

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

Asseseurs

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

Septembre 2013

N°128

SOMMAIRE

Editorial.....3

ARTICLES

- Stress et Depression : Le rôle du pharmacien
Saïda Douki Dedieu, Uta Ouali, Fethy Nacef.....5
- Coronavirus MERS- CoV : Mise au point et actualités
Imène Fodha.....13
- Erythème pigmenté fixe : étude de 32 cas
I. Zarea, I. Hammami, D. El Euch, H. Zribi, S. Trojjet, M. Mokni, A. Ben Osman.....15
- Les Dispositifs Transdermiques
M.A. Yousfi (1,2), M.. Dridi (1), Z. Saadaoui (1), S. Robiaa (1) , M.A. Lassouaed (2).....21
- Evaluation de la prise en charge de l'extravasation à l'Institut
Salah Azaïz et proposition d'un protocole
L.Jaâfoura, N. Ouanna, E.Chtourou.....31
- Le tabagisme des enseignants dans le sud Tunisien : Évaluation et comportement
Slaheddine Chkir.....37

PHARMACIE CLINIQUE

- Antidiabétiques et interactions médicamenteuses
H. Marsit, N. Hasni.....43

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- PRUNUS DOMESTICA L. (العوينة)
K.Boukef.....45

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, C. Ben Rayana, K. Boukef, N. Boujaafar, A. Bouraoui, A. Bouslama, E. Chaker, R. Chemli, N. Chouchane, N. Fenina, C. Fendri, R. Jazi, F. Jenhani, N. Kaabachi, A. Hedhili, M. Kallel, S. Kesraoui, M. Kortas, A. Miled, T. Messaoud, F. Safta, M.R. Sellami, M.F. Saffar, S. Sfar, Slim, A. Toumi, N.H. Toumi, M. Zribi, M. Zili

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Editorial

Les 13/14 février 2014 Gammarth palace, serions-nous au rendez-vous ?

Evidemment que oui car il s'agit des Journées Pharmaceutiques Tunisiennes que la Société des Sciences Pharmaceutiques organise tous les deux ans. En dépit d'un climat général tumultueux, la société des sciences pharmaceutiques se doit de continuer et perpétuer cette tradition tant attendue par les pharmaciens quelque soit le domaine de leurs activités. Notre profession s'inscrit dans une logique rénovatrice qui nous a constamment animés et nous souhaiterions qu'elle ne devienne pas une illusion. Cette rencontre permettra aux pharmaciens et à tous les autres intervenants de débattre des actualités pharmaceutiques et autres.

La mission principale de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie étant d'assurer une formation continue de haut niveau scientifique, des thèmes intéressants ont été choisis pour ces journées.

La surveillance de la grossesse : *la grossesse reste toujours d'actualité et représente l'espoir de voir une nouvelle vie naître dans les meilleures conditions : soigner sans nuire est l'objectif du professionnel de la santé. La responsabilité du pharmacien est largement impliquée : protéger la mère et l'enfant qu'elle porte, voire même la génération future, n'est pas une simple affaire et nécessite un socle solide de connaissances et beaucoup de vigilance.*

Les nouvelles technologies du suivi de la vaccination : *dans un monde où l'informatique envahit tous les domaines, des expériences très intéressantes du suivi de la vaccination par cet outil nous seront rapportées par des spécialistes de renommée. La vaccination faisant partie de la pratique quotidienne du pharmacien, nous espérons que le choix de ce thème intéressera les confrères.*

Le thème des hépatites virales.

Les hépatites sont des atteintes très largement liées aux conditions d'hygiène et d'asepsie et le pharmacien intervient à tous les niveaux de soins qu'ils soient préventifs ou curatifs. Des spécialistes dans ces domaines viendront conférer à propos de ces sujets et la participation massive des pharmaciens ne pourrait qu'enrichir les débats.

Autour de ces thèmes scientifiques, d'un café ou d'un repas, nous espérons qu'une ambiance conviviale nous regroupera.

Latifa Chayata, SSPT

BETANYL®

Sulfate de terbutaline

- Asthme aigu grave
- Poussées aiguës des BPCO



L'URGENCE VITALE



Direction marketing :

Résidence Mirabella, App. B2 - El Menzah 9 - 1013 Tunisie

T (216) 70 825 355 / 365 - F (216) 70 825 352

unimed.prom@unimed.com.tn

www.unimed.com.tn



Stress et Depression

Le rôle du pharmacien

Saïda DOUKI DEDIEU, Utta OUALI, Fethy NACEF

INTRODUCTION :

Pourquoi Associer Stress et Depression?

Si nous avons choisi d'associer le stress et la dépression, c'est qu'ils sont souvent confondus dans les plaintes des patients et l'évaluation de l'entourage. En fait, ce sont des entités parfaitement distinctes et surtout de gravité totalement différente. Le stress n'est pas forcément pathologique alors que la dépression est un problème majeur de santé publique. La surinflation du vocable « stress » participe d'ailleurs à la sous-évaluation de la dépression qui nécessite une prise en charge médicale spécifique. Toutefois, le stress est une des causes principales de dépression. Aussi est-il une occasion privilégiée pour tout professionnel de santé de prévenir la dépression ou du moins la dépister précocement.

I- LE STRESS

Qu'est-ce que le stress ?

Le stress est la réponse de l'organisme à une agression ou une stimulation qui mettent en cause la vie ou l'équilibre personnel. A l'origine, le stress a une fonction adaptative et protectrice qui augmente la capacité d'un sujet à affronter des situations menaçantes afin de garantir sa survie (« fight or flight »). Le stress peut de fait être stimulant, mais il peut aussi être destructeur soit parce qu'il est trop intense et brutal et déborde les capacités d'adaptation de l'organisme, soit parce qu'il est persistant et use nos réserves au jour le jour, nous « brûlant » à petit feu. Les conséquences du stress sur la santé varient selon sa durée, la dose accumulée et les capacités d'adaptation de l'organisme.

Hans Selye, le père fondateur du concept de stress, décrit sous le terme de « **syndrome général d'adaptation** » la réaction de l'organisme qui a pour but de maintenir l'équilibre menacé pour une agression (extérieure ou intérieure). Ce syndrome comporte trois phases qui se succèdent dans le temps:

- La phase d'alarme: l'organisme mobilise ses ressources pour faire face à l'« agression »

- La phase de résistance: les défenses de l'organisme sont augmentées vis-à-vis de l'agent stresseur, mais diminuées vis-à-vis d'autres agressions, ce qui explique la vulnérabilité du sujet aux infections, par exemple.
- La phase d'épuisement: défaillance des capacités d'adaptation

Les dimensions du stress :

Le stress associe trois dimensions :

- Le stimulus, à savoir le facteur de stress
- Le traitement de l'information, c'est-à-dire les interprétations cognitives de l'événement
- Les réponses au Stress qui sont à la fois psychologiques, comportementales et physiologiques

Les facteurs de stress

Aujourd'hui, la majeure partie du stress que nous ressentons répond à des « menaces » plus psychologiques que physiques, tels les tracasseries et les petits soucis du quotidien (retard, embouteillage), les événements de vie, positifs ou négatifs (mariage, grossesse, divorce, décès d'un proche, déménagement, examens, nouveau travail), les difficultés de la vie (conflit avec un proche, maladie), les traumatismes (agression, accident, catastrophe naturelle, actes de guerre) etc.

Le traitement de l'information

La réponse au stress commence par une évaluation qui se déroule en deux temps :

- Une évaluation primaire qui est automatique et informe sur la dangerosité de la situation. Un stimulus est considéré comme stressant quand il est vécu comme une menace pour la sécurité, imprévisible ou incontrôlable.
- Une évaluation secondaire qui dresse l'inventaire des ressources du sujet pour y faire face.

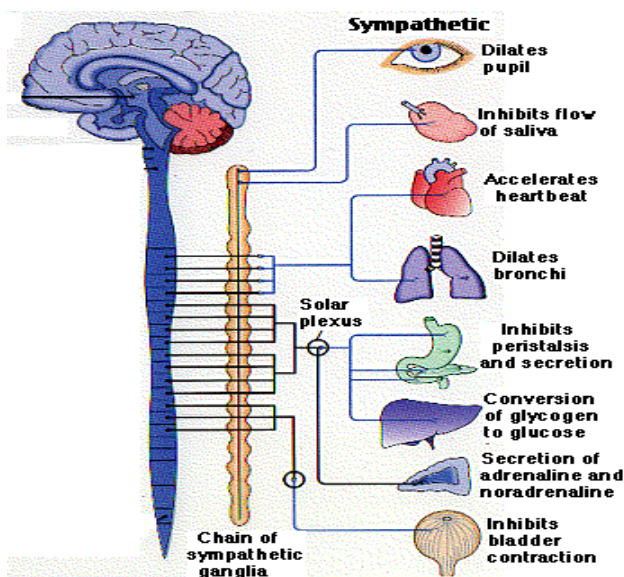
Ces deux types d'évaluation se font très rapidement et déclencheront le « **coping** » (gestion) du stress à travers les réponses physiologiques et comportementales.

Les réponses au stress :

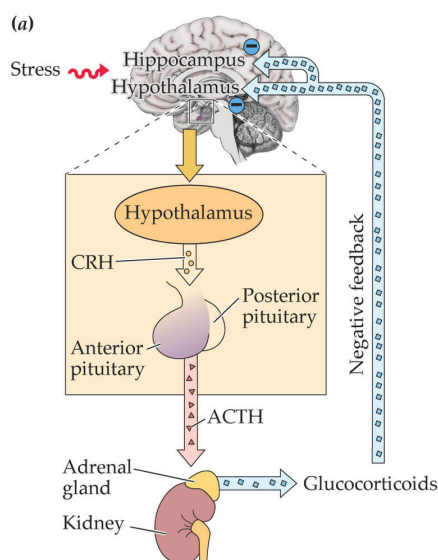
- Les réponses comportementales : **Le coping**
C'est l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à faire face à l'agression que représente le stress: évasion, impuissance apprise, auto-contrôle, confrontation, gestion etc... Les réponses au stress varient énormément d'un sujet à l'autre et sont déterminées par la personnalité du sujet.

- Les réponses physiologiques :

- Activation du système sympathique : dilatation pupillaire, accélération du pouls, élévation de la tension artérielle, inhibition de la sécrétion salivaire, dilatation des bronches, conversion du glycogène en glucose, inhibition du péristaltisme intestinal, sécrétion d'adrénaline et noradrénaline, inhibition des contractions de la vésicule biliaire.



- Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien :



Si un stressor est trop **intense** ou agit de manière

prolongée, les capacités d'adaptation de l'organisme sont dépassées et des conséquences négatives du stress peuvent se développer. Selon le stressor et selon l'organisme individuel, des maladies somatiques et des troubles psychiques divers peuvent apparaître ou être précipités : Pathologies coronariennes, Ulcère digestif, Maladies auto-immunes, Colopathie fonctionnelle, Céphalées de tension, Fibromyalgies, État de stress post-traumatique et **Dépression**.

En effet, un stress surtout chronique peut, par une activation prolongée de l'axe HHCS, entraîner des altérations cérébrales structurales et fonctionnelles susceptibles de déclencher un trouble dépressif :

- Altération de la structure et la fonction de l'hippocampe (Réduction de la neurogénèse et augmentation de la mortalité cellulaire, atrophie dendritique, libération de neurotoxines)

- Diminution de la production et de la disponibilité des facteurs neurotrophiques (BDNF)

- Diminution de l'efficacité du système sérotoninergique (5-HT)

Comment reconnaître le stress ?

Symptômes cognitifs	Symptômes émotionnels	Symptômes physiques	Symptômes comportementaux
Troubles de la concentration et de la mémoire	Irritabilité, impression d'être sur ses nerfs	Céphalées	Hyperphagie ou anorexie
Difficultés à prendre des décisions	Sensation de fatigue	Tensions musculaires	Procrastination, fuite des responsabilités
Ruminations anxieuses	Incapacité à se détendre	Nausée, diarrhée ou constipation	Isolement
Perte d'objectivité	Sentiment d'isolement ou de solitude	tachycardie	Consommation excessive de tabac ou d'alcool
Anticipations négatives	tristesse	démangeaison	Habitudes nerveuses (se ronger les ongles)

Les traitements du stress

La gestion du stress peut se schématiser en 3 étapes:

1- L'information et l'éducation (qui peut être initiée par tous les professionnels de santé): adopter



un style de vie sain et équilibré (alimentation, sommeil, exercice physique)

2- L'évaluation des facteurs de stress et de la réponse du sujet:

1- Identifier les sources de stress: surcharge de travail, conflits familiaux?

2- Evaluer la façon dont le sujet gère son stress: évitement, confrontation, contrôle etc.

3. La mise en application des techniques de gestion du stress qui agissent:

- Sur les facteurs de stress, en agissant sur l'environnement – c'est la **résolution de problèmes**
- Sur la réaction au stress, en favorisant le contrôle de la réaction:
 - Physique (**relaxation**)
 - Psychologique (**travail sur les pensées angoissantes**)
 - Émotionnelle (**gestion des émotions**)
 - Comportementale (**affirmation de soi**: exemple: savoir dire « non » quand on sent que la charge de travail est trop grande; **gestion du temps**)

Les conseils du pharmacien :

Ce qu'il faut faire

- Repérer dans la journée les petits plaisirs et en profiter pleinement
- Ne pas hésiter à exprimer ses émotions, ses préoccupations et à solliciter son entourage dont le soutien moral et affectif est important.
- Décompresser grâce au sport: il doit être pratiqué à son rythme avec plaisir
- Si vous n'êtes pas sportif, exercer régulièrement une activité qui fait plaisir.
- Apprendre à se relaxer.
- Équilibrer l'alimentation: moins de graisses animales, plus de légumes et de fruits frais.
- Éviter les mauvaises méthodes de gestion du stress: fumer, alcool, grignotage, procrastiner, se détacher des amis/de la famille / des loisirs

Ce qu'il ne faut pas faire

- Surestimer ses capacités.
- Ruminer les événements passés et entretenir sa culpabilité.
- Refuser le soutien de ceux qui vous entourent.
- Hésiter à parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les moyens de gestion du stress : les médicaments

Dans la mesure du possible, la prescription d'un médicament doit constituer une solution d'appoint et ne peut en aucun cas remplacer les moyens de gestion de stress nommés auparavant.

- Traitement homéopathique (Sédatif PC)
- Acides gras Omega 3 (EPA Force 70)
- Etixofine (Stresam)
- Oligo-éléments (MG, LI)
- Plantes médicinales:

aubépine, houblon, Kawa-kawa, lavande, mélisse, passiflore, tilleul, valériane etc.

II. LA DEPRESSION

Un problème de santé publique à l'échelle mondiale

La dépression répond pratiquement à toutes les caractéristiques d'un problème de santé publique :

- La fréquence : elle est la première pathologie psychiatrique, dans le monde entier. Sa prévalence sur la vie dans la population générale est estimée, en moyenne, à 25%. Elle touche les individus de tous âges, mais est au moins deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

- La gravité : c'est une pathologie qui peut être sévère compte tenu de son potentiel de récurrence (50% à 90%), de chronicité (20%), de suicide (15%) et d'invalidité ; elle est la première cause de handicap dans le monde avec 12% d'AVI (années vécues en incapacité). Son impact est majeur sur le plan familial (conflits conjugaux), social (stigmatisation) et professionnel (un des principaux motifs de congés de longue durée).

- La curabilité : au moins 70% des dépressions répondent parfaitement aux nombreux traitements existants.

- La prise de conscience dans le public n'est, par contre, pas réalisée et la dépression demeure une pathologie sous-traitée. En effet, 50% à 90% des déprimés ne bénéficient pas d'un traitement, selon les pays! Le taux médian mondial d'absence de traitement se situerait à **56.3%** (Kohn, 2004) :

- En Tunisie, moins de 10% des déprimés consultent un psychiatre (Hachmi, 1995)
- Aux USA, parmi les sujets souffrant de dépression, en 2008, **69%** des Asiatiques, **64%** des Hispaniques, et **59%** des Noirs n'ont eu accès à aucune forme de traitement comparés à **40%** des

Les obstacles culturels à la prise en charge

Les obstacles à la prise en charge sont de multiples ordres (accessibilité des soins, disponibilité des traitements, difficultés diagnostiques etc.), mais nous allons surtout insister sur les obstacles d'ordre culturel qui appellent la mise en œuvre d'une politique d'éducation sanitaire par tous les professionnels de santé.

L'interdit de déprimer pour un musulman

Le pessimisme est contraire à l'esprit de l'Islam, le désespoir est incompatible avec la foi en Allah, le désir de réalisation est la nature du musulman, proclame une devise islamique qu'on peut lire sur un site Internet. *Désespérer de la miséricorde divine constitue un sacrilège: ne désespèrent de la Miséricorde de Dieu que les impies!* Durheim écrivait déjà que :...« Rien n'est plus contraire (...) à l'esprit général de la civilisation Mahométane, car la vertu qui est mise au-dessus de toutes les autres, c'est la soumission à la volonté Divine, la résignation sociale qui fait supporter tout avec patience... » (E Durkheim)

La stigmatisation de la psychiatrie

Les troubles mentaux sont une honte (« fdiha ») qui entache toute la famille. Aussi les antécédents familiaux (surtout de suicide) sont-ils très souvent occultés.

De ce fait, les soins psychiatriques sont aussi stigmatisés (et soigneusement cachés) surtout pour les femmes dont ils ruinent les espoirs matrimoniaux. D'où le recours préférentiel au tradithérapeute ou au médecin généraliste.

La stigmatisation touche particulièrement les psychotropes (assimilés à des drogues) dont la diabolisation est une cause majeure d'inobservance thérapeutique par peur de la dépendance. Remarquons qu'elle est amplement cultivée par nombre de pharmaciens !

La stigmatisation de la dépression

La dépression fait l'objet de nombreux **stéréotypes** et **préjugés** : manque de foi, faiblesse de la personnalité, paresse, « D'lel » etc.

Ailleurs, elle donnera lieu à de multiples

rationalisations: stress, « sadma », surmenage, hypersensibilité, mauvais œil et autres sorcelleries etc.

Dans une étude transversale sur 1082 sujets avec un trouble dépressif majeur portant sur la discrimination expérimentée et anticipée dans 35 pays du monde (Lasalvia et al: Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey. The Lancet. 2012), **79% des patients** rapportent avoir expérimenté de la discrimination dans au moins un domaine de la vie à cause de la dépression.

L'absence d'insight ou de mots pour le dire

Remarquons que le terme désignant la tristesse pathologique de l'humeur n'existe pas en arabe dialectal: les patients expriment du « **qalaq** », ce qui renvoie plutôt à l'anxiété comme la « dheega » en Arabie Séoudite. Ou bien, ils parlent de « **hoz'n** », ce qui connoterait plutôt le deuil. D'ailleurs, comme par superstition, ils rapportent se sentir « comme endeuillés ». C'est probablement pourquoi nous voyons apparaître des néologismes du type : « m'depress », « m'deprem ».

La banalisation et la méconnaissance du trouble

○ Les patients déprimés (et leur entourage) ne se reconnaissent pas malades et donc ne considèrent pas la nécessité d'un traitement

○ Les troubles sont banalisés et mis sur le compte des circonstances de vie difficiles, d'une « faiblesse de la personnalité », voire d'une punition divine ou d'un ensorcellement

○ Les idées suicidaires sont tuées par celui qui en souffre par honte et par culpabilité « d'avoir perdu la foi en Dieu »

○ Le masque volontiers somatique des troubles dépressifs dans notre contexte culturel n'en facilite pas la reconnaissance, et les patients vont multiplier les consultations chez les médecins somaticiens.

○ Mais cette méconnaissance est aussi le fait du médecin, à la fois par manque de formation et par réticence à « psychiatriser » le malade et à manier les psychotropes.

Ainsi, Lejmi et coll., 2006, dans une étude dans un centre de santé de base, ont montré que:

○ > 25% des consultants présentent des troubles anxieux et dépressifs

○ Uniquement **12.1%** de ces patients reçoivent un traitement adapté pour leur trouble mental



Au total, la dépression est fréquente mais méconnue ou cachée, d'où la nécessité d'un dépistage actif dont la plainte pour stress offre une occasion précieuse.

Reconnaître la dépression

Selon les critères du DSM-IV, le diagnostic de dépression requiert :

○ Au moins **cinq** des symptômes suivants ont été présents pendant une période d'au moins **2 semaines**; au moins un des symptômes étant :

- **Humeur dépressive ou Perte d'intérêt ou de plaisir**
- Perte significative de poids ou gain de poids, ou baisse ou augmentation de l'appétit.
- Insomnie ou hypersomnie
- Agitation psychomotrice ou ralentissement
- Fatigue ou perte d'énergie
- Sentiments d'inutilité ou culpabilité excessive ou inadaptée
- Diminution de la capacité à penser ou à se concentrer, ou indécision,
- Pensées récurrentes de mort (pas juste la peur de mourir), idées récurrentes de suicides

Les particularités culturelles

Il faut toutefois tenir compte des spécificités culturelles. La dépression emprunte, en effet, des masques variés selon les cultures. Ainsi, en Tunisie, les tableaux suivants sont-ils très fréquents :

○ **La dépression masquée**

- Le trouble de l'humeur est dominé par des symptômes somatiques (céphalées, rachialgies, précordialgies, gastralgies, constipation etc.);
- Ces douleurs sont généralement diffuses, variables et rebelles aux antalgiques habituels

○ **La dépression hostile**: le tableau est dominé par les troubles du caractère, l'irritabilité, les accès de colère clastiques, et une hyperesthésie sensitive et sensorielle.

Diagnostic différentiel : stress ou dépression ?

- Il peut être difficile car stress et dépression ont de multiples symptômes en commun.
- Pour parler d'état dépressif, les symptômes doivent avoir une intensité et une durée suffisante (être présents en permanence depuis au moins quinze jours).
- Les symptômes évocateurs de dépression

seraient ceux qui manifestent la fin de la lutte, comme si le sujet avait baissé les bras:

- Humeur dépressive ou anhédonie (perte de plaisir)
- Désintérêt pour toutes les activités habituelles
- Vision pessimiste de soi, du monde et de l'avenir
- Idées suicidaires
- Ralentissement psycho-moteur
- Altération nette du fonctionnement

Nosographie

La dépression peut émailler le cours de plusieurs troubles psychiatriques et médicaux.

Les états dépressifs entrent le plus fréquemment dans le cadre d'un:

• **TROUBLE DÉPRESSIF**

MAJEUR (fait d'un, mais le plus souvent plusieurs épisodes dépressifs) -> **dépression unipolaire**

• **TROUBLE BIPOLAIRE** (fait d'épisodes (hypo)maniaques et dépressifs) -> **dépression bipolaire**

On sait aujourd'hui qu'il est très important de distinguer dépression unipolaire et bipolaire, car la prise en charge est totalement différente. Or, rien ne les différencie cliniquement. Nous disposons seulement d'indices prédictifs de bipolarité comme les antécédents familiaux de bipolarité, le déclenchement en post-partum etc. La mise sous monothérapie antidépressive d'un patient bipolaire expose à de graves complications:

- Virage maniaque
- Accélération du rythme de la maladie (cycles rapides)
- Induction de résistances thérapeutiques

Il faut savoir que la **dépression bipolaire est aussi fréquente que la dépression unipolaire dans les pays du Sud (50%) versus 20% dans les pays du Nord.**

Eléments de physiopathologie

La physiopathologie de la dépression est expliquée par la théorie mono-aminergique qui postule un déficit de la neurotransmission cérébrale NA et 5-HT et une hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques. Les antidépresseurs rétablissent la neurotransmission en élevant le taux des neuromédiateurs par divers mécanismes (inhibition de la dégradation pour les IMAO, inhibition de la recapture pré-synaptique des monamines pour la majorité des autres antidépresseurs).

Ces dernières années, un déficit en BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), neurotrophine produite par le cerveau impliquée dans la neurogénèse et la plasticité neuronale, surtout dans l'hippocampe, a été incriminé. C'est en réduisant le BDNF que les hormones du stress induisent la dépression. Les antidépresseurs augmentent les taux de BDNF.

Les traitements

Pourquoi traiter la dépression, étant donné que l'évolution spontanée se fait, dans la majorité des cas, vers la guérison en six mois, en moyenne?

Il est nécessaire de prescrire un traitement adapté pour :

- Réduire la durée de l'épisode, la souffrance et l'incapacité du patient (et de son entourage)
- Prévenir les risques liés à la dépression non traitée:
 - **Conduites suicidaires +++**
 - **Addictions** (alcool, stupéfiants, anxiolytiques)
 - **Retentissement socioprofessionnel**
- Lutter contre la **neurotoxicité** et aggravation de l'atrophie hippocampique qui favorisera la **récidive** et l'évolution vers un **trouble chronique de l'humeur**.

Les moyens thérapeutiques

Ils ont pour objectif de rétablir la neurotransmission et induire une régénération cérébrale. Ils sont dominés par la **chimiothérapie** (antidépresseurs et thymorégulateurs) pour des raisons de meilleur rapport coût/efficacité/temps mais d'autres méthodes ont fait la preuve de leur efficacité (surtout dans les dépressions légères à modérées ou dans certains sous-types dépressifs):

- Les psychothérapies spécifiques
- La chronothérapie: photothérapie, manipulation du sommeil, régularité des rythmes biologiques et sociaux etc.
- L'ECT réservée aux urgences vitales et dépressions résistantes (90% d'efficacité)

Des mesures thérapeutiques d'accompagnement sont très utiles :

- Chimiothérapie: anxiolytiques, antipsychotiques
- Psychothérapie de soutien
- Psycho-éducation: information +++, gestion de la maladie et du traitement
- Hygiène de vie

- Exercice physique
- Méditation
- Mesures sociales: travail, aide à domicile
- Sociabilité

La pharmacothérapie de la dépression:

Les antidépresseurs - Les thymorégulateurs

Le choix des médicaments

Il dépend de la polarité du trouble thymique et du tableau clinique de la dépression (sévérité et symptômes associés):

- **TDM**: monothérapie antidépressive +/- anxiolytiques ou antipsychotiques selon les symptômes associés (anxiété, agitation, délire)
- **TB**: monothérapie thymorégulatrice +/- antidépresseurs selon degré de sévérité, anxiolytiques ou antipsychotiques selon symptômes associés

Les antidépresseurs

Le mécanisme d'action

- Action sur les systèmes monoaminergiques:
 - Inhibiteurs de la recapture présynaptique: tricycliques, ISRS, IRSNA, bupropion
 - Inhibiteurs du catabolisme: IMAO
 - Stimulants directs des récepteurs présynaptiques: mirtazapine
- Resynchronisation des rythmes circadiens: Agoniste des récepteurs de la mélatonine: agomélatine
- Probable action sur l'expression et l'activation de divers facteurs de transcription et de facteurs neurotrophiques: tous les antidépresseurs

Le choix de l'antidépresseur : Schéma de preskorn: STEPS

- Sécurité: IRS>TCA
- Tolérance: IRS>TCA
- Efficacité: équivalente?
- Prix: TCA>IRS?
- Simplicité: IRS>TCA

L'efficacité des antidépresseurs

Une méta analyse portant sur 12 « nouveaux » antidépresseurs (bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline et venlafaxine) utilisés dans le traitement aigu de la dépression unipolaire met en évidence:

- Une **efficacité supérieure** de la **mirtazapine, escitalopram, venlafaxine**, et



sertraline

- Un meilleur profil de tolérance pour l'**escitalopram** et la **sertraline**
- Ces résultats sont statistiquement significatifs.

(Cipriani et al: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, 2009)

L'observance thérapeutique

L'efficacité dépend AUSSI de l'observance thérapeutique qui est compromise par:

- La durée prolongée et parfois indéfinie du traitement
- Le délai d'action (10 à 15 jours)
- La tolérance
- La stigmatisation

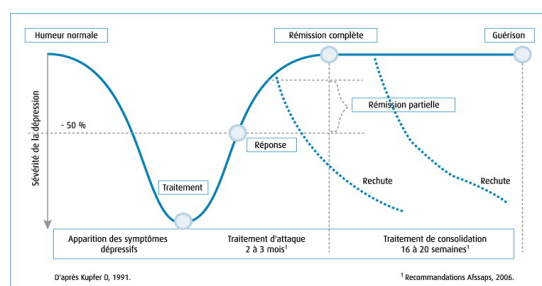
On estime ainsi que 30 à 60% des patients n'observent pas les prescriptions médicales. Or, la NON OBSERVANCE est un facteur majeur d'inefficacité et de résistance thérapeutique.

La durée du traitement

L'**objectif des chimiothérapies** antidépressives et thymorégulatrices est l'obtention d'une rémission symptomatique complète et de prévenir rechutes (au sein du même épisode) et récidives (nouvel épisode).

Ces objectifs correspondent à trois temps thérapeutiques :

- un traitement d'attaque pendant 2–3 mois ;
- un traitement de consolidation à la même posologie durant 4–5 mois, pour prévenir les rechutes (durant le même épisode)
- Un traitement prophylactique de durée indéfinie pour prévenir les récidives (occurrence d'un nouvel épisode), à partir du 3^e épisode dépressif ou du deuxième épisode maniaque, à base d'antidépresseurs et/ou de TR pour le TDM et exclusivement de TR pour le TB.



Le délai d'action des antidépresseurs

Il faut savoir que l'effet thérapeutique des

antidépresseurs se manifeste dans les 15 à 21 jours suivant la mise en route du traitement à posologie efficace. Le patient (et son entourage) doit en être informé pour ne pas être découragé et tenté d'arrêter son traitement.

C'est pourquoi, l'on associe souvent, en début de traitement, des anxiolytiques et autres sédatifs pour traiter l'anxiété, les troubles du sommeil, l'agitation, en attendant l'action sur l'humeur. Toutefois, certains antidépresseurs sont dotés de propriétés sédatives.

La tolérance

Les antidépresseurs et thymorégulateurs provoquent un nombre important d'effets indésirables plus ou moins sévères malgré un progrès indéniable apporté par les nouvelles molécules. Trois complications sont particulièrement à redouter et que le pharmacien peut aisément détecter:

● Le virage maniaque

L'inversion de l'humeur sous antidépresseurs se produit dans le cadre du trouble bipolaire. Il faut l'évoquer devant un brusque changement de comportement du patient traité pour dépression : sourires voire rires fréquents, gaîté mêlée d'irritabilité, labilité thymique, passage du rire aux larmes, logorrhée, familiarité, parfois séductionnisme, dépenses exagérées et incongrues, instabilité motrice, etc. Il faut alerter immédiatement le médecin traitant pour prévenir l'aggravation et les éventuels passages à l'acte

● Le syndrome sérotoninergique

C'est un syndrome rare mais grave qui peut se rencontrer lors des surdosages ou lors des associations entre plusieurs médicaments à action sérotoninergique, surtout ISRS/ IRSNA-IMAO ou entre ISRS et LI. L'hyperactivité sérotoninergique cérébrale se manifeste par: agitation, confusion, myoclonies, tremblements, hyperreflexie, rigidité, instabilité tensionnelle, tachycardie, diarrhée. Il peut engager le pronostic vital, aussi est-il impératif d'arrêter immédiatement le traitement et de transférer le sujet en milieu spécialisé.

● Le syndrome de discontinuation

Il se développe surtout après un arrêt brutal des antidépresseurs 5-HT à demi-vie courte (paroxétine, fluvoxamine) dans un délai de 1 à 7 jours suivant

l'interruption du traitement et une exposition à l'antidépresseur d'au moins un mois. Il se manifeste par de nombreux symptômes somatiques surtout neurologiques et gastro-intestinaux : vertiges, céphalées, tremblements, nausées et vomissements, instabilité de la démarche, paresthésies, étourdissement, faiblesse, fatigue, troubles visuels, diarrhée, anxiété. L'évolution est spontanément résolutive en une dizaine de jours. En cas de sévérité, réintroduire le produit.

La présence de symptômes non psychiatriques permet de ne pas le confondre avec une rechute ou une récurrence qui, par ailleurs, apparaissent après un délai bien plus long et persistent également plus longtemps.

Il ne s'agit pas non plus d'un syndrome de sevrage car les antidépresseurs ne donnent lieu à aucune appétence ni dépendance.

ANNEXE I

LES ANTIDEPRESSEURS

CLASSE	DCI	NOM DEPOSE
TCA et apparentés	amitryptiline	ELAVIL, LAROXYL
	clomipramine	ANAFRANIL
	tianeptine	STABLON
	trimipramine	SURMONTIL
IMAO	toloxatone	HUMORYL
ISRS	citalopram	SEROPRAM
	escitalopram	SEROPLEX
	fluoxétine	PROZAC
	fluvoxamine	FLOXYFRAL
	paroxétine	DEROXAT
IRSNA	sertraline	ZOLOFT
	venlafaxine	EFFEXOR
	minalcipran	IXEL
DIVERS	agomélatine	VALDOXAN
	bupropion	ZYBAN

C'est insister sur l'importance d'un arrêt très progressif des antidépresseurs. Certains auteurs préconisent une substitution par fluoxétine dont la demi-vie est très longue.

CONCLUSION : quand le pharmacien est le meilleur allié du psychiatre

Le pharmacien est probablement le professionnel de santé le plus sollicité par les patients souffrant de troubles liés au stress qui se confient volontiers à lui pour obtenir conseils ou médicaments. C'est pourquoi il peut jouer un rôle majeur dans la prévention primaire des complications du stress, dont la dépression. Son rôle est également capital dans la prévention secondaire des troubles dépressifs: dépistage précoce, suivi du traitement et renforcement de l'observance thérapeutique, facteur décisif d'efficacité.

ANNEXE II : LES THYMOREGULATEURS

CLASSE	DCI	NOM DEPOSE
Oligo-élément	lithium	THERALITE
Anticonvulsivants	carbamazépine	TEGRETOL
	lamotrigine	LAMICTAL
	valproate	DEPAKINE
	valpromide	DEPAMIDE
Antipsychotiques	aripiprazole	ABILIFY
	olanzapine	ZYPREXA
	rispéridone	RISPERDAL



Coronavirus MERS- CoV : Mise au point et actualités

Imène FODHA

**Professeur hospitalo-universitaire en Microbiologie (Virologie)
Laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHU Sahloul, Sousse.**

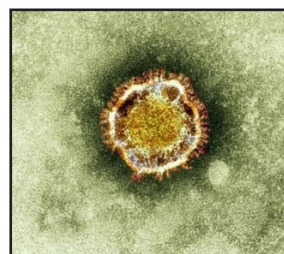


Photo d'un
Coronavirus
en microscopie
électronique

Le genre Coronavirus (du latin, « virus à couronne ») appartient à la famille des Coronaviridae au sein de l'ordre des Nidovirales. Il comprend des virus à ARN, enveloppés, qui infectent l'homme et de nombreuses espèces animales. Les premiers coronavirus ont été décrits chez le poulet en 1937. Chez l'homme, les premiers isolats ont été obtenus dans les années 1960 à partir de sécrétions respiratoires de sujets enrhumés.

Les études de séroprévalence des années 1970-80 ont montré la présence d'anticorps anti-coronavirus chez la quasi-totalité des individus testés. Ces virus semblent donc ubiquitaires : les anticorps apparaissent dès la petite enfance et leur prévalence augmente rapidement avec l'âge. Les coronavirus sont essentiellement étudiés en médecine vétérinaire, où ils sont responsables de plusieurs maladies graves chez plusieurs espèces d'élevage (porc, volaille). En médecine humaine, ils étaient, jusqu'aux années 2000, surtout connus comme de banals agents du rhume, et la difficulté à les détecter explique leur quasi-absence jusque-là de la littérature médicale.

Pourtant, en avril 2003, un nouveau coronavirus a été identifié dans les prélèvements de patients souffrant de pneumopathie atypique ou syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Bien que présentant en microscopie électronique une morphologie caractéristique de la famille des Coronaviridae, l'analyse moléculaire a montré qu'ils s'agissaient d'un coronavirus génétiquement distinct des autres coronavirus humains connus. Il a alors été désigné sous l'appellation de SARS-CoV (Coronavirus associé au SARS). Finalement, au cours de l'épidémie de SARS de 2002/2003, qui a débuté vraisemblablement en Chine du Sud, l'OMS a recensé 8096 cas d'infections probables par le virus SARS-CoV à travers le monde, dont 774 ont été mortels.

Depuis, en avril 2012, un nouveau coronavirus a été détecté en Arabie Saoudite, à l'origine d'infections dont les manifestations sont proches de celles du SARS. La majorité des personnes infectées ont voyagé dans la péninsule arabique ou y résidaient. De ce fait, l'OMS a baptisé ce nouveau virus « le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient » ou MERS-CoV, sous son acronyme anglais (« Middle East respiratory syndrome coronavirus »). Les symptômes de l'infection à MERS-CoV sont généralement ceux qui évoquent une pneumonie, mais la possibilité d'insuffisance rénale a également été rapportée. Les symptômes les plus fréquemment observés sont la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires. Toutefois, des symptômes atypiques comme la diarrhée ont également été signalés chez les patients présentant une immunodépression.

Le bilan de l'OMS du 7 juin 2013 fait état de 55 cas de contamination confirmée au MERS-CoV dans le monde. Les patients, âgés de 2 à 94 ans selon un âge médian de 56 ans, étaient majoritairement des personnes de sexe masculin (sex-ratio M/F : 2.6/1). Parmi les 55 patients infectés, 32 sont décédés, soit un taux de mortalité proche de 60%. Toutefois, la plupart des patients décédés étaient des sujets plutôt âgés et présentant des facteurs de risque (immunodépression, pathologies chroniques sous-jacentes).

A ce jour, le pays le plus touché par les infections à MERS-CoV est l'Arabie Saoudite, avec 40 cas de contamination et 26 décès, principalement dans la province orientale d'Al-Ahsa. Tous les cas identifiés jusqu'à présent ont montré un lien direct ou indirect avec le Moyen-Orient. Le bilan de l'OMS des pays du Moyen-Orient touchés par l'épidémie (pays ayant notifié des cas confirmés en laboratoire) sont les suivants : Arabie Saoudite, Émirats Arabes Unis,

Jordanie et Qatar. Par ailleurs, pour les cas déclarés en France, Italie, Royaume-Uni et Tunisie, il s'agissait soit de patients transférés pour recevoir des soins, soit de voyageurs de retour du Moyen-Orient. En France, en Italie, au Royaume-Uni et en Tunisie, la transmission s'est révélée « locale », limitée à des patients qui n'étaient pas allés au Moyen-Orient mais qui avaient été en contact étroit avec les cas probables ou confirmés en laboratoire. Ainsi, rappelons qu'en Tunisie, on a déjà enregistré le décès en date du 10 mai 2013 d'une personne probablement atteinte par le Coronavirus, et que deux autres personnes parmi la famille du défunt (ses enfants) ont été diagnostiquées positives au MERS-CoV avec confirmation du laboratoire. Selon les données publiées par le CDC, la répartition des cas au 12 juin 2013 est la suivante :

- Arabie Saoudite : 40 cas (26 décès)
- Emirats Arabes Unis (UAE) : 1 cas (1 décès)
- France : 2 cas (1 décès)
- Italie : 3 cas
- Jordanie : 2 cas (2 décès)
- Qatar : 2 cas
- Royaume-Uni : 3 cas (2 décès)
- Tunisie : 2 cas (plus 1 cas probable décédé)

L'OMS ne dispose pas à ce jour d'assez d'informations pour parvenir à des conclusions sur le mode et la source de transmission du coronavirus, mais estimerait d'après l'analyse des cas d'Arabie Saoudite que la transmission nécessite un contact proche et prolongé avec une personne déjà malade. De ce fait, bien que la source du virus et le mécanisme de transmission soient encore inconnus, il serait impératif, selon l'OMS, de réduire le risque général d'infections pour les individus en voyage, par la mise en pratique de règles d'hygiène simples:

- Éviter le contact étroit avec des personnes ayant développé une infection respiratoire aiguë.
- Procéder à un lavage fréquent des mains à l'eau

savonneuse pendant 20 secondes, ou à défaut au moyen de solutions hydro-alcooliques, surtout après un contact direct avec des malades ou leur environnement.

- Éviter de se toucher les yeux, le nez ou la bouche avant de s'être lavé soigneusement les mains.
- Procéder régulièrement au nettoyage et à la désinfection des surfaces fréquemment touchées, telles que les poignées de porte.
- Respecter les règles d'hygiène alimentaire ; il est notamment recommandé d'éviter la consommation de viandes peu cuites, de fruits et légumes crus (à moins qu'ils n'aient été soigneusement épluchés), et d'eau insalubre ; veiller par ailleurs à bien séparer les aliments crus des aliments cuits.
- Éviter le contact étroit avec les animaux en élevage, de ferme ou sauvages.

Les personnes présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë doivent elles aussi prendre des précautions respiratoires, comme se maintenir à distance des autres personnes, se couvrir la bouche avec un mouchoir à usage unique afin de protéger les autres de leurs toux et éternuements, se laver régulièrement les mains, différer leur voyage jusqu'à leur complet rétablissement.

Enfin, les personnes qui ont été en contact avec des patients infectés par le MERS-CoV doivent en informer au plus vite leur médecin traitant et rester sous surveillance pendant 12 jours (compte tenu de la durée d'incubation de l'infection qui est de 9 à 12 jours). Durant cette période, elles devront notamment veiller à prendre leur température deux fois par jour quotidiennement, sachant que le premier symptôme à apparaître en cas de contamination est le plus souvent la fièvre.

Pour conclure, soulignons que la vigilance reste de rigueur. En effet, l'OMS estime que le coronavirus peut potentiellement déboucher sur une pandémie comme celle de la grippe aviaire provoquée par le virus H5N1.

www.sciencespharmaceutiques.org.tn



Erythème pigmenté fixe : étude de 32 cas

I. Zaraa, I. Hammami, D. El Euch, H. Zribi, S. Trojjet, M. Mokni, A. Ben Osman

Service de Dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis

Faculté de médecine de Tunis, Université El Manar, Tunis

Mots clés: Erythème pigmenté fixe, toxidermie, médicament, iatrogénie

Résumé

Problématique : L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie d'origine immuno-allergique. Il est une des rares dermatoses presque toujours de cause médicamenteuse.

But du travail : Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives de l'EPF ainsi que les principaux médicaments incriminés à travers une série hospitalière.

Méthodes : Nous présentons une étude rétrospective monocentrique descriptive à propos de 32 cas d'EPF diagnostiqués au service de Dermatologie du centre hospitalo-universitaire de la Rabta de Tunis sur une période de 11 ans (2000-2010).

Résultats : Nos patients avaient un âge moyen de $43,43 \pm 23$ ans avec un sex-ratio H/F de 0,88. Cliniquement l'EPF se présentait sous sa forme typique dans 30 cas. Deux patients présentaient un EPF bulleux généralisé. La localisation au niveau des membres (84,37%) et le tronc (46,87%) étaient les plus fréquentes suivies par l'atteinte de la muqueuse buccale (31,25%), des organes génitaux externes masculins (25%) et de l'extrémité céphalique (18,75%). Le diagnostic positif de l'EPF a été retenu sur la base d'une morphologie caractéristique des lésions et sur leur cycle évolutif. Une biopsie cutanée et/ou une enquête de pharmacovigilance étaient contributives dans respectivement 75% et 50% des cas. Les médicaments les plus incriminés étaient: le paracétamol (31,25%) et le cotrimoxazole (18,75%). En premier lieu, l'exclusion de l'allergène médicamenteux en cause a été indiquée chez tous les patients. Un traitement symptomatique (soins locaux, dermocorticoïdes, antihistaminiques) a été prescrit dans 20 cas. L'évolution a été favorable dans tous les cas, y compris dans les formes bulleuses généralisées, néanmoins la persistance de plaques hyperpigmentées résiduelle était observée dans tous les cas.

Conclusion: L'EPF est une toxidermie le plus souvent bénigne, l'hyperpigmentation résiduelle est le principal inconvénient sur le plan esthétique. Des formes bulleuses généralisées peuvent se voir et faire discuter un syndrome de Stevens Johnson ou un syndrome de Lyell. Les antibiotiques et plus particulièrement les sulfamides et le paracétamol constituent les deux classes médicamenteuses les plus incriminées actuellement en Tunisie.

. La survenue d'un EPF doit contre-indiquer formellement la classe médicamenteuse en cause afin de prévenir les récurrences et les formes bulleuses généralisées.

Introduction

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie de mécanisme immuno-allergique, presque constamment d'origine médicamenteuse (1). Il se définit comme un exanthème « fixe » en raison de la récurrence des lésions cutanées sur le même site en cas de réintroduction médicamenteuse, laissant une pigmentation résiduelle (2).

Le but de notre travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette

pathologie, de déterminer les principaux médicaments incriminés en Tunisie et dans la littérature et de discuter les modalités de prise en charge de l'EPF.

Patients et méthodes

Nous présentons une étude rétrospective descriptive, monocentrique portant sur 32 cas d'EPF diagnostiqués au service de Dermatologie du centre hospitalo-universitaire de la Rabta de Tunis sur une période de 11 ans (2000-2010). Nous avons retenu les observations dans lesquelles une histoire de la maladie, un tableau clinique, une histologie cutanée étaient

compatibles avec un EPF et/ou chez qui une enquête de pharmacovigilance (EPV) était contributive.

Résultats

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic était de $43,43 \pm 23$ ans avec des extrêmes allant de 5 à 87 ans et une médiane de 47 ans. Le pic de fréquence de la maladie se situait à la 5^{ème} décade (41-50ans). Il s'agissait de 17 patients de sexe féminin et 15 patients de sexe masculin. Le sex-ratio Hommes/ Femmes était de 0,88.

Des antécédents personnels d'EPF survenant au niveau des mêmes sites ont été retrouvés chez 17 patients (53,12%). Les malades avaient consulté dans un délai moyen de 383 jours (1 année) après le début de la maladie, avec des extrêmes allant de 2 à 2190 jours (6 ans) et une médiane de 135 jours (4 mois). Le délai moyen d'apparition des lésions après la prise médicamenteuse était de 3,5 jours avec des extrêmes allant de 1 jour à 13 jours.

L'examen clinique révélait une ou plusieurs macules/plaques arrondies ou ovalaires, bien limitées (figure 1).

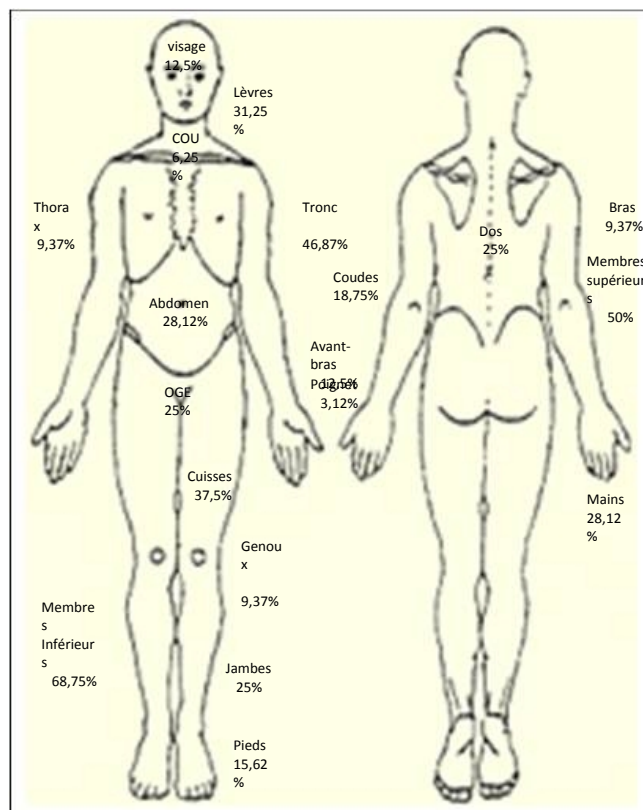


Ces lésions étaient érythémateuses (25%), érythémateux-pigmentées (28,12%), érythémateux-violacées (25%) ou pigmentées (21,87%). Des bulles au centre des plaques d'EPF étaient notées chez 9 patients (28,12%). Il s'agissait d'une forme bulleuse localisée dans 7 cas (21,87%) et bulleuse généralisée dans 2 cas (6,25%). Les lésions avaient une taille moyenne de 2,73 cm [1 à 5 cm].

Un nombre de lésions supérieur à deux (une dizaine), était observé dans la majorité des cas (62,5%). Une lésion unique a été notée dans 21,87% des cas. Les lésions étaient généralisées (>10) dans 6,25% des cas.

Les lésions d'EPF ont intéressé la peau et les muqueuses, il s'agissait essentiellement d'une atteinte cutanée isolée (20 cas). L'atteinte cutanée

était présente dans 30 cas (93,75%). Le siège de prédilection des lésions cutanées était les membres (84,37%) et en particulier les membres inférieurs dans 22 cas (68,75%) (figure 2).



L'atteinte de la muqueuse était retrouvée dans 12 cas (37,5%). Les lésions muqueuses prédominaient chez les hommes (10 hommes vs 2 femmes). Elle était associée à une atteinte cutanée dans 10 cas (31,25%) et isolée dans 2 cas (6,25%). La muqueuse buccale était la plus touchée (31,25%), suivie par la muqueuse génitale (25%). Le prurit était le seul signe fonctionnel, rapporté dans 6 cas (18,75%).

La biopsie cutanée a été réalisée dans 24 cas (75%). Elle était contributive dans tous les cas. L'EPV était réalisée pour 16 patients (50%). Le score d'imputabilité intrinsèque a varié d'un score très vraisemblable (I4) à un score plausible (I2). Le score d'imputabilité extrinsèque a été dans tous les cas de type B3 (l'effet est notoirement décrit dans la littérature).

Nous avons confronté les résultats de l'anamnèse, de l'examen clinique, des résultats de la biopsie cutanée et de l'EPV dans le tableau n°1

Tableau n°1: Répartition des patients en fonction des critères de diagnostic

Confirmation diagnostique	Nombres de cas	Pourcentage(%)
Clinique	2	6,25
Clinique+biopsie cutanée	14	43,75
Clinique +EPV	6	18,75
Clinique+biopsie cutanée+ EPV	10	31,25
Total	32	100



Au terme de l'anamnèse clinique et de l'EPV, le médicament en cause a été précisé chez tous les patients. Les antibiotiques étaient la cause la plus fréquente d'EPF dans 14 cas (43,75%), suivi par le paracétamol dans 10 cas (31,25%). Les médicaments incriminés dans l'EPF chez nos patients et leurs fréquences sont détaillées dans le tableau n° 2.

Tableau n°2 : Les médicaments incriminés chez nos patients.

Médicaments	Nombres de cas	Pourcentage (%)
Antibiotiques	14	43,75
1-Sulfamides	8	25
*Cotimoxazole	6	18,75
*Sulfaguanidine	2	6,25
2- β Lactamine	4	12,5
*Penicilline A	3	9,37
*Penicilline M	1	3,12
3-Cyclines (Doxycycline)	2	6,25
Paracétamol	10	31,25
AINS	2	6,25
*coxib	1	3,12
*oxicam	1	3,12
Hypolipémiant	2	6,25
*Ciprofibrate	1	3,12
*Fénofibrate	1	3,12
THS	1	3,12
Anti fongique(Griséofulvine)	1	3,12
Psychotropes	2	6,25
*Neuroleptique (Chlorpromazine)	1	3,12
*Anticonvulsivant (Carbamazépine)	1	3,12
Total	32	100

Chez tous nos patients les médicaments incriminés et ceux de parenté structurale ont été contre indiqués. Un traitement symptomatique a été prescrit chez 20 patients (62,5%): soins locaux à base d'antiseptiques chez 7 patients, antihistaminiques par voie orale chez 6 patients (prurit), corticothérapie locale chez 7 patients (lésions habituellement récentes), une antibiothérapie locale à base d'acide fucidique en pommade chez 6 patients (lésions crouteuses post bulleuses) et une photoprotection chez 6 patients (zones photodécouvertes). Concernant les deux formes bulleuses généralisées, une hospitalisation était nécessaire, dont une dans une unité de soins intensifs devant l'extension du décollement et l'apparition d'une fièvre.

L'évolution était favorable dans tous les cas, y compris dans les deux formes bulleuses généralisées. Chez tous les patients il persistait des plaques hyper

pigmentées résiduelles. Tous les patients ont bénéficié d'au moins une deuxième consultation de control dans notre service dans un délai moyen de 123 jours (4 mois) avec des extrêmes allant de 30 jours à 780 jours (26 mois). Une seule récurrence à type d'EPFBG a été objectivée suite à la réintroduction du médicament incriminé (Largactil*).Au cours de cette récurrence, le tableau était plus sévère ayant nécessité de nouveau une hospitalisation en unité de soins intensifs.

Discussion

La fréquence de l'EPF est très variable, elle varie de 0% à 78,6% des toxidermies (3-8). Les facteurs socio-économiques; le statut social; les différentes caractéristiques d'un groupe ethnique; la disponibilité des médicaments sans ordonnance; l'automédication expliqueraient les disparités retrouvées à travers la littérature (2-4, 8). En Tunisie l'EPF compte parmi les formes les plus fréquentes de toxidermies, après les réactions d'exanthème maculo-papuleux avec une fréquence allant de 11% à 14% des toxidermies (3, 8). Cependant, ces résultats ne reflètent pas l'incidence réelle de l'EPF car la déclaration au Centre de Pharmacovigilance n'est pas centralisée et n'est pas obligatoire, par ailleurs certaines études peuvent se chevaucher. Dans notre étude l'EPF représentait 8,6% de l'ensemble des toxidermies avec une incidence annuelle moyenne de 3 cas /an (1 à 6 cas /an). Les caractéristiques épidémiologiques dans notre série étaient proches de celles rapportées dans les différentes études tunisiennes, nous avons noté une prédominance féminine avec un sex-ratio hommes/femmes de 0,88, alors que dans les grandes

séries mondiales, une nette prédominance masculine est notée, avec un sex-ratio variant de 1,02 à 7,25. Par ailleurs le pic de fréquence de la maladie se situant entre 41 et 50 ans, avec un âge moyen de $43,43 \pm 23$ ans, alors que dans la littérature, l'adulte jeune entre 20-40 ans est le plus affecté par cette toxidermie.

Chez nos patients nous avons objectivé un délai de consultation tardif avec un délai moyen de presque 1 an après le début de la maladie, ceci pourrait être expliqué par le caractère indolent de la lésion. Des antécédents d'EPF étaient notés dans 53,12% des cas.

L'histoire naturelle de l'EPF est standardisée (1, 9). Elle se caractérise par l'apparition d'une macule solitaire ou de quelques macules peu nombreuses érythémateuses, dont la couleur varie du rose au rouge foncé/violacé ou brun, arrondies ou ovalaires,

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

bien limitées, de taille variable, évoluant rapidement vers des plaques œdémateuses sur lesquelles peuvent parfois apparaître des vésicules ou des bulles. L'apparition de ces lésions est souvent précédée et accompagnée par des signes fonctionnels importants à type de prurit et des sensations de brûlure localisées sur les sites des lésions. À l'arrêt du médicament inducteur, l'évolution est favorable en quelques jours, en laissant une pigmentation résiduelle. Lorsque le médicament inducteur est réintroduit, les lésions cutanées réapparaissent sur les mêmes sites pigmentés

préalablement atteints et redeviennent érythémateuses congestives. À chaque récurrence, de nouvelles lésions peuvent apparaître avec habituellement une augmentation de la taille, de l'intensité de la pigmentation et de la sévérité des lésions.

Dans notre série un aspect typique a été noté pour la majorité de nos patients (93,75%). Des formes bulleuses localisées étaient notées dans 21,87% des cas. Un aspect atypique d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisée (EPFBG) a été retrouvé dans 2 cas (6,25%). Ces formes bulleuses généralisées font souvent discuter un syndrome de Stevens Johnson ou un syndrome de Lyell, dont le pronostic est plus réservé.

D'autres formes atypiques telles que l'EPF bulleux nécrosant, l'EPF linéaire, l'EPF « errant », l'érythème non pigmenté fixe, l'EPF avec lésions urticariennes, eczématiformes, réticulées, nodulaires, annulaires, l'EPF post-coïtal et l'EPF familial, rapportées dans la littérature, n'ont pas été observées dans notre étude.

Conformément aux données des séries tunisiennes (3, 4, 7, 8), la localisation cutanée isolée était prédominante (62,5%), suivie par l'atteinte cutanéomuqueuse (31,25%) et l'atteinte muqueuse exclusive (6,25%). Le diagnostic de l'EPF est clinique, il se base sur les arguments anamnestiques et les données de l'examen clinique. Les éléments de l'interrogatoire (une histoire précise de la prise d'un médicament, le délai d'apparition, la réactivation au niveau de lésions antérieures suite à une réintroduction accidentelle), l'aspect clinique (la morphologie des lésions et leur cycle évolutif) sont habituellement suffisants pour poser le diagnostic positif d'un EPF.

Dans certains cas l'EPF peut prendre un aspect atypique rendant le diagnostic délicat, alors d'autres éléments tels que les données de la BC et surtout l'analyse de l'imputabilité médicamenteuse et le bilan dermato-allergologique notamment chez les

sujets polymédiqués, peuvent nous aider à confirmer le diagnostic. Le diagnostic positif se confond alors souvent avec le diagnostic étiologique.

Dans notre étude, une biopsie cutanée et une EPV ont été réalisées dans respectivement 75% et 50% des cas. Elles étaient systématiquement contributives.

Le diagnostic étiologique, a été établi par un interrogatoire bien conduit et approfondi soit dans notre service de Dermatologie, soit dans le cadre d'une EPV réalisée au Centre National de Pharmacovigilance.

La liste des médicaments les plus incriminés dans l'EPF est variable dans la littérature selon les pays et les années (2, 5-7, 9). Cependant, les quatre groupes de médicaments les plus incriminés sont les antibiotiques, les antalgiques non opiacés (les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol) et les psychotropes.

Actuellement, les sulfamides en particulier l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (cotrimoxazole) occupent la première place. Ce qui rejoint partiellement les résultats des études tunisiennes et la notre puisque cette association a été parmi les médicaments les plus incriminés (2ème position) (6, 7). Toutefois dans les études tunisiennes le cotrimoxazole n'était pas le seul sulfamide incriminé. En effet la sulfaguanidine était souvent rapportée, alors qu'elle ne l'était que dans 2 cas dans notre étude.

Le paracétamol qui constitue également une cause classique de l'EPF dans la littérature a été le principal agent causal dans notre étude et dans les études tunisiennes.

L'EPF fait partie des toxidermies d'origine immuno-allergique et dans le cadre de l'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire, aussi minutieux soit-il, même dans le cadre de l'EPV ne permet pas toujours d'apporter le diagnostic de certitude et des explorations allergologiques sont parfois nécessaires (10). La revue des données récentes de la littérature met en évidence l'intérêt des tests de provocation orale et /ou topique (patch-tests), dans le cadre de l'enquête étiologique chez un patient atteint d'EPF. En effet les patch-tests en particulier les open-tests épicutanés, présentent une bonne valeur diagnostique lorsqu'ils sont effectués sur les sites anciens de la réaction (11-13). Ces examens n'ont pas été réalisés chez nos patients.

Sur le plan thérapeutique, la contre-indication chez tous nos patients des médicaments incriminés et ceux

de parenté structurale était systématique. Pour les patients ayant bénéficié d'une EPV, une carte précisant le médicament contre-indiqué leur a été délivrée.

Un traitement symptomatique visant à atténuer l'inflammation et les signes fonctionnels a été prescrit chez 20 patients (62,5%).

L'évolution était favorable dans tous les cas, y compris dans les deux formes bulleuses généralisées. Chez tous les patients il persistait des plaques hyperpigmentées résiduelles qui constituent le principal désagrément sur le plan esthétique.

Pour les 31 patients ayant respecté la contre-indication médicamenteuse, aucune réactivation des lésions n'a été notée. Il n'existe pas de traitement étiologique de l'EPF mais des protocoles de désensibilisation, menés chez des patients avec EPF induit par l'allopurinol, le cotrimoxazole et la ciprofloxacine, ont été décrits dans la littérature. Ces protocoles doivent être validés car ils sont intéressants chez les patients qui n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Au terme de cette étude, nous avons dégagé certaines caractéristiques de l'EPF en Tunisie:

Sur le plan épidémiologique, l'EPF constitue une forme relativement fréquente de toxidermie, atteignant essentiellement l'adulte avec une légère prédominance féminine. L'atteinte pédiatrique reste rare.

Cliniquement l'EPF se présente sous sa forme typique mais avec un délai de consultation long. L'hyperpigmentation résiduelle est le principal Son diagnostic positif repose sur l'interrogatoire, la morphologie des lésions et leur cycle évolutif. Le diagnostic étiologique est basé sur l'interrogatoire minutieux bien conduit et approfondi réalisé dans le cadre d'une EPV qui représente la meilleure méthode disponible pour le diagnostic ainsi que pour l'imputabilité de la responsabilité médicamenteuse. Les antibiotiques et plus particulièrement les sulfamides et le paracétamol constituent les deux classes médicamenteuses les plus incriminées actuellement en Tunisie.

Ces résultats méritent d'être confirmés par des études multicentriques afin d'évaluer l'incidence réelle de l'EPF et de préciser les caractéristiques cliniques et les médicaments les plus incriminés. Des études prospectives et pourquoi pas la création d'un groupe national de surveillance des toxidermies seraient également d'un grand intérêt.

Références :

- 1- Shiohara T, Mizuakwa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 317-23.
- 2- Patel RM, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008 ; 74:430.
- 3- Souissi A, Fenniche S, Benmously R, Ben Jannet S, Marrak H, Mokhtar I. Study of the cutaneous drugs reactions in a teaching hospital in Tunis. *Tunis Med* 2007; 85:1011-1015.
- 4- Chaabane A, Aouam K, Belhadjali H, Boughattas NA, Chakroun M. Adverse drug reaction : Monastir pharmacovigilance experience. *Rev Tun Infectiol* 2009 ; 3 : 6 -14.
- 5- Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 461-4.
- 6- Daoud W, Zeglaoui F, Kastalli S, Elfekih N, Fazaa B, Loueslati M, Belkahia C, Kamoun MR. Fixed drug eruption: About 13 cases. *Tunis Med* 2007; 85:39-41.
- 7- Ben Jazia H, Fenniche S, Marrak H, Zghal M, Mokhtar I. Erythème pigmenté fixe. *Concours médical* 2003; 125:220-2.
- 8- Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Kamoun MR. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med* 2012; 90:45-50.
- 9- Fayez R, Obaidat N, Al-Qa'qaa' A, Al-Rawashdeh B, Ma'aita M, Al-Azab N. Drugs Causing Fixed Drug Eruption: A Clinical Study. *JRMS* 2011; 18:16-22.
- 10- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 :111-8.
- 11- Yokoyama A, Hara H. Multiple fixed drug eruption due to drug combination. *Contact Dermatitis* 2005; 52:339-41.
- 12- Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* 2008 ; 135 : F168-F174
- 13- Bachot N, Roujeau JC. Imputabilité Médicamenteuse en pratique Dermatologique Quotidienne. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127:542-5.



Les Dispositifs Transdermiques

M.A. Yousfi (1,2), M. Dridi (1), Z. Saadaoui (1), S. Robiaa (1), M.A. Lassouaed (2)

1- Pharmacie interne de l'hôpital Militaire de Tunis.

2-Laboratoire de la pharmacie Galénique, faculté de pharmacie de Monastir.

Résumé : Cet article présente les différents aspects de la recherche dans le domaine des dispositifs transdermiques.

Malgré que la première génération Haut du formulaire des systèmes transdermiques, soit la forme la plus utilisée en clinique, cette génération est limitée à certain nombre des substances actives qui doivent être de faible poids moléculaire, lipophiles et efficaces à faibles doses.

La deuxième génération est caractérisée par l'utilisation des différentes techniques telles que l'iontophorèse et la sonophorèse, qui visent à contrôler la diffusion transcutanée des médicaments.

Quant à la troisième génération, elle a permis la délivrance transcutanée des macromolécules, des protéines et des vaccins.

Mots clés : Dispositif transdermique, iontophorèse, sonophorèse

Introduction :

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique a manifesté une tendance qui consiste à rendre certains médicaments mieux appropriés à la prise, en améliorant leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques, et en minimisant leurs effets secondaires. C'est là que peut notamment intervenir le galéniste, en donnant une impulsion nouvelle à de vieilles molécules auxquelles il confère une formulation moderne plus appropriée.

Les buts poursuivis dans ces nouveaux systèmes de délivrance médicamenteux sont tout d'abord le contrôle de la libération du principe actif et l'amélioration de l'observance au traitement. En effet, la voie percutanée ou transdermique permet une libération lente et contrôlée à partir de nouveaux systèmes thérapeutiques transdermiques qui ont fait leur apparition sur le marché américain à la fin des années 70. Le premier dispositif transdermique approuvé par le FDA fût commercialisé aux états unis en 1979. C'était un patch de trois jours à base de scopolamine indiqué dans le traitement du mal de transport [1, 2].

En 1981, les dispositifs transdermiques de nitroglycérine ont été approuvés, et aujourd'hui

il existe des dispositifs transdermiques pour les médicaments comme la clonidine, le fentanyl, lidocaïne, la nicotine, l'oestradiol, oxybutinine, scopolamine, et la testostérone. ..

On estime Aujourd'hui que plus d'un milliard des dispositifs transdermiques sont fabriqués chaque année [3].

La voie transdermique offre un certain nombre d'avantages; en particulier cette voie permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique qui se produit lors de la prise orale. Le principe actif passe donc dans la circulation générale avant d'être métabolisé par le foie. Contrairement aux doses orales, on peut utiliser des doses 20 à 40 fois plus faibles, ce qui est intéressant en termes d'effets secondaires[4, 5].

De même cette voie permet l'utilisation de substances à index thérapeutique faible et d'arrêter la thérapie à tout moment. Enfin le dispositif transdermique constitue la forme galénique de choix pour les malades non observants (particulièrement en pédiatrie et en gériatrie) [6].

Par ailleurs le système de délivrance transcutané présente des limites. En effet il ne peut pas :

- délivrer des médicaments ioniques

- délivrer des médicaments de grande masse moléculaire
- renfermer des principes actifs irritants pour la peau.

En outre, les médicaments délivrés ne peuvent pas atteindre des niveaux de concentration élevés dans le sang / plasma.

Les limites de système de délivrance transcutané peuvent être surmontées dans une certaine mesure par de nouvelles approches telles qu'iontophorèse, électroporation et l'ultrason.

Dans ce travail nous allons décrire les différents types des dispositifs transdermiques et le progrès technologique apporté par chaque génération.

1-Structure générale des dispositifs transdermiques

Les patchs ont une structure en multicouches de matériaux superposés l'un à l'autre. Même si une différence peut exister, tous les patchs ont en commun une couche d'appui ou support, un dépôt de médicaments ou réservoir, un adhésif et une couche de protection ou un revêtement de séparation à retirer avant d'appliquer le patch [7]. La couche de support est imperméable au principe actif contenu dans le réservoir. La couche adhésive est la partie du patch qui lui permet de rester en contact intime avec la surface de la peau et doit être perméable aux médicaments.

On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques à savoir le système réservoir et le système matriciel.

1.1 Le système réservoir

Le PA est encapsulé dans un réservoir et diffuse à travers une membrane polymérique (fig1).

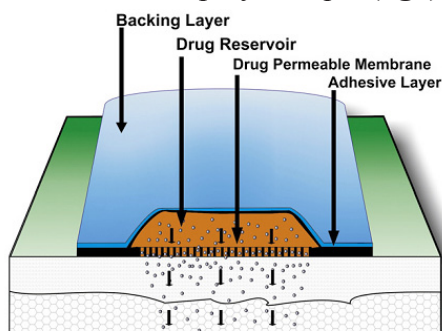


Figure 1 : Schéma d'un système transdermique réservoir

Sur la surface externe de la membrane, une mince couche d'adhésif est ajoutée. La membrane peut être macroporeuse (elle possède de larges pores, de dimensions comprises généralement entre 0,1 et 1 μm), microporeuse (elle est caractérisée par

des pores dont la taille va de 50 à 200 Å ou parfois jusqu'à 500 Å), ou non poreuse [8, 9,10].

Dans le réservoir, la substance active est sous la forme d'une solution, d'un gel ou d'un polymère solide. Le choix de la matière de la membrane est fonction du type de médicament utilisé.

Le système réservoir offre le grand avantage d'être souple, « de formulation et de contrôle de libération de médicament » même si, du point de vue de la fabrication, il est le plus difficile et le plus coûteux à produire.

La vitesse de libération peut être modifiée en faisant varier certains paramètres tels que la quantité de polymère, le coefficient de perméabilité de la membrane, l'épaisseur de la membrane ou de l'adhésif. (Exemples : Estraderm®, Transderm-Scop®, Catapres®, Clonidine®,

Transderm-Nitro®, Deponit®, etc.) [11, 12,13].

1.2 Le système matriciel

Le médicament est dispersé dans une matrice polymérique de nature hydrophile ou lipophile.

Les systèmes matriciels sont constitués d'un support polymérique dans lequel est dissoute ou dispersée la substance médicamenteuse et dont les propriétés et la structure contrôlent la libération (fig 2).

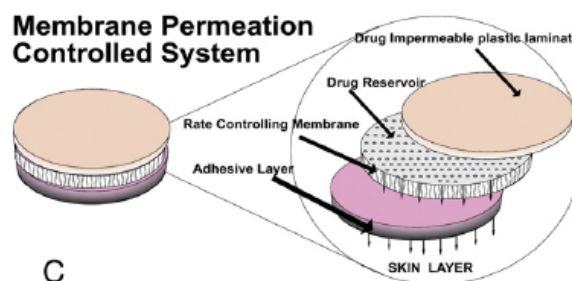


Figure 2 : Schéma d'un système transdermique matriciel

La matrice est saturée de médicament. Les systèmes matriciels représentent une simplification des systèmes de réservoirs. Le dépôt de médicament n'est pas encapsulé dans un compartiment séparé mais est directement dissous ou dispersé dans une matrice polymère, revêtue de l'adhésif. Il n'y a pas de membrane de contrôle, la libération du médicament est régie par la perméabilité de la peau.

La libération est contrôlée par la concentration de médicament, sa solubilité et sa diffusion dans la matrice. Elle dépend de la nature chimique de la matrice polymérique (par exemple plastifiant ajouté au polymère) et de la géométrie du système (surface, forme, épaisseur, etc.).



La production de ces systèmes est simple mais ils présentent une flexibilité limitée par rapport aux systèmes de réservoirs. Ces systèmes sont particulièrement appréciés par les patients parce qu'ils sont minces, souples et confortables [14,15].

Cette classification des différents types n'est pas aussi simple. Il existe par exemple un type réservoir qui est un hybride entre le système matriciel et le système réservoir (Nitrodisc® système microréservoir).

D'une manière générale, si l'objectif est une vitesse de libération du médicament inférieure à la vitesse de pénétration à travers la couche cornée, si l'index thérapeutique est faible ou si le médicament est irritant, un système réservoir est nécessaire pour atteindre des concentrations thérapeutiques et éviter tout surdosage.

Si la pénétration à travers la couche cornée est l'étape critique, un système matriciel est suffisant. Un contrôle de la libération du médicament est nécessaire afin que la biodisponibilité transdermique du médicament soit indépendante des variations inter ou intra patients de la perméabilité de la peau [16,17].

1.3 Autre systèmes :

Le système Patch no patch [8,18]:

Dans le but de simplifier davantage la formulation galénique et d'améliorer la présentation du dispositif transdermique, sans réduction de sa performance, une nouvelle conception de dispositif transdermique a été récemment mise au point, appelé patch non-Patch®. Le nom commercial indique que le système est un patch sans les caractéristiques typiques des patchs classiques. En fait, le patch non-Patch® est un film bioadhésif, monocouche et dans lequel les constituants habituels de timbres transdermiques (le support, la drogue et l'adhésif) ont été condensés en une seule couche.

Les principales caractéristiques du film se résument essentiellement dans les points suivant :

Il n'est pas autocollant à l'état sec.

Mais il devient adhésif après application sur une peau humide: cette caractéristique est due à la présence d'une petite quantité d'adhésif, ne pouvant rendre le système d'auto-adhésif, mais capable de restaurer

l'adhésivité en contact avec une petite quantité d'eau sur la surface de la peau.

L'application du patch sur la surface de la peau est effectuée d'une manière particulière, en trois étapes : (1) le mouillage de la peau avec de l'eau, (2) le dépôt du film sur la surface mouillée en appliquant une légère pression et (3) l'épluchage loin la doublure. Le film adhère à la peau et après quelques minutes il devient presque invisible. Le film est hautement perméable à l'eau, réduisant ainsi les problèmes d'irritation de la peau causé par l'occlusion [19].

2-Les progrès technologiques apportés par différentes générations des dispositifs transdermiques :

Dans une perspective globale, nous proposons que les progrès dans les systèmes d'administration transdermique puissent être classés en trois générations de développement.

2.1 Systèmes d'administration transdermique de première génération

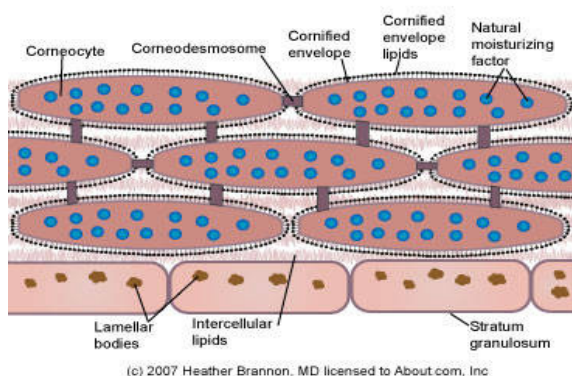
La première génération de systèmes d'administration transdermique est responsable de la plupart des patchs transdermiques qui ont jusqu'à présent été utilisés en clinique.

Cependant, cette génération est limitée à certain nombre des substances actifs qui doivent être de faible poids moléculaire, lipophiles et efficaces à faibles doses.

En effet la diffusion transdermique des substances actives de patch de la première génération, est limitée principalement par la barrière formée par la couche la plus externe de la peau appelée couche cornée (stratum corneum), qui est d'une épaisseur de 10 à 20 µm [20]. La microscopie électronique montre que cette couche est formée de cornéocytes et du ciment intercornéocytaire ; l'ensemble est souvent comparé à un mur dont les cornéocytes sont les briques et le ciment intercornéocytaire le ciment (**fig 3**).

Le ciment intercornéocytaire est formé des lamelles lipidiques provenant des kératinosomes.

La couche cornée est donc caractérisée par un mélange lipidique [21].



(c) 2007 Heather Brannon, MD licensed to About.com, Inc

Figure 3: La couche cornée

Le transport des médicaments à travers la couche cornée, implique généralement la diffusion à travers les lipides intercellulaires par un chemin qui serpente tortueusement autour de cornéocytes, où les molécules hydrophiles migrent à travers les régions du groupe de tête lipidiques (diffusion très limitée) et des molécules lipophiles traversent les queues lipidiques. Cette voie de transport est très limitée par les exigences structurelles et la solubilité de la solution et la diffusion au sein de stratum corneum [22].

2.2 Systèmes d'administration transdermique de deuxième génération.

La deuxième génération de systèmes d'administration transdermique reconnaît que l'amélioration de la perméabilité de la peau est nécessaire pour élargir la liste des molécules candidates pour la voie transdermique.

L'amplificateur idéal devrait (1) augmenter la perméabilité de la peau en perturbant d'une manière réversible la structure stratum corneum, (2) fournir une force motrice pour le transport dans la peau et (3) éviter d'engendrer des blessures profondes des tissus vivants.

Les méthodes d'amélioration développées dans cette génération, tels que l'usage de promoteur chimique classique, ionophorèse et l'ultrason, ont permis d'avoir un compromis entre une diffusion accrue à travers la couche cornée et une protection des tissus profonds.

Amplificateurs chimiques classiques

Face à la nécessité d'augmenter la perméabilité de la peau, les stratégies de développement

de systèmes d'administration transdermique de deuxième génération ont tourné en grande partie autour de l'utilisation des promoteurs chimiques [23,24]. Cette approche est logique et constitue une extension de la boîte à outils pharmaceutique traditionnelle, puisqu'elle est basée principalement sur la conception des nouvelles formulations avec des excipients chimiques.

Une large gamme d'additifs chimiques a été testée pour améliorer la pénétration transdermique. Cependant, certains activateurs chimiques sont généralement irritants pour la peau aux concentrations nécessaires pour parvenir à des niveaux de pénétration utiles et sont donc physiologiquement incompatibles. Cela a poussé la recherche vers la synthèse de nouveaux activateurs chimiques de pénétration qui procurent en toute sécurité le transport transdermique des substances avec une efficacité thérapeutique.

Ces activateurs sont classiquement divisés en plusieurs groupes, les plus connues appartiennent aux catégories suivantes:

Solvants aprotiques : Dans le groupe des solvants aprotiques (méthyle alkyl sulfoxyde), les agents les plus connus sont le diméthylsulfoxyde, (DMSO) et le diméthylformamide (DMF). Le DMSO est un puissant solvant aprotique, dipolaire et hygroscopique. Son activité est dépendante de sa concentration. Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés à savoir (1) l'extraction des lipides et des lipoprotéines de la couche cornée (2) le déplacement de l'eau avec altération de la structure des cornéocytes et liaison avec des constituants biologiques.

Solvants organiques : Les solvants organiques comme le méthanol, l'éthanol, l'acétone, etc., sont habituellement considérés dénaturants pour le stratum corneum. Ils sont capables d'extraire 10 à 20 % du matériel lipidique du stratum corneum, transformant ainsi la couche cornée en une membrane poreuse et non sélective

Modificateurs de la kératine : Un certain nombre de substances peuvent augmenter la perméabilité cutanée en modifiant chimiquement la kératine du stratum corneum. Les plus connus sont l'acide salicylique, l'urée, et l'alpha hydroxyde acides (AHA; acide glycolique, acide lactique, acide malique, acide citrique, acide tartrique).



Le Transcutol® (diéthylèneglycol monoéthylether) est un liquide hygroscopique, non toxique, ni irritant pour la peau. Le mécanisme d'action n'est pas clair, mais il semble que le Transcutol s'incorpore dans les bicouches lipidiques et provoque un gonflement des lipides intercellulaires sans altérer la structure de la couche cornée; les lipides retiendraient ainsi les molécules de PA formant alors un dépôt cutané.

De nombreuses autres molécules ont été envisagées, comme l'Azone® (dodecylazacycloheptane-2-one) et ses dérivés, les acides gras (l'acide oléique, l'acide linoléique, etc.) ou les mono-, di et sesquiterpènes (ex.: d-limonène, α -terpinène, phytol, β -pinène, etc.). Dans l'ensemble, cette approche a été utilisée avec succès pour délivrer de petites molécules, mais a un impact limité sur la diffusion des composés hydrophiles ou macromolécules [23,24].

En effet, les amplificateurs chimiques peuvent augmenter la perméabilité de la peau et fournir une force d'entraînement supplémentaire pour le transport de médicament, mais la difficulté d'avoir un effet sur la couche cornée sans entraîner une irritation ou une toxicité pour les cellules vivantes profonde de la peau, ont fortement limité leur application.

Les liposomes, les dendrimères et les micro-émulsions ont également été utilisés comme des promoteurs chimiques.

En effet, les liposomes composés de lipides similaires à ceux de l'épiderme semblent présenter une meilleure capacité de pénétration dans la couche cornée. Le mécanisme d'action est très controversé. Il n'y a aucune preuve que les liposomes demeurent intacts en pénétrant la peau, mais l'interaction semble être au niveau des molécules dispersées et des lipides de la peau.

Ces approches ont trouvé le succès, en particulier pour les applications dermatologiques et cosmétiques topiques [8, 25,26].

Une autre approche pour améliorer l'administration transdermique a été appliquée, elle consiste à utiliser des prodrogues, à travers l'ajout de groupes chimiques clivables qui aident généralement à augmenter la lipophilie de la drogue.

Ces prodrogues peuvent faciliter le transfert d'un médicament à travers la peau. Ceci est réalisé en ajoutant, par exemple, les chaînes latérales d'alkyle clivables par voie enzymatique[27].

Iontophorèse :

L'iontophorèse est un procédé physique qui délivre un courant de faible intensité ($<0.5 \text{ mA/cm}^2$), permettant d'améliorer la diffusion des agents à travers la peau vers la circulation systémique. Les molécules chargées électriquement sont dissoutes dans une solution électrolytique où se trouve l'électrode de même polarité placée au contact de la peau (anode). Le circuit est complété par la cathode située à distance. Lorsque le courant électrique de faible intensité est appliqué, les polarités opposées provoquent une importante migration d'ions et déstabilisent la couche cornée par le passage des électrons qui élargissent les pores de la peau. Le PA contenu dans le patch est véhiculé par le biais de différents mécanismes de transport : en plus d'électromigration (effet direct du champ électrique appliqué), et de l'augmentation de la perméabilité cutanée induite par le courant [28,29], les molécules chargées positivement (placées dans le compartiment anodique) bénéficient d'un troisième mécanisme intitulé électroosmose, un flux de solvant qui résulte de la charge nette négative de la peau à pH physiologique. Ce flux permet également le transport de molécules neutres. Outre les avantages propres à la voie transdermique, l'iontophorèse offre la possibilité, en modulant l'intensité du courant appliqué, d'adapter le profil d'administration aux besoins de chaque patient ou à chaque phase de traitement.

Cette technique est particulièrement intéressante pour l'administration systémique de molécules à faible biodisponibilité orale. En effet, elle permet d'étendre le champ d'application de la voie transdermique à des molécules hydrophiles et de poids moléculaire supérieur à 500 et de contrôler, de façon indépendante à la perméabilité de la peau, la perméation des molécules.

Malgré de nombreuses recherches académiques et industrielles et des différentes études cliniques, seul un système iontophorétique est approuvé par la FDA

est commercialisé sous le nom Ionsys®.

Ce système est indiqué dans le traitement de la douleur aiguë par une délivrance iontophrétique du fentanyl [30,31]. (fig4).

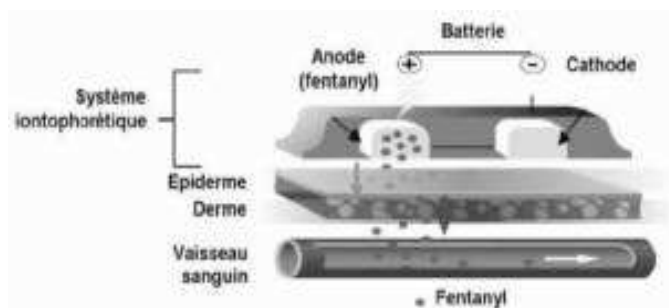
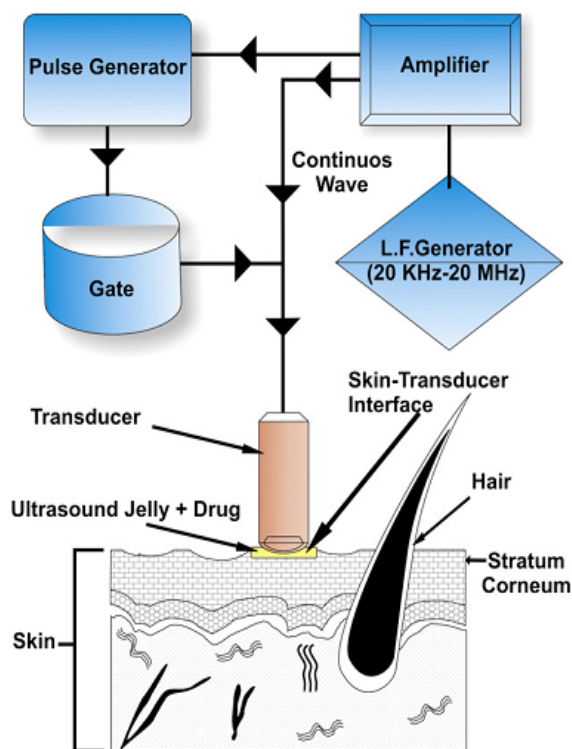


Figure 4 : Principe de l'iontophorèse appliqué au fentanyl

Sonophorèse :

Ultrason a été largement reconnue comme activatrice de la pénétration cutanée, utilisé surtout par le kinésithérapeute pour favoriser la diffusion des anti-inflammatoires au cours des massages. En effet l'énergie ultrasonique (20 kHz) perturbe les lipides du stratum corneum par cavitation et augmente la perméabilité cutanée (fig 5). Le système existant est le sonoPrep® qui modifie la perméabilité cutanée pendant 24h après 15 secondes d'application d'ondes de fréquence 55 kHz [32,33].

Figure 5: la Sonophorèse



2.3 Systèmes d'administration transdermique de troisième génération.

La troisième génération de systèmes d'administration transdermique est sur le point d'avoir un impact significatif sur l'administration transdermique des macromolécules tel que les protéines et les molécules hydrophiles. Cette génération de patch est marquée par l'utilisation de promoteur biochimique ou des techniques tel que électroporation et micro aiguilles. Tous les produits de cette génération sont en cours de développement.

Activateur biochimiques :

Récemment, des peptides ont été examinés comme améliorateurs de la perméabilité de la peau. Ainsi l'utilisation des certains peptides synthétiques a permis d'améliorer l'administration transdermique d'insuline chez les diabétiques [34]. Des travaux similaires ont montré que la magainin qui est un peptide, est capable d'augmenter la perméabilité de la peau en entraînant une perturbation de la bicouche lipidique de cornée[35]. Le magainin était seulement efficace lorsqu'il est utilisé en association synergique avec un surfactant chimique

Électroporation :

Le principe est le même que l'iontophorèse, sauf que le voltage est beaucoup plus élevé (Jusqu'à 1000 V) et la durée d'application est de quelques millièmes de secondes. Malgré ce temps très court, l'électroporation entraîne un bouleversement de la structures lipidiques, et fournit une force motrice électrophorétique dont l'effet peut persister plusieurs heures, de tel sorte, que le transport transdermique peut être augmenté de plusieurs ordres de grandeur pour les médicaments petits modèles, des peptides, des vaccins et de l'ADN [36]. Récemment, un vaccin peptidique a été administré par 'électroporation chez une souris, pour exalter la réponse de lymphocyte T cytotoxique [34].

Bien que cette technique ait été largement étudiée chez les animaux, cette approche d'administration transdermique a resté très limitée chez l'homme jusqu'à présent, en raison de la complexité de la conception de l'appareil.



Micro aiguilles :

La technologie de microporation (microneedle enhanced ou microstructured transdermal system) combine des avantages des seringues hypodermiques et des patchs [37]. Les très courts (100 à 1000 μm) et très nombreuses microaiguilles par unité de surface (de 1 à 2 cm^2) permettent sans douleur de créer des canaux dans la couche cornée (fig 6), ce qui favorise la pénétration et la diffusion des molécules à MM élevées et/ou très solubles dans l'eau, incluant les protéines et les peptides, et ainsi d'atteindre la circulation systémique [38]. Le plus important inconvénient lié à cette technique, la quantité de liquide administré à la fois est réduit comparativement l'usage des aiguilles régulières. Pour surmonter cet obstacle, les solutions administrées devraient être très concentrées. Il existe 3 concepts pour cette technique : soit uniquement une méthode d'application préparatoire suivie par celle d'un timbre régulier (ça veut dire de préparer la perméabilité de la peau par les microaiguilles), soit recouvrir l'extérieur des aiguilles avec les substances solides pour l'absorption, soit injecter des liquides lors d'une combinaison avec l'ionophorèse. Cette technologie augmente en général par 100 000 fois la pénétration des macromolécules dans la peau [39].

Figure 6 : Image microscopique d'une série de microaiguilles et d'une aiguille hypodermique régulière



Le système Macroflux® développé par Alza Corp, propose un dispositif comprenant une matrice de microaiguilles pleines en titane dont la surface est de 2 cm^2 . Ce système peut être soit recouvert du médicament à prescrire ou à utiliser avec un réservoir pour une délivrance continue passive ou des applications de type ionophorèse [37]. (fig 7).

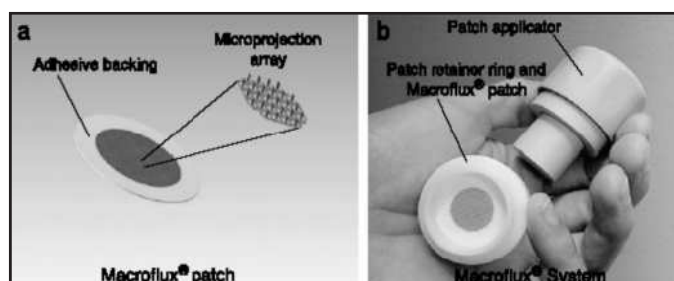


Figure 7 : Système de délivrance de médicaments développé par Alza Corp.

Plusieurs autres sociétés telles que :

- *Debiotech* (www.debiotech.com),
- *Nanopass* (www.nanopass.com),
- *BD Technologies* (www.bd.com),
- *Silex* (www.silexmicrosystems.com),
- *Valeritas* (www.biovalve.com),

Commercialisent des matrices de microaiguilles réalisées en silicium et plus récemment l'entreprise Crospon produit des microaiguilles en collaboration avec Hewlett-Packard. Des microaiguilles en polymère du groupe 3M, réalisées par injection de plastique, sont également commercialisées (www.3m.com). Notons que toutes ces entreprises proposent des systèmes de patchs mais aucune ne les produit à grande échelle (fig 8).

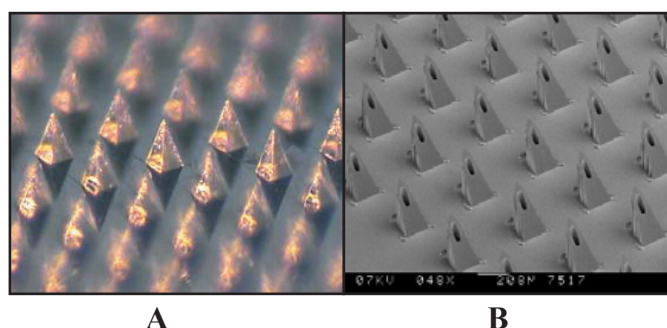


Figure 8 : Quelques exemples de matrices de microaiguilles produites : (a) MTS de la société 3M (<http://solutions.3m.com/>) (b) de la société Micronit Microfluidics (<http://www.micronit.com>).

La livraison de vaccin en utilisant des micro-aiguilles a également été un sujet de recherche. Les études animales ont démontré la fiabilité de ce système pour la délivrance transdermique de virus vivant atténué, de virus inactivé et de l'ADN [40].

Ablation thermique

Il s'agit d'un chauffage sélectif de la surface de la peau, à une température très élevée (quelque centaines de degrés), pendant un temps très court (microsecondes) pour produire des micros perforations dans le stratum corneum [41,42].

Des études récentes suggèrent que la formation des micros perforation est due essentiellement à une expansion volumétrique liée à la vaporisation rapide de l'eau contenue dans la cornée [43].

Compte épargne en actions CEA



BIEN PLACÉE POUR MIEUX PLACER

DÉDUIRE **100%** du **PLACEMENT EFFECTUÉ**
(maximum **50 000 DT**) du revenu imposable
au titre de l'année fiscale

Le dernier délai de réalisation du versement est
fixé à la **date limite de dépôt de la D.U.R**

LA POSSIBILITÉ DE RÉALISER UNE
ÉCONOMIE
D'IMPÔT DE 40% POUVANT
ATTEINDRE **17.500 DT** PAR AN

Le bénéfice de cet avantage concerne tous les
contribuables personnes physiques y compris les
PROFESSIONS LIBÉRALES soumises au **régime
forfaitaire**

Atelier216

TUNIS CENTRE URBAIN NORD
Tél.: (+216) 71 189 600

TUNIS BELVÉDÈRE
Tél.: (+216) 71 794 822

LA MARSA
Tél.: (+216) 71 983 533

NABEUL
Tél.: (+216) 72 272 472

KÉLIBIA
Tél.: (+216) 72 295 395

SOUSSE
Tél.: (+216) 73 273 195

MONASTIR
Tél.: (+216) 73 906 808

SFAX
Tél.: (+216) 74 404 424

DJERBA
Tél.: (+216) 75 623 300

www.tunisievaleurs.com

Des essais réalisés sur les animaux ont démontré la capacité de l'ablation thermique pour délivrer un certain nombre de macromolécules, tels que l'hormone de croissance humaine et de l'interféron α -2b [44].

Conclusion:

L'imperméabilité de l'épiderme aux molécules hydrophiles, ionisées et de masse moléculaire importante nécessite l'élaboration de dispositifs innovants.

Dans ce but, différentes stratégies sont envisageables telles que la modification de la structure chimique (utilisation de pro drogue) et la vectorisation de principes actifs, la modification de la perméabilité cutanée sous l'action de composés chimiques (promoteurs d'absorption) ou d'apport d'énergie (iontophorese, sonophères...).

Bibliographie :

Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv* 2006; 13: 175_87.

Dipen P, Sunita A. Chaudhary C, Bhavesh P, Nikunj B. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *the pharma journal* 2012 ; 4 : 66-75

Prausnitz MR , Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008; 26(11): 1261–1268.

Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:115–124.

Williams, A. London: Pharmaceutical Press; 2003.

Bibliographie

1. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv* 2006; 13: 175_87.
2. Dipen P, Sunita A. Chaudhary C, Bhavesh P, Nikunj B. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *the pharma journal* 2012 ; 4 : 66-75
3. Prausnitz MR , Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008; 26(11): 1261–1268.
4. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:115–124.
5. Williams, A. London: Pharmaceutical Press; 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery*.
6. Stanos SP. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 342-55.
7. Sateesh k, Vinod N, Ramesh P. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems *Pharmaceutical Technology* . 2002;62-80
8. Padula C, Nicoli S, Aversa V, Colombo P, Falson F, pirot F et all. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (4): 309-12
9. Sharma N, Agrawal G, Rana A, Alibhat Z and Kumar D. A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *International Journal of Drug Development & Research* 2011; 3(3): 70-84
10. Singh MC, Naik AS and Sawant SD. Transdermal Drug Delivery Systems with major emphasis on Transdermal patches: A Review. *Journal of Pharmacy Research* 2010; 3(10): 2537-2543.
11. Wolff HM, "Optimal Process Design for the Manufacturing of Transdermal Drug Delivery Systems," *PSTT* 3 (5), 173–181 (2000).
12. Nicoli S, Colombo P, Santi P. Release and permeation kinetics of caffeine from bioadhesive transdermal films. *AAPS J* 2005; 7(1): 218-223.
13. Zhai H, Maibach HI. Occlusion vs. skin barrier function. *Skin Res Technol* 2002; 8(1): 1-6
14. Fauth C, Wiedersberg S, Neubert RH, Dittgen M. Adhesive backing foil interactions affecting the elasticity, adhesion strength of laminates, and how to interpret these properties of branded transdermal patches. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(10): 1251-9.
15. Nicoli S, Amoretti V, Colombo P, Santi P. Bioadhesive transdermal film containing caffeine. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17(3):119-23.
16. Padula C, Rizzo P, Amoretti V, Colombo P, Santi P. 4th P. World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical technology, Firenze, 2002.
17. Nicoli S, Penna E, Padula C, Colombo P, Santi P. New transdermal bioadhesive film containing oxybutynin: In vitro permeation across rabbit ear skin. *Int J Pharm* 2006; 325(1-2): 2-7.

1. Amit A, Shubhangi D, Ajazuddin, Tapan K., Swarnlata Sarafa, Shailendra S. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2012 ; 26–40.
2. Padula C, Colombo G, Nicoli S, Catellani PL, Massimo G, Santi P. Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: in vitro and in vivo behavior. *J Control Release* 2003; 88(2): 277–85.
3. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de dermatologie* (2009) 136, supplément 6, S247–S251
4. Morgan TM, Reed BL, Finnin BC. Enhanced skin permeation of sex hormones with novel topical spray vehicles. *J Pharm Sci* 1998;87:1213–1218.
5. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:603–618.
6. Smith, EW, Maibach, HI. Editors. Boca Raton, FL: Taylor and Francis Group; 2006. *Percutaneous Penetration Enhancers*.
7. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv Colloid Interface Sci* .2006; 123–126:369–385.
8. Karande P, Jain A, Ergun K, Kispersky V, Mitragotri S. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4688–4693. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv Colloid Interface Sci* 2006;123–126:369–385.
9. Touitou, E.; Godin, B. Enhancement in Drug Delivery. In: Touitou, E.; Barry, B., editors. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. p. 255–278.
10. Sloan KB, Wasdo SC, Rautio J. Design for optimized topical delivery: Prodrugs and a paradigm change. *Pharm Res* 2006;23:2729–2747. [PubMed: 17109215]
11. Banga, AK. London: Taylor & Francis; 1998. *Electrically-Assisted Transdermal and Topical Drug Delivery*.
12. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:619–658.
13. Rajaonera AT, Raveloson NE), Ramorasata JA, Rakotoarivony ST, Randriamiarana JM(1), Sztark F. Evaluation du dispositif transdermique d'administration de fentanyl (Ionsis®) dans l'analgésie après chirurgie urologique) *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence* 2009(Mars); 1(1): 1-4
14. Camu F, Van Aken H, Boville JG. Postoperative analgesia effects of three demand dose sizes of fentanyl administered by patient controlled analgesia. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87 :890-5.
15. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-30.
16. Wu, J.; Nyborg, W., editors. London: Imperial College Press; 2006. *Emerging Therapeutic Ultrasound*.
17. Chen Y, et al. Transdermal protein delivery by a coadministered peptide identified via phage display. *Nat Biotechnol* 2006;24:455–460. [PubMed: 16565728]
18. Kim YC, Ludovice PJ, Prausnitz MR. Transdermal delivery enhanced by magainin pore-forming peptide. *J Control Release* 2007; 122:375–383. [PubMed: 17628164]
19. Cabodevila G, Baron N. Les microaiguilles. *Annales françaises des microtechniques et de chronométrie* 2007 ; 56 :103-111.
20. Lin W, Cormier M, Samiee A, Griffin A, Johnson B, Teng C, , Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology, *Pharm. Res.* 18 (2001) 1789– 1793.
21. Martanto W, Davis S, Holiday, N, Wang J, Gill H, Prausnitz M, Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo, *Proceedings of International Symposium on Controlled Release Bioactive Material*, No. 666, 2003.
22. Prausnitz MR. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004) 581–587
23. Laurent PE, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine* 2007;25:8833–8842.
24. Bramson J, et al. Enabling topical immunization via microporation: a novel method for pain-free and needle-free delivery of adenovirus-based vaccines. *Gene Ther* 2003;10:251–260.
25. Levin G, et al. Transdermal delivery of human growth hormone through RF-microchannels. *Pharm Res* 2005;22:550–555.
26. Park JH, Lee JW, Kim YC, Prausnitz MR. The effect of heat on skin permeability. *Int J Pharm* 2008;359:94–103.
27. Badkar AV, Smith AM, Eppstein JA, Banga AK. Transdermal delivery of interferon alpha-2B using microporation and iontophoresis in hairless rats. *Pharm Res* 2007;24:1389–1395.



Evaluation de la prise en charge de l'extravasation à l'Institut Salah Azaïz et proposition d'un protocole

L.Jaâfoura, N. OUANNA, E.CHTOUROU.

Institut Salah Azaïz, Tunis

Résumé :

L'extravasation d'agents cytotoxiques pendant leur administration est une complication médicale qui pourrait induire des réactions locales variant de la simple réaction inflammatoire jusqu'à la nécrose des tissus.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prise en charge de l'extravasation au niveau de l'institut Salah Azaïz (ISA) et de proposer des mesures correctives.

Il s'agit d'une étude prospective menée au niveau du service de médecine adulte, qui s'est déroulée sur une période de 4 mois. Cette étude est basée sur l'observation et le suivi d'une éventuelle extravasation lors de l'administration de la chimiothérapie et comparaison de la prise en charge réalisée avec les recommandations internationales.

L'extravasation s'est manifestée sous forme de réaction inflammatoire, 43% des patients ont présenté une douleur comme symptôme associé, 30% ont eu un aspect bleuté des veines et 11% une induration. Les internes en pharmacie ont eu un rôle particulièrement important dans le signalement des symptômes de l'extravasation souvent inaperçus par le patient.

Les résultats obtenus évoquent plusieurs anomalies, lors de la prise en charge, d'où un plan d'action a été proposé afin de minimiser l'incidence de cette complication et d'en prévenir les complications y afférentes.

Introduction :

L'extravasation des agents cytotoxiques est l'instillation accidentelle ou la fuite de ces agents dans les espaces péri-vasculaires et sous-cutanée pendant leur administration [1].

Cette complication induit des réactions locales variant de la simple réaction inflammatoire jusqu'à la nécrose des tissus [9].

Les molécules anticancéreuses qui sont impliquées peuvent être classées en trois familles : non vésicantes, irritantes et vésicantes.

Les facteurs de risque sont multiples. Ils peuvent être liés au patient, au personnel soignant ainsi qu'à la substance extravasée [2].

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prise en charge

de l'extravasation au niveau du service de médecine de l'ISA et de proposer des mesures correctives [10].

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective à l'Institut Salah Azaïz, au sein du service de médecine pour adultes, réalisée sur une période de 4 mois du 15/03/13 au 15/07/13.

Cette enquête est basée sur l'observation et le suivi d'une éventuelle extravasation lors de l'administration de la chimiothérapie ainsi que son suivi.

Le recueil des données a été réalisé sur une fiche spécifique contenant des informations du patient liées à cet incident.

Une analyse qualitative a été faite. Plusieurs anomalies ont été détectées d'où un plan d'action a

été proposé avec des mesures correctives sous forme de poster (Fig. 1).

Résultats :

Le recueil des données a été réalisé sur un total de 18 patients ayant eu une extravasation, au service de médecine pour adultes de l'ISA

1- Caractéristiques de la population étudiée :

L'âge moyen était de 56 ans avec des extrêmes de 38 ans à 92 ans, Parmi les patients, 32% d'entre eux avaient un âge compris entre 50 et 60 ans (Fig. 2).

Le ratio homme femme est de 1/2 (6 hommes /12 femmes).

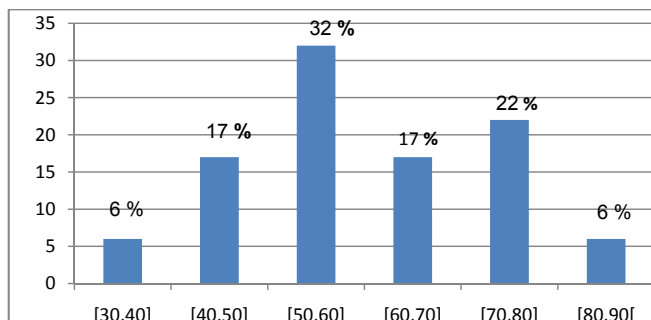


Fig. 2: Répartition des âges de la population étudiée

2- Données cliniques :

Le délai d'apparition de cet incident varie de quelques heures à quelques jours, avec des extrêmes allant de 2h à 5 jours.

L'extravasation est observée dans 50% des cas lorsque le site de la ponction est située au dos de la main et 50% des cas lorsqu'il est situé au niveau de l'avant bras.

L'extravasation est apparue dans 83% des cas lors des administrations des traitements par perfusion alors que seulement dans 17% des cas lors des administrations par voie intraveineuse.

Chez 95% des patients, l'extravasation s'est manifestée sous forme de réaction inflammatoire et 5% ont présenté une réaction cutanée très légère.

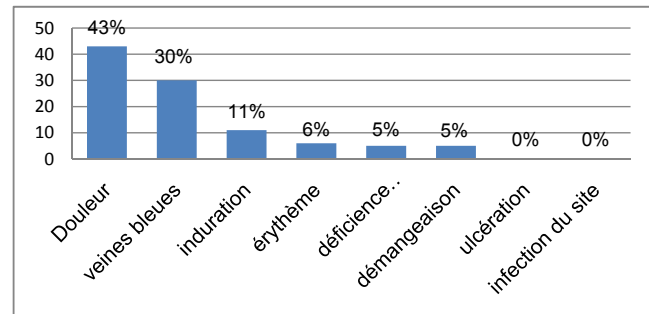
Les symptômes associés sont variables : 43% des patients ont présenté une douleur, 30% ont eu un aspect bleuté des veines (Fig.3), 11% une induration.



Fig. 3 : Effet bleuté des veines

Aucun patient n'a atteint le cas d'ulcération ou d'infection du site (Fig. 4).

Fig.4 : Répartition des symptômes cliniques de l'extravasation



Le signalement de cet incident est fait dans 67% par l'interne en pharmacie, 28% ont été déclarés par le patient lui-même, 6% par le médecin et aucun cas par l'infirmière (Fig.5).

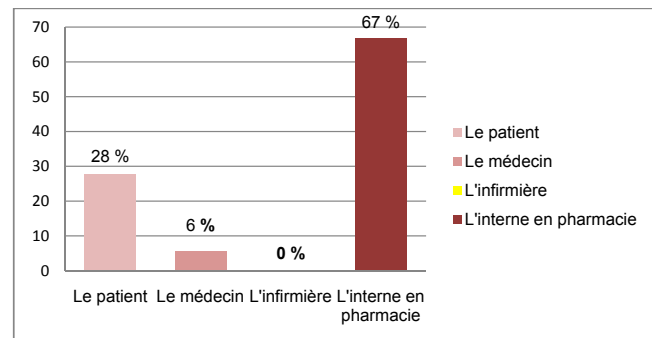


Fig. 5: Répartition du personnel soignant qui a découvert l'incident

Après découverte de l'extravasation seulement 33% des patients ont été pris en charge contre 67%.

1. Données thérapeutiques :

Les protocoles prescrits, liés aux extravasations



observées, sont répartis selon le tableau I:

Tableau I : Répartition des extravasations en fonction des protocoles

Protocoles	N*
Folfox (Oxaliplatine+Folinate de calcium+Fluorouracile)	7
Folfiri (Irinotécan+Folinate de calcium+Fluorouracile)	4
CDDP-5FU (CDDP+Fluorouracile)	3
AI (Doxorubicine+Cyclophosphamide)	1
Navelbine (Navelbine+Cisplatine)	1
DHAOX (Dexamethasone+Aracytine+Oxaliplatine)	1

N* : Nombre des extravasations observées

Les molécules anticancéreuses impliquées dans l'extravasation : l'oxaliplatine dans 61% des cas, la cisplatine dans 17% des cas. La vinorelbine et le 5-Fluorouracile représentent 6% des cas chacun quant à l'irinotecan et la doxorubicine ne correspondent qu'à 5% chacun (**Fig. 7**).

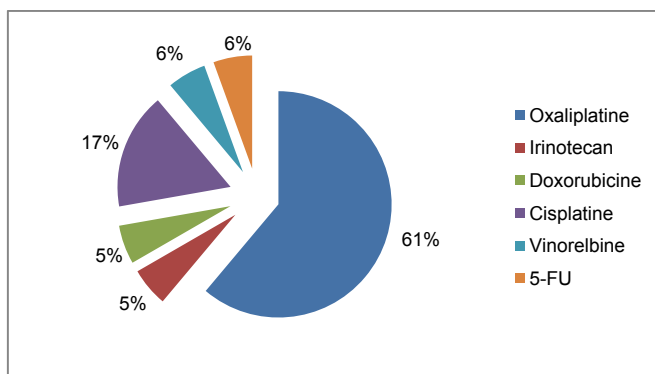


Fig. 7 : Répartition des molécules impliquées dans l'extravasation

La dose moyenne injectée de l'oxaliplatine est de 132 mg avec des extrêmes allant de 90 mg à 185 mg.

Pour la cisplatine, la dose moyenne injectée est de 137 mg avec des extrêmes allant de 115 mg à 150 mg.

Sur 18 cas, 89% des molécules entraînant l'extravasation sont vésicantes, 5% sont non vésicantes et 6% sont irritantes.

Discussion :

L'extravasation est une complication non exceptionnelle des injections des médicaments

anticancéreux. Elle est fréquente à partir de l'âge de 50 ans, cela est probablement dû à des troubles de la vascularisation artérielle ou lymphatique [5].

L'oxaliplatine et la cisplatine sont les molécules les plus impliquées dans l'apparition de l'extravasation. Ceci est expliqué par le fait que les pathologies répandues au sein du service sont surtout des cancers colorectaux et digestifs qui nécessitent les protocoles Folfox, Folfiri et cisplatine-5fluorouracile qui contiennent les molécules citées auparavant [3].

La majorité des extravasations se produisent suite à des perfusions des médicaments anticancéreux, ce qui peut être expliqué par le fait que la majorité des molécules sont administrées par voie intraveineuse lente.

Selon notre étude, l'interne en pharmacie a joué un rôle particulièrement important dans la détection de l'extravasation, quant au patient, il signale rarement cette complication parce qu'il n'est pas bien informé sur les signes de l'extravasation. Les infirmières n'ont déclaré aucun cas d'extravasation, c'est essentiellement dû à la charge du travail, le manque de formation lors de la survenue de tel incident [12].

Selon la littérature, il faudra prévenir l'extravasation par des mesures de protection à savoir [4] :

- Eviter d'utiliser une voie veineuse déjà en place.
- Recourir systématiquement à un cathéter court en adaptant le débit au calibre utilisé
- Privilégier une veine du pli du coude ; n'utiliser la main ou le pied que sur avis express du radiologue et sous réserve d'une surveillance particulière de l'injection
- Eviter toute compression du membre perfusé (appui-bras, brassard de pression artérielle,...)
- Vérifier la qualité du cathétérisme par une injection test.
- Prévenir le patient du risque et lui demander de se manifester en cas de douleur
- Surveiller le débit d'injection.

Cependant, aucune mesure préventive n'a été

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

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

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



Comment utiliser le Diskus®** ?



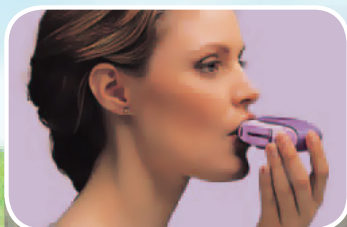
1. OUVRIR

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



2. PRÉPARER LA DOSE

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



3. INHALER

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



4. FERMER

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

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

** Diskus = accuhaler

- L'arrêt immédiat de l'injection en cas de plainte du patient ou de perception d'un problème.
- Traitement médical systématique : une tentative d'aspiration du produit extravasé, une surélévation du membre concernée pendant les trois heures suivantes et une hypothermie locale par application de glace.

La prise en charge médicale, à l'Institut Salah Azaïz, consiste en l'envoi du patient au service d'orthopédie de l'Institut Kassab pour le traitement de la nécrose ou la prescription d'un corticoïde local selon la gravité du cas [8].

Suite à ces résultats, nous avons proposé un poster qui regroupe la classification des molécules anticancéreuses et leurs prises en charge correspondantes (Fig.1).

Conclusion :

La prise en charge de l'extravasation des produits cytotoxiques, à l'Institut Salah Azaïz, suit en partie les recommandations internationales. Cependant, cette étude a révélé plusieurs non conformités au niveau de la prise en charge, c'est pourquoi il est nécessaire d'agir profondément sur la formation du personnel soignant et l'information du patient afin de minimiser l'incidence de l'extravasation et de limiter son importance.

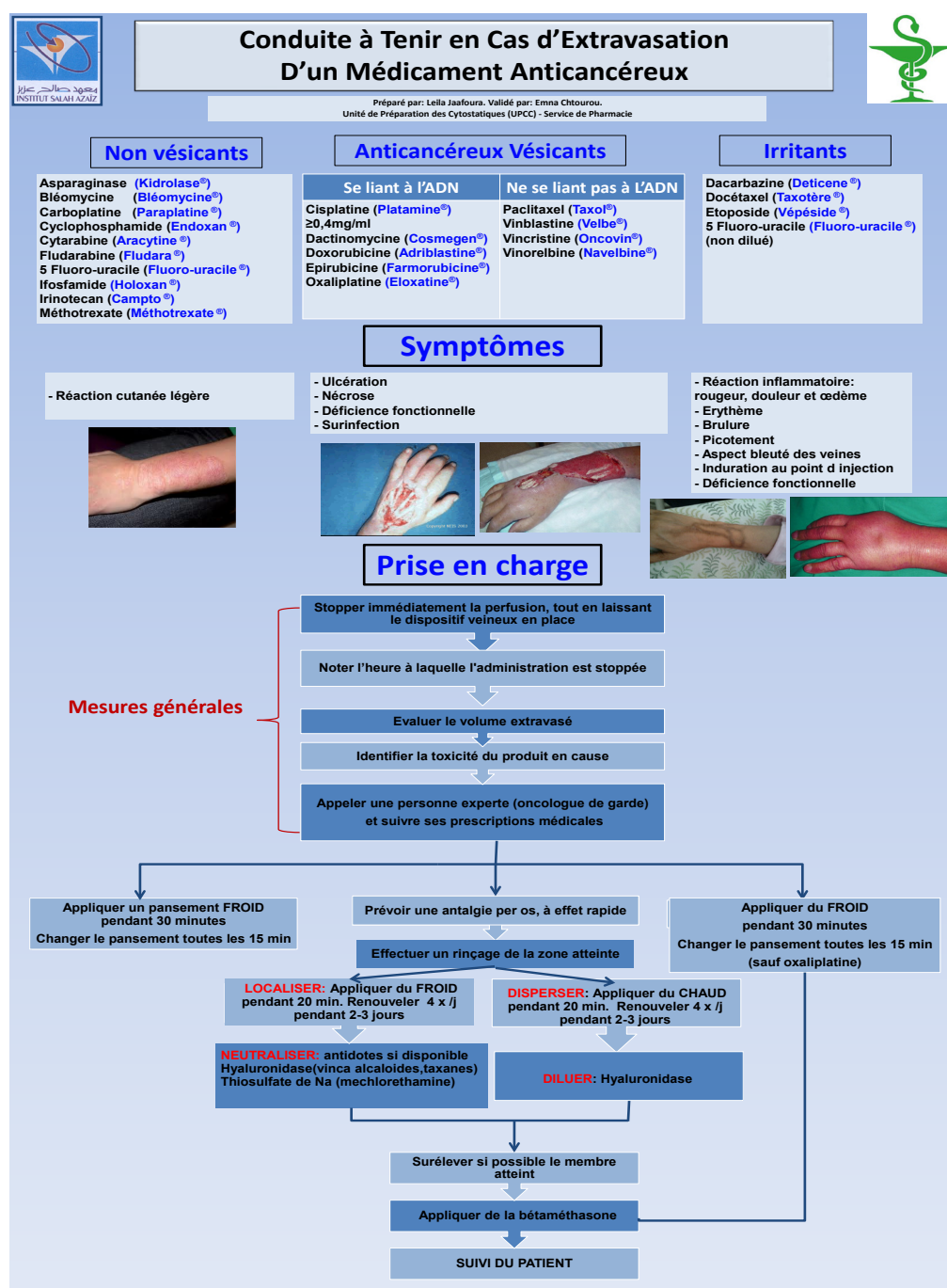


Fig. 1 : Protocole de prise en charge de l'extravasation proposé au service

Références bibliographiques

- [1]. Cox K, Stuart-Harris R, Abdini G, et al: The management of cytotoxic drug extravasation: guide-lines drawn up by a working party for the Clinical Oncological Society of Australia. *Med J Aust* 1998; 148:185-189.
- [2]. I Mader, P. R. Furst-Weger, R. M. Mader, E. Nogler-Semenitz, S. Wassertheurer: *Extravasation of Cytotoxic Agents second edition: Compendium for Prevention and Management*.
- [3]. Stanley A: Managing complications of chemotherapy administration. In: Allwood M, Stanley A, Wright P (eds) *The Cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press, 4th edition 2002: 119-193.
- [4]. Bertelli G: Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Safety* 1995;12: 245-255.
- [5]. Ener RA, Meglathery SB, Styler M: Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*, 2004; 15: 858-862.
- [6]. Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al: Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg*, 2002; 49: 369-374.
- [7]. Bertelli G, Dini D, Forno GB, et al: Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vinca alkaloids: clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994; 120: 505-506.
- [8]. Heckler FR: Current thoughts on extravasation injuries. *Clin Plast Surg* 16, 1989 : 557-563.
- [9]. Stanley A: Managing complications of chemotherapy administration. In: Allwood M, Stanley A, Wright P (eds) *The Cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press, 4th edition, 2002: 119-193.
- [10]. Lynch DJ, Key JC, White RR: Management and prevention of infiltration and extravasation injury. *Surg Clin North*, 1979. Am 59: 939-949.
- [11]. Ignoffo RJ, Friedman MA: Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat*, 1980; Rev 7: 17-27.
- [12]. Circulaire DGS 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses.

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.



Le tabagisme des enseignants dans le sud Tunisien : Évaluation et comportement

Slaheddine CHKIR

Hôpital régional de Mahrès.

Résumé

Introduction

Le tabagisme est un véritable problème de santé publique. En Tunisie, on assiste à une extension du phénomène tabagique chez les enseignants qui pourraient jouer un rôle important dans la lutte anti-tabagique.

Population et méthodes

Un questionnaire auto-administré à des enseignants des collèges et des lycées de la région de Souk Lahad du sud Tunisien afin d'étudier leurs connaissances et leurs comportements envers le tabac.

Résultats

54,8% des enseignants ont déjà fumé le tabac, dont deux de sexe féminin (1,9%). 26% fumaient quotidiennement, dont une femme. L'âge lors de la première cigarette variait de 12 à 30 ans avec âge précoce dans 3 cas (12 ans). Le motif du tabagisme était essentiellement la pratique avec les amis (23,1%), la curiosité (9,6%), l'imitation des adultes (3,8%) et le plaisir (2,9%). Pour 87,5%, le tabagisme peut entraîner des maladies graves, une dépendance physique (67,3%) et un tabagisme passif (57,7%). Selon 6,7%, il existe une loi interdisant de fumer dans les établissements secondaires. La quasi-totalité des enseignants étaient en faveur d'une loi interdisant le tabagisme chez les élèves et les enseignants (respectivement, 95,2% et 86,5%). 83,6% étaient en faveur de l'interdiction de la publicité sur le tabac et 75% étaient pour l'augmentation de son prix.

88,4% insistaient sur une formation des enseignants pour aider les jeunes au sevrage tabagique. 15,4% ont déclaré avoir effectué des séances de sensibilisation sur l'arrêt du tabagisme.

26% ne voulaient pas arrêter de fumer dans l'immédiat et 46,1% ont essayé d'arrêter le tabagisme. Pour 31,7% la préservation de la santé était le principal motif d'arrêt du tabac.

Conclusion

Le tabac touche une partie non négligeable des enseignants avec notion de tabagisme précoce.

Nécessité d'impliquer davantage le corps enseignant dans la lutte anti-tabagique.

Mots clés : tabagisme-enseignants-secondaires-connaissances-comportement.

Conflits d'intérêts : aucun

Introduction

A l'aube du troisième millénaire, l'épidémie mondiale des maladies liées au tabac continue à s'aggraver. La Tunisie, actuellement en phase de transition épidémiologique dominée par les maladies

chroniques, connaît une extension du phénomène tabagique non seulement chez les hommes, mais aussi chez les femmes. Les enseignants de part l'image de modèle qu'ils ont auprès de leurs élèves, constituent des acteurs privilégiés de la prévention et de la lutte anti-tabagique en milieu scolaire.

Pour venir à bout de ce problème de santé, nous avons réalisé une enquête auprès des enseignants des établissements secondaires d'une localité du sud tunisien (*SOUK LAHAD*) du gouvernorat de *KBILI*.

Les objectifs de notre travail étaient :

- De déterminer le profil tabacologique des enseignants.
- D'évaluer leurs comportements vis-à-vis du tabac.

POPULATION ET METHODE

Il s'agit d'une étude transversale réalisée au mois de Mai 2011 ayant concerné 104 enseignants des établissements secondaires (collèges et lycées) de la délégation de *Souk Lahad* du gouvernorat de *Kébili* du sud tunisien.

Le choix de la population étudiée a été fait au hasard par tirage au sort en utilisant un questionnaire rédigé en langue arabe distribué aux enseignants comportant des questions fermées et semi-ouvertes se rapportant aux :

- caractéristiques personnelles.
- comportement vis-à-vis du tabac.
- connaissances sur le tabagisme.

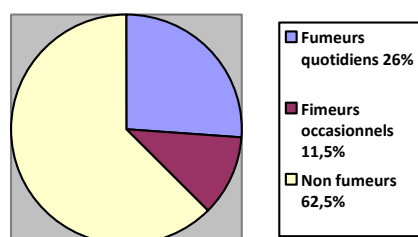
Resultats

I) Caractéristiques personnelles

Les enseignants de sexe masculin étaient prédominants (82), soit 78,9%.

La tranche d'âge des enquêtés était de 41ans plus ou moins 15 ans avec une moyenne d'âge de 37,05 ans. Plus que la moitié des enseignants (57), soit 54,8% ont déjà fumé le tabac. Parmi eux, deux de sexe féminin (1,9%). 27 enseignants (26%) étaient des fumeurs quotidiens, dont une femme et 12 autres (11,5%) des fumeurs occasionnels (figure 1).

Figure 1 : situation tabagique actuelle



37 enseignants (35,6%) avaient des parents fumeurs. L'âge des enseignants lors de la première cigarette variait de 12 à 30 ans (*tableau I*).

Tableau I : âge lors de la première cigarette

Age (ans)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	27	30
Nombre	3	1	1	5	7	7	7	4	12	3	3	2	1	1

3 enseignants ont fumé à un âge précoce (12 ans). Le motif du tabagisme était chez 24 enseignants (23,1%) la pratique avec les amis, chez 10 autres (9,6%) la curiosité, pour 4 enseignants l'imitation des adultes (3,8%) et pour 3 enseignants (2,9%) le plaisir. Le type du tabac était la cigarette chez 30 enseignants (28,8%) et la chicha pour 6 autres (5,8%). Un tabagisme mixte a été noté dans un cas.

II) Connaissances générales sur le tabagisme

91 enseignants (87,5%) ont déclaré que le tabagisme peut entraîner des maladies graves tel que le cancer, 70 enseignants ont cité une dépendance physique (67,3%) et 60 autres (57,7%) un tabagisme passif. 27 enseignants (26%) ont reçu un conseil ou une aide sur le sevrage tabagique dans le lycée ou le collège. 7 enseignants (6,7%) ont affirmé qu'il existe une loi interdisant de fumer dans les établissements secondaires, alors que 49 enseignants (47,1%) ignoraient l'existence d'une telle loi.

III) Avis et comportement des enseignants face au tabagisme

81 enseignants (77,9%) étaient gênés par les personnes qui fument à côté d'eux.

La quasi-totalité des enseignants (95,2%) étaient en faveur d'une loi interdisant le tabagisme chez les élèves (99 cas). La plupart (86,5%) étaient en faveur d'une même loi interdisant le tabagisme auprès des enseignants (90 cas).

87 enseignants (83,6%) étaient en faveur de l'interdiction de la publicité sur le tabac et 78 étaient pour l'augmentation des prix du tabac pour lutter contre ce fléau (75%).

Les sentiments envers les sujets fumeurs étaient variables (*tableau II*) :

Tableau II : différents sentiments envers les personnes qui fument

Sentiments	Hors des normes sociales	Faible personnalité	Forte personnalité	Personne intelligente	Personne réussie dans sa vie
Nombre	44	40	7	7	3
Pourcentage	27,9%	21,1%	5,8%	5,8%	1,9%



27,9% pensaient que les sujets fumeurs étaient hors des normes sociales. Pour 21,1%, il s'agissait de sujets ayant une faible personnalité. 21 enquêtés (20,2%) n'ont pas répondu à cette question, dont 16 fumeurs.

88 enseignants (84,6%) ont déclaré être concernés par le tabagisme des jeunes. 92 enquêtés (88,4%) ont affirmé qu'il faut une formation des enseignants pour aider les jeunes au sevrage tabagique. Sur le plan éducatif, 16 enseignants (15,4%) ont effectué des séances de sensibilisation sur l'arrêt du tabac, alors que 10 autres (9,6%) n'étaient pas concernés par ce sujet. 24 enquêtés (23,1%) ont déclaré qu'en étant fumeur, ils se sentaient gênés lorsqu'ils conseillent les autres d'arrêter le tabac, 17 autres (16,3%) ne se sentaient pas gênés.

3 enseignants (2,9%) ont affirmé ne pas conseiller les tabagiques d'arrêter de fumer.

Concernant l'arrêt du tabac, 27 enseignants (26%) ne voulaient pas arrêter de fumer dans l'immédiat. Presque le 1/4 des enquêtés (25), ont déclaré qu'ils peuvent arrêter le tabac à n'importe quel moment. 48 enseignants (46,1%) ont essayé d'arrêter le tabagisme. 33 enseignants (31,7%) ont signalé que la préservation de la santé était le principal motif d'arrêt du tabac, alors que pour 10 enseignants, (9,6%), il s'agissait du respect de la famille. Pour 12 autres (11,5%), les 2 motifs à la fois.

Discussion

Certains groupes sociaux ont un rôle très important à jouer dans le domaine

de la lutte anti-tabagique tels que les enseignants. D'où l'importance de l'épidémiologie du tabagisme auprès de ce corps professionnel [1].

Selon l'OMS, le tabac est responsable d'un décès toutes les six minutes et la moitié des fumeurs meurt du fait d'une maladie liée au tabac. Le nombre de décès serait 10 millions/an en 2030 [2].

La Tunisie est considérée parmi les pays ayant un pourcentage élevé de fumeurs (53%) avec actuellement 1.700.000 fumeurs pour la tranche d'âge 10-70 ans et 7000 décès annuels dus directement au tabac.

En 1997, la mortalité attribuée au tabac a été estimée à 6430 cas (avec prédominance masculine) [3].

* Prévalence générale du tabagisme chez les enseignants

Selon l'enquête internationale réalisée en 2007 sur le tabagisme du personnel adulte exerçant en milieu scolaire (GSPS), 20,9% des enquêtés ont déclaré avoir fumé dans l'établissement scolaire l'année précédente [2]. Selon une étude Tunisienne faite par Harrabi [4] auprès des enseignants de la ville de Sousse (zone côtière), la prévalence du tabagisme était de 17,8%. Une autre étude faite à Kalaa kbira (près de Sousse) a montré que 29,3% des enseignants ont consommé du tabac [1]. Ce chiffre n'est pas différent de celui des adultes tunisiens selon une étude nationale [5]. Nos chiffres sont proches des séries Tunisiennes puisque 26% des enseignants étaient des fumeurs quotidiens.

* Prévalence du tabagisme selon le sexe (tableau III)

Séries	Hommes (%)	Femmes (%)
B. Abdelaziz [1]	51,6	3,6
Harrabi [4]	41,4	4,7
Ohida [6]	44,7	3,1
Pandey [9]	73,9	13,9
Notre série	46,3	4,5

Selon Une étude faite chez les enseignants aux écoles primaires et secondaires au Japon [6], la prévalence tabagique était de 44,7% chez les hommes et de 3,1% chez les femmes. Une étude similaire réalisée à Nairobi au Kenya a montré une prévalence de 50% chez les hommes et de 3% chez les femmes [7]. D'autres enquêtes avaient rapporté des prévalences beaucoup plus élevées pour le tabagisme [8], telle que celle faite auprès du personnel scolaire de la ville Kolkata [9] en Inde qui a noté des chiffres de 73,9% pour les hommes et 13,9% pour les femmes. Selon Ben Abdelaziz [1], la prévalence masculine du tabagisme était de 51,6% versus 3,6% chez les femmes. Pour Harrabi [4], ces chiffres étaient de 41,4% pour les hommes versus 4,7% pour les femmes. D'une manière générale, les femmes tunisiennes adultes, particulièrement en milieu rural, sont culturellement protégées du tabagisme qui est perçu comme étant un comportement masculin [4]. Nos chiffres sont proches de la littérature et en particulier des séries Tunisiennes (similitude des contextes socio-culturels tunisiens).

* Age moyen des enseignants fumeurs

Selon Harrabi [4], le tabagisme touche la population

jeune adulte (âge moyen des fumeurs 43,4 ans plus ou moins 8 ans). Pour Ben Abdelaziz [1], l'âge moyen des enquêtés était de 35,7 ans plus ou moins 7,9 ans. La tranche d'âge de notre population était concordante avec les séries Tunisiennes (fourchette d'âge de 41 plus ou moins 15 ans et moyenne d'âge de 37,05 ans).

Dans notre étude, un tabagisme précoce a été constaté à l'âge de 12 ans chez 3 enseignants, alors que la plupart (12 cas) ont affirmé avoir commencé à fumer à l'âge de 20 ans.

* Motif du tabagisme

Dans une étude Indienne, Sorensen [10] a constaté que le phénomène d'addiction était la principale raison de fumer. Dans notre série, les motifs du tabagisme étaient essentiellement l'imitation des amis et des adultes, la curiosité et le plaisir. Ceci serait en rapport avec les particularités socioculturelles de notre population (tabagisme parental, fréquentation des amis, absence des espaces de culture et de loisirs...). Par ailleurs, les cigarettes étaient le mode de tabac le plus cité (type de tabac le plus utilisé dans notre région). La chicha venait en seconde position.

* Connaissances sur les méfaits du tabac

Sorensen [10] a constaté que sa population était en général d'accord sur les conséquences néfastes du tabac sur la santé, mais ne connaissait pas tous les effets spécifiques du tabagisme en dehors du cancer en général. Selon l'enquête GSPS [2], 95,2% des enquêtés considéraient que la fumée des autres était nocive, 86,4% pensaient que le tabac entraîne une dépendance, 93,4% le cancer du poumon et 91,6% les maladies cardio-vasculaires. Ces chiffres étaient proches des données Tunisiennes. En effet, Harrabi [4] a constaté que 95% des fumeurs savaient que le tabagisme était nocif pour leur santé. Pour Ben Abdelaziz [1], 86% des enseignants ont répondu correctement concernant les maladies liées au tabac. Notre étude était proche de la littérature puisque les conséquences les plus citées étaient le cancer, le tabagisme passif et la dépendance physique.

* Connaissances et prévention du tabagisme

En milieu scolaire, le rôle de l'enseignant suppose une formation préalable appropriée des supports pédagogiques adoptés pour informer et sensibiliser

les élèves aux méfaits du tabac et les convaincre d'éviter ou d'arrêter de fumer. La mise en œuvre d'une stratégie de lutte anti-tabagique dans les établissements scolaires nécessite la connaissance de l'épidémiologie du tabagisme des enseignants et l'approche de leurs connaissances et de leurs attitudes vis-à-vis de cette accoutumance [11]. Selon la GSPS [2], 84,6% des enquêtés considéraient que les enseignants doivent être formés pour aider les élèves à lutter contre le tabagisme et 94,8% pensaient que le tabagisme des enseignants influence le comportement des jeunes. Une étude Malaisienne [12] faite aux écoles secondaires a permis de conclure que les moyens audio-visuels étaient les plus accessibles comme source d'information et de sensibilisation en matière de lutte contre le tabac. Pour Ben Abdelaziz [1], 42,4% des enseignants étaient mal informés sur le tabagisme. Dans notre étude, la majorité des enseignants insistait sur la nécessité d'une formation sur le tabagisme conformément aux données de la littérature. De plus, 15,4% des enseignants ont réalisé des séances d'éducation sur le sevrage tabagique, un chiffre faible incitant à impliquer davantage le personnel enseignant dans la lutte contre ce fléau surtout chez les jeunes.

* Comportements et opinions des enseignants envers le tabagisme

D'après l'enquête GSPS [2], 94% des enseignants étaient pour une stratégie de lutte anti-tabagique des jeunes dans les écoles. Selon Ben Abdelaziz [1], les enseignants semblaient être sensibilisés au problème du tabagisme, mais cette sensibilisation ne se traduisait guère dans leurs habitudes. Pour le même auteur, 85,2% des enquêtés ont affirmé que les enseignants devraient s'abstenir de fumer pour donner le bon exemple. Selon Sorensen [10], il existe un grand accord sur la nécessité de ne pas fumer devant les élèves puisque les enseignants ont un rôle d'ordre moral envers ces jeunes.

Dans notre série, la majorité de nos enquêtés (84,6%) ont affirmé qu'ils étaient concernés par le tabagisme des jeunes. Par ailleurs, pour 27,9% de nos enquêtés les fumeurs étaient contre les normes sociales et avaient une faible personnalité pour 21,1% autres. Ceci reste très subjectif puisque parmi les enquêtés pourraient figurer des fumeurs qui n'affirment pas la réalité de leurs sentiments.

* Législation et publicité sur le tabac



D'après l'enquête GSPS [2], la majorité des enseignants (89,9%) étaient en faveur de l'interdiction de fumer dans les endroits publics et 69,3% considéraient que les prix du tabac doivent être augmentés. Selon la même enquête, 88% pensaient que les établissements scolaires doivent interdire de fumer à tout le personnel administratif et pédagogique. Enfin, 87% étaient pour l'interdiction complète de la publicité pour le tabac et de ses produits dérivés. Selon Sorensen [10], les enseignants affirmaient que le gouvernement doit jouer un rôle en fermant les sociétés des produits tabagiques et en interdisant leur publicité. Cette attitude a été partagée par Harrabi [4], puisque 90% des enseignants étaient en faveur de l'interdiction de la publicité sur le tabac et 93,4% pour l'interdiction de son usage dans les endroits publics. De même, Ben Abdelaziz [1] a constaté que la majorité des enseignants optait pour l'interdiction totale de la publicité pour le tabac et pour sa consommation uniquement dans les lieux publics fermés (respectivement 93% et 96,6%). Selon le même auteur, le prix des produits tabagiques devrait être fortement majoré (67%) et la vente du tabac devrait être totalement interdite (60,9%).

Les enseignants fumeurs sont plus hostiles que les non fumeurs quant à la majoration des prix des produits tabagiques et l'interdiction totale de la publicité sur le tabac [1]. Dans le milieu scolaire Tunisien, la lutte anti-tabagique se heurte à plusieurs obstacles tels que l'absence d'une réglementation stricte, l'insuffisance des connaissances et l'image encore positive du tabagisme. La prévention reste cependant le meilleur atout dans le combat contre le tabac [13,14]. Nos résultats sont proches de la littérature puisque la majorité des enseignants était en faveur de l'interdiction de la publicité pour le tabac, d'une loi interdisant les enseignants de fumer et pour la majoration des prix du tabac (respectivement, 87%, 86,5% et 78%).

* Arrêt du tabagisme

Motifs d'arrêt

Selon Harrabi [4], la principale raison qui pourrait inciter les enseignants à arrêter de fumer était la préservation de la santé (90%). Les autres propositions étaient :

- promouvoir un environnement sain chez soi et en milieu de travail (69,14 %) ;
- préserver son indépendance et maîtrise de soi (59 %) ;
- respecter les droits des non-fumeurs (60,21 %) ;

Dans notre série, 31,7% des enseignants ont déclaré que la préservation de l'état de santé était le principal motif d'arrêt du tabac, suivi du respect de la famille (9,6%). En effet, notre société continue malgré les différents changements socio-culturels de garder une place privilégiée pour la famille.

Tentatives d'arrêt de fumer

Selon Sorensen [10], un faible pourcentage d'enseignants a diminué sa consommation en tabac, mais n'a pas pu arrêter définitivement cette habitude.

Dans notre étude, 46,1% des enseignants ont déclaré avoir essayé d'arrêter le tabac et presque le 1/4 a affirmé qu'il peut arrêter de fumer à n'importe quel moment. Cependant, certains enseignants (26%) ne voulaient pas arrêter cette habitude dans l'immédiat. Ces résultats témoigneraient du degré de l'influence et de la dépendance tabagique dans notre population.

Conclusion

Le tabac est un véritable fléau pour la santé publique en pleine extension dans le monde. En Tunisie, Il continue à toucher un nombre non négligeable d'enseignants en particulier dans notre localité du sud Tunisien avec notion de tabagisme précoce. Toutefois le comportement tabagique des enseignants d'une part et l'insuffisance de formation de ces derniers dans le domaine de la lutte anti-tabagique d'autre part, représenteraient des obstacles majeurs au succès de la promotion d'une école sans tabac et d'une génération libre de toute dépendance tabagique.

Bibliographie

- 1- Ben Abdelaziz A, Amira Z, Gaha K, Thabet H, Ghedira A, Gaha R, Ghannem H.
Le tabagisme des enseignants dans une commune du Sahel Tunisien.
Rev Mal Respir 2006 ; 23 :319-23
- 2-Ministère de la santé : direction de la médecine scolaire.
14^{ème} Journée des clubs de santé scolaire
- 3-Annuaire statistique de la Tunisie
Pub Inst Natl Stat 1997 ; 40 :32-7
- 4 Harrabi I, Maatoug J.M, Belkacem M, Gahaa R, Lazreg F, Boussaadia A, Ghannema H.
Les facteurs déterminant le comportement tabagique chez les enseignants de la ville de Sousse, Tunisie.
Annales de cardiologie et d'angéiologie 2011 ; 60 :92-96
- 5- Fakhfakh R, Hsairi M, Maalej M, Achour N, Nacef T.
Tobacco use in Tunisia: behavior and awareness.
Bull World Health Organ 2002; 80: 350-5
- 6-Ohida T, Osaki Y, Kawaguchi T, Ishili T, Minowa M.
Smoking Behaviours in Mie, Japan.
J Epidemiology 2000; 11(1):16-21
- 7-Kwamanga DH, Odhiambo JA, Gigea C.
Tobacco consumption among primary school teachers à Nairobi.
East Afr Med J 2001; 78: 119-23
- 8-Sichletidis LT, Chloros D, Tsiotsios I, Kottakis I, Kaiafa O.
High prevalence of smoking in north Greece.
Prim Care Respir J 2006; 15(2):81-3
- 9- Pandey GK, Raut DK, Harza S, Vajpayee A, Pandey A, Chatterjee P.
Patterns of tobacco use among school teachers.
Indian J Public Health. 2001; 45:82-7
- 10- Sorensen G, Ph.D., M.P.H.a,b,T, Prakash C. Gupta, D.S., FACE,
Dhirendra N. Sinha, M.D, Surendra Shastri, M.D., D.Phil., D.H.A, Monique Kamat, M.D, Mangesh S. Pednekar, M.Sc,
Sreevidya Ramakrishnan, M.D.
*Teacher tobacco use and tobacco use prevention in two regions in India:
Qualitative research findings*
Preventive Medicine 2005; 41: 424-432
- 11-Hernandez-Meequita MA, Barrueco M, Jimenez CA, Vega MT,
Garrido E.
*Opinions of head of schools about the impact of school setting factors on
the attitudes of children and youngsters regarding smoking. An Esp Pediatr*
2000;52(2):132-7
- 12- Naing NN, Ahmad Z.
Factors related to smoking habits of male secondary school teachers
Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:434-9
- 13-Stephens T, Kaiserman MJ, McCall DJ, Sutherland-Band C.
Prévention du tabagisme en milieu scolaire : les coûts économiques par rapport aux avantages. Santé Can 2000;21:2
- 14- Pentz MA, Brannon BR, Charlin VL.
The power of policy: the relationship of smoking policy to adolescent smoking. Am J Public Health 1989; 79:857-62



Antidiabétiques et interactions médicamenteuses

Hanene MARSIT, Nesrine HASNI

Service de Pharmacie, EPS Charles Nicolle

Introduction

Le diabète est une maladie chronique dont l'évolution est caractérisée par la survenue de complications métaboliques, dégénératives et infectieuses. Ces complications nécessitent souvent la prescription des médicaments complémentaires.

Le risque des interactions médicamenteuses et de morbidité iatrogène est alors augmenté.

1. Interactions des antidiabétiques

1.1 Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

2.1.1 Majoration de l'effet des antidiabétiques :

- **Augmentation de la concentration**
 - ✓ La metformine : ce médicament est éliminé via les transporteurs de cations organiques (OCT). L'association de cette molécule avec des médicaments inhibiteurs de ces OCT tels que la cimétidine, la dronédarone, la corticostérone freine son élimination et augmente ses effets dose-dépendants.
 - ✓ La sitagliptine : ce médicament est excrété, d'une manière active, via les transporteurs des anions organiques (OAT). Ainsi, son association avec les inhibiteurs de ces transporteurs (la probénicide, l'érythromycine, la ciclosporine, la rifampicine, le sildenafil... et les inhibiteurs de la glycoprotéine P : le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, l'atorvastatine, la clarithromycine, l'érythromycine, l'itraconazole, le kétoconazole...) expose à une compétition avec augmentation de ses concentrations plasmatiques et de ses effets indésirables dose-dépendants.
 - ✓ La sitagliptine et la saxagliptine sont éliminées par voie rénale, sous forme inchangée. L'association avec des médicaments néphrotoxiques, qui peuvent

entraîner une diminution de la fonction rénale, entraîne leur accumulation et donc un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants

- **Augmentation de l'effet hypoglycémiant :** ceci concerne surtout :

- ✓ les sulfamides hypoglycémiants en association avec les inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 tels que la cimétidine, des antifongiques azolés, la fluvoxamine, le gemfibrozil, le clopidogrel, le ritonavir...
- ✓ La répaglinide en association avec des médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 tels que : le gemfibrozil, le triméthoprim, l'atazanavir, l'amiodarone, les macrolides, les antifongiques azolés...

1.1 Diminution de l'effet hypoglycémiant :

Cette interaction concerne essentiellement :

- ✓ Les sulfamides hypoglycémiants : une diminution des concentrations plasmatiques de plusieurs sulfamides hypoglycémiants a été observée sous rifampicine.

L'arrêt de l'inducteur enzymatique expose à un surdosage, avec un risque accru d'hypoglycémie. Ainsi, il faut une surveillance de l'apparition d'une éventuelle hypoglycémie et une adaptation de la dose des sulfamides.

- ✓ La répaglinide : en association avec les inducteurs enzymatiques de l'isoenzyme 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, le millepertuis, le méprobamate...

Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

1.1.1 Majoration de l'hypoglycémie

Concerne surtout l'insuline, les sulfamides hypoglycémisants, la répaglinide en association avec les médicaments hypoglycémisants : IEC, sulfamides hypoglycémisants... (Tableau 1)

Tableau 1 : Médicaments modifiants l'équilibre glycémique

Médicaments hypoglycémisants	Médicaments hyperglycémisants
• Aspirine à forte dose • L'alcool éthylique • Les antiarythmiques (quinidine) • Les antidépresseurs (IRS et inhibiteurs de IMAO non sélectifs) • Tramadol • Les fibrates • Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion • La quinine • Les sulfamides antibactériens • Testostérone et autres stéroïdes anabolisants • Esomeprazole 30 mg	• Les corticoïdes • Les neuroleptiques • Les inhibiteurs de la protéase • Béta2 stimulants • Levothyroxine • Les oestroprogestatifs • Ciclosporine • Tacrolimus • Diurétiques • Isoniazide

1.1.2 Augmentation du risque d'acidose lactique :

L'acidose lactique est favorisée par l'accumulation de la metformine. Les médicaments susceptibles d'induire une insuffisance rénale, même modérée, peuvent être à l'origine de cet effet indésirable notamment : les diurétiques, Les AINS, IEC, les sartans, les produits de contraste iodés...

Conduite à tenir : Une surveillance régulière de la fonction rénale est indispensable.

En cas d'association avec les produits de contraste iodés, la metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen radiologique pour n'être réintroduite que 48 heures après et seulement après vérification de la fonction rénale.

1.1.3 Prise de poids :

Il y a un risque de majoration de la prise de poids lors de l'association des sulfamides hypoglycémisants et /ou de l'insuline avec certains médicaments tels que : les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les benzodiazépines...

1.1.4 Thrombopénie :

Des thrombopénies inexplicables ont été observées lors de l'association de la metformine avec le kétotifène. Le mécanisme de cette interaction reste inconnu.

1.1.5 Diminution de l'activité hypoglycémisante :

Une diminution de l'activité hypoglycémisante des antidiabétiques peut se voir lors de l'association avec les médicaments ayant une activité hyperglycémisante intrinsèque tels que : les glucocorticoïdes, les sympathomimétiques bêta 2, et les diurétiques

(tableau 1).

Conduite à tenir : Un contrôle glycémique strict est alors envisagé au début du traitement.

1.1.6 Addition de risque de constipation et d'iléus

Lors de l'association de l'acarbose avec certains médicaments comme les opioïdes, les antiémétiques, les atropiniques, les laxatifs de lest...

1.1.7 Augmentation de risque de trouble de conduction

Lors de l'association de la Vildagliptine avec les antiarythmiques, les antihypertenseurs centraux tel que la clonidine, le diltiazem, le verapamil, la carbamazépine, le lithium, la méfloquine et la chloroquine.

1.1.8 Addition de risques de pancréatite

La sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine exposent au risque de pancréatite. L'association à un autre médicament ayant cet effet (les AINS, les corticoïdes, l'acide valproïque...) majore ce risque.

Conclusion

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est considérablement agrandi depuis la dernière décennie. De plus, d'autres médicaments peuvent se rajouter pour prévenir ou traiter les complications dégénératives de cette pathologie ou les maladies associées ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses. Il est, ainsi, essentiel de pouvoir détecter ces interactions afin de bien les gérer et de prévenir les manifestations iatrogènes qui peuvent être graves.

Références :

- *Prescrire 2012 et 2013*
- *Vidal 2013*
- *La base de données Thériaque*
- *Therapeutic drug interactions*
- *Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes: Curtis Triplitt, PharmD, CDE Diabetes Spectrum Volume 19, Number 4, 2006*
- *A Study on Drug-Drug Interaction of Esomeprazole and Anti-Diabetic Drugs*

VKM Swamy, RS Setty, I MM Shankaraiah, TM Jyothi, and SV Rajendra



PRUNUS DOMESTICA L.

K. Boukef

FAMILLE : ROSACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE (9) : AWINA العوينة

ALGERIE (28) : ABERQOUQ

AIN BEGRA

MAROC (6) : BERQUQ

TIBERQIQUEST

NOMS ARABES (2) IJ JASS

INJESS ÄÂLOU

KAZARK BERQOUQ

AIN AL BAQAR AYOUN AL BAQAR

ÄABAQAR CHAAHALOUJ

NOM FRANCAIS : Prunier domestique

HISTOIRE (31)

D'après l'ethnobotaniste chinoise Hu Shiuying, le fruit du prunier domestique (*P. domestica*) est connu sous le nom de *Yangli* « prune étrangère », ou *Ouzhouli* « prune européenne ». Comme le précise la Flora of China, le prunier domestique (dans ses deux formes *Prunus domestica* L. subsp. *insititia* et subsp. *domestica*) n'est pas originaire de Chine (mais de l'Asie du sud-ouest et de l'Europe) et ce n'est que depuis son introduction en Chine qu'il y est largement cultivé.

Les écrits romains donnent la Syrie comme l'aire d'origine des prunelières, des mirabelles et des reines-claude. L'encyclopédiste romain Pline l'ancien parle de prunes de Damas.

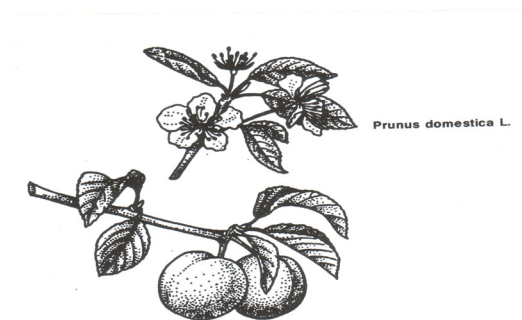
À l'époque de l'hégémonie romaine sur la région, divers fruits locaux dont la prune furent introduit à Rome.

Les conquêtes romaines d'une grande partie de l'Europe amenèrent avec elles de nombreux fruits comme les prunes, pêches, cerises, vignes et noix. On suppose que la culture fruitière au nord des Alpes a commencé avec la romanisation mais les techniques de recherche archéobotanique classique

AIN

I-BERQIQS

IN JASS



ne permettent pas en général d'établir si les restes archéologiques de fruits sont les résultats de culture locale ou de fruits secs importés.

SYMBOLIQUES ET CROYANCES

Le motif « fleur de prunier » est connu depuis mille ans à travers la poésie et la peinture chinoise comme « fleur de l'hiver, annonciatrice du printemps ». la fleur de prunier est devenu aussi un symbole de la résistance chinoise à l'oppression. (22)

On trouve également d'autres affirmations non documentées

La fleur et le fruit du prunier seraient les symboles de la pureté, de la jeunesse, de la constance et de la chance. On raconte que le prunier aurait été ramené de Damas vers 1150 par les croisés qui, ayant perdu la bataille n'y seraient donc allés que « pour des prunes » d'où l'expression « y aller pour des prunes ». (33)

Pour d'autres (34), le prunier est l'arbre qui symbolise l'enseignement. Les épines symbolisent les écueils à franchir.

La baguette magique réalisée en bois de prunier est une des meilleures qui puisse être en magie. Dans le calendrier celtique, le prunier correspond à la

constellation de la flèche.

La fleur de prunier symboliserait également, la beauté et la longévité (35)

Une autre croyance (36) le prunier tranquilliserait les personnes coléreuses

BOTANIQUE (31)

Le prunier est un arbre, à jeunes rameaux glabres.

Les feuilles adultes oblongues, crénelées, dentées, sont glabres ou légèrement pubescentes en dessous.

Les fleurs d'un blanc un peu verdâtre sont pédonculées et gémées.

Le fruit est une drupe oblongue, penchée, rougeâtre ou violacé.

Le système taxonomique de GRIN distingue quatre sous-espèces :

Prunus

Prunus domestica subsp. *domestica* (subg. *Prunus* sect. *Prunus*),
prunier commun

Synonyme : (=) *Prunus domestica* var. *juliana* Poir.

- *Prunus domestica* subsp. *insititia* (L.) C. K. Schneid. (subg. *Prunus* sect. *Prunus*, Pruneaulier, prunéolier, prunier sauvage, **prunier de Damas**, prunier crèque (altération de «grec») Synonyme : (=) *Prunus insititia* L.

Le prunéolier *insititia* est un arbre parfois épineux, hexaploïde, quidrageonne beaucoup et peut former des fourrés. Il porte de petits fruits, de 2-3 cm, subglobuleux, sucrés, agréables, quoiqu'un peu âpres. Les jeunes rameaux sont pubescents et veloutés. Il pousse spontanément dans les bois ou dans les haies, dans de nombreuses régions d'Europe tempérée ou de Turquie.

- *Prunus domestica* subsp. *italica* (Borkh.) Gams ex Hegi (subg. *Prunus* sect. *Prunus*), **reine-claude** Synonyme : (=) *Prunus italica* Borkh.
- *Prunus domestica* subsp. *syriaca* (Borkh.) Janch. ex Mansf. (subg. *Prunus* sect. *Prunus*), **mirabelle**

Synonyme : (=) *Prunus syriaca* Borkh

CHIMIE (8) (32)

Fruit

- acides organiques : 4-o-méthyl-glucuronique, ascorbique, aspartique, caféique, ferulique, chlorogénique, citrique, cryptochlorogénique, malique, neo-chlorogénique, p-coumarique, quinique, succinique et tartrique

- acides aminés : arginine, alanine, cystine, acide glutamique, glycine, histidine, méthionine, leucine, isoleucine, lysine, tyrosine, valine, proline, phenylalanine, serine et thréonine

- bêta-carotène

- minéraux : aluminium, argent, barium, bore, brome, cadmium, arsenic, calcium, chrome, cobalt, cuivre, fluor, fer, lithium, magnésium

manganèse, mercure, molybdène, nickel, phosphore, rubidium, potassium, sélénium, sodium, soufre, strontium, titane, zinc et zirconium

- carbohydrates : d-galactose d-mannose d-xylose fructose

glucose rhamnose, sorbitol

- vitamines : alpha-tocophérol, niacine, riboflavine, thiamine

vit-B-6, acide pantothénique

- quercétine

- protéines

- acides gras : acide linoléique, oléique, stéarique, palmitique et

palmitoléique

- sérotonine

Plante

- cyanidine

- quercétine



- tryptamine, tyramine

Amande

- amygdaline
- acides gras : arachidique, laurique , myristique et palmitique
- lecithine
- protéines
- phosphatides

PHARMACOLOGIE

Le fruit séché ou pruneau possède des propriétés laxatives dues à la présence de pentosanes peu assimilables et à celle d'un dérivé indolique la diphenylsatine (27).pour d'autres (28) l'action laxative des pruneaux et du jus de pruneaux pourrait s'expliquer par leur haute teneur en sorbitol (14,7 et 6,1 g/100 g, respectivement).

Les prunes possèdent des propriétés anti oxydantes dues aux composés phénoliques (15) particulièrement les isomères de l'acide chlorogénique (25)

L'extrait éthanolique de prunes posséderait une activité analgésique prolongée, dose dépendante (30)

L'extrait éthanolique préparé à partir du jus de prunes entraîne la suppression de la prolifération et du carcinome humain du colon Caco.2 en culture cellulaire et induit l'apoptose (13)

Il a été démontré que les composés phénoliques des prunes inhibent l'oxydation des LDL in vitro, et donc pourrait être utilisés comme agents préventifs des maladies chroniques, comme les maladies cardiaques et le cancer. En outre, les pruneaux contiennent une forte teneur en potassium (745 mg/100 g) pouvant être bénéfique pour la santé cardiovasculaire. Les pruneaux sont une source importante de bore, qui, semble jouer un rôle dans la prévention de l'ostéoporose. Une portion de pruneaux (100 g) répond à l'exigence quotidienne pour le bore (2 à 3 mg)

Les pruneaux sont une bonne source d'énergie sous la forme de sucres simples, mais n'entraînent pas d'augmentation rapide de la glycémie dans le sang,

peut-être en raison de la teneur élevée en fibres, le fructose, le sorbitol. Les pruneaux contiennent de grandes quantités de composés phénoliques (184 mg/100 g), surtout les acides chlorogénique et néochlorogénique, ce qui peut aider à l'action laxative et le retard dans l'absorption du glucose. (28)

Les pruneaux entraînent une réduction significative de la pression artérielle par dose unique quotidienne chez le groupe essai, par rapport au groupe contrôle ($p < 0,05$). Avec une double dose de pruneaux, seule la pression artérielle systolique a été réduite de façon significative ($p < 0,05$). Chez le groupe témoin on assiste à une augmentation significative du HDL cholestérol alors que chez le groupe essai le cholestérol sérique et le LDL cholestérol ont été réduits d'une manière importante ($p < 0,05$). (3)

Il a été démontré in vivo et in vitro, que l'acide chlorogénique a des effets anxiolytiques couplés avec une activité antioxydante. Ainsi, les fruits comme les prunes, les pommes et les cerises peuvent être d'un intérêt certain pour les consommateurs (10)

TOXICOLOGIE.

L'extrait éthanolique ne possède pas de toxicité aigue aux doses de 5gr/kg par poids d'animal (30).Les amandes contiennent un hétéroside cyanogénétique, l'amygdalose.

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (9)

Consommé en grande quantité le fruit aurait des propriétés laxatives.

ALGERIE

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

Ait Youssef signale l'espèce *Prunus spinosa* mais sans donner aucun usage traditionnel dans la région de Kabylie (24)

LIBYE

Non signalée par El gady (39) et Kotb (19)

MAROC (6)

Le prunier est cultivé au Maroc pour la production

de fruits. Les pruneaux séchés sont utilisés partout comme laxatif doux. L'usage principal des pruneaux est alimentaire. Les pruneaux séchés sont la base d'un ragout de viande réputé en gastronomie marocaine comme plat de fêtes. A Sefrou, on met les pruneaux verts à confire dans du vinaigre.

ARABIE SAOUDITE (42)

Non signalée

EGYPTE

Non signalé par Batanouny (5)

IRAQ (4)

Non signalé

MAURITANIE (23)

Non signalé

PALESTINE (16)

Non signalé

YEMEN

Non signalé par Fleurentin (14) ni par Ashemeri (16)

AFGHANISTAN (12)

La plante n'est pas citée

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (38)

Non signalé

IHYAA ATTADHKIRA (39)

Cite l'espèce *Prunus domestica*, rappelle les noms arabes IJ JASS et BARQUOUQ

Et rapporte que le fruit diminue l'acidité gastrique et c'est un laxatif doux. Efficace lorsqu'il est utilisé

à jeun. Il signale le fait qu'il y a une confusion au niveau des noms de fruits chez les arabes.

AL MOOTAMED (37)

IBN ALBAYTAR : antivomitif, calme les démangeaisons, diurétique, facilite les règles, le jus en usage externe serait aphrodisiaque

ATTAFISSI : cholagogue, cholérétique. Mauvais pour l'estomac et la rate

HADIKAT AL AZHAR (41)

L'espèce citée est *Prunus spinosa*, le prunellier arbre épineux qui donne comme fruit la prune. Le nom vernaculaire correspond au nom arabe IJ JASS lequel d'après Ahmed Issa correspond en fait à l'espèce *Prunus domestica*, le prunier.

DIVERS

Le floc'h (21) ne cite pas l'espèce *Prunus domestica*

Pour Leclerc (20) les pruneaux ne sont efficaces que s'ils sont consommés à jeun. Il faut les dépouiller des sucres et des acides qu'ils renferment de façon à les transformer en une sorte de bol de cellulose pure dont le cheminement dans l'intestin exerce une action mécanique doublée d'effets cholagogues. Paul Carton diététicien donne la recette suivante pour préparer des pruneaux désucrés, déacidifiés : « la veille, on les fend au couteau sur une face et on les fait tremper dans un récipient rempli d'eau qui les attendrit en leur faisant récupérer leur eau de composition ; puis ils sont mis à cuire à grande eau pendant 2 à 3 heures et changés 3 fois d'eau au cours de la cuisson (verser l'eau de cuisson et la remplacer par de l'eau chaude). On obtient ainsi des pruneaux à peine sucrés au goût. On les sert chauds ou réchauffés et baignant dans un peu d'eau au début des repas ». A la dose de 8 à 20, ces pruneaux procurent les meilleurs résultats dans le cas où « le foie très fatigué peine à remplir son rôle antitoxique et où l'intestin est difficile à stimuler mécaniquement » ; ils constituent « un régulateur idéal de la circulation intestinale et de l'appétit, un désodorisant des selles, un moyen puissant de dégorgement du foie et de désintoxication humorale.



BIBLIOGRAPHIE

- 1) *Abdelkader Beloued*
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 - Algérie
- 2) *Ahmed Issa*
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981 Beirut Lebanon
- 3) *Ahmed T, Sadia H, Batoool S, Janjua A, Shuja F*
Use of prunes as a control of hypertension. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010 Jan-Mar;22(1):28-31.
- 4) *Ali Al Rawi , HL Chakravarty*
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces research. National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 5) *Batanouny K. H.*
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999
- 6) *Bellakhdar J.*
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 7) *Ben Merabet K., Abed L.*
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.
- 8) *Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.*
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.
Maloine S.A. 1980 Paris.
- 9) *Boukef K.*
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne
Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.
- 10) *Bouayed J, Rammal H, Dicko A, Younos C, Soulimani R.*
Chlorogenic acid, a polyphenol from Prunus domestica (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects. J Neurol Sci. 2007 Nov 15;262(1-2):77-84.
- 11) *Brette JP.*
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.
- 12) *Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier, Jean Marie Pelt*
Repertory of drugs and medicinal plants used in tradional medecine of Afghanistan

- 13) Demdtre Stylianides , Marianne Leonardou
les légendes de l'amandier
 CIHEAM-Options Mediterraneeennes
- 14) Fleurentin J , Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
- 15) Fujii T, Ikami T, Xu JW, Ikeda K.
Prune extract (Prunus domestica L.) suppresses the proliferation and induces the apoptosis of human colon carcinoma Caco-2. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2006 Oct;52(5):389-91.
- 16) Ghannam Mouna
Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine
Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, 2012 Faculté de pharmacie de Monastir
- 17) Kayano S, Kikuzaki H, Yamada NF, Aoki A, Kasamatsu K, Yamasaki Y, Ikami T, Suzuki T, Mitani T, Nakatani N. Antioxidant properties of prunes (*Prunus domestica* L.) and their constituents. *Biofactors*. 2004;21(1-4):309-13.
- 18) Kamel Abdullftah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen
 WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 19) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
 1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban
- 20) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
- 21) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 22) Marie-Anne Destrebecq
Le personnage conceptuel de la fleur de prunier dans la philosophie, la politique et l'esthétique chinoises des Song à nos jours , These dirigée par Kyril Ryjik dans le cadre de l'école doctorale « Lieux et transformations de la philosophie », 2000
 Université Paris VIII
- 23) Michel Thouzery abdellahi ould mohamed Vall
Plantes medicinales de Mauritanie remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au fleuve Sénégal Association Plantes et Nomades, Le Paquetayre, F 09300 Montferrier
 Imprimerie 34 toulouse 2011
- 24) Mohand Aït Youssef
Plantes médicinales de Kabilye Ibis Press Paris 2006
- 25) Nakatani N, Kayano S, Kikuzaki H, Sumino K, Katagiri K, Mitani T.



Identification, quantitative determination, and antioxidative activities of chlorogenic acid isomers in prune (*Prunus domestica* L.). *J Agric Food Chem.* 2000 Nov;48(11):5512-6.

26) Ouertani S.

Plantes a Interêt Dermatologique Enquête d'Ethnopharmacognosie dans un Village Tunisien. Thèse de Diplome d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14

27) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

28) Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE, Hussain EA, Damayanti-Wood BI, Farnsworth NR.

Chemical composition and potential health effects of prunes: a functional food? Crit Rev Food Sci Nutr. 2001 May;41(4):251-86.

29) Trabut L.

*Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger*

30) Yaqeen Z, Naqvi NH, Imran H, Fatima N, Sohail T, Rehman Z, Rahman A

Evaluation of analgesic activity of P. domestica L. Pak J Pharm Sci. 2013 Jan;26(1):91-4.

31) http://fr.wikipedia.org/wiki/Prunus_domestica (consulté 13 09 2013)

32) <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy-scroll3.pl> (consulté 16 09 2013)

<http://www.magiemetapsychique.org/t3769-symbolique-les-arbres>
(consulté le 16 09 2013)

33) <http://lesmurmuresduvents.blogspot.com/...> (consulté le 16 09 2013)

34) <http://enteiyu.wordpress.com/2008/10/30/la-symbolique-des-fleurs/> (consulté le 20 09 2013)

35) <http://www.le-comptoir-malin.com/blog/secrete-nature/vertus-des-arbres.html> (consulté le 21 09 2013)

37 المعتمد في الأدوية

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

38 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

39 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

40 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

41 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

42 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 128

سبتمبر 2013

الفهرس

3 **■ الإفتتاحية**

■ المقالات العلمية

الكرب والإكتاب : دور الصيدلي
س.دوكي دديو، أ.والي، ف.ناصر 5

الفيروسات المكللة (كورونا فيروس) الإيضاح والواقع
إيمان فضة..... 13

الحمامي المنضبغ المثبت : دراسة 32 حالة
أ.زرار، أ.حمامي، د.العش، ح.زربي، س.تروجت، م.مكي، أ.بن عصمان..... 15

الأجهزة الفاعلة عبر الجلد
م.أ.يوسف (1،2)، م.ديني (1)، ز.سعداوي (1)، س.ربلا (1)، م.أ.لسود (2)..... 21

تقدير تحمل مصاريغ علاج التسرب في معهد صالح عزيز وإقتراح طريقة علاج
ل.جعفورة، ن.ونة، أ.شطورو..... 31

الإنسمام التبغ (بالنيكوتين) عند سلك المدرسين في الجنوب التونسي
التقييم والسلوك صلاح الدين شقير..... 37

■ **الصيدلية السريرية : مضادات السكري والتدخلات الدوائية**
ح.مرسيط، ن.حسني..... 43

■ **الصيدلية التقليدية التونسية**

العويينة (برقوق)
ك.بوكاف..... 45

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية
الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس
شادلية الفندري

نائب الرئيس
الراضي درغوث

الأمين العام
زينب كريشان

أمين عام مساعد
لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال
مختار بالعاية

أمين مال مساعد
الطيب مسعود

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

مطبوعة

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

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

س. عبيد، ر. عزيز، ف. بيا، س. بن ريانة، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، ع. بوراوي، أ. بوسلامة، أ. شاكر، ر. شملي، 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. زربي، م. زيلي.