012 ;38 550-557
- 10- R.E. Amori, J. Lau, A.G. Pittas, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis, *JAMA* 2007;298:194-206
- 11- A.J. Scheen DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials / *Diabetes & Metabolism* 2012;38: 89-101

www.sciencespharmaceutiques.org.tn



Etude de l'apport réalisé par les nouveaux procédés pharmacotechniques à travers des spécialités disponibles en Tunisie

M.A. Yousfi (1,2), M. Dridi (1), T. Hamzi (1), I. Blouza (2), S. Sfar (2).

1 Service de la Pharmacie interne de l'Hôpital militaire de Tunis

2 Département de la Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Monastir

Les formes galéniques innovantes ont été conçues pour optimiser les propriétés thérapeutiques moyennant le concept de la vectorisation. Ce travail suit l'évolution de la percussio des systèmes de délivrance sur l'effet des molécules connues très toxiques (amphotéricine, doxorubicine). L'étude comparative des spécialités disponibles à l'hôpital militaire de Tunis (HMPIT) a montré que l'Amélioration de Service Rendu (ASMR) de médicament innovant par rapport à la forme conventionnelle est modérée (niveau III) pour le Myocet®, Caelyx® Fungizone® et Abelcet®, mais importante (niveau II) pour Ambisome®. En terme de tolérance, les formulations lipidiques d'amphotéricine sont utilisées avec sécurité chez les insuffisants rénaux, de même le Caelyx® et le Myocet® ont permis de diminuer la cardiotoxicité de la doxorubicine conventionnelle.

Introduction

Un médicament ne vaut que par sa capacité à atteindre sa cible c'est à dire à être présent à la bonne concentration au bon endroit. L'idée est de trouver ou d'inventer des véhicules qui protègent d'une part l'agent thérapeutique et de garantir d'autre part sa libération programmée au site altéré [1]. Ces innovations permettront de jouer sur trois axes: mieux diagnostiquer, mieux soigner et mieux compenser les déficits.

Les domaines d'application de la vectorisation sont nombreux et ne cessent pas à s'étendre dès le XXème siècle, particulièrement dans la filière de nanobiotechnologie ce qui incite à évaluer réellement cette nouvelle conception de la pharmacotechnie puisque l'adaptation de l'agent thérapeutique au vecteur ne réussit pas toujours à cause de la complexité de la procédure [2]. En outre, il reste à discuter le rendement de la vectorisation et le service rendu et comparer par la suite le rapport efficacité/coût pour qu'on puisse évaluer réellement l'avantage qu'une forme vectorisée puisse apporter par rapport à une forme standard.

Dans ce travail nous allons discuter l'apport réel des ces technique de vectorisation en terme ; de propriétés pharmacodynamique, d'efficacité et de sécurité clinique par rapport aux formes

conventionnelles à travers une étude comparative de littérature concernant deux molécules disponible en Tunisie : Amphotéricine, Doxorubicine.

I- Présentation de différentes formulations :

1- Amphotéricine B

L'amphotéricine B exerce un effet fongistatique ou fongicide, selon la concentration qu'elle atteint dans les liquides organiques et la sensibilité du champignon. *In vitro*, elle s'est révélée très active contre une grande variété de levures et de champignons. Le médicament agit probablement en se liant aux stérols présents dans la membrane des champignons sensibles, ce qui altère la perméabilité de la membrane et permet la fuite de diverses petites molécules [3].

Malgré le large spectre d'activité de l'amphotéricine B, l'utilité clinique de ce médicament est limitée par une tolérance faible et sa haute toxicité rénale [4]. Au cours des dernières années, les efforts pour améliorer l'index thérapeutique de l'amphotéricine B sont en cours et ont porté principalement sur le développement de systèmes de livraison qui limitent l'exposition du médicament aux cellules hôtes tout en atteignant le niveau thérapeutique souhaité au site de l'infection fongique. En fait, l'amphotéricine B injectable conventionnelle, commercialisée sous le nom de Fungizone® (AMBD),

correspond à ce type de formulation puisque c'est un mélange d'amphotéricine B et de désoxycholate. Les formulations lipidiques d'amphotéricine B ont été mises au point pour améliorer la nature amphotère d'amphotéricine B et de faciliter l'insertion de principe actif au sein de la membrane cytoplasmique fongique, tout en réduisant l'absorption dans les cellules humaines, ce qui limite la toxicité [5].

ABLC est composé d'amphotéricine B en complexe avec la phosphatidylcholine dimyristoyl et dimyristoylphosphatidylglycérol. La configuration de ce complexe est en forme de ruban. Son nom commercial est Abelcet®. ABLC est configuré en forme de ruban grandes, dont la taille de 1600 à 11.000 nm. ABLC contient 30-35% en moles d'amphotéricine B [6].

Contrairement aux autres formulations lipidiques d'amphotéricine B, un vrai liposome constitué de vésicules lipidiques unilamellaires L-AMB. Son nom commercial est Ambisome®. La taille moyenne des liposomes est de 80 nm. L-AMB contient environ 10% en moles d'amphotéricine B. Les différentes formulations lipidiques sont mentionnées dans le Tableau I.

Tableau I : Les formulations lipidiques de l'Amphotéricine B

Nom	Composition	Taille et diamètre µm	%moles Amb
Fungizone® « AMBD »	Désoxycholate	Micelle <0.4	34
Ambisome® « L-AMB »	NSPC/cho/DSPG	SUV=0.08	10
	2/1/0.8		
Abelcet® « ABLC »	DNPC/DNPG 7/3	Ruban=1.6-11	35
Amphocil® « ABCD »	cholesteryl sulfate	Disque =0.12*0.004	50

2- Doxorubicine

Ce médicament anticancéreux, isolé en Italie en 1965, est le chef de file de la famille des anthracyclines comme la daunorubicine ou l'épirubicine [7]. Son nom usuel, Adriamycine® rappelle son origine italienne, la Doxorubicine s'intercale entre deux paires de bases azotées de l'ADN et agit avec la topoisomérase II. Il se forme des complexes ADN-topoisomérase II-doxorubicine qui fixent les coupures de l'ADN, bloquent ses fonctions et entraînent la mort cellulaire. La doxorubicine favorise aussi la

formation de radicaux libres qui coupent l'ADN et endommagent les membranes, ce qui explique la toxicité cardiaque de ce produit [8].

Sur ces dernières années, des formulations liposomales de doxorubicine ont été développées et évaluées dans les essais cliniques. Les deux formulations plus avancées sont Caelyx® et Myocet®[9].

Le Myocet® est un complexe de citrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes.

La forme liposomale est composée de lécithine d'œuf et de cholestérol. L'incorporation de cette anthracycline dans les liposomes vise à la protéger de la dégradation chimique et enzymatique, ainsi qu'à minimiser les liaisons protéiques et le captage par les tissus sains [10].

Le Caelyx® est une formulation liposomale, est composé de chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPEG) [11,12].

II- Comparaison et Analyses de différentes formulations :

1- Amphotéricine

1-1 Profil pharmacocinetique

Tableau II : Les données pharmacocinétiques de Fungizone®(AMBD), Ambisome®(L-AMB), Abelcet®(ABLC) [8]

	Fungizone®	Ambisome®	Abelcet®
½ vie plasmatique (heure)	336	6.3 à 10.7	68 à 303
C max (µg/ml)	1.1	7.3 à 83.7	0.9 à 3.8
Vd (l/kg)	5.1	0.1 à 0.4	37 à 50
AUC (µg*h/ml)	17.1	555	9.5

L'ASC et la Cmax d'Ambisome® (L-AMB), sont plus élevés que ceux qui sont obtenus avec Fungizone®(AMBD) ou les autres formulations lipidiques [13].

1.1 Efficacité clinique

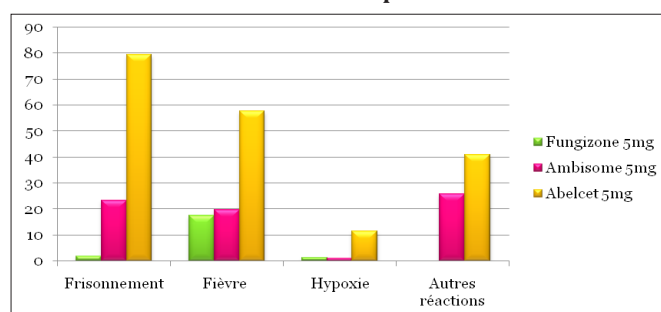
L'expérimentation de Karl V clemens et al consiste à injecter par voie intraveineuse onze souris femelles par un inoculum de $6,25 \times 10^5$ des cellules viables



de *Cryptococcus* néoformans [14]. Le traitement commence 4 jours plus tard, avec l'administration intraveineuse trois fois par semaine pendant 2 semaines. Les souris ont reçu soit aucun traitement soit 1 mg de Fungizone®(AMBD), soit 1mg de Amphocil®(ABCD), soit 5mg d'Ambisome® (L-AMB), soit 10 mg d'Abelcet®(ABLC) par kg de poids corporel. Karl et al [15] ont constaté que le Fungizone® (AMBD), est le traitement le moins efficace « en ce qui concerne le prolongement de survie » à dose de 5 ou 10 mg par kg par rapport à Amphocil® (ABCD), Ambisome® (L-AMB), ou Abelcet®(ABLC). Amphocil® (ABCD) et Ambisome® (L-AMB) étaient supérieurs à Abelcet®(ABLC) à des doses équivalentes 5mg/kg. Ainsi, Amphocil®(ABCD) et Ambisome® (L-AMB) ont montré des efficacités équivalentes et sont plus efficaces qu'ABLC.

