

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

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

Senda Bahri

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseeurs

Taieb Messaoud
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

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

Adresse :

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

Imprimerie : IME

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

Tous droits réservés

Juin 2015

N°135

SOMMAIRE

Editorial 3

ARTICLES

- Etude des saisies du cannabis au laboratoire de toxicologie de l'hôpital Farhat HACHED de Sousse avant et après la Révolution
M. Saidi, K. Garrab, Y. Brahem..... 5
- Evaluation de la prescription et de l'utilisation des antiseptiques en chirurgie pédiatrique dans un centre hospitalier
M.Turki, A. Drira, M.Khrouf, A.Kotti, R.Mhiri..... 11
- Les probiotiques, des aliments médicaments ?
Anis Arioua..... 16
- Les Effets Indésirables des Antituberculeux : revue bibliographique
Dr Dorra Jarraya Kamoun..... 21
- Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Vancomycine en Néonatalogie
M.Khrouf, I.Maoudoud, M.Turki, S.Bahri, E.Gaies, I.Kessibi..... 26

PHARMACIE CLINIQUE

Diurétiques et interactions médicamenteuses

Fatma Ben Mbarka, Dorra jarraya..... 31

CONSEIL À L'OFFICINE

Cas de comptoir : « je veux un répulsif anti - moustiques »

« Je vais à la plage ...et il paraît qu'il ya plein de méduses et même des vives !!! » 33

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- Plantes à activité anti-ulcéreuse et anti-Helicobacter pylori
Rim Haddar, Zohra Marzouk, Kamel Boukef..... 34

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

Cicaderma®

Plaies

Brûlures
superficielles

Piqûres
d'insectes



Plaies, brûlures superficielles de faible étendue
Cicaderma®

BOIRON

POMMADE

CICADERMA :

Forme et Présentation pharmaceutique : pommade, tube de 30 g. **Composition :** pour 100 g de pommade : Digesté en vaseline de Calendula officinalis sommités fleuries, Hypericum perforatum sommités fleuries, Achillea millefolium sommités fleuries : 97 g - Ledum palustre teinture mère : 1,5 g. Excipients : Ethanol à 60% V/V : 1,5 g - Vaseline qsp 100 g. **Indications :** Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les plaies, les brûlures superficielles de faible étendue et les piqûres d'insectes. **Posologie et mode d'administration :** Voie cutanée. Appliquer la pommade deux à trois fois par jour après avoir soigneusement nettoyé la peau. La durée du traitement ne doit pas dépasser 1 semaine. **Durée de conservation :** 3 ans. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Eviter l'exposition au soleil des zones imprégnées de CICADERMA, pommade (risque de photosensibilisation). Grossesse et allaitement : En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Médicament homéopathique autorisé n°687 303 1

Pour toute information complémentaire, veuillez contacter BOIRON TN, 1 rue du Laurier, cité Taieb M'hiri, El Aouina 2045 TUNIS
Tél. : 70 727 161 - Fax : 70 727 173 - e-mail : infos@boiron.com.tn

BOIRON®

Editorial

La revue Essaydali est à son numéro 135, une heureuse longévité qui devrait se maintenir. Des efforts rédactionnels supplémentaires sont réalisés régulièrement afin de la rendre plus attractive, et toucher le maximum de lecteurs possibles. Ainsi, de nouvelles rubriques ont été introduites avec régularité:

la rubrique **pharmacie clinique**, introduite depuis quelques numéros commence à avoir ses adeptes. Une autre rubrique, celle du **conseil à l'officine** a permis de répondre au besoin des officinaux en quête de sujets pratiques.

Afin de permettre aux chercheurs et aux scientifiques de publier leurs résultats sur Essaydali, la rubrique « normes rédactionnelles » va être intégrée dans chaque numéro, valorisant ainsi leurs travaux lors des concours universitaires et professionnels.

Depuis quelques numéros, des travaux réalisés à l'étranger dans des équipes de notoriété sont publiés sur Essaydali, ce qui va appuyer nos efforts afin de pouvoir l'indexer.

Notre souhait est que des confrères de toutes les disciplines participent à la rédaction de la revue, pourquoi pas une nouvelle rubrique destinée à l'industrie pharmaceutique ?! Toutes les suggestions seront les bienvenues et ne feront que valoriser Essaydali.

A tous les confrères et au nom de tous les membres du bureau de la société des sciences pharmaceutiques de Tunisie, je souhaite un Ramadhan mabrouk et une excellente santé.

Chédli Fendri

Présidente de la SSPT

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Etude des saisies du cannabis au laboratoire de toxicologie de l'hôpital Farhat HACHED de Sousse avant et après la Révolution

Study of the seizures of the cannabis at the laboratory of toxicology of the hospital Farhat HACHED of Sousse before and after the Revolution

دراسة المضبوطات من الحشيش في علم السموم مختبر مستشفى
فرحات حشاد بسوسة قبل و بعد الثورة

M. Saidi , K. Garrab, Y. Brahem

Laboratoire de Toxicologie, centre hospitalo-universitaire, Sousse

Résumé :

Les saisies du cannabis analysées au laboratoire de toxicologie du C.H.U Farhat HACHED de Sousse (Tunisie) sont de différentes formes et caractéristiques, nécessitant plusieurs méthodes et protocoles pour leur analyse (l'échantillonnage, l'examen botanique, caractérisation physico-chimique,...).

L'étude a été menée sur une période de 6 ans (3 ans avant et 3 ans après la révolution) : du 14 Janvier 2008 jusqu'au 13 Janvier 2014 dans la région du Centre et Sud Tunisien. Le support de l'étude est constitué de 19519 dossiers d'expertise de saisies dont 3076 dossiers concernent le cannabis.

L'étude a permis de dresser les principales caractéristiques de chaque période. Le nombre de saisies a connu une nette augmentation lors de la période post-révolutionnaire puisqu'on passe de 232 saisies (7,8%) saisies 3 ans avant janvier 2011 à 1096 saisies (37,3%) 3 ans après (une augmentation d'un facteur 5). cette augmentation est accompagnée de l'apparition de nouvelles formes de saisies, ainsi que la modification des données sociodémographiques des sujets interpellés.

Avant la révolution, il s'agissait souvent d'une faible quantité saisie destinée à un usage personnel ou en petits groupes. Toutefois, l'étude évoque des aspects alarmants post-révolution exigeant de tous les intervenants de prendre les mesures adéquates de prévention et de lutte.

Mots clés : cannabis, saisie, toxicologie, stupéfiant, trafic

Abstract:

The seizures of the cannabis analyzed at the laboratory of toxicology of the C.H.U Farhat HACHED of Sousse (Tunisia) are various forms and characteristics requiring several methods and protocols for their analysis (sampling, the botanical examination, physicochemical characterization).

The study was conducted on one 6 years period (3 years before and after the revolution): of January 14th, 2008 until January 13th, 2014 in the region of the Center and Southern Tunisian. The support of the study consists of 19519 files of expert testimony of seizures whose 3076 files relate to the cannabis.

The study made it possible to draw up the main features of each period. the number of seizures knew a clear increase at the time of the period post revolutionist since one passes from 232 seizures (7.8%) seized 3 years before January 2011 to 1096 seizures (37.30%) 3 years after (an increase in a factor 5). This increase is accompanied by the appearance of new forms of seizures, as well as the modification of the sociodemographic data of the challenged subjects.

Before the revolution, it was often about a small seized quantity intended for a personal use or in small groups. However, the study evokes alarming aspects post-revolution requiring of all the speakers to take the adequate measures of prevention and fight

Keywords: cannabis, seizure, toxicology, narcotic

Introduction :

La consommation du cannabis, dont le taux de prévalence annuelle était compris entre 2,6 et 5 % de la population adulte en 2010 (soit 119 à 224 millions d'usagers âgés de 15 à 64 ans), fait que le cannabis est la substance illicite la plus consommée dans le monde. [1]

La société tunisienne n'est pas à l'abri de ce fléau, en fait La consommation et le trafic du cannabis est une réelle préoccupation à l'échelle nationale pendant les dernières années surtout post révolutionnaires.

Or la première étape à réaliser dans le cadre de la lutte contre la toxicomanie en général est de disposer d'indicateurs permettant d'estimer l'ampleur de ce fléau et ses déterminants. Pour cela notre travail va se baser sur l'étude des saisies de cannabis adressées au laboratoire de toxicologie du CHU Farhat HACHED.

Notre étude porte sur une comparaison entre les 2 périodes pré et post révolutionnaires avec une évaluation de l'impact de la révolution.

Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui a été menée sur une période de 6 ans : du 14 Janvier 2008 jusqu'au 13 Janvier 2014. Nous avons effectué une exploration des dossiers d'expertises médico-légales, établis en réponse à des réquisitions, émanant notamment des forces de l'ordre des gouvernorats du Centre et Sud Tunisien.

Les renseignements sur les saisies, les sujets interpellés et les données des enquêtes policières et judiciaires, sont recueillies à partir des dossiers et registres d'expertise médico-légale. Cette étude a eu pour support 19519 dossiers explorés. On a recueilli au final 3076 dossiers de saisie de cannabis.

Une fiche récapitulative a été établie pour chaque dossier.

L'analyse a été réalisée à l'aide du programme SPSS (version IBM 18)

Les saisies analysées sont de différentes formes : produit végétal (marijuana), préparation (résine), objets (couteaux, pipes, narguilés...)

Pour l'analyse des saisies on a fait appel à :

-Un examen botanique complet des différentes parties quand il s'agit d'une plante :

*Les tiges sont vertes, dressées, creuses et cannelées. Elles peuvent varier en hauteur de 0,2 à 6 m mais la plupart des plantes atteignent 1 à 3 m de haut.

*La feuille est palmée et comprend 3 à 9 lames

foliolaires linéaires et lancéolées de 3-15 x 0,2-1,7 cm. Les bords sont grossièrement dentés, les dents pointant vers les extrémités; les veines courent en oblique de la nervure centrale vers l'extrémité des dents. Les faces foliaires inférieures sont de couleur vert pâle et comportent des glandes résineuses dispersées de couleur blanche à jaune-brun

*Le fruit, un akène, contient une graine unique à enveloppe dure recouverte de près par la paroi mince de l'ovaire, ellipsoïde, légèrement compressée, lisse, d'environ 2 à 5 mm de long et généralement brunâtre et tachetée. Le fruit est généralement considéré comme étant une graine.

-Un examen microscopique : Cet examen est surtout réalisé en cas de saisie de produit végétal (plante entière, feuilles, fruits...), de préparations suspectes (résine de cannabis), tabac mélangé à des granulations suspectes ou de poudres. Dans ce cas, une quantité bien déterminée de résine ou de produit végétal est pulvérisée dans un mortier pour obtenir une poudre prête à l'analyse. Une petite quantité de poudre est déposée avec une goutte d'eau entre lame et lamelle et observée au microscope optique aux grossissements 10× et 40×.