1-2 Sécurité clinique

Figure 1 : Le pourcentage de patients souffrant des effets indésirables de l'amphotéricine.



L'étude de Wingard et al [16] a montré qu'Abelcet® à 5 mg/kg (n=78) a provoqué un taux significativement plus élevé de froid, de frissons, de fièvre, d'hypoxie et d'autres réactions liées à la perfusion par rapport Ambisome® à 5 mg/kg (n=85). Ainsi, cette étude prospective montre que l'Ambisome® a un meilleur profil concernant les réactions liées à la perfusion (fig1).

L'étude de la néphrotoxicité basée sur un doublement de la créatinine sérique était significativement plus élevée pour Abelcet® qu'Ambisome® (tableau III) [17].

Tableau III : La toxicité rénale

Créatinine dans le sérum	Ambisome® 5 mg	Abelcet® 5 mg
2*valeurs de base (%)	14.8	42.3
Le pic moyen en mg/mL	12	18
La variation moyenne en mg/mL	2	7

Coût

1.2 Tableau IV: La différence de coût des différentes formulations d'Amphotéricine

Le nom commercial	Presentations	Coût unitaire(€) AP- HP2010(€)	Posologie usuelle/j (adulte)	Coût journalier /Patient de 70 kg (€)
Fongizone®	Injectable 50mg	7.10	1*1mg/kg	14
Ambisome®	Injectable 50mg	131.20	1*3mg/kg	656
Abelcet®	Injectable 100mg	132.60	1*5mg/kg	530

III -Doxorubicine

1 - Profil pharmacocinétique.

Les concentrations plasmatiques maximales de doxorubicine libre sont plus faibles avec Myocet® qu'avec la doxorubicine conventionnelle [8]. La clairance de Myocet® est environ 9 fois inférieure à celle de la doxorubicine conventionnelle et son volume de distribution est 26 fois inférieur. En fait, la clairance intrinsèque moyenne de Caelyx® est de 0,030 l/h/m² contre 24 à 73 l/h/m² pour la doxorubicine conventionnelle. A doses équivalentes, les concentrations plasmatiques et les valeurs d'AUC sont significativement plus élevées avec Caelyx®. Quant à la demi-vie apparente, elle varie de 24 à 231 heures avec une moyenne de 73,9 heures, supérieure à celle de la doxorubicine conventionnelle [9]

1-1 Efficacité Clinique

Adriblastine® et Myocet® dans le traitement du cancer de sein

Une étude randomisée de Harris et al, a comparé le Myocet® (n = 108) avec la doxorubicine libre (n = 116) toutes les 3 semaines à dose égale de 75 mg/m² en première ligne thérapeutique [19]. Le taux de réponse est le critère principal.

Le taux de réponse était de 26% dans les 2 bras ainsi que la survie globale (16 mois pour le Myocet® et 20 mois pour la doxorubicine libre) n'étaient pas significativement différents dans les 2 bras.

Adriblastine® et Caelyx® dans le traitement du cancer de sein :

Une étude de phase III a été réalisée auprès de 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [12]. Il s'agissait d'une étude ouverte, multicentrique. Les femmes ont reçu soit 50 mg/m² de Caelyx®

toutes les 4 semaines, soit 60 mg/m² de chlorhydrate de doxorubicine standard toutes les 3 semaines.

Cette étude avait pour principal objectif de démontrer que Caelyx® n'est pas inférieur à la doxorubicine. Le non infériorité de Caelyx® par rapport à la doxorubicine a été montré en termes de survie sans progression [11]. Les réponses tumorales objectives ont été de 33% dans le bras Caelyx® et de 38% dans le bras doxorubicine. La survie globale (médiane) a été de 21 mois dans le bras Caelyx® et de 22 mois dans le bras Doxorubicine.

Les arrêts de traitement pour progression de la maladie ont été de 28% dans le groupe doxorubicine et 43% dans le groupe Caelyx®[11].

1-2 Sécurité Clinique

Tableau V: L'évaluation de la cardiotoxicité de Caelyx® par rapport à la forme conventionnelle lors de traitement de cancer du sein.

	Adriablastine® N=255	Caelyx® N=254
L'occurrence de cardiotoxicité %	18.2%	3.4%
Cas d'insuffisance cardiaque congestive	10	0

Dans le cadre de l'essai de base de phase III sur le cancer du sein, qui visait à comparer Caelyx® à la doxorubicine, 10 des 254 patientes (3.4%) ayant reçu le Caelyx® ont souffert de cardiotoxicité contre 48 des 255 patientes (18.2%) pour le groupe de doxorubicine standard. on conclut alors que la cardiotoxicité est réduite significativement dans le bras de la Caelyx®.

Tableau VI: l'évaluation de la cardiotoxicité de Myocet® par rapport la forme conventionnelle de la doxorubicine.

	Adriablastine® N=116	Myocet® N =108
L'occurrence de cardiotoxicité %	29	13
Cas d'insuffisance cardiaque congestive	9	2

Harris et al montre dans leur étude randomisée (Harris et al 2002) que la survenue de la cardiotoxicité est de 13% dans le cas de Myocet® contre 29% pour le groupe de doxorubicine [19]. La diminution de la

cardiotoxicité est significative.

Coût

Dose par m ²	1.50m ²	1.75m ²	2.00m ²
Adriablastine ®(60mg)	21	24	27
Myocet®(60mg)	1059	1589	3246
Caelyx®(60mg)	1623	1967	1589

Tableau VII: Le coût du traitement par surface corporelle en euros (€) (Mars 2012).

Discussion

1- Amphotéricine B

Bien que les trois agents lipidiques soient largement distribués dans les tissus, en particulier les organes primaires réticuloendothéliaux (le foie, la rate et les poumons), le volume de distribution apparent de ABLC après une dose unique de perfusion est sensiblement supérieure à celle de L-AMB. Comme pour les autres formulations lipidiques [20].

Malgré la diversité des options thérapeutiques, le taux de mortalité de l'aspergillose invasive est élevé. Et même après l'introduction de nouveaux agents dans le traitement de l'aspergillose, l'amphotéricine reste une thérapeutique principale

Pour comparer l'efficacité d'AMBD, L-AMB et ABLC dans le traitement d'aspergillose invasive, les docteurs Karl V Clemons et David A. Stevens ont recouru à des modèles murins qui sont infectés par l'aspergillose systémique [15]. Cette étude a montré que l'amphotéricine standard a plus d'efficacité que les autres formulations dans l'éradication d'aspergillose dans les méninges.

Concernant les autres indications, la Commission de transparence (voire annexe) a conclu que l'Ambisome® apportait une amélioration du service médical rendu modéré ASMR(III) par rapport à la Fungizone® injectable, en termes de tolérance rénale. En revanche, dans l'indication de traitement empirique d'une infection fongique présumée chez le neutropénique fébrile, Ambisome® apporte une ASMR importante (II) par rapport à la Fungizone® injectable, en termes de tolérance rénale, en raison de la co-administration, fréquente, d'autres médicaments néphrotoxiques [6]. Bien que la spécialité Abelcet® n'apporte pas de bénéfice clinique, elle représente une alternative thérapeutique



intéressante à l'amphotéricine B conventionnelle en cas d'impasse thérapeutique, (en cas d'insuffisance rénale sous amphotéricine B ou en cas d'altération de la fonction rénale) compte tenu de son profil de tolérance. Elle représente une ASMR modeste (niveau III) par rapport à la Fungizone® injectable en termes de tolérance rénale [5].

Concernant la sécurité clinique, les trois formulations lipidiques ont une néphrotoxicité plus faible que l'amphotéricine conventionnelle. En règle générale, les formulations lipidiques d'amphotéricine B peuvent être administrées en toute sécurité à des doses 5 à 10 fois plus élevées à celles d'AMBD [21].

Mais le coût élevé des médicaments à base de lipides est le principal facteur qui limite leur utilisation. En règle générale, ces agents ne doivent pas être utilisés comme un traitement initial pour des patients atteints de syndromes divers : candida, la cryptococcose et les mycoses endémiques, sauf si le patient a une insuffisance rénale préexistante [15], la vie en danger, maladie progressive, ou réfractaires. La formulation lipidique est plus cher de 10 à 50 fois que la formes conventionnelle ce que limite leur utilisation en première ligne.

2- Doxorubicine

L'inclusion de cholestérol dans les liposomes a servi pour empêcher la déstabilisation des vésicules induites par les lipoprotéines et libération concomitante du médicament encapsulé. Cela conduit à une demi-vie plus longue dans la circulation et une biodisponibilité accrue de médicaments [8, 22, 23].

Concernant l'efficacité clinique, en mars 2001, la commission de transparence concluait que, dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé, après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine, Caelyx® n'apportait pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres doxorubicines [22]. Bien que les indications de Caelyx® et de doxorubicine libre dans le cancer du sein ne soient pas strictement superposables, la même commission concluait, en décembre 2003, que Caelyx® apportait une ASMR modérée (niveau III) chez les patients à risque cardiaque augmenté par rapport à la doxorubicine, en termes de tolérance cardiaque [12].

En termes de sécurité clinique la commission de

transparence en 2001 a conclu que par rapport à l'epirubicine, Myocet® n'apportait pas d'ASMR (niveau V). Par rapport aux spécialités à base de doxorubicine, il apportait une ASMR modérée (niveau III), en termes de réduction des effets indésirables cardiaques [11].

Une étude randomisée (Harris, 2002) a comparé le Myocet® (75mg/m²) avec la doxorubicine libre (75mg/m²) [11]. Les taux de nausées et d'infections sévères (grade 3-4) était plus élevés chez les patientes traitées par Myocet®, mais le taux de cardiotoxicité sévère était significativement inférieur dans le bras Myocet®.

La toxicité aiguë qui limite l'utilisation de doxorubicine est l'aplasie médullaire, la leucopénie et une thrombopénie. La myélosuppression a été jugée minime (grade 1 à 2) sans fièvre associée avec la Caelyx®, contre grade 1 à 3 chez trois des quatre patients traités par une quantité équivalente de doxorubicine libre [12]. De nombreux patients traités par Caelyx® présentent une myélosuppression qui semble être l'effet indésirable marqué chez les patients avec un Sarcome de Kaposi-SIDA, justifiant des numérations de la formule sanguine et plaquettaires fréquentes pendant la durée du traitement et, au minimum, avant chaque administration de Caelyx®.

La palmo-érythrodysesthésie plantaire (EPP) est une toxicité spécifique observée avec Caelyx® qui peut être considérée comme une toxicité émergente de la nouvelle formulation pegylée Caelyx® [4]. Myocet®, contrairement au Caelyx®, n'enregistre aucun cas d'EPP. Les autres incidents communs ayant une fréquence comparable qu'avec la doxorubicine libre (l'alopécie et neutropénie).

Myocet® constitue une avancée significative sur la doxorubicine standard, il est environ 25 à 30% moins coûteux que le Caelyx®. Toutefois, il est sensiblement plus cher que la doxorubicine standard. L'épreuve d'efficacité de Myocet® est encore discutable mais reste toujours supérieure à celle de doxorubicine standard [24].

Conclusion

Certaines questions importantes au sujet de l'utilisation de nouvelles procédures restent sans réponse. Y a-t-il des différences dans l'efficacité

clinique et / ou de toxicité des préparations et quel est leur mécanisme d'action exact? Ont-ils toxicité à long terme? Y a-t-il un schéma posologique optimal et ce qui est le moyen le plus rentable de les utiliser?

Dans le cas de l'amphotéricine, bien que les préparations lipidiques aient réduit la néphrotoxicité ils n'ont pas produit des améliorations substantielles de l'efficacité dans la plupart des situations cliniques dans lesquelles ils ont été évalués. Il faut noter aussi que le traitement par les formulations lipidiques d'amphotéricine est très coûteux [4]. Par conséquent, de nombreux patients atteints des infections fongiques invasives graves sont toujours en cours de traitement agressif avec l'amphotéricine conventionnelle.

A propos de la doxorubicine, l'utilisation de la forme

liposomale en cas de traitement de première intention du cancer du sein métastatique chez la femme, en association avec la cyclophosphamide ne constitue pas une innovation concrète, mais induit, selon toute vraisemblance, une charge financière supplémentaire pour le système national de santé [25].

Par ailleurs, la doxorubicine liposomale pegylée augmente la toxicité de la muqueuse et de la peau. Cependant, cet inconvénient est largement compensé par la réduction de la cardiotoxicité de la forme conventionnelle.

Le comité des médicaments à usage humain a noté que Myocet® et Caelyx® comportent un risque plus faible de provoquer des problèmes cardiaques que la doxorubicine classique, alors que les trois médicaments ont un niveau d'efficacité similaire [19].

Bibliographie

1. Vandebunder B. Nouveaux objets, nouveaux acteurs, nouveaux enjeux éthiques : les interfaces entre biologie. *Nanotechnology and informatics Original Research Article. Éthique & Santé*. March 2010 ; 1: 18-23.
2. Prasad Rao J, Kurt E. Polymer nanoparticles: preparation techniques and size-control parameters. *progress in polymer science*. 22 january 2011; 36:887-913.
3. Bolard J, Joly V, Yeni P. Amphotéricine B : ancien médicament, nouveaux concepts. *L'essentiel de l'information scientifique et médicale*. 1997 ; 3(3) :207-13.
4. Baudrant M, Plats D et al. Liposomes et formes pegylées. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. Septembre 2005 ; 3 :60-46
5. Fungizone—Summary of product characteristics; 22 December 2009.
6. Summary of Product Characteristics. Abelcet®. last updated on the eMC: 25/09/2012
7. Pierigè F, Serafini S, Rossi L, Magnani M. Cell-based drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Jan 14; 60(2):286-95.
8. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD et al. A Comparison of Liposomal Formulations of Doxorubicin with Drug Administered in Free Form. *Drug Safety*. 2001; 24 (12): 903-920.
9. Northfelt DW et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology*. 1998; 2445-5.
10. Bristol Myers Squibb. Monographie de Taxol®. Princeton, NJ. Mars 2003.
11. Janssen Inc. Monographie de Caelyx. Toronto Canada. 1 janvier. 2011
12. Haute autorité de santé. Caelyx® 5mg/mL. avis de commission de transparence. Paris: Has; 10 décembre 2003.
13. Keady S, Panesar P, Damianos J. Guidelines for the reconstitution of the correct amphotericin B lipid formulation. *EJHHPpractice*. 2010, (16):3.
14. Medqual amphotéricine B 2006
15. KV and Stevens DA. Comparative Efficacies of Four Amphotericin B Formulations—Fungizone, Amphotec (Amphocil), AmBisome, and Abelcet—against Systemic Murine Aspergillosis. 2004 March; 48(3): 1047-1050
16. Wingard J R, White M. H, Anaissie E et al. A randomized double-blind comparative trial evaluating the safety of



liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. Clinical Infectious Diseases. 2000; 31: 1155–63.

17. Chavanet P. Amphotéricine B déoxycholate (Fungizone®): vieux médicament, nouvelles versions. *La Revue de Médecine Interne*. February 1997; 2(18) 153–165.
18. Hennequina C, Gauzit R, Wolff M, Cordonnier C. Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and aspergillosis in adults. *Antibiotiques*. September 2010; 12 (3): 165–170.
19. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. MYOCET 50 mg, poudre et pré-adjuvants pour solution à diluer de dispersion liposomale pour perfusion boîte contenant 2 ensemble des trois constituants. avis de commission de la transparence. Paris : HAS ; 5 septembre 2001.
20. AmBisome UK Summary of product characteristics; January 2009.
21. Bertrand Dupont. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2002. 49: 31–36.
22. Pfizer Canada inc. Monographie d'ADRIAMYCINMD PFS. Kirkland (Québec) H9J 2M5. 26 mars 2012.
23. Russel E Lewis. Lipid amphotericinB formulations and echinocandins. *Md Anderson cancer center*. 2009.
24. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Randomized comparison of weekly of every-3-week nab-paclitaxel vs every-3-week docetaxel as first line therapy in patients with metastatic breast cancer. Poster session of the 43rd annual meeting of ASCO 2007 (Abstract 1032).
25. Public summary of opinion on orphan designation. Doxorubicin (administered after synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against Claudin-5 complexed with polyethyleneimine) for the treatment of glioma. Committee for Orphan Medicinal Products. EMA/COMP/350454/2012.

ANNEXE : COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

La Commission de la Transparence est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Elle a notamment pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Qu'est ce que l'ASMR ?

La note d'amélioration du service médical rendu (ASMR) est la seule source d'information objective sur le rapport efficacité/tolérance d'un nouveau médicament.

L'ASMR, cotée en 6 niveaux, est donnée dans l'avis de la Commission de la Transparence. Elle tient compte du niveau d'efficacité et des effets indésirables du médicament, des alternatives thérapeutiques et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique par rapport à ceux jugés comparables et déjà disponibles.

Note ASMR Signification

I : Progrès thérapeutique majeur

II : Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

III : Amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

IV : Amélioration mineure en terme d'efficacité et/ou d'utilité (commodité d'emploi, propriétés cinétiques, moindre risque d'interaction...)

V : Absence d'amélioration avec avis favorable au remboursement

VI Avis défavorable au remboursement.

RAZON[®]

PANTOPRAZOLE 40 mg



... Le soulagement



Profil étiologique du parasitisme intestinal dans la région de Tunis : bilan de 5 ans au CHU La Rabta de Tunis (2007-2011)

Najla Fakhfakh , Aicha Kallel, Sleh Belhadj, Emina Kaouech, Kalthoum Kallel, Emna Chaker

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie.

Résumé :

Les parasitoses intestinales occupent une place non négligeable en pratique médicale courante. Le profil étiologique de ces parasitoses n'est jamais définitif, il subit constamment des modifications liées au développement socio-économique et à l'amélioration des conditions d'hygiène de la population.

Une étude rétrospective a été menée au laboratoire de Parasitologie-Mycologie à la Rabta analysant 9961 examens parasitologiques des selles (EPS) et 1467 scotch-tests anaux réalisés et ceci sur une période de 5 ans (2007-2011) chez des patients adressés par les différents services hospitaliers de la région de Tunis, nous a permis de constater que :

- La prévalence des parasitoses intestinales dans la région de Tunis est de 11.7%.
- La majorité des parasites identifiés sont des protozoaires (65.66%) avec en tête *Endolimax nanus* (17.56%) suivi de *Dientamoeba fragilis* (17.15%).
- 69% des parasites identifiés sont potentiellement pathogènes.
- *Oxyure* (32.8%), *Giardia intestinalis* (12.7%) et *Dientamoeba fragilis* (17.15%) sont les parasites pathogènes les plus rencontrés.

La comparaison de nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature tunisienne a montré une nette diminution de la prévalence globale des parasitoses intestinales, une diminution de la prévalence de la giardiase et une augmentation significative de la prévalence de l'oxyurose.

Mots clés : parasitoses intestinales – Tunisie – protozoaires - helminthes

Introduction :

Les parasitoses intestinales constituent une préoccupation de santé publique dans de nombreux pays en voie de développement telle la Tunisie du fait de leur grande fréquence. Elles reflètent les conditions d'hygiène et le mode de vie de la population.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime pour l'année 2002 à 3,5 milliards le nombre de sujets infectés par des parasites digestifs et à 450 millions le nombre de malades (1).

Le but de ce travail a été d'étudier la prévalence globale du parasitisme intestinale dans la région de Tunis (Nord Tunisien), d'identifier la fréquence

des espèces parasitaires rencontrées et d'étudier l'évolution dans le temps.

Materiel et Methodes:

Il s'agissait d'un travail rétrospectif qui a porté sur 9 961 EPS et 1 467 scotch-tests anaux réalisés sur une période de 5 ans (2007-2011), soit 11 428 examens coprologiques. Les patients étaient adressés par les services hospitaliers (57.7%) et les différents dispensaires de Tunis (42.3%). L'EPS a comporté de façon systématique : un examen microscopique direct des selles à l'état frais, une coloration au MIF pour identifier les protozoaires, un examen selon la méthode de Kato et un examen après concentration par la technique Faust. Selon l'orientation clinico-biologique, des coprocultures parasitologiques sur eau

gélifiée en boîte de pétri ont été réalisées (en cas de suspicion d'anguillulose), une coloration de Ziehl-Neelsen modifiée (à la recherche de cryptosporidie) et une coloration trichromique de Weber (à la recherche de Microsporidie).

Les scotch-tests anaux ont été faits au laboratoire, selon les recommandations standards.

Resultats :

La prévalence globale des parasitoses intestinales était de 11.7% (1 336 sujets étaient infectés) (Tableau I). Ces sujets étaient poly-parasités dans 9.35% des cas, et il s'agissait dans 88.8 % des cas de bi-parasitisme (111 individus parmi 125) (Tableau II).

- La majorité des parasites identifiés **étaient** des protozoaires (65.66%) (Tableau III). Les espèces les plus isolées étaient par ordre de fréquence *Endolimax nanus* (32.8%), *Dientamoeba fragilis* (17.15%) et *Giardia intestinalis* (12.7%). Ces deux dernières sont connues pathogènes. *Entamoeba histolytica/dispar* était isolé sous la forme kystique dans 3.8% des cas, sans pour autant pouvoir spécifier l'espèce.

- Pour les helminthes à transmission oro-fécal, *Enterobius vermicularis* était le plus isolé (32.8%) avec un quart des scotch-tests positif. Quant aux vers à transmission transcutanée, l'anguillulose a été observée dans 0.54% des cas et aucun cas d'ankylostomose n'a été signalé.

- Parmi les coccidies, 7 cas de *Cryptosporidium* sp. (soit 0.54%) et 6 cas de *Microsporidium* ont été observés chez des patients immunodéprimés.

Tableau I : Prévalence globale du parasitisme intestinal

	Nombre	%
EPS T	9 961	
(+)	962	9.66
Scotch-tests anaux T	1 467	
(+)	374	25.5
Total des prélèvements	11 428	
Total des sujets parasités	1 336	11.7

T : total (+) : positif

Tableau II: poly-parasitisme intestinal parmi les sujets parasités

	Sujets parasités	Sujets poly-parasités	
Nombre (%)	1 336	125 (9.35%)	
		2 parasites	3 parasites
		111 (88.8%)	14 (11.2%)

Tableau III: Parasites intestinaux isolés

Espèce parasitaire	%
oxyure	32,81
<i>Endolimax nanus</i>	17,56
<i>Dientamoeba fragilis</i>	17,15
<i>Giardia lamblia</i>	12,68
<i>Entamoeba coli</i>	8,68
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	3,80
<i>Entamoeba hartmanni</i>	2,31
<i>Chilomastix mesnili</i>	1,5
<i>Pseudolimax butschlii</i>	0,88
<i>Taenia</i>	0,6
<i>Cryptosporidium</i>	0,54
Anguillule	0,54
<i>Microsporidium</i>	0,47
<i>Hymenolepis nana</i>	0,4
<i>Enteromonas hominis</i>	0,07

Discussion :

Selon nos résultats, la prévalence des parasitoses intestinales rencontrées dans la région de Tunis a subi une nette diminution au cours des deux dernières décennies passant de 28.53% (1991-



1993) (2) à 11.7%. Le poly-parasitisme est également passé de 16.10% à 9.35%. Ceci est en rapport vraisemblablement avec l'amélioration des conditions d'hygiène de la population tunisienne.

Une étude rétrospective portant sur 30 573 EPS et 5 844 scotch-tests anaux réalisée à Sfax par Cheikhrouhou et al. (3) entre 1997 et 2006 a montré une prévalence des parasitoses intestinales de 26.6%. Une autre étude tunisienne menée à Sousse (4) par Fathallah et al. du 1987 à 2002 analysant 56 268 EPS et 7 552 scotch-tests anaux a trouvé un taux global d'infestation de 31.54% sans baisse significative entre le début et la fin de la durée d'étude (16 ans).

Parmi les sujets parasités, 9.35% des cas étaient poly-parasités (plus que deux parasites), ceci concorde avec les résultats rapportés par d'autres auteurs (3,4,5).

Selon notre travail, le parasitisme digestif est dominé par les protozoaires qui ont présenté les deux tiers des cas, cette situation pourrait être expliquée par le fait que la population dans la région de Tunis est constituée essentiellement de sujets d'origine urbaine. Cependant, selon certains auteurs (3), la répartition des différents parasites selon le milieu urbain ou rural n'a pas montré de différence significative. La prédominance des protozoaires dans l'ensemble de la faune parasitaire a été aussi démontrée par des travaux menés à Tunis (3,4), en Algérie (5), à Madagascar (6) avec des fréquences respectives de 88.48%, 96.5%, 96.47% et 47.7%. Au Maroc, les auteurs ont montré également que les protozoaires sont trois fois plus fréquents que les helminthes (7).

Les principaux parasites intestinaux pathogènes rencontrés ont été par ordre de fréquence décroissante l'*Oxyure*, *Giardia lamblia* et *Dientamoeba fragilis*.

La prévalence de l'oxyurose est passée de 17% (1981-1993) (2) à 32.81% d'après nos résultats avec un quart des scotch-tests positif; ceci peut être expliqué par la facilité de contagiosité de ce parasite entre les enfants fréquentant beaucoup plus qu'avant les jardins d'enfants et les crèches. Ce résultat est superposable à celui des autres études quant à la haute prévalence de cette helminthiase (3,4)

Au contraire, la prévalence de *Giardia intestinalis* qui était de 33.56% passe à 12.7% ; le taux de cette parasitose était aussi élevé au Maroc (7). Selon Cheikhrouhou et al. (3), la diminution de la fréquence de *Giardia* pourrait être expliquée par l'amélioration du contrôle sanitaire dans les crèches et les jardins d'enfants.

Pour ce qui est d'*E. histolytica*/*E. dispar*, elle n'a été isolée que sous sa forme kystique dans 3.8% des cas; la prévalence est supérieure à celle observée entre 1991 et 1993 (1.86%) (2). Elle reste tout de même rare en Tunisie (3,4).

Pour les protozoaires non pathogènes qui sont commensaux et témoignent uniquement de l'exposition au péril fécal : *Endolimax nanus* (17.55%) et *Entamoeba coli* (8.7%) sont les plus souvent diagnostiqués.

Par ailleurs, aucun cas d'ankylostomiase n'a été trouvé et 7 cas d'anguillulose (soit 0,54%) ont été diagnostiqués. En fait, la prévention de ces deux parasitoses nécessite un bilan de dépistage, d'éducation sanitaire et une meilleure connaissance des facteurs de risque locaux.

Aucun cas d'ascaridiose ni de trichocéphalose n'a été rapporté. Ces deux nématodoses cosmopolites transmises par voie orale, sévissent encore en Algérie (5) et au Maroc (7). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les engrais humains ne sont pratiquement plus utilisés en Tunisie.

Néanmoins, la fréquence de ces quatre nématodoses reste vraisemblablement sous estimée dans notre pays vu l'absence de dépistage.

Conclusion :

Malgré l'amélioration des conditions socio-économiques de la population tunisienne, les parasitoses intestinales continuent à être un problème sanitaire d'actualité. L'oxyurose, la Giardiose et la Dientamoebiose sont les principales parasitoses rencontrées dans la région de Tunis.

Au vu de ces résultats, il apparaît nécessaire de promouvoir des mesures tendant à réduire le parasitisme par les protozoaires intestinaux et à prévoir un bilan de dépistage des helminthiases.

Références

- 1- OMS - Burden of disease in disability-adjusted life years (DALYs) by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2000. Rapport 2001, annexe tableau 3.
- 2- CHAKER E., BELHADJ S., KHALED S., BEN MOUSSA M., BEN RACHID M.S. Les parasitoses digestives, problèmes toujours d'actualité. Tunisie Méd., 1995, 73 (1):53-56.
- 3- Cheikhrouhou, F., Trabelsi, H., Sellami, H., Makni, F., Ayadi, A. 2009. Digestive Parasites In Sfax (South Of Tunisia): Parasitoses intestinales dans la région de Sfax (Sud tunisien) : Etude rétrospective. Rev. Tun. Infectiol. 3(2) : 14-18.
- 4- Fathallah A, Saghrouti F, Madani B, Ben Rejeb N, Ben Said M. Digestive parasitism in Sousse area. Results of 16 years retrospective study, Tunis Med 2004 ; 82(4) : 335-43.
- 5- Hamaidi F, Chaouch A, Kais H, Zahraoui R, Benghrebja A, Hamaidi MS, Megateli S. Etude des parasitoses digestives dans la région de Boufarik (Blida), Nord Ouest d'Algérie. Science Lib Editions Mersenne : Volume 4, N° 120302. Catégorie : Sciences du vivant. ISSN 2111-4706
- 6- Bilan de dix ans sur les parasitoses intestinales au Centre Hospitalier de Kénitra(Maroc) : 1996-2005. ScienceLib Editions Mersenne : Volume 3, N° 110601. Catégorie : Environnement. ISSN 2111-4706
- 7- El guamri Y, Belghyti D, Barkia A, Tiabi M, Aujjar N, Achicha A, El kharrim K, Elfellaki L. Enquête épidémiologique rétrospective sur les parasitoses intestinales au Centre hospitalier provincial El Idrissi (Kénitra, Maroc) : bilan de 10 ans (1996-2005). Ann Biol Clin 2009 ; 67 : 191-202

Recommandations aux Auteurs

Les articles doivent être adressés sur support numérique à un membre du comité de rédaction dont l'adresse figure sur le site web de la SSPT.

La première page comportera les nom et prénom des auteurs, le titre de l'article, l'indication et l'adresse du centre, de l'établissement ou du laboratoire où a été réalisé le travail, ainsi que l'adresse complète du premier auteur. Les auteurs devront indiquer quatre ou cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

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

Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

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

Les tableaux doivent être insérés à leur place dans le texte, ou à défaut, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, leur emplacement doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

Les figures, graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte ou être numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

Le comité de rédaction soumettra le texte à 2 lecteurs compétents dont il se réserve le choix. Pour toute modification jugée nécessaire, il entrera en relation avec le premier auteur, considéré comme responsable de la publication.

Bibliographie

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

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

Ann. Clin. Biochem, 1970, 7,

- Pour un livre à auteur unique : Schwartz D.

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

-Pour un article extrait d'un livre : Bates R. G., Robinson R. A. Acidbase behavior-water solvent, in B. E. – Connary R. G. Barradas Eds. Chemical physics and ionic solutions. Willev, New York, 1966, pp. 211-235.

- Pour une référence de seconde main, agir de la même façon, renvoyer à la source.



Sirolimus-induced hyperlipidemia in kidney transplant recipients: case report

R Atheymen(1), L Ben Mahmoud(1), A Hakim(1), H Ghazzi(1), Z Sahnoun(1), S Yaïch(2), K Charfeddine(2), K Zeghal(1).

1. Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine, Sfax.

2. Service de néphrologie, CHU Hedi Chaker, Sfax.

Summary

Background: Sirolimus, a potent immunosuppressive agent, has a potential therapeutic option for kidney transplant recipients. It has shown a favorable impact on rejection rates and a toxicity profile. However, sirolimus can cause dose-dependent hyperlipidaemia

Method: We report three cases of kidney transplant recipients who have developed significant hyperlipidaemia while receiving sirolimus.

Conclusion: All three patients showed either resolution or improvement in lipid levels after sirolimus dose-reduction

KEYWORDS: sirolimus; kidney transplantation; hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia; hyperlipidemia.

Introduction

Sirolimus (SRL), a newer potent immunosuppressive agent, has a potential therapeutic option for kidney transplant recipients, especially those who have developed a chronic graft nephropathy or a neoplasm [1]. It inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR), thereby inhibiting cellular proliferation and cell signal transduction [2, 3]. It has shown a favorable impact on rejection rates and a toxicity profile that differs from calcineurin inhibitors [4, 5].

However, SRL can cause dose-dependent hyperlipidaemia, thrombocytopenia and leucopenia [5, 6]. As researchers continue to demonstrate the role of mTOR inhibitors in kidney transplantation (KT), understanding and managing hyperlipidemia caused by mTOR inhibitors has become increasingly important.

The purpose of this report is to describe and examine the type of dyslipidemia in three cases of kidney transplant recipients who received SRL in their immunosuppressive protocols.

CASE PRESENTATION

Patient 1

A 25-year-old female underwent KT for the

treatment of end-stage renal failure of unknown origin. She was started on triple immunosuppressive therapy with SRL, mycophenolate mofetil and corticosteroids. The patient had no history of diabetes or hyperlipidaemia. Three months after KT, an elevation in cholesterol and triglyceride level was noted (Table 1). The prednisone dose at that time was 10 mg daily, the patient's cholesterol was 8.05 mmol/L (reference value 6 mmol/L) and the triglyceride level was 2.48 mmol/L (reference value, 2 mmol/L) (Table 1). Simvastatine was added to her medication regimen without any improvement in lipid profile after approximately 7 months. In month 53 after KT, the SRL whole blood concentration was over the limit of the normal range, 50 ng/ml (normal range: 10-15 ng/ml) (Table 1). Then, the SRL dose was reduced with a subsequent significant decrease in cholesterol and triglyceride levels.

Table 1. Course of immunosuppression and lipids abnormalities in patient 1 (1-72 months after kidney transplantation)

Parameters	3	9	10	15	34	46	53	60	72
SRL dose (mg)	4	4	4	4	4	4	4	3	3
Triglycerides (mmol/L)	2.48	2.13	2.95	2.28	2.07	2.15	2.49	1.83	1.84
Cholesterol (mmol/L)	8.05	7.32	7.04	5.87	5.35	5.05	5.6	5.14	5
Lipid-lowering agent	*	*	*	*	*	*	*	*	*

N/A, not available.

* Therapy with simvastatine

Patient 2

A 44-year-old male with a history of hypertension underwent KT for undetermined nephropathy. He had no history of diabetes or hyperlipidaemia before transplantation. Post-KT immunosuppression consisted of tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone. Nine months after KT, tacrolimus was converted to SRL because of the occurrence of Kaposi's sarcoma. Thirty-three months after KT, the patient had a significant increase in triglyceride and cholesterol (Table 2). The prednisone dose at that time was 10 mg daily. He was started on simvastatine with a significant decrease in cholesterol level but no effect on the triglyceride level. In month 48 after KT, the SRL whole blood concentration was 25 ng/ml. Then, the SRL dose was reduced with a subsequent decrease in triglyceride levels as shown in Table 2.

Table 2. Course of immunosuppression and lipids abnormalities in patient 2 (1–55 months after kidney transplantation)

Parameters	1	9	21	33	35	41	48	52	55
SRL dose (mg)	None	3	3	3	3	3	3	2	2
TAC dose (mg)	4	None	None	None	None	None	None	None	None
Triglycerides (mmol/L)	1.20	N/A	N/A	2.50	2.33	1.79	2.55	2.06	2.03
Cholesterol (mmol/L)	5	N/A	5.22	8.09	6.79	5.16	5.80	5.79	5.79
Lipid-lowering agent	None	None	None	*	*	*	*	*	*

N/A, not available.

* Therapy with simvastatine.

TAC, tacrolimus

Patient 3

A 48-year-old male with a history of hypertension and diabetes mellitus underwent KT for end stage renal failure secondary to undetermined nephropathy. The post-KT immunosuppression consisted of cyclosporin, mycophenolate mofetil and prednisone. The SRL was prescribed to replace cyclosporine 2 months ago because of the occurrence of basal cell carcinoma. Twenty months after KT, he had a significant increase in cholesterol level but not in triglyceride level (Table 3). At that time, the SRL whole blood concentration was 25 ng/ml. Then, the SRL dose was reduced with a subsequent significant decrease in cholesterol level. No lipid-lowering agent was required (Table 3).

Table 3. Course of immunosuppression and lipids abnormalities in patient 3 (1–42 months after kidney transplantation)

Parameters	1	2	14	20	32	42
SRL dose (mg)	None	4	4	4	3	3
cyclosporin dose (mg)	250	None	None	None	None	None
Triglycerides (mmol/L)	1.20	N/A	1.22	1.36	1.35	1.6
Cholesterol (mmol/L)	5.34	N/A	5.84	7.08	4.68	5.6
Lipid-lowering agent	None	None	None	None	None	None

N/A, not available.

Discussion

The patients described in this report experienced significant lipid abnormalities with an immunosuppressive regimen which included SRL. Two of the patients developed mixed hyperlipidemia and one developed hypercholesterolemia. All three patients showed either resolution or improvement in lipid levels after sirolimus dose- reduction.

The pattern of hyperlipidaemia is consistent with other reports of dyslipidaemia in patients receiving SRL [7, 8]. Kasiske BL et al. conducted a systematic review of randomized controlled trials reporting cholesterol and triglycerides in mTOR versus non-mTOR inhibitor immunosuppressive treatment regimens in kidney transplant recipients. The results of this systematic review show that the mTOR inhibitors increase cholesterol and triglycerides [9]. However, it is difficult to conclude from this systematic review the incidence and prevalence of dyslipidemia with mTOR inhibitors. In fact, in none of these studies was dyslipidemia a primary end point.

It has been suggested that SRL toxicity, including hypertriglyceridaemia, may be related to trough concentrations, with a significantly increased risk with levels over 15 ng/mL [10]. We noted an association between higher trough levels of SRL and hyperlipidaemia for all our patients. Patient 1, who did not respond to treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor, improved following the SRL dose-reduction. It is difficult to determine whether the resolution of hyperlipidaemia resulted from dose reduction of SRL alone, or this combined with the use of simvastatine. Patient 3 responded to the SRL dose reduction without requiring a lipid-lowering agent. Several reports have shown that dyslipidemia associated with mTOR inhibitors can be successfully managed with statin [11, 12], although hyperlipidaemia refractory to therapy has also been observed [13].

The pathogenesis of mTOR inhibitor dyslipidemia is unclear, and may include decreased catabolism of apo B100 [14, 15], a major component of very-low density lipoprotein (VLDL) and LDL and a ligand for the LDL receptor [16, 17]. An increase in ApoB100 values would likely lead to elevated VLDL (triglycerides) and LDL (cholesterol) levels [14]. These may occur as a result of decreased lipoprotein lipase activity in response to altered insulin-mediated signaling [14, 18], and it has been proposed that sirolimus indirectly up-regulates the expression of the gene apo CIII, an important inhibitor of lipoprotein lipase [15, 16, 17, 19]. Furthermore, the up-regulation of adipocyte fatty acid binding protein (aP2) expression in monocytes and macrophages may play a role



in the increased accumulation of triglycerides [20].

Hyperlipidaemia (hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia), is a major risk factor for atherosclerosis and associated cardiovascular diseases. There are no long-term studies to determine whether mTOR inhibitors alter the risk for cardiovascular disease [9]. In the absence of data, it should be assumed that dyslipidemia caused by mTOR inhibitors increases the risk of cardiovascular disease in kidney transplant patients. This complication is one of the primary causes of morbidity and mortality in long-term transplant recipients. Therefore, the management of hyperlipid-

emia would be important for ameliorating the long-term survival of transplant patients.

In conclusion, hyperlipidemia is a dose dependent and reversible side effect of SRL in renal transplant patients. Clinicians should, however, be aware of the potential lipid abnormalities seen in patients treated with SRL and monitor patients appropriately. Therapeutic monitoring of SRL in human whole-blood and adjustment of dosage may be advantageous for minimizing the potential adverse effects on lipid metabolism that occur in some transplant recipients.

Références

1. Lopez V, Gutierrez C, Cabello M, Burgos D, Sola E, Gonzalez-Molina M. Conversion to sirolimus in posttransplant renal neoplasms. *Transplant Proc.* 2007; 39: 2264-6.
2. Chueh SJ, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: An update. *Transplant Int* 2005; 18:261-77
3. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3:1128-34.
4. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Abu-Elmagd K, Starzl T, Fung J. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1000 patients. *Ann Surg.* 1999; 23:441-8.
5. Kahan BD. Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 48-50.
6. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996; 49: 209-16.
7. Brattström C, Wilczek HE, Tydén G, Böttiger Y, Säwe J, Groth CG. Hypertriglyceridemia in renal transplant recipients treated with sirolimus. *Transplant Proc* 1998; 30: 3950-1.
8. Firpi RJ, Tran TT, Flores P, Nissen N, Colquhoun S, Shackleton C, Martin P, Vierling JM, Poordad FF. Sirolimus-induced hyperlipidaemia in liver transplant recipients is not dose-dependent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 1; 19:1033-9.
9. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8:1384-92.
10. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Toxicity and efficacy of sirolimus: relationship to whole blood concentrations. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(Suppl. B): B93-100.
11. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007; 83: 883-892.
12. Wali RK, Mohanlal V, Ramos E, Blahut S, Drachenberg C, Papadimitriou J, Dinits M, Joshi A, Philosophe B, Foster C, Cangro C, Nogueira J, Cooper M, Bartlett ST, Weir MR. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and rescue immunosuppression with sirolimus-based therapy in renal transplant recipients with moderate to severe renal dysfunction. *Am J Transplant* 2007; 7: 1572-83.
13. Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche HU, Van Buren CT. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination for renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1040-6.
14. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Morrisett JD. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 1244-50.
15. Tur MD, Garrigue V, Vela C, Dupuy AM, Descomps B, Cristol JP, Mourad G. Apolipoprotein CIII is upregulated by anticalcineurins and rapamycin: implications in transplantation-induced dyslipidemia. *Transplant Proc* 2000; 32: 2783-4.
16. Wilson JD. Plasma protein: apolipoproteins, receptors, and enzymes. In: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 9th edn. W.B. Saunders Company, 1998: 1103.
17. Witzum JL, Steinberg D. The hyperlipoproteinemias. In: Cecil R, ed. *Textbook of Medicine* 2000, 21st edn. W.B. Saunders Company, 1090-100.
18. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002; 43: 1170-80
19. Um SH, Frigerio F, Watanabe M, Picard F, Joaquin M, Sticker M, Fumagalli S, Allegrini PR, Kozma SC, Auwerx J, Thomas G. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004; 431: 200-5.
20. Liu Q-Y, Nambi P. Sirolimus upregulates aP2 expression in human monocytes and macrophages. *Transplant Proc* 2004; 36: 3229-31

Analgan **Extra**

paracétamol-caféine

**Soulage
les douleurs**

**Maux de tête,
migraine, ...**

**Abaisse
la fièvre.**



Association : 500 mg de Paracétamol + 65 mg de Caféine*

*La caféine potentialise l'action analgésique du paracétamol

Analgan **Extra**

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité
légère à modérée et/ou des états fébriles.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans



1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour

Bêta-Bloquants et interactions médicamenteuses

Hana Sakly, Khouloud Ben Jeddou

Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Introduction :

Les bêta-bloquants sont largement utilisés en cardiologie. Ces médicaments agissent par antagonisme compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, notamment au niveau cardiaque ainsi qu'au niveau des vaisseaux et des bronches. Ils sont utilisés en post infarctus du myocarde pour diminuer le risque de récurrence, dans le traitement de fond de l'angor, dans l'hypertension artérielle, en cas d'insuffisance cardiaque et comme antiarythmique. Cette famille thérapeutique est à l'origine de plusieurs interactions médicamenteuses que nous allons aborder dans ce travail.

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :

1.1. Majoration des effets cardiologiques des Bêta-bloquants :

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) : cet effet est observé en cas d'association des Bêta-bloquants avec des médicaments bradycardisants tels que : les antiarythmiques (Cibenzoline, Disopyramide), la digoxine, les inhibiteurs calciques bradycardisants (Diltiazem, Vérapamil), les antihypertenseurs (Clonidine, Méthylodopa), etc. ^(1, 2, 3)

Addition d'effets inotropes négatifs : cet effet se manifeste par une diminution de la contractilité myocardique avec risque d'insuffisance cardiaque. Parmi les médicaments inotropes négatifs, on cite : les antiarythmiques classe I (Disopyramide, Flécaïnide, Lidocaïne) et les inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil). ^(1, 2, 3)

Risque de torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT en cas d'association des Bêta-bloquants à des médicaments entraînant des torsades de pointes

(les antiarythmiques de diverses classes, le cisapride, les fluoroquinolones, les antihistaminiques H1...). ^(1, 2, 3)

Risque de trouble de la conduction : les Bêta-bloquants ralentissent la conduction intracardiaque exposant ainsi à un risque d'addition d'effets et aggravation de troubles de la conduction tels qu'un bloc auriculo-ventriculaire, en cas d'association à des médicaments ralentisseurs de la conduction. On cite principalement les antiarythmiques (le Disopyramide, le Flécaïnide...), les antihypertenseurs centraux (Clonidine...), les inhibiteurs calciques (Diltiazem, Vérapamil), les antiépileptiques, les antidépresseurs imipraminiques, les antirétroviraux, etc. ^(1, 2, 3)

1.2. Majoration des autres effets des Bêta-bloquants :

Risque d'hypotension : il y a une majoration de l'effet antihypertenseur en cas d'association des Bêta-bloquants aux Alphabloquants à visée urologique (Doxazosine, Prazosine, Tamsulosine), aux dihydropyridines, au Dipyridamole (IV) ⁽⁴⁾, aux antidépresseurs imipraminiques et aux neuroleptiques par vasodilatation. ^(2, 3)

Risque de spasme artériel en cas d'association à des dérivés de l'ergot de seigle avec risque d'ischémie des extrémités par vaso-constriction et syndrome de Raynaud. ⁽¹⁾

Risque d'hypoglycémie : les Bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes d'une hypoglycémie (palpitations et tachycardie) liés à la décharge d'adrénaline chez les patients diabétiques sous traitement hypoglycémiant tels que l'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. ^(1, 2, 3)

1.3. Antagonisme d'effets des Bêta-bloquants / des médicaments co-administrés :

Les Bêta-bloquants s'opposent aux effets des médicaments anti-asthmatiques et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive exposant ainsi

les patients à un risque de bronchospasme. ⁽¹⁾

Il y a une réduction de l'effet antihypertenseur en cas d'association des Bêta-bloquants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices et rétention hydrosodée notamment avec les AINS pyrazolés (Phénylbutazone). ⁽²⁾

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques :

2.1. Effets des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques sur les Bêta-bloquants :

L'association des Bêta-bloquants à des inhibiteurs enzymatiques du CYP2D6 (Amiodarone, Flécaïnide, Propafénone...) entraînent un risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables des Bêta-bloquants métabolisés par cette isoenzyme CYP2D6 (Métoprolol, Nébivolol, Propranolol, Carvédilol, Timolol). ^(1,5,6)

De même, les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 (les macrolides, l'Amiodarone, les antifongiques azolés, la Cimétidine...) augmentent la concentration plasmatique de Propranolol en diminuant son métabolisme. ^(1,5)

Par contre, les inducteurs enzymatiques (les antiépileptiques, les antirétroviraux, le millepertuis, la griséofulvine...) diminuent les effets des Bêta-bloquants et par la suite leur efficacité en augmentant leur métabolisme. ^(1,5)

La Chlorpromazine inhibe le métabolisme de Propranolol entraînant ainsi une accumulation plasmatique de Propranolol. ⁽¹⁾

La cholestyramine diminue l'absorption digestive de Propranolol par formation de chélates. ⁽¹⁾

2.2. Effets des Bêta-bloquants sur les médicaments co-administrés :

Certains Bêta-bloquants tel que le Propranolol, le Nadolol augmentent la concentration plasmatique de Lidocaïne et exposent à un risque de surdosage avec possibilités d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la Lidocaïne). ⁽¹⁾

Le Propranolol inhibe également le métabolisme de la Chlorpromazine augmentant ainsi sa concentration plasmatique. ⁽¹⁾

Le Carvédilol augmente la digoxinémie avec un risque de surdosage. ⁽¹⁾

Conclusion :

La prescription des Bêta-bloquants chez des patients polymédiqués nécessitent un certain niveau de vigilance de par les cliniciens afin d'éviter les interactions médicamenteuses et par la suite prévenir les effets néfastes et la survenue de manifestations iatrogènes pouvant parfois être fatales. De ce fait, la compréhension de leur mécanisme d'action est très importante pour mieux assurer la sécurité des patients.

Références :

[1] *La revue Prescrire, Guide des interactions médicamenteuses 2013, N°350, Tome 32*

[2] *Thesaurus des interactions médicamenteuses, ANSM, Décembre 2012*

[3] *www.Theriaque.org*

[4] *Véronique E, Stéphane H, Jean-Louis B and al. Doppler monitoring of the vascular resistance in the lower limbs during Dipyridamole test in preparation for myocardial tomoscintigraphy. European Journal of Ultrasound, Volume 11, Issue 2, May 2000, Pages 87-93*

[5] *www.pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/pharma_outils.html/table des interactions médicamenteuses. Genève, Juin 2012*

[6] *"Drug Interactions: Cytochrome P₄₅₀ Drug Interaction Table". Indiana University School of Medicine. Retrieved on July 2011.*



CITRUS AURANTIUM L.

B. Marzouk , Z. Marzouk

ETUDE MONOGRAPHIQUE

FAMILLE : RUTACEAE

NOMS VERNACULAIRES (1) :

TUNISIE:	RANGE أرنج
FRANCE :	BIGARADIER, ORANGER AMER
ANGLETERRE:	BITTER ORANGE, SOUR ORANGE
ITALIE:	ARANCIO AMARO
ALLEMAGNE	POMERANZENBAUM



Histoire

Utilisé depuis des siècles dans les troubles digestifs en médecine traditionnelle chinoise par les zestes de fruit immature, le *Citrus aurantium* L. est actuellement apprécié en tant que “brûle-graisse”.

La culture de l'orange amer s'est ensuite développée sur tout le pourtour méditerranéen depuis le XIII^{ème} siècle, en passant par l'Egypte et le Nord de l'Afrique. On utilisait alors des huiles essentielles extraites du zeste, des feuilles ou des fleurs.

Ces préparations ne sont pas utilisées uniquement pour leur goût et leur parfum, mais aussi pour leurs nombreuses propriétés thérapeutiques : antibactérienne, antifongique, anti-dépressive, stimulante de la digestion (2).

Botanique

Le bigaradier (Figure1) est une espèce arbustive, à feuilles pennatinerves, alternes simples et sans stipules et à racine pivotante. Les fleurs odorantes sont à calice pentamère, régulier et dialysépale. La corolle de couleur blanche est également pentamère régulière et dialypétale. Les étamines nombreuses et dorsifixes sont à déhiscence longitudinale.

Quant au gynécée, il est pluri et gamocarpellé au niveau des ovaires, des styles et des stigmates. Le fruit ou bigarade nommé aussi orange amère, présente une zeste rugueuse, verte à l'état immature devenant jaune à maturité. Il est à chair acide et peu juteuse, très amère et contient beaucoup de pépins (3,4).

Chimie

Cette espèce est caractérisée par la présence de flavonoïdes (tangérétine, maringine, heptaméthoxyflavone...) et des alcaloïdes (synéphrine et octapamine au niveau de l'écorce) (4,5).

La composition des huiles essentielles varie selon l'organe (5) :

Huiles essentielles de l'écorce : essence à limonène (85-90%).

Huiles essentielles des fleurs : essence à linalol (30-45 %).

Huiles essentielles des feuilles : essence à acétate de linalyle (40-80 %).

Pharmacologie

Citrus aurantium L. et activité antimicrobienne

Belleti et al. (6) et Fisher et al. (7), ont démontré que les huiles essentielles de *Citrus aurantium* sont efficaces contre certaines bactéries responsables de toxi-infection alimentaire telles que *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

Les flavonoïdes du bigaradier forment également un potentiel antifongique naturel (8).

Citrus aurantium L. et activité antioxydante

Testée à des concentrations différentes en huiles essentielles, *Citrus aurantium* L. réduit de manière significative l'oxydation des lipides de la sardine. Le meilleur pouvoir a été enregistré à une concentration de 2000 à 3000 ppm qui correspondent respectivement à des pourcentages d'inhibition de 40,99% et de 42,63% (9).

Citrus aurantium L. et pouvoir anti-inflammatoire

Des études ont prouvé que cette espèce (*Citrus aurantium* L.) possède une propriété anti-inflammatoire très intéressante due à sa richesse en flavonoïdes, métabolites secondaires qui pourraient être considérés comme des agents chimio thérapeutiques contre l'inflammation (10).

USAGES TRADITIONNELS

Depuis de nombreux siècles, on utilise des extraits d'orange amer pour soigner divers troubles digestifs et cardiaques principalement dans la médecine de tradition chinoise.

Les vertus des zestes d'orange amer pour traiter les pertes d'appétits et les symptômes liés à la dyspepsie sont reconnues depuis longtemps.

La feuille de l'oranger amer est souvent utilisée pour ses propriétés sédatives, car elle calme les spasmes des personnes nerveuses et leur permet de trouver le sommeil. Elle est également utilisée contre les toux quinteuses, les crampes d'estomac

d'origine nerveuse, les palpitations, la céphalée et, accessoirement, comme fébrifuge et sudorifique (4).

PARTIE PRATIQUE : COMPOSITION CHIMIQUE DES HUILES ESSENTIELLES DU ZESTE DES FRUITS MÛRS DE CITRUS AURANTIUM L. ET ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Introduction

L'utilisation des huiles essentielles est de plus en plus répandue dans plusieurs domaines. Il existe à l'heure actuelle un intérêt croissant du public pour les produits à base de plantes y compris *Citrus aurantium* L. Ainsi, vu le rôle joué par cette espèce dans la prévention et le traitement de plusieurs pathologies, notre souci dans cette étude a porté sur la détermination de la composition chimique des huiles essentielles du zeste des fruits mûrs de *Citrus aurantium* L.

Matériel végétal

L'étude a été réalisée sur les fruits mûrs de *Citrus aurantium* L. provenant de Sayada, gouvernorat de Monastir. L'identification de cette espèce a été réalisée au laboratoire de biologie végétale de la faculté de pharmacie de Monastir.

Protocole d'extraction

Deux cents grammes de zeste de *Citrus aurantium* L. séchés à l'air libre et à la température du laboratoire sont soumis à une hydrodistillation en utilisant un hydrodistillateur Clavenger type apparatus.

Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse.

La composition chimique des huiles essentielles est déterminée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse. Ces techniques permettent d'identifier et de déterminer les teneurs des composés volatiles des huiles essentielles de chaque échantillon à partir des temps de rétention et des spectres de masse de chaque composé résolu par la chromatographie en phase gazeuse.



Cette méthode permet de séparer des mélanges gazeux par suite d'un équilibre entre une phase gazeuse mobile (gaz inerte) et une phase stationnaire liquide à haut point d'ébullition. La méthode s'adresse principalement à des molécules volatiles naturellement. Les solutés à analyser sont injectés à l'état pur ou en solution de l'ordre de quelques μl .

Activité antibactérienne

La méthode utilisée pour l'étude de l'activité antibactérienne est celle de la dilution en milieu liquide (microdilution sur plaque) pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Toutes les souches testées (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ont été préparées dans du bouillon nutritif de façon à avoir un inoculum standard de 10^6 bactéries/ml et où les germes sont en phase exponentielle de croissance.

Pour se faire, 2 à 3 colonies sont isolées à partir d'une boîte préalablement ensemencée par un germe donné, puis émulsionnées dans 10 ml de bouillon nutritif. Après agitation, les tubes sont incubés dans l'étuve à 37°C pendant 3 h, temps estimé suffisant pour que les germes entrent en phase exponentielle de croissance.

Nous avons utilisé la technique adoptée par Berche et al. (11). La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) est effectuée sur des plaques stériles de microtitration à 96 puits à fond plat. L'incubation des bactéries en présence de la substance à tester et à la concentration désirée est effectuée sur ces dites plaques. Le DMSO à 10 % est utilisé pour faciliter la solubilisation des produits testés dans le bouillon de culture ; à 10 %, le DMSO n'a aucune activité antimicrobienne. Les plaques de 96 puits ont été préparées comme suit:

- Le puit n°1 de chaque plaque a servi de contrôle

positif où chaque puit contient 195 μl du milieu de culture avec 5 μl de la suspension bactérienne à 10^6 bactéries/ml sans la substance testée.

- Du puit n°2 jusqu'au puit n°11 : on distribue tout d'abord, à l'aide d'une micropipette, 100 μl de DMSO à 10 % à partir du puits n°3. Dans le puit n°2, on dépose 200 μl de la solution mère contenant le produit à la concentration la plus élevée (produit pur à 100 %). Puis on réalise, à l'aide d'une micropipette, une série de dilutions de moitié en prélevant à chaque fois 100 μl d'un puit et en le diluant dans le puit suivant et ainsi de suite jusqu'au puit n°11. La série de dilutions étant faite, on distribue ensuite dans les mêmes puits 95 μl du milieu de culture et 5 μl de la suspension microbienne à 10^6 bactéries/ml.
- Le puit n°12 a servi de contrôle négatif, il contient également 200 μl (5 μl de la suspension microbienne, 95 μl du milieu de culture bactérien et 100 μl de DMSO à 10 %).

Les plaques sont incubées à 37°C pendant 18 h. Les résultats ont été notés à l'oeil nu et en pleine lumière pour pouvoir observer la turbidité au fond des puits. La plus faible concentration qui inhibe la croissance bactérienne correspond à la concentration minimale inhibitrice (dernier puit où il n'y a pas de croissance visible).

Résultats et interprétation

Composition des huiles essentielles (Tableau 1): La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse des huiles essentielles du zeste de l'orange amer a montré 27 composés. On note la richesse de cette essence en limonène (76.60 %). D'autres composés ont été identifiés, parmi lesquelles on cite par ordre décroissant de pourcentage: linalool (7.06 %), alpha-terpineol (2.50 %), bêta-pinène (1.10 %), bêta-ocimène (0.98 %), oxide de linalool (0.95 %), linalyl acétate (0.76 %), alpha-citral (0.64 %), nootkatone (0.59 %) et octyl aldéhyde (0.53 %). Ces composés volatils sont doués

de plusieurs vertus pharmacologiques y compris l'efficacité antimicrobienne (9).

Tableau 1. Composition chimique des huiles essentielles du zeste des fruits mûrs de *Citrus aurantium* L.

N°	C o m p o s é biochimique	Temps de rétention (mn)	T e n e u r (%)
1	Béta-pinène	5.33	1.10
2	Myrcène	6.10	0.25
3	Limonène	7.49	76.60
4	Béta-ocimène	7.88	0.98
5	N-hexyl acétate	8.15	0.10
6	Octyl aldéhyde	8.48	0.53
7	Nonyl aldéhyde	10.30	0.10
8	Oxide de linalool	11.63	0.95
9	Delta-elemène	11.75	0.17
10	Decanal	12.19	0.29
11	Linalool	13.05	7.06
12	Linalyl acétate	13.21	0.76
13	Terpinéol	13.96	0.32
14	Gamma-elemène	14.62	0.15
15	Alpha-terpinéol	15.55	0.50
16	Germacrène-d	15.83	0.29
17	Alpha-citral	16.07	0.64
18	Méthylbenzoate	16.94	0.16
19	Décanol	17.16	0.32
20	Géranol	17.63	0.28
21	Carvéole	17.98	0.25
22	Nérolidol	20.64	0.34
23	Hexatriacontane	24.15	0.10
24	Fernésol	25.28	0.18
25	Nootkatone	26.79	0.59
26	1-octadecanethiol	28.32	0.17
27	2-éthyl-1-dodécanol	28.90	0.12

Activité antibactérienne (Tableau 2) : Dans ce travail, la méthode de micro-dilution a montré une activité antibactérienne vis-à-vis de toutes les bactéries testées mais sans atteindre celle des antibiotiques de référence. L'activité la plus importante a été observée vis-à-vis d'*Escherichia coli*, bacille Gram-négatif. Cependant, la plus faible propriété a été notée vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*. De ce fait les Gram-négatives semblent être les plus sensibles

en présence des huiles essentielles du zeste des fruits murs de *Citrus aurantium*.

D'après la littérature, ces espèces sont habituellement plus dangereuses que les Gram- positives, en effet elles possèdent à la fois une paroi dont les lipopolysaccharides sont souvent toxiques et une membrane externe qui les protège des défenses de leur hôte (12). D'après les résultats enregistrés, on peut dire que la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes est dépendante de leurs structures, de la composition de l'extrait à tester et de la capacité de ces composés à neutraliser les bactéries.

Tableau 2. Activité antibactérienne exprimée en concentration minimale inhibitrice (µg/ml) des huiles essentielles du zeste des fruits mûrs de *Citrus aurantium* L.

	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212
CMI	64	128	128	250

MIC positive contrôle: Levofloxacin (*E. coli* 0.61 µg/ml, *P. aeruginosa* 0.3 µg/ml, *S. aureus* 0.3 µg/ml, *E. faecalis* 1.22 µg/ml). *E. coli*: *Escherichia coli*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*.

Conclusion

Les huiles essentielles du zeste des fruits mûrs de *Citrus aurantium* L. montrent une activité antibactérienne vis-à-vis des souches testées. Cette efficacité peut être attribuée à la forte teneur en limonène sans oublier le rôle que peuvent jouer les autres composés volatils en menant une action de synergisme ou d'antagonisme. De ce fait, ces huiles essentielles pourraient être considérées comme une alternative naturelle aux traditionnelles conservations des aliments et être utilisées pour améliorer la sécurité et la durée de vie alimentaire.



Références

- 1) Léger J-F. 2006. eFlore, la flore électronique de Tela Botanica, Noms vernaculaires des taxons de la BDNFF.
- 2) Fugh-Berman A., Myers A. 2004. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplement marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. p.229.
- 3) Pottier-Alapetite G. 1979, 1981. *Flore De La Tunisie, Angiospermes-Dicotylédones : Tome1 : Apétales et Dialypétales ; Tome2 : Gamopétales*. Imprimerie officielle de la république Tunisienne. 1190p.
- 4) Larousse. 1970. *Dictionnaire encyclopédique pour tous*. Librairie Larousse, Paris VI^e. 1793p.
- 5) Karim H. , Zahed N., Chrif R., Abid I., Medfei W., Kallel M., Ben Brahim N., Sebei H. 2010. Composition of peel essential oils from four selected Tunisian Citrus species. *Food Chem.* 123: 1098-1104.
- 6) Belletti N., Nidagilmana M., Sisto C., Guerzoni M.E., Lanciotti R., Gardini F. 2004. Evaluation of the antimicrobial activity of Citrus essences on *Saccharomyces cerevisiae*. *J Agric. Food Chem.* 52: 6932-6938.
- 7) Fisher K., Phillips C. 2007. The survival of three strains of *Acrobacter butzleri* in the presence of lemon orange and bergamot essential oils and their components in vitro and food . *Lett. appl. Microbiol.* 44:495-499.
- 8) Do-Hoon L., Kwang-Il P., Hyeon-Soo P., Sang-Rim K., Arulkumar N., Jin-A K., Eun-Hee K., Won-Sup L., Young-Sool H., Hyon-Jong C., Su-Jin A., Gon-Sup K. 2012. Flavonoids Isolated from Korea *Citrus aurantium* L. Induce G2/M Phase Arrest and Apoptosis in Human Gastric Cancer AGS Cells. *Evidence-Based Compl. Alter. Med.*, Article ID 515901.
- 9) Hellal Z. 2010. Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*). Mémoire de Magi en Biologie et Biochimie Appliquée et Biotechnologies. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou, 78p.
- 10) Sang Rim K., Kwang Il P., Hyeon Soo P., Do Hoon L., Jin A K., Arulkumar N., Eun Hee K., Won Sup L., Sung Chul S., Moon Ki P., Dae Yong H., Gon Sup K. 2011. Anti-inflammatory effect of flavonoids isolated from Korea *Citrus aurantium* L. on lipopolysaccharide-induced mouse macrophage RAW 264.7 cells by blocking of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathways. *Food Chem.* 129 : 1721–1728.
- 11) Berche P., Gaillard JL., Simonet M. 1991. Mesure de l 'activité antibactérienne. *Bactériologie, bactérie des infections humaines*. Flammarion. pp: 591-560.
- 12) Campbell NA., Reece JB. 2007. *Biologie*. 7^{ème} édition, Pearson Education. 1334p.

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.

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 127

جوان 2013

الفهرس

■ الإفتتاحية 3

■ المقالات العلمية

م.هرقلي، س.بحري، إ.مودود، س.جبنون، س.صفر 5

طريقة " الإنكريتين " : الهدف الجديد العلاجي لداواة السكري من صنف 2
دجراية، خ.بن جدو 17

دراسة الإسهام الحاصل بفصل الطرق الجديدة التقنية الدوائية، من خلال
الأدوية المختصة المتوفرة في تونس
م.أ.اليوسفي، م.دريني، ت.حمزي، إ.بلوزة، س.صفر 21

صيغة سببيات الطفيليات المعوية في منطقة تونس العاصمة : الحصيلة
السريية في المستشفى الجامعي " الرابطة " لمدة 5 سنوات (2007 - 2011)
ن.فخفاخ، ع.قلال، س.بلحاج، أ.كواش، ك.قلال، آ.شاكر 29

السيرولينوس
ر.عثمن، ل.بن محمود، أ.حكيم، ح.غزي، ز.سحنون، س.يعيش، ك.شرف الدين، ك.زغل 33

■ الصيدلانية السريية : مخصر بيطا والتداخلات الدوائية
ه.صقلي، خ.بن جدو 37

■ الصيدلانية التقليدية التونسية
ب.مرزوق، ز.مرزوق 39

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية
الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس
شادية الفندري

نائب الرئيس
الراضي درغوث

الأمين العام
زينب كريشان

أمين عام مساعد
لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال
مختار بالعاية

أمين مال مساعد
الطيب مسعود

أعضاء
نادية منقعي فنيية
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 - البلفيدير
الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847
الواب : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

مطبوعة

مطبوعة المغرب للنشر : 15 نهج 8602 الشرقية 1
الهاتف : 71 773 371 / 71 772 216 +216
الفاكس : 71 799 266 +216

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. شمللي، ن. شوشان، ن. فنيية، ش. فندري،
ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كعباشي، ع. هذيلي، م. قلال، س. كسراوي، م. كرتاس، ع. ميلاد، ت. مسعود، ف. صفطة، م. ر. سلامي، ف. صفار،
س. صفر، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زريبي، م. زيلي.