Pour le cannabis : Il existe deux types de trichomes que l'on peut observer au microscope optique au grossissement 40 :

*Les trichomes non glandulaires sont des poils tecteurs, incurvés unicellulaires, rigides et nombreux dont le sommet est mince et pointu

*Trichomes glandulaires ou poils sécréteurs.

-Une réaction au Diortho-Aniside- Tétraazoté (Fast-Blue) : Elle consiste à déposer sur un morceau de papier filtre, une prise d'essai pulvérisée et solubilisée dans 200 µl de toluène. On ajoute ensuite une parcelle de Diortho-Aniside- Tétraazoté (Fast-Blue) qu'on étale sur toute la surface du papier filtre, puis on dispose verticalement une goutte d'eau distillé. On expose, enfin, le papier filtre aux vapeurs ammoniacales. L'apparition d'une coloration rouge violacée indique la présence de cannabis .C'est un test très spécifique et suffisamment sensible.

-Une Chromatographie sur couche mince (CCM): après extraction par l'éther de pétrole puis migration sur des plaques de gel de silice. Le solvant de migration est un mélange hexane/dioxane(80/20 :V/V)et la présence de cannabinoïdes est révélée par la lumière UV puis par la diortho-anisidine-Tétraazoté ou « FAST BLUE B ».La substance de référence



utilisée est le tétrahydrocannabinol(THC) .

-Des méthodes immuno-chromatographiques : Syva®Rapid test et Triage TOX Drug Screen

-Des méthodes immuno-chimiques : Méthode par polarisation de fluorescence(FPIA) et Enzyme multiplié immuno assay technique (EMIT)

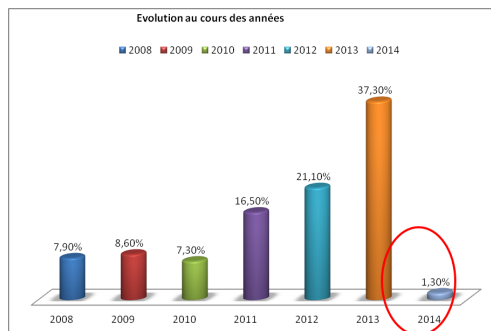
Résultat

Il faut noter que pour l'année 2014 on a travaillé uniquement sur 13 jours (on encercle les résultats car elle ne reflète que la situation de ces 13 jours).

On note aussi que l'échantillonnage ne se fait pas au laboratoire puisque les autorités ne nous apporte pas la totalité de la saisie mais uniquement de petites quantités pour leurs analyses (pour des raisons de sécurité)

1. Evolution au cours des années

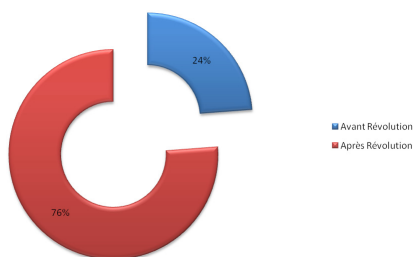
Le nombre total de saisies enregistre une augmentation continue depuis 2008 (232 saisies) qui correspond à 7,8% des saisies jusqu'à 2013 (1096 saisies) l'équivalent de 37,30% des saisies (figure 1).



Ainsi le nombre total des saisies a été multiplié d'un facteur à peu près égal à 5. On remarque aussi une baisse exceptionnelle en 2010 (214 saisies).

2. Répartition des saisies en fonction de la période : 3 ans avant et après la révolution :

On constate une nette différence entre les deux périodes avec un nombre de saisies qui ne dépasse pas les 699 saisies (24%) avant la révolution et 2237(76%) après la révolution (figure 2).

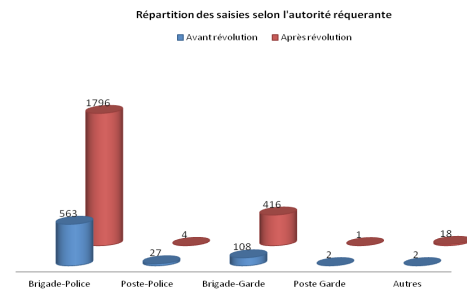


3. Répartition des saisies selon l'autorité requérante

Avant la révolution, l'autorité requérante principale était la police avec 590saisies (84%) puis la garde nationale avec 110 saisies (15.5%) et enfin 2 saisies

(0.28%) sont adressées par d'autres autorités telles que les douanes et les services pénitentiaires.

Après la révolution, on garde le même ordre avec 1800 saisies (80.5%) pour la police 417 saisies (18.6%) pour la garde nationale et 18 saisies (0.81%) pour les autres autorités (figure 3).

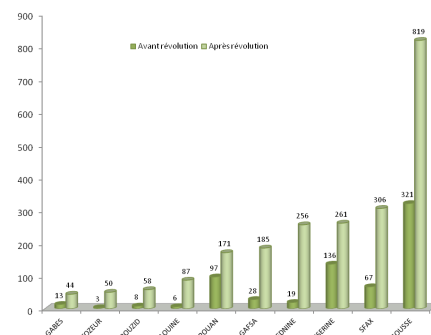


4. Répartition des saisies selon les gouvernorats

Pendant la première période, le gouvernorat de Sousse occupe la première place avec 321saisies (46,0%), suivi des gouvernorats de Kasserine 136 saisies (19,5%) puis Kairouan 97saisies (13,9%).

Durant le deuxième période, Sousse est toujours en première position avec 819 saisies (36,6%) suivie de Sfax 306 saisies (13,7%) puis Kasserine 261 saisies (11,7%).

On constate aussi l'augmentation du nombre de saisies provenant du Sud (Mednine avec 256 saisies (11,4%) et Gafsa avec 185 saisies (8,3%) (Figure 4).



5. Répartition selon le milieu urbain ou rural

Il n'a pas été établi de grande différence avant et après révolution puisque quel que soit la période le milieu urbain est le plus touché.

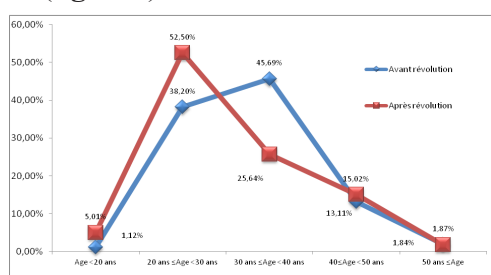
6. Répartition des saisies selon le sexe du sujet interpellé

Avant la révolution, le cannabis a été saisi uniquement chez des hommes 706 cas .Après la révolution on a noté l'apparition du sexe féminin avec 45 femmes (1,23%) (Figure 5).

7. Répartition des saisies selon l'âge du sujet interpellé



Avant la révolution, Le cannabis a été saisi chez 122 sujets âgés de 30 et 40 ans, alors qu'après la révolution, la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 20 et 30 (514 sujets). La tranche de 30 et 40 ans est passée en deuxième position avec l'émergence d'une nouvelle tranche : des moins de 20 ans avec 49 sujets (figure6).



9. Répartition des saisies selon leurs formes

La majorité des saisies se présentent sous forme de préparations (résine de cannabis généralement) avec 596 saisies pour un total de 699 des saisies analysées, suivis des mégots de cigarettes (25) et des cigarettes confectionnées manuellement ou joints (23). On note aussi d'autres types de saisies tels que les objets, les produits végétaux, le tabac en vrac.

Après la Révolution, on constate le même ordre avec une nette augmentation du nombre de saisies à savoir 1891 saisies pour la résine, 127 pour les mégots, 120 pour les joints. On note que le produit végétal à savoir la plante en vrac ou ses éléments + ou - broyés occupe une place sur le marché tunisien avec 47 saisies.

10. Répartition des saisies en fonction des analyses effectuées

L'étude macroscopique, la réaction colorée FAST-BLUE et l'examen microscopique restent les 3 méthodes les plus appliquées lors des 2 périodes avec un pourcentage de 100% pour la macroscopie et 94,9% pour le FAST BLUE.

Après la révolution, on a eu recours à plus de méthodes à savoir la microscopie dans 22,58% des cas, le dosage dans 4,5% des cas et la CCM dans 1,3% des cas.

Discussion

L'augmentation accrue de la toxicomanie, de la polytoxicomanie, de l'abus et du détournement des spécialités psychotropes en Tunisie résulte de plusieurs facteurs dont le plus influant est sans doute l'internalisation du marché de la drogue, ce qui fait que notre société est envahie de produits illicites et rend donc la consommation de produits toxicomanogènes un problème de santé publique en Tunisie. [2]

Il faut savoir que lorsque la Tunisie faisait 5% de croissance économique, on avait 491 800 chômeurs (mai 2010) soit un taux de chômage de 13%. Derrière ce taux déjà considérable, se cache une réalité encore plus triste ; le chômage des diplômés et les disparités entre les régions (les régions de l'intérieur du pays étant plus touchées que celles de la côte). [3]

Le vide sécuritaire qui a suivi le soulèvement de 2010-2011 contre le régime de Ben Ali, ainsi que le chaos provoqué par la guerre en Libye explique largement l'augmentation inquiétante du trafic transfrontière des drogues et la contrebande.

Qui dit consommation de produits illicites, dit obligatoirement lutte contre cette conduite menée par les autorités, notamment les forces de l'ordre, et donc interpellations, inculpations et preuves. Les laboratoires de toxicologie, par les biais des investigations analytiques, en identifiant les produits saisis et en apportant la preuve de certitude de l'usage, sont des acteurs essentiels dans la lutte antistupéfiants.

Les saisies mondiales d'herbe de cannabis ont augmenté entre 2006 et 2008 (+23 %), en particulier en Amérique du Sud, pour retrouver leurs niveaux de 2004. De même, les pays du Proche et du Moyen-Orient ainsi que d'Europe et d'Afrique ont signalé une augmentation importante des saisies de résine de cannabis en 2008.

En notant que le nombre des saisies du cannabis en 2013 en Tunisie ont dépassés les 2000 saisies, les États-Unis restent incontestablement le pays le plus performant en termes de saisies d'herbe de cannabis. Avec au total de 1.301 tonnes de produits appréhendés en 2013, sur un total de 1.377 tonnes tous pays confondus, ce pays globalise plus que 94% du total des quantités intégrées dans la base de données du CEN au plan mondial. [2]

Notre étude montre que durant les deux périodes, la police (poste et brigade compétentes) est de loin



l'autorité responsable du plus grand nombre de saisies, suivie de la garde nationale. Dans le monde, L'OMD (organisation mondiale de douanes) joue un rôle important dans la lutte anti-drogue : Pour l'année 2013, trois saisies exceptionnelles illustrent l'excellent travail réalisé par les Membres de cet organisme ont été sélectionnées ; il s'agit pour la première de l'interception de 16,5 tonnes de résine de cannabis réalisée le 17.12.2013 par la douane marocaine au port d'Agadir. Les produits étaient dissimulés dans un conteneur de tomates en partance pour les Pays-Bas. La deuxième saisie a été réalisée le 31.05.2013 par la douane espagnole en haute mer sur un bateau qui se dirigeait vers Malaga. L'interception portait sur 16 tonnes de résine de cannabis dissimulées à bord du navire. La troisième saisie a été communiquée par la douane française ; elle a été opérée le 25.04.2013 au poste frontière franco-espagnole de Biriattou, elle portait sur 5,5 tonnes de résine de cannabis dissimulée dans un ensemble articulé qui venait d'Espagne et se rendait aux Pays-Bas. [3]

Notre étude montre que la consommation de cannabis était nettement plus fréquente chez les sujets de sexe masculin. Ce résultat concorde avec ceux d'autres études concernant la toxicomanie au Cannabis. Ainsi, Beck et al. [4] ont rapporté que la consommation de cannabis est plus fréquemment rencontrée chez les hommes que chez les femmes dans tous les pays européens (7,3 % des hommes versus 2,5 % des femmes), la différence étant d'autant plus importante que l'on observe des niveaux d'usage élevés. Par ailleurs, l'usage fréquent de cannabis est une pratique croissante en France qui concerne surtout les adolescents et les jeunes adultes et plus les hommes que les femmes [5-6].

En étudiant l'âge des sujets interpellés on constate qu'avant la Révolution, Le cannabis a été saisi chez des sujets âgés de 30 et 40 ans ; alors qu'après la Révolution, la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 20 et 30 avec l'apparition d'une nouvelle tranche : des moins de 20 ans avec 49 sujets. Dans le monde, le cannabis reste la substance illicite la plus fréquemment consommée notamment chez les 15-25 ans, classe d'âge où l'on consomme le plus [7]. En France, d'après l'enquête ESCAPAD 2011, 44 % des garçons et 39 % des filles, âgés de 17 ans ont déclaré avoir déjà consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, 6,5 % d'entre eux ont déclaré

en avoir consommé entre dix et 29 fois au cours du mois précédant l'enquête et 3 % quotidiennement [8]. L'âge moyen de la première prise est de 15 ans environ [9,10]. La consommation décline fortement après l'âge de 30 ans : en 2010 en France, 6,4%des 18-25 ans, 2,5%des 26-45 ans et 0,3% des 45-64 ans ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins dix fois au cours des 30 derniers jours [10,11]. Selon notre étude, la résine du cannabis constitue la forme la plus saisie au niveau de notre laboratoire pendant les deux périodes avant et après la révolution avec un pourcentage de 19,6 et 62,1%.

La résine de cannabis est fréquemment coupée avec d'autres produits plus ou moins toxiques (henné, cirage, paraffine, excitants...) » [12]

En se basant finalement sur la forme la plus répandue, on note qu'en Europe, deux formes de cannabis sont habituellement disponibles sur le marché des drogues : l'herbe de cannabis («marijuana») et la résine de cannabis («haschisch»). La consommation annuelle de ces produits est estimée à quelque 2 500 tonnes.

L'herbe de cannabis que l'on trouve en Europe est tantôt cultivée localement, tantôt importé de pays voisins, bien que certains rapports fassent état d'importations depuis d'autres régions, dont l'Afrique. La majeure partie de la résine de cannabis est importée du Maroc par bateau ou par avion. Au niveau européen, les saisies de résine sont, en moyenne, supérieures en taille à celles d'herbe.

Au cours des dix dernières années, le nombre de saisies d'herbe de cannabis a dépassé celui de la résine et représente maintenant plus de la moitié des saisies totales de cannabis. Cette évolution reflète en partie la disponibilité croissante de l'herbe de cannabis produite localement dans de nombreux pays. Néanmoins, la quantité de résine de cannabis saisie, bien qu'en régression ces dernières années, demeure supérieure à la quantité déclarée d'herbe de cannabis saisie (483 tonnes contre 92 tonnes en 2011). [13]

Conclusion

Cette étude a permis d'estimer pour la première fois la prévalence des saisies du cannabis analysées au laboratoire de toxicologie du CHU Farhat Hached de Sousse 3ans avant et après la révolution. Elle a pu mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques en termes de saisies de cannabis.

L'étude met l'accent d'une façon préoccupante sur l'évolution de la détention du cannabis durant les six dernières années qui s'est multiplié par un facteur de 5. Avant la révolution, il s'agissait souvent d'une

faible quantité saisie destinée à un usage personnel ou en petits groupes. Toutefois, l'étude évoque des aspects alarmants post-révolution exigeant de tous les intervenants de prendre les mesures adéquates.

Références

1. Office des nations unies contre la drogue et le crime. Rapport mondial sur les drogues 2012. [en ligne] Office des nations unies contre la drogue et le crime [Consulté le 10-08-2014]. Disponible à partir de URL : http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_French_web.pdf
2. Ben Hamadi S. Tunisie : une maladie nommée chômage [en ligne]. Nawaat.org, 2011[Consulté le 15-10-2014]. Disponible à partir de URL : <http://nawaat.org/portail/2011/08/03/tunisie-une-maladie-nommee-chomage/>
3. Direction générale des douanes et des droits indirects. Douane : Résultats 2013[en ligne]. Direction générale des douanes et des droits indirects, 2013 [Consulté le 15-10-2014]. Disponible à partir de URL : <http://www.douane.gouv.fr/Portals/0/fichiers/datadouane/publication-douane/bilans-resultats/resultats-2013.pdf>
4. Beck F, Legleye S, Spilka S. L'usage de cannabis chez les adolescents et les jeunes adultes : comparaison des consommations européennes. Sante Publique. 2007 ; 19 : 481-8.
5. Bello PY, Plancke L, Cagni G, et al. Les usagers fréquents de cannabis, éléments descriptifs, France, 2004. Bull Epidemiol Hebd. 2005 ; 20 : 89-91.
6. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Cannabis, données essentielles[en ligne]. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2007 [Consulté le 15-08-2014]. Disponible à partir de URL : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdecomp.pdf>
7. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and comorbidity. Psychol Med. 2006; 36:1447-60.
8. Spilka S, Le Nézet O, Tovar ML. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. Tendances 2012 ;79 :3-4.
9. Dervaux A, Bourdel MC, Laqueille X, Krebs MO. Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. Addict Biol. 2013;18(2):214-21
10. Beck F, Guignard R, Richard JB, Tovar ML, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Tendances 2011 ;76: 1-6.
11. Kendler KS, Schmitt EB, Aggen S, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. Arch Gen Psychiatry. 2008; 65:674-82
12. Le Vu S, Aquatais S, Bonnet N, Debrus M, Fournier G, Beauverie P. Nature cannabis collecté au niveau des usagers. Presse Med. 2006; 35 : 755-8.
13. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport Européen sur drogues : Tendances et évolutions 2013[en ligne]. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2013 [Consulté le 04-10-2014]. Disponible à partir de URL : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/edr2013rap.pdf>

Conflits d'intérêts :aucun



Evaluation de la prescription et de l'utilisation des antiseptiques en chirurgie pédiatrique dans un centre hospitalier

M.Turki^(1, 2), A. Drira⁽³⁾, M.Khrouf⁽²⁾, A.Kotti^(4, 5), R.Mhiri^(4, 5)

(1) :Service de pharmacie CHU Hédi Chaker Sfax, (2) :Laboratoire de pharmacologie, Faculté de pharmacie Monastir, (3) :Groupe-ment de santé de base Sfax, (4) :Service de chirurgie pédiatrique CHU Hédi Chaker Sfax, (5) :Faculté de médecine Sfax

Introduction :

Les antiseptiques sont de moins en moins utilisés après l'apparition des antibiotiques, Mais ils ont repris une place prépondérante dans la prévention et la lutte contre les infections nosocomiales.

Face aux problèmes de thérapeutique et de prévention des infections nous ne pouvons que recommander la rigueur et insister sur l'importance de la formation des personnels utilisateurs d'antiseptiques et désinfectants. [1]

Devant l'incidence croissante des infections nosocomiales et le développement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques mais aussi à certains antiseptiques, l'harmonisation des pratiques dans les établissements de santé s'avère nécessaire. [1]

Vue la quantité de produits présents sur le marché, le choix est parfois difficile.

La sélection, outre les critères scientifiques et techniques doit prendre en compte le conditionnement, la tolérance, la facilité d'emploi et le cout des produits.

Matériels et Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, dans le service de chirurgie pédiatrique du CHU Hédi Chaker SFAX sur une période de six mois, allant de novembre 2013 à avril 2014

Nous avons opté pour le recrutement systématique des malades présentant une plaie traitée dans le service par des antiseptiques pendant la période d'étude.

Il a été exclu les malades opérés dans le service dont les pansements ont été effectués ailleurs et ceux décédés avant le premier pansement.

Le recueil de données a été réalisé moyennant une fiche d'enquête

Résultats

1. EPIDEMIOLOGIE

La population de notre étude comporte 130 patients avec un sexe ratio Homme / Femme de 2.8 et un âge moyen de 2 ans allant de 13jours à 15 ans dont la tranche majoritaire est de 2 à 5 ans [30%]

Tableau I: Répartition des patients en fonction du sexe

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage
Masculin	96	73.8
Féminin	34	26.2
Total	130	100

2. DIAGNOSTIC

Les plaies opératoires étaient les plus fréquentes avec 72,3% des cas par contre l'étiologie la plus

fréquente était les brûlures thermiques, soit **26,9% dont. 48,6%**.présentant des brûlures ayant atteint 6 à 17% de la surface

Corporelle.

Tableau II : Répartition des patients en fonction de l'étiologie des plaies.

Etiologie	Nombre de patients	Pourcentage
Abcès	5	3.8
Appendicite	6	4.6
Brûlure thermique	35	26.9
Hernie ombilicale	13	10
Hernie inguinale	28	21.5
Hémopéritoine post traumatique	1	0.8
Invagination intestinale	6	4.6
Lithiase urétrales	2	1.5
Lithiase vésicale	3	2.3
omphalocèle	3	2.3
Orteil surnuméraire	1	0.8
Péritonite	24	18
Plaie ulcéro-nécrotique	1	0.8
Sténose hypertrophique du pylore	2	1.5
Total	130	100

3. FACTEURS DE RISQUE INFECTIEUX

La plaie opératoire chez **48 patients**, soit **51,6%** de l'échantillon étaient de la classe I de la classification d'ALTEMEIER [un risque infectieux faible].

13 patients soit **14,0%** de l'échantillon présentaient des plaies opératoires qui étaient de la classe IV de la classification d'ALTEMEIER [un risque infectieux très élevé].

4. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Le lavage chirurgical des mains était effectué à l'aide d'un savon liquide, doux [plutôt détergent qu'antiseptique].

L'antiseptique utilisé par les chirurgiens pour l'antisepsie des mains après ce lavage, était l'alcool éthylique à 90 % v/v.

La polyvidone iodée à 10% était utilisée chez tous les patients opérés pour l'asepsie du champ opératoire.

L'antiseptique le plus utilisé au début du traitement était la Polyvidone

iodée 10% soit **70,7%** des prescriptions initiales d'antiseptiques.

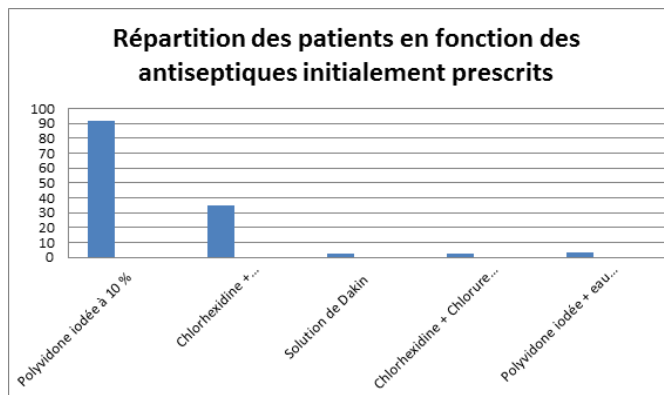


Figure 1 : Répartition des patients en fonction des antiseptiques initialement prescrits pour les soins des plaies.

105 patients, soit **80,8%** de l'échantillon avaient gardé leur antiseptique initial jusqu'à la sortie d'hospitalisation.

19.2% des patients ont nécessité soit une association d'autre produits ou remplacement du premier antiseptique 10.7 % soit en monothérapie ou l'antiseptique de substitution était la solution de Dakin.

Alors que la bithérapie était constitué de l'eau oxygénée 10 volumes et de la solution de Dakin qui était associé dans **63,6%** des cas.

22 patients soit **16,9%** de l'échantillon ont été traités par l'association de deux types d'antiseptiques.

L'association de deux types d'antiseptiques : la plus utilisée était celle de l'eau oxygénée 10 volumes associée à la solution de Dakin, soit **50,0%** des cas.

La solution moussante à base de la chlorhexidine, de l'hexamidine et du chlorocresol était utilisée chez tous les brûlés.

92 patients soit 70,8% de notre échantillon avaient bénéficié d'une antibiothérapie préventive [surtout les brûlés et les patients opérés pour péritonite].

Sur les 38 patients soit 29,2% qui n'avaient pas subi d'antibiothérapie, 37 étaient sortis d'hospitalisation sans infection de leurs plaies, et un avait sa plaie infectée.



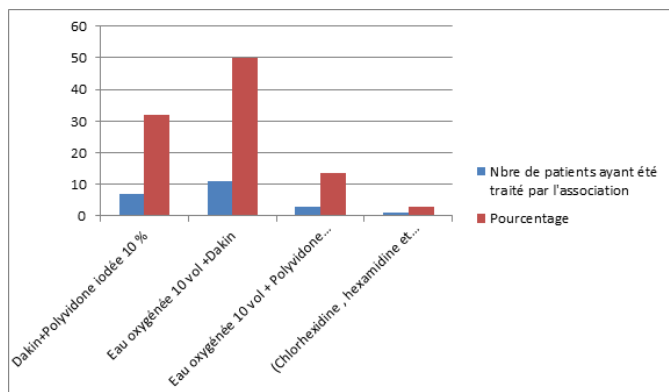


Figure 2: Répartition des patients ayant bénéficiés l'utilisation de deux types d'antiseptiques

5. EVOLUTION DES PLAIES

52 patients avaient leurs plaies infectées soit 40% de l'échantillon, dont 14,6% avaient leurs plaies infectées avant la référence dans notre service.

La plaie chez 33 patients soit 25,4% de l'échantillon, s'était infectée

dans le service dont 8 étaient des brûlures, 19 étaient des plaies

opératoires provenant des urgences chirurgicales et 6 opérés dans le service.

Sur les 8 patients ayant pu effectuer l'antibiogramme, 55,6% des germes bactériens isolés étaient les *Staphylococcus aureus*.

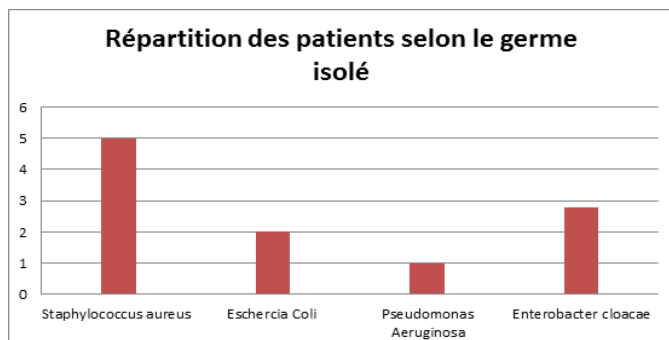


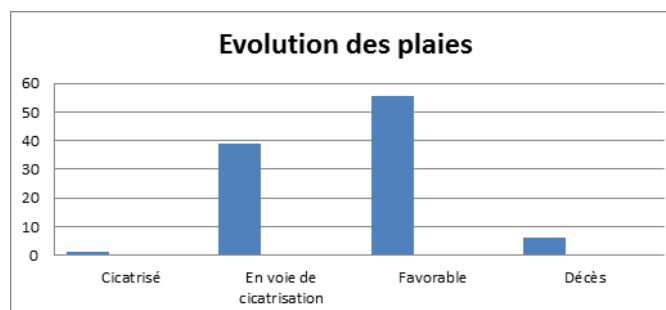
Figure 3 : Répartition des patients ayant pu effectuer un antibiogramme en fonction des germes isolés.

Les patients qui avaient une durée d'hospitalisation inférieure à 5 jours étaient les plus nombreux soit 48,5% de l'échantillon.

55,4% des patients avaient leurs plaies à l'état d'évolution favorable en fin d'hospitalisation. Un seul patient avait sa plaie cicatrisée.

8 patients soit 6,2% de l'échantillon, étaient décédés. Les décédés étaient tous des brûlés.

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'état d'évolution des plaies à la sortie d'hospitalisation.



DISCUSSION

Notre étude a montré une prédominance masculine de 73,8% avec un âge médian de 2 ans 2 mois et une prédominance de 2 à 5 ans.

Les hernies [ombilicales et inguinales] étaient les causes principales des plaies avec 31,5%, suivies de brûlures thermiques avec 26,9% et des péritonites avec 18,5%.

Les patients présentant une brûlure de la surface corporelle allant de 6

à 17% étaient les plus nombreux soit chez 48,6% des brûlés. 91,4% des brûlures étaient du deuxième degré et 8,6% étaient du troisième degré contrairement à d'autres études menées chez l'adulte montrant une prédominance de brûlure de 3^{ème} degré [2, 3].

Les plaies opératoires de la classe I, présentant un risque infectieux faible, pouvait être corrélées à l'environnement et non au site opératoire, alors un risque élevé pour les autres types de plaies pouvait être lié au site opératoire et parfois à une infection préexistante (classe IV).

Durant notre étude, la douche préopératoire des malades, à l'aide de savon antiseptique n'était pas effectuée.

L'absence de ces soins préliminaires serait responsable en partie de l'infection des plaies opératoires.

L'antisepsie des mains des chirurgiens, après le lavage chirurgical des mains, était effectuée par l'alcool éthylique à 90°. Son utilisation par les chirurgiens dans le temps passé pourrait expliquer son usage.

L'antiseptique utilisé était la solution moussante à base de la chlorhexidine, de l'hexamidine et du chlorocresol.

Le nettoyage de la plaie à l'aide d'un savon (doux ou antiseptique) pour éliminer les matières organiques qui réduisent l'activité de la plupart des antiseptiques n'était pas toujours effectué. Le rinçage abondant, pour éliminer les traces de savon et éviter ainsi les incompatibilités avec l'antiseptique n'était pas toujours effectué.

Le rinçage intercalaire, pour éviter les incompatibilités entre deux antiseptiques de familles différentes, utilisés l'un après l'autre, n'était pas respecté.

La dilution des solutions d'antiseptiques se faisait par simple estimation, ce qui pourrait entraîner une faible concentration des principes actifs dans les solutions à utiliser. Cela pourrait expliquer certaines infections et les nombres élevés de pansements, effectués pour rendre certaines plaies aseptiques.

Les tubes d'antiseptiques entamés étaient utilisés jusqu'à épuisement soit pendant 15 à 20 jours [selon l'état de la plaie] avant d'être renouvelés.

Après les soins, les tubes d'antiseptiques étaient rangés dans les affaires des patients qui n'étaient pas stériles.

Tous ces faits pourraient être dus aux manques de moyens financiers des parents et de rigueur dans les règles d'asepsie.

Selon Hauser [3] une solution antiseptique peut être facilement contaminée par des micro-organismes sur lesquels son action est nulle.

La solution antiseptique une fois contaminée ne se stérilise pas par elle-même. Elle doit être stockée dans un endroit stérile, ou de préférence utiliser les mono doses stériles prêtes à l'emploi.

Une solution aqueuse d'antiseptique ne doit pas être conservée pendant plus de 7 jours après son ouverture.

La famille d'antiseptiques la plus prescrite était la famille des halogénés [PVP-I, solution de Dakin]. Ensuite venaient celle des biguanides

[chlorhexidine], des diamidines [l'hexamidine], des phénols [chlorocresol], des oxydants [peroxyde d'hydrogène] et des ammoniums quaternaires [chlorure de Benzalkonium].

70,7% des antiseptiques initialement prescrits étaient la PVP-I 10%.

Cela pourrait être due au fait que la PVP-I est l'antiseptique le moins cher ayant un spectre d'activité très large.

RAY [2] avait aussi trouvé que la PVP-I était la plus prescrite, lors de son étude dans le service de Traumatologie.

Selon DUCCEL, BLECH [3], la chlorhexidine, la PVP-I, la noxytioline sont les plus prescrites en France et en Belgique les autres le sont à une fréquence plus faible.

Durant notre étude, 70,8% des patients avaient observé une antibiothérapie. Cela pourrait s'expliquer par le risque infectieux élevé dans le service ce qui est concordant avec la littérature [2]

Les pansements de 71,5% des patients étaient passifs. Cela pourrait être due à la recommandation du service, or selon AERTS et JONKMAN [4], Les pansements passifs n'ajoutent rien au processus de guérison, quant aux pansements actifs, ils créent un micro climat qui permet la guérison optimale de la plaie ; il vaut mieux les laisser le plus longtemps possible sur la plaie.

Le temps d'application peut ainsi varier entre 1 et 10 jours par contre les pansements passifs doivent être renouvelés deux ou plusieurs fois par jour surtout dans les cas de plaies suintantes.

Les pansements étaient occlusifs chez tous les patients. Le risque infectieux expliquerait ces précautions.

Selon DAMS [5] Les pansements occlusifs sont à éviter en cas de plaie opératoire infectée car ils empêchent le liquide de la plaie de s'écouler.

Pour l'évolution, 52 patients soit 40,0 % de l'échantillon avaient leurs plaies infectées, dont 19 avaient leurs plaies infectées avant la référence au service de chirurgie pédiatrique.



CONCLUSION

Au terme de notre étude réalisée sur 130 patients, âgés de 0 à 15 ans, hospitalisés dans le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital, dont la prise en charge avait nécessité la prescription et l'utilisation d'antiseptiques, nous sommes amenés à établir les recommandations suivantes :

A tout agent de santé

- 1- Mettre la rigueur dans les règles d'asepsie.
- 2- Prescrire les antiseptiques en fonction de ses indications et du terrain d'application.
- 3- Associer les antiseptiques de façon judicieuse.
- 4- Amener les patients et leurs parents à comprendre l'importance du respect des règles d'hygiène.

A la Pharmacie de l'hôpital

- 1- Élargir la gamme d'antiseptiques selon les spécificités des services hospitaliers
- 2- Enrichir les kits chirurgicaux d'antiseptiques en fonction de l'indication et du terrain d'application.

Aux chefs des services médicaux

- 1- Contrôler ou faire contrôler le travail du personnel tenu d'assurer quotidiennement une bonne hygiène des malades et environnementale du service en instaurant un système d'assurance qualité
- 2- S'assurer que les fréquences des pansements sont respectées chez tous les patients.
- 3- Exiger la douche préopératoire chez tous les patients à opérer.
- 4- Exiger le lavage antiseptique des mains chez tous les intervenants, lors des pansements.
- 5- Assurer une formation continue du personnel sur l'utilisation des antiseptiques.

Aux directeurs des hôpitaux et des centres de santé

- 1- Veiller à la bonne gestion des ordures et des eaux usées hospitalières.
- 2- Veiller au nettoyage quotidien ou biquotidien des services.

3- Confectionner des tenues et des draps spéciaux pour les patients hospitalisés.

4- Faire carreler les murs des chambres d'hospitalisation et des salles de soins et faire plastifier les matelas afin de permettre leurs lavages et désinfections respectifs.

5- Confectionner des tenues spéciales pour les visiteurs des patients.

6- Créer au sein de l'établissement une buanderie où travaille un personnel qualifié pour la gestion du linge des patients, de leurs visiteurs et celui des agents de santé.

Aux autorités et aux pouvoirs publics

- 1- Organiser des campagnes enseignant l'importance de l'hygiène [vestimentaire, corporelle, environnementale et alimentaire] à la population.
- 2- Prévoir un budget largement suffisant pour assurer une salubrité irréprochable dans les villes et en particulier dans les hôpitaux et tous les centres de santé.

Références bibliographiques

- [1] Quevauvilliers J., Sogoyi A., Fingerhut A. *Dictionnaire médical 4ème édition*. Masson, Paris 2004, p : 476.
- [2] *Surveillance de la consommation des antibiotiques. Rapport national inter-CCLIN, France 2007 ; <http://www.cclin-France.fr>*
- [3] Jarvis W.R. *Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infection: morbidity, mortality, cost and prevention. J. Hosp. Infec. London 2000 ; 7: 62-95*
- [4] Duart MR. *These de medecine hama ousmane ouologuem: infection du site operatoire - chirurgie pediatrique 2010-2011*
- [5] Scheckler W.E. et AL. *Requirement for infrastructure in a central activity of infection control and epidemiology in hospital : Consensus panel report. Am J infect control 1998 ; 26 : 47-60*

Les probiotiques, des aliments médicaments ?

Par Anis Arioua

Pharmacien des affaires réglementaires – biolitec AG

Résumé :

Les probiotiques, objet de multiples recherches ces dernières années et en hausse de consommation, sont réputés par leurs bienfaits sur l'organisme hôte. Ces bactéries vivantes complètent et aident à équilibrer la flore intestinale et renforcent l'immunité.

En effet, certains probiotiques ont montré une efficacité dans la prévention et/ou le traitement des gastro-entérites de l'enfant, des diarrhées induites par certains antibiotiques et la prise en charge de la colopathie fonctionnelle, connue comme « colon irritable ». Néanmoins, l'évaluation de l'intérêt thérapeutique des probiotiques dans les maladies intestinales nécessite la réalisation d'essais rigoureux, randomisés, en double aveugle, contre placebo, comme ceux que l'on réalise pour tester une nouvelle molécule.

L'effet thérapeutique d'un probiotique dépend de plusieurs facteurs : la dose, la chronicité de l'administration ainsi que la nature de la souche utilisée. Néanmoins, il faut rester prudent, car un traitement n'est jamais anodin. Cependant, dans la grande majorité des études, la tolérance de ces probiotiques est très bonne.

Mots clés : probiotiques, complément alimentaire, maladies gastriques, réponse immunitaire.

Histoire et définition

Il y a plus d'un siècle, Elie Metchnikoff¹ a affirmé que les bactéries de l'acide lactique offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il découvrit qu'on peut combattre les effets des bactéries pathogènes en consommant des bactéries lactiques².

*La bifidobactérie (bactérie bifide) fut d'abord isolé par Henry Tissier³ à partir d'un enfant nourri au sein, et l'appela *Bacillus bifidus communis*. Le chercheur affirma que la bifidobactérie réduirait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et recommanda l'administration de celles-ci aux enfants souffrant de ce symptôme pour rééquilibrer leur flore intestinale.*

Le terme « probiotique » fut d'abord introduit en 1965 par Lilly et Stillwell ; par contraste avec les antibiotiques, les probiotiques furent définis comme facteurs microbiologiquement dérivés stimulant la croissance des autres organismes.

*Aujourd'hui de nombreuses autres recherches sont menées, montrant que certains probiotiques et plus particulièrement certaines souches du genre *Lactobacillus*, peuvent empêcher l'inflammation de l'intestin.*

Que sont les probiotiques ?

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les probiotiques comme « microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante, améliorent la santé de l'hôte en équilibrant la flore intestinale ». Les probiotiques, qui signifient « pour la vie », sont de bonnes bactéries qui procurent des effets bénéfiques à notre corps et plus précisément à notre système digestif et immunitaire. Les probiotiques agissent positivement sur notre corps en ayant une constante interaction avec notre flore intestinale, également appelée microbiote intestinal.



Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits ; aliments, substances médicamenteuses et suppléments alimentaires.

Les probiotiques et la flore intestinale

Pour mieux comprendre l'avantage de consommer des probiotiques au quotidien, il faut d'abord comprendre l'importance de la flore intestinale.

La flore intestinale est l'ensemble des bactéries, pathogènes et non-pathogènes, qu'on retrouve naturellement dans nos intestins. Ensemble, ces bactéries forment un écosystème complexe qui est en grande partie responsable de notre santé.

Les bactéries jouent trois rôles principaux^{4, 5, 6}:

- Agissent comme des soldats dans le tube digestif en bloquant le passage aux substances étrangères (pathogènes, toxines, allergènes), ce qui diminue le risque d'infection et de maladie;
- Aident à la digestion des aliments en les transformant et en produisant de nouvelles molécules (vitamines, enzymes, acide gras, etc.);
- Aident au développement du système immunitaire et de la muqueuse intestinale, ce qui assure une meilleure protection.

Lorsque la flore intestinale est en déséquilibre, les bactéries dites «mauvaises» prennent le contrôle et peuvent causer maladie, infection, problème de digestion, fatigue, dépression, etc. Tous les jours, notre flore intestinale est perturbée par notre alimentation, le stress, la prise de médicaments (surtout les antibiotiques) et nos habitudes de vie. Parfois, elle est enrichie, mais parfois elle est appauvrie, et c'est à ce moment-là que les troubles surviennent^{7, 8}.

La flore intestinale peut avoir des répercussions énormes sur l'état de santé. Il devient alors primordial de tout faire pour garder la flore intestinale riche, diversifiée et bien équilibrée.

Et c'est là que les probiotiques interviennent !

On distingue :

- Probiotiques : microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ;

- Prébiotiques : substances résistantes aux étapes de la digestion avec effet physiologique bénéfique sur l'hôte en stimulant de manière sélective la croissance favorable ou l'activité d'un nombre limité de bactéries indigènes ;
- Symbiotiques : produits qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques.

Genres, espèces et souches

Une souche probiotique est classée par genre, espèce, avec une désignation alphanumérique. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes.

Quelques souches connues b(désignations alternatives)
Bifidobacterium animalis DN 173 010
Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12
Bifidobacterium breve Yakult
Bifidobacterium infantis 35624
Bifidobacterium lactis HN019 (DR10)
Bifidobacterium longum BB536
Enterococcus LAB SF 68
Escherichia coli Nissle 1917
Lactobacillus acidophilus LA-5
Lactobacillus acidophilus NCFM
Lactobacillus casei DN-114 001
Lactobacillus casei CRL431
Lactobacillus casei F19
Lactobacillus casei Shirota
Lactobacillus johnsonii La1 (Lj1)
Lactococcus lactis L1A
Lactobacillus plantarum 299V
Lactobacillus reuteri ATTC 55730
Lactobacillus rhamnosus ATCC 53013 (LGG)
Lactobacillus rhamnosus LB21
Lactobacillus salivarius UCC118
Saccharomyces cerevisiae (boulardii) lyo

Tableau 1

Les bienfaits des probiotiques

Les probiotiques ont pour but d'aider la microflore microbienne naturelle de l'intestin. Quelques préparations de probiotiques ont été utilisées pour prévenir la diarrhée induite par les antibiotiques, ou comme part d'un traitement contre une dysbiose liée

aux antibiotiques. Des études ont confirmé les effets des probiotiques sur un grand nombre de trouble gastro-intestinaux et extra-intestinaux, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable, les infections vaginales et des améliorations immunitaires. D'autres études ont cherché à connaître les effets des probiotiques sur l'eczéma atopique, l'arthrite rhumatoïde et la cirrhose du foie. Bien qu'il y ait quelques évidences cliniques du rôle des probiotiques sur la diminution du taux de cholestérol, cela reste encore controversé.

Il est vrai que les probiotiques favorisent un bon transit intestinal. Mais ils font bien plus que ça !

Applications et indications

Diarrhée aigue

- Différentes souches probiotiques (voir Tableau 1), incluant *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, et *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*) ont prouvé leur utilité dans la réduction de la sévérité et de la durée de la maladie diarrhéique aigüe chez l'enfant. L'administration orale de probiotiques réduit la durée de la maladie diarrhéique aigüe chez l'enfant.

- L'évidence à partir d'études sur la gastroentérite virale est plus convaincante que celle sur les infections bactériennes ou parasitaires. Les mécanismes d'action sont liés aux souches.

Prévention de la diarrhée aigue

Il existe seulement une suggestion d'évidence que *Lactobacillus* GG, *L. casei*, et *S. boulardii* soient efficaces dans la prévention de la diarrhée chez l'enfant et l'adulte dans quelques cas spécifiques.

Diarrhée associée aux antibiotiques

Dans la diarrhée associée aux antibiotiques, il y a une forte évidence d'efficacité pour *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG chez l'adulte et l'enfant avec thérapie antibiotique. Une récente recherche a indiqué l'efficacité de *L. casei* DN-114 001 chez l'adulte hospitalisé pour prévenir une diarrhée associée aux antibiotiques et une diarrhée avec *C. difficile*.

Eradication de Helicobacter pylori

Plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries tout comme *Bacillus clausii*, semblent réduire les effets secondaires des thérapies antibiotiques et améliorer la compliance du patient. Plusieurs souches se sont révélées efficaces dans la réduction des effets secondaires, mais sans effet sur

le taux d'éradication. Une récente méta-analyse de 14 essais randomisés suggère que la supplémentation de traitements antibiotiques anti-*H. pylori* avec certains probiotiques peut aussi être efficace pour augmenter les taux d'éradication et se révéler utile chez les patients chez qui on ne peut procéder à une bonne éradication.

Actuellement l'évidence est insuffisante pour supporter le concept qu'un probiotique seul, sans antibiothérapie concomitante, soit efficace. En résumé, il existe une littérature pour suggérer que certains probiotiques soient utiles comme thérapie adjuvante aux antibiotiques dans l'éradication de l'infection par *H. pylori*.

Allergie

La plus forte évidence réside dans la prévention de dermatite atopique lors de l'administration de certains antibiotiques à des femmes enceintes ou à des nouveaux nés de moins de 6 mois. Cependant, un récent essai clinique n'a pas confirmé ces résultats. En ce qui concerne le traitement des maladies allergiques, quelques études contrôlées ont prouvé que des souches spécifiques de probiotiques peuvent être efficaces dans le traitement de patients avec tableau d'eczéma atopique. On connaît peu de choses sur l'efficacité des probiotiques pour prévenir l'allergie alimentaire.

Encéphalopathies hépatiques

Des prébiotiques comme le lactulose sont communément utilisés dans la prévention et le traitement de la cirrhose. Une encéphalopathie hépatique minime a été réduite chez 50% des patients traités avec une préparation synbiotique (quatre souches probiotiques et quatre fibres fermentables, incluant l'inuline et l'amidon résistant) pendant 30 jours.

Réponse immunitaire

Il existe une suggestion d'évidence que plusieurs souches de probiotiques et l'oligofructose prébiotique sont utiles pour stimuler la réponse immunitaire. Une évidence indirecte a été obtenue dans des études visant à prévenir une maladie infectieuse aigüe (diarrhée nosocomiale chez l'enfant, épisodes de grippe en hiver) et dans d'autres études qui ont testé la réponse d'anticorps aux vaccins.

Syndrome de l'intestin irritable

Plusieurs études ont démontré des gains thérapeutiques significatifs avec les probiotiques en



comparaison avec des placebos. Une réduction des ballonnements intestinaux et de la flatulence comme résultats de traitements par probiotiques apparaît constamment dans les études publiées; quelques souches peuvent réduire la douleur et provoquer un soulagement global en outre *Lactobacillus reuteri* peut améliorer les symptômes diarrhéiques en une semaine de traitement, comme l'a montré un essai clinique récent sur 90 bébés nourris au sein, souffrant de diarrhée du nourrisson. En résumé, il existe une littérature suggérant que certains probiotiques peuvent améliorer les principaux symptômes chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable.

Malabsorption du lactose

Streptococcus thermophilus et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* améliorent la digestion du lactose et réduisent les symptômes liés à l'intolérance au lactose. Ceci a été confirmé par un grand nombre d'études contrôlées portant sur des individus consommant des yaourts avec des cultures vivantes.

Entérocologie nécosante

Des essais cliniques ont montré qu'une supplémentation en probiotiques réduit le risque d'entérocologie nécosante chez les prématurés nés avant 33 semaines. Une revue systématique d'essais contrôlés randomisés a aussi indiqué une réduction du risque de décès dans les groupes traités par probiotiques. En résumé, il existe une forte évidence du bénéfice de l'usage de certaines souches de probiotiques chez les prématurés.

Probiotiques: dosage et qualité

Les formes de probiotiques les plus habituelles sont les produits laitiers et les aliments supplémentés en probiotiques. Cependant, on en trouve aussi sous forme de comprimés, capsules et sachets contenant les bactéries sous forme congelée.

Les doses nécessaires varient selon la souche et le produit. Quoique beaucoup de probiotiques vendus sans ordonnance soient aux dosages de 1–10 billions cfu/dose, certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en demandent de plus fortes. Par exemple, les *Bifidobacterium* se sont révélés efficaces pour réduire les symptômes du syndrome de l'intestin irritable à 100 millions cfu/jour, alors que des études ont utilisé des sachets avec 300–450 billions cfu trois fois par jour. Il n'est pas possible d'établir un dosage général pour tous les probiotiques, car il a besoin de s'appuyer sur des

études sur l'humain ayant prouvé un bénéfice pour la santé.

Les probiotiques en Tunisie

Les deux dernières décennies ont été marquées par la multiplication d'études scientifiques et thérapeutiques rigoureuses qui ont prouvé le rôle des probiotiques. En l'absence d'information sur la pharmacodynamie et pharmacocinétique, et ce malgré les résultats thérapeutiques positifs, les probiotiques sont peu connus en Tunisie parmi les professionnels de la santé ainsi que le grand public. Ils sont classés comme complément alimentaire et une Autorisation de Mise à la Consommation (AMC) est requise selon la Loi 94-41 du 7 Mars 1994¹⁰.

- (1) *Scientifique russe, lauréat du prix Nobel et professeur à l'institut Pasteur à Paris*
- (2) *Recommandations pratiques : probiotiques et prébiotiques, Organisation Mondiale de Gastroentérologie, Mai 2008*
- (3) *Chercher à l'institut Pasteur*
- (4) *Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, FAO et ONU, 2001*
- (5) *Restall et al. 2005*
Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health : an overview of enabling science and potential applications
- (6) *2-Hogenauer et al. 1998*
Mechanisms and management of antibiotics – associated diarrhea. Clinical infections diseases. 27 : 702-710
- (7) *3-Kolida et al. 2006*
Gastrointestinal microflora : probiotics. Adv. Appl microbiol. 59-187-219
- (8) *Dethlefsen and Relman. 2010*
Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut. PNAS. 108 (suppl1) 4554-4561
- (9) *Conally et al. 2010*
In vitro evaluation of the microbiota modulation abilities of different sized whole oat. Anaerobe 16 : 483-488
- (10) *www.dpm.tn*

EFFERALGAN®

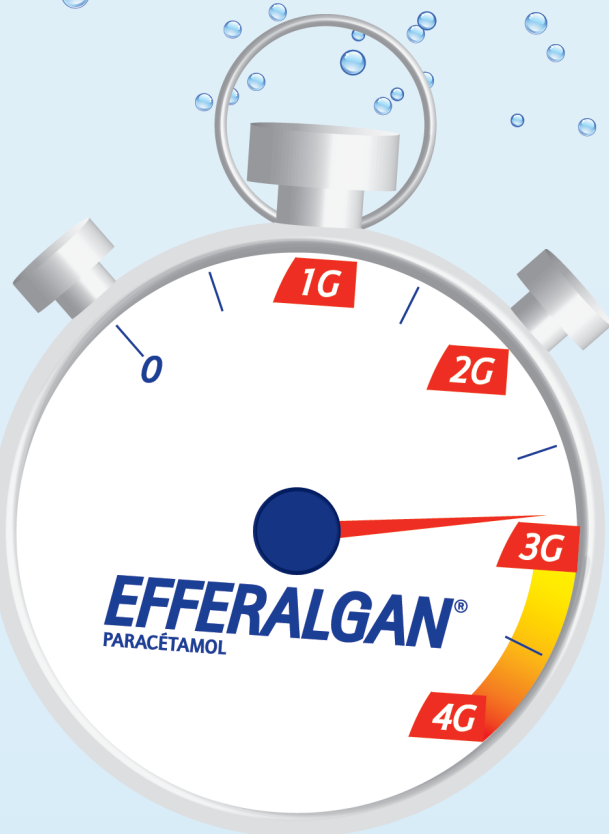
PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite
contre la douleur



La posologie usuelle est de 1 comprimé par prise, jusqu'à



3 comprimés
par jour

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés par jour.

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent. COMPOSITION : Paracétamol 1 g pour un comprimé effervescent. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé effervescent. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. **Posologie :** Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Mises en garde spéciales : En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour. **Précautions d'emploi :** En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Interactions avec les anticoagulants oraux : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. **Interactions avec les examens para-cliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement :** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage :** Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes :** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence :** Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélèvement d'un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** analgésique et antipyrétique. **Propriétés pharmacocinétiques :** Absorption L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détecté par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : **Insuffisance rénale :** en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** Liste des excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse, aspartam, acésulfame potassique. Durée de conservation : 3 ans. Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 8 comprimés en tube (Polypropylène).

TITULAIRE DE L'AMM : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID 1111 CHEYLUIS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. NUMERO DE L'AMM: 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Les Effets Indésirables des Antituberculeux : revue bibliographique

Dr Dorra Jarraya Kamoun

Service pharmacie, Hôpital Abderrahmen Mami

Introduction

*La tuberculose représente un problème de santé mondial majeur. C'est une maladie infectieuse qui touche le plus souvent les poumons. L'agent infectieux en question est le bacille tuberculeux : *Mycobacterium tuberculosis*. Elle se transmet lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose-maladie. Lorsque la maladie se déclare, la tuberculose pulmonaire se manifeste par une toux, productive ou non, accompagnée ou non par des hémoptysies, des douleurs thoraciques, une asthénie, une perte de poids et des sueurs nocturnes.*

L'association de plusieurs antituberculeux a largement contribué à limiter les ravages de cette maladie. Ces antituberculeux induisent une panoplie d'effets indésirables qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital des patients. Ce travail englobe les principaux effets indésirables des antituberculeux majeurs : l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine.

1. Isoniazide (H)

Les principaux effets indésirables de l'isoniazide sont hépatiques et neurologiques. Il importe de noter que l'hépatotoxicité de l'isoniazide est majorée par son association à la rifampicine, qui est appliquée dans le traitement associatif standard [1].

1.1. Les effets indésirables hépatiques

L'isoniazide est la drogue la plus hépatotoxique de tous les antituberculeux. Les effets indésirables hépatiques sont essentiellement de nature cytolytique, induisant l'augmentation des transaminases sériques [2] et [3]. Leur fréquence est de 10 à 20% chez les patients sous l'isoniazide [4]. Une hépatite clinique survient chez 2% des malades sous isoniazide. L'hépatite mixte, quant à elle, est assez rare.

Les facteurs favorisant la survenue d'une hépatite toxique sont le manque de surveillance hépatique, l'abus d'alcool, l'association de médicaments hépatotoxiques, l'âge avancé [5] et le profil d'acétyleur rapide. En effet, chez les acétyleurs

rapides, il y a accumulation de métabolites réactifs hépatotoxiques qui induisent l'hépatotoxicité.

1.2. Les effets indésirables neurologiques

Des neuropathies périphériques touchent 0,2% des patients [1]. Elles consistent essentiellement en un tableau de polynévrite touchant les membres inférieurs. En effet, l'isoniazide facilite l'excrétion de la pyridoxine. De ce fait, un apport en vitamine B6 permet d'éviter cet effet.[5-7].

Des névrites optiques rétrobulbaires peuvent survenir (associant dyschromatopsie (rouge/vert, une atteinte du champ visuel, des perturbations électrophysiologiques puis une baisse de l'acuité visuelle avec décoloration papillaire) et peuvent évoluer vers une atrophie optique irréversible[9].

Des manifestations psychiatriques ont également été relatés, tel que des insomnies, une agitation, des troubles maniaques, qui restent réversibles à l'arrêt du traitement.

Les polynévrites sont plus fréquentes chez les acétyleurs lents, chez qui le risque de survenue d'effets indésirables liés au surdosage est augmenté. Elles sont également plus fréquentes chez les sujets sous traitement neurotoxique, les alcooliques, les dénutris, les diabétiques, les insuffisants rénaux et chez les patients traités pour infection VIH (Neuropathie douloureuse des membres inférieurs dans l'association isoniazide-stavudine) [10].

1.3. Autres effets indésirables

Divers autres effets indésirables ont été décrits, tel que les effets indésirables cutanés (érythème due à une hypersensibilité immédiate, photosensibilisation) [2], des leucopénies [2], des troubles digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit), un syndrome d'hypersensibilité type DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ou encore un syndrome lupique [2].

1.4. Interactions médicamenteuses

L'isoniazide est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses. En effet, c'est un inhibiteur des cytochromes P450 qui diminue le catabolisme hépatiques des substrats de cet enzyme. Ainsi, la concentration plasmatique de nombreux médicaments tels que les anti-vitamines K, les antifongiques, la stavudine est augmentée, augmentant ainsi leur toxicité.

Il importe de noter que la rifampicine est un inducteur de l'acétyltransférase, enzyme impliquée dans le métabolisme de l'isoniazide, augmentant ainsi l'accumulation des métabolites réactifs de l'isoniazide [6].

Ainsi, l'association de l'isoniazide à la rifampicine augmente la fréquence de la survenue de l'hépatotoxicité [1].

2. Rifampicine (R)

Les effets indésirables de la Rifampicine sont assez rares (environ 6% des patients recevant un traitement à la rifampicine). Elle bénéficie d'une tolérance relativement élevée. Elle provoque néanmoins la coloration rouge des larmes, des urines et des crachats, effet indésirable bénin certes, mais qui risque d'effrayer un patient non averti.

2.1. Les effets indésirables hépatiques

La rifampicine est un inducteur de l'acétyltransférase qui favorise le métabolisme de l'isoniazide, augmentant ainsi l'accumulation de métabolites hépatotoxiques. Néanmoins, son hépato-toxicité intrinsèque est négligeable. On note cependant une augmentation des transaminases dans 15% des cas [11].

L'âge avancé, l'alcoolisme, et la prise de médicaments hépatotoxiques favorisent la survenue de ces effets indésirables.

2.2. Les effets indésirables digestifs

Des cas de nausées, vomissement et de douleurs abdominales ont été relatés [8].

2.3. Réactions immunoallergiques

Des cas d'hypersensibilité de type I, II ou III ont été décrits [8].

Les cas d'hypersensibilité de type I ou réactions d'hypersensibilité immédiate, peuvent se manifester par des urticaires, des oedèmes ou encore des bronchospasmes.

2.4. Les réactions de phénomène d'Arthus

Elle se caractérise par un bronchospasme associé à une rhinite ou une pneumopathie [12]. Une anémie hémolytique due à un complexe Ag-Ac anti-RMP accompagne le tableau clinique.

2.5. Les réactions à complexes immuns

Elles se manifestent par une fièvre, des arthralgies, et un syndrome pseudo-grippal.

2.6. Interactions médicamenteuses

La rifampicine est un inducteur enzymatique des cytochromes P450 qui augmente le métabolisme des substrats de cet enzyme. Ainsi, la concentration plasmatique de nombreux médicaments tels que les AVK, les oestroprogestatifs et les progestatifs, la digitoxine, la quinidine, les hormones thyroïdiennes, les corticoïdes, les bêtabloquants, les sulfamides hypoglycémisants et les antifongiques azolés (kétaconazole) est diminuée, diminuant ainsi leur efficacité. Des adaptations posologiques sont alors nécessaires.



NB : rifampicine et antifongiques azolés induisent mutuellement leur métabolisme [6].

Le cas particulier de l'association fréquente rifampicine-antirétroviraux mérite une attention particulière, étant donné que les recommandations varient selon les molécules.

La rifampicine étant un inhibiteur puissant des CYP45, son association avec les inhibiteurs de la protéase (sauf le saquinavir et le ritonavir) et les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase reverse est contre-indiquée. L'utilisation de l'éfavirenz, quant à elle, est permise à condition d'augmenter la dose (800 mg au lieu de 600mg) [13-14].

3. Pyrazinamide (Z)

Le pyrazinamide est l'antituberculeux qui cause le plus d'effets indésirables. Le principal effet indésirable du pyrazinamide est la cytolyse hépatique [15].

3.1. Les effets indésirables hépatiques

. Une élévation des transaminases a été observée lors d'un traitement par le pyrazinamide.

La fréquence des atteintes hépatiques serait dose-dépendante. La prescription d'une dose fixe de 3g par jour entraînait une cytolyse dans 50% des cas. La diminution des posologies à 20-30 mg /kg par jour, a fait baisser la fréquence de cet effet indésirable entre 0,5 et 10 % [16]

Ces hépatites sont, le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement [1]. Cependant, des cas d'hépatite fulminante ont également été rapportés.

3.2. Les effets indésirables articulaires

Selon une étude menée en 2004 par Solangi et al., 63,8 % des patients traités par le pyrazinamide ont présenté une hyperuricémie [17] dont seulement 4 % étaient symptomatique [16]. Cette hyperuricémie peut causer des crises de goutte. L'origine de l'hyperuricémie serait due à une baisse de l'excrétion urinaire de l'acide urique. En effet, l'acide pyrazinoïque, un métabolite du pyrazinamide, entre en compétition avec l'acide urique au niveau de sa sécrétion tubulaire active, provoquant l'hyperuricémie.

3.3. Effets indésirables cutanés

Les effets indésirables peuvent aller du simple urticaire au choc anaphylactique. Les effets indésirables cutanés du pyrazinamide peuvent également être à type d'érythème polymorphe, d'une réaction de phototoxicité, d'acné ou de pellagre. En général, l'atteinte cutanée est réversible à l'arrêt du traitement [16].

3.4. Effets indésirables gastro-intestinaux

La fréquence des troubles digestifs liés au pyrazinamide est estimée à 10%. La symptomatologie est souvent faite de nausées, vomissements, diarrhée et de douleurs abdominales [16].

3.5. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables liés au pyrazinamide ont été rapportés, tels que la fièvre ou les bouffées vasomotrices [16].

4. Éthambutol (E)

L'éthambutol est un tuberculostatique. Son efficacité est certes moindre que les autres antituberculeux, mais il possède la particularité d'agir sur les souches qui leur sont résistantes. Son inconvénient majeur est le risque de survenue d'une névrite optique.

4.1. La névrite optique rétrobulbaire (NORB)

L'atteinte la plus fréquemment observée est la névrite optique rétrobulbaire (NORB). Son incidence est de 3 % pour une posologie 25 mg/kg (posologie usuelle) et de 10 % pour une posologie de 45 mg/kg par jour (posologies hors AMM) [18]. Dans une étude prospective incluant 60 patients tuberculeux traités par éthambutol à la posologie usuelle, la prévalence de la toxicité oculaire était de 10 % [21].

Cette atteinte est souvent bilatérale. Le tableau clinique évolue selon l'enchaînement qui suit: une dyschromatopsie (rouge-vert) suivie d'une baisse de l'acuité visuelle puis un scotome central, des altérations du potentiel évoqué visuel, pouvant aboutir à une atrophie optique [19].

Le trouble demeure réversible en quelques mois à condition que le nerf optique soit encore fonctionnel. Une fois le nerf atteint, l'atteinte oculaire devient irréversible.

La surveillance ophtalmique est indispensable. Elle comprend un examen ophtalmologique avec un fond d'œil, un champ visuel avec vision des couleurs, acuité visuelle et la vision des couleurs (appréciée par le test de Ishihara) [20].

4.2. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été signalés : des réactions allergiques cutanées prurigineuses ou purpuriques (dont la fréquence est estimée à 0,5 %) [16], des neuropathies sensitivomotrices (rares), des troubles neuropsychiques à type de vertige et de céphalées, une hyperuricémie (très rare), une hyperbilirubinémie, de rares néphropathies tubulo-interstitielle.

5. Streptomycine

Il s'agit d'un aminoside délivré par voie injectable. Il est actuellement utilisé dans les pays émergent en seconde lignée, et ceci en cas de résistance ou de multi résistances au traitement classique. Auparavant, cette molécule faisait partie du traitement de première lignée dans les pays développés. De nos jours, il n'y est plus recommandé car une résistance a été développée à son égard. Ses principaux effets indésirables sont la toxicité auditive et rénale.

5.1. Toxicité auditive

Les effets indésirables auditifs se manifestent le plus souvent au niveau de l'appareil cochléovestibulaire. Leur fréquence est de 2,2 % [18]. L'atteinte vestibulaire précède, en général, l'atteinte cochléaire. Elle se manifeste par des vertiges, une ataxie et un nystagmus généralement réversibles. L'atteinte cochléaire, quant à elle, est plus sérieuse car elle peut devenir irréversible. La symptomatologie peut aller de simples plaintes subjectives jusqu'à la baisse irréversible uni- ou bilatérale de l'acuité auditive [22].

Les facteurs favorisants sont une prise prolongée de Streptomycine, la prise antérieure d'un aminoside, la prise concomitante de médicaments ototoxiques (furosémide, amphotéricine B, ciclosporine, etc.), les antécédents d'insuffisance rénale, l'âge avancé et l'atteinte auditive antérieure [19].

Il ne faut pas dépasser une dose cumulée de 60g et la posologie de 15mg/kg par voie IM. Il faut noter que ce médicament est formellement contre-indiqué

en cas de grossesse. En effet, la surdité apparaît chez un enfant sur trois dont les mères ont reçu la streptomycine pendant leur grossesse, soit une prévalence de 30%.

5.2. Toxicité rénale

La streptomycine est moins néphrotoxique que les autres aminosides. Cette atteinte rénale pourrait classiquement être prévenue par la limitation de la dose journalière et de la durée du traitement, la surveillance régulière de la fonction rénale, la proscription de tout médicament néphrotoxique et le suivi thérapeutique pharmacologique [19] et [23]. Cette atteinte reste réversible à l'arrêt du traitement.

5.3. Autres effets indésirables

La streptomycine possède une action curarisante. En effet, par blocage neuromusculaire, il peut causer une détresse respiratoire, surtout en association aux anesthésiques. Les aminosides sont, de ce fait, contre-indiqués chez les patients myasthéniques ou anesthésiés recevant des curares.

Par ailleurs, la streptomycine peut causer des mécanismes immunoallergiques (rares) à type de leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique et agranulocytose et des manifestations hématologiques. Des réactions lupoides ont également été rapportées.

6. Le Traitement associatif HRZE :

Le traitement associatif standard consiste en la prise d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthambutol pendant deux mois, suivi par la prise d'isoniazide et de rifampicine pendant quatre mois. Ce schéma standard « 2 HRZE- 4 HR », s'effectue en une seule prise quotidienne, sous forme d'association médicamenteuse, en traitement direct supervisé, puis en automédication.

Les principaux effets indésirables du traitement associatif standard incluant l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol sont l'hépatotoxicité (environ 9%), les effets indésirables gastro-intestinaux (environ 10%) et les effets indésirables cutanés (7,7%)[24].

Conclusion :

Le traitement anti-tuberculeux, s'il est conduit correctement, donne des résultats favorables. Une



surveillance étroite reste cependant nécessaire. La prévention est de mise dans le combat contre ce problème de santé ravageur, notamment contre le couple VIH-tuberculose. L'ampleur du phénomène

est si importante que la lutte contre cette dernière fait partie des objectifs du millénaire pour le développement et l'OMS a lancé une action mondiale « Halte à la Tuberculose » 2011-2015.

Références:

- [1] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 :603-62.
- [2] Gonzales J, Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 :11-15.
- [3] Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999 ; 281 :1014-8.
- [4] Aoum K, Chaabane A, Loussaief C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *Med Mal Inf* 2007 ; 37 :253-61.
- [5] Seichen O, Martinez-Almoyna L, De Brouker T. Neuropathie toxique induite par l'isoniazide : pensez à la prévention. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 :157-60.
- [6] C. Loichot et M. Grima. « Pharmacogénétique ». Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006).
- [7] Binita RS, Karen S, Richard S et al. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995 ; 95 :700-4.
- [8] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1472-7.
- [9] Boulanouar A, Abdallah E, Elbakkali M, et al. Neuropathies optiques toxiques graves induites par l'isoniazide. *J Fr Ophthalmol* 1995 ; 18 :183-7.
- [10] Recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21: 354-104.
- [11] Godel A, Marchou B. Rifampicine. *Traite de Médecine Akos* 2007 ; 5 :80.
- [12] Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampicin. Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management strategies and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine* 1999 ; 78 :361-9.
- [13] Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP et al. Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 3S75-97.
- [14] Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). *Revue Mal Respir* 2003 ; 20 :753-105.
- [15] Gülbay B. E., Gürkan Ö. U., Yildiz Ö. A., et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Journal of Respiratory Medicine*. 2006;100:1834–1842.
- [16] C. Ribi, C. Hauser. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy*. 2002;57:964.
- [17] G.A. Solangi, B.F. Zuberi, S. Shaikh, W.M. Shaikh. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking antituberculous therapy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2004; 14, pp. 136–138.
- [18] M. El Ftouh, S. Mouline, A. Badsy, M.T. El Fassy Fihry. Médicaments antituberculeux : effets secondaires et conduite à tenir. *Med. Maghreb*. 1998;67: 35–38.
- [19] M.L. Barclay, C.M.L. Kirkpatrick, E.J. Begg. Once daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored. *Clin. Pharmacokinet*. 1999;36: 89–98.
- [20] R.Y. Chan, A.K. Kwok. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med*. 2006; 12: 56–60.
- [21] J.L. Goyal, D. Sarma, N.P. Singh, A. Bhatia. Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis: a prospective study. *J. Commun. Dis.*, 2003;35:230-243
- [22] T. Yamasoba. Aminoglycoside-induced hearing loss. *Nippon Rinsho*, 2002;60:332-336
- [23] C.A. Peloquin, S.E. Berning, A.T. Nitta, P.M. Simone, M. Goble, G.A. Huitt, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 38: 1538–1544.
- [24] Ina Jeong, Jong-Sun Park, Young-Jae Cho, Ho Il Yoon, Junghan Song, Choon-Taek Lee and Jae-Ho Lee, Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels. *J Korean Med Sci*. 2015; 30: 167–172.

Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Vancomycine en Néonatalogie

M.Khrouf¹, I.Maoudoud¹, M.Turki¹, S.Bahri², E.Gaies³, I.Kessibi³

1 Faculté de Pharmacie de Monastir

2 Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis

3 Centre National de Pharmacovigilance

La vancomycine, médicament à marge thérapeutique étroite est d'utilisation large en réanimation néonatale. Le très faible poids de naissance, le cathétérisme veineux central et la prématurité, augmentant le risque d'infections nosocomiales à Staphylococcus spp. chez les nouveaux nés [1]. Face à la nécessité de préserver son efficacité et à la menace de plus en plus pressante de souches intermédiaires (VISA : Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus), voire résistantes (VRSA : Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus et VRE : Vancomycin Resistant Enterococcus), le respect des recommandations d'utilisation y compris un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) s'impose.

1/ Intérêt du STP de la vancomycine en néonatalogie :

a/ Efficacité

In vitro, la majorité des germes contre lesquels est utilisée la vancomycine ont des concentrations minimales inhibitrices (CMI) <1–2 mg/L. Sachant que la liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 50%, les concentrations sériques seuils doivent être >4-5mg/L [2]. Or pour une même valeur de CMI in vitro, l'efficacité de la vancomycine in vivo est diminuée en présence d'un inoculum élevé ou en présence de bactéries en phase de croissance ralentie [3].

En pratique, certaines études suggèrent que des taux résiduels (TR) < 10 mg/L peuvent prédire un échec thérapeutique [4]. Des TR ≥ 10 mg/L ont été associés à une apyrexie et une normalisation de la formule sanguine (au bout de 72 heures) plus importantes qu'en cas de TR inférieurs [5].

Une utilisation prolongée de la vancomycine à doses ne permettant pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques, est un important facteur de sélection de souches de S. aureus intermédiaires à la vancomycine (VISA) [6]. Les posologies utilisées doivent être ainsi rapidement adaptées en fonction des résultats du suivi thérapeutique.

b/Toxicité

Une toxicité relative à l'utilisation des glycopeptides a été rapportée. Les données relatives aux nouveaux nés restent rares et éparses.

Une néphrotoxicité, se traduisant par une élévation réversible des taux sériques de créatinine, a été rapportée lors de l'utilisation de la vancomycine chez des nouveau-nés dont les concentrations étaient dans les marges thérapeutiques [7]. Dans la population adulte, il a été tout de même noté une élévation significative des TR de vancomycine chez des sujets ayant développé une néphrotoxicité (TR moyen = 23,2mg/L) par rapport à des sujets témoins (TR moyen = 10,2mg/L) [5]. D'autres études rapportent que l'insuffisance rénale constatée chez des nouveaux-nés a donné des valeurs élevées de pic sériques et non le contraire, cette insuffisance étant préexistante au traitement par la vancomycine [8].

L'ototoxicité des glycopeptides en néonatalogie a presque toujours été associée à une utilisation concomitante de substances ototoxiques (principalement des aminoglycosides) [9]. L'imputabilité de la vancomycine dans des pertes de l'audition n'a pas été clairement démontrée dans cette population et ne peut être attribuée à la durée du traitement ni à des concentrations sériques anormales [7]. Une corrélation a tout de même pu être établie entre ototoxicité irréversible et concentrations du pic sérique supérieures à 80 mg/L chez l'adulte [3].



Le STP de la vancomycine est fortement recommandé (B) en raison de l'enjeu principal d'efficacité et celui de sécurité plus particulièrement en cas d'importante variabilité intra- et inter-individuelle comme c'est le cas en néonatalogie [4].

2/ Aspects pharmacocinétiques en néonatalogie :

Les glycopeptides se distribuent dans l'eau extracellulaire de l'organisme et sont majoritairement éliminés par filtration glomérulaire. Des modifications de l'eau corporelle ou une modification de la fonction rénale notamment physiologiques dues à l'âge ou pathologiques (altérations hémodynamiques, insuffisance rénale) affectent leur cinétique [4].

La demi-vie d'élimination de la vancomycine chez les nouveau-nés varie de 3,5 à 9h versus 4 à 12 heures chez les adultes [4, 9]. Elle est augmentée chez les nourrissons par rapport aux enfants [4].

Le volume de distribution chez les nouveau-nés à terme varie de 0,38 à 0,97L/kg et est similaire à celui retrouvé chez les adultes [5]. L'administration de spironolactone diminuerait son volume de distribution [2].

La clairance varie de 0,63 ml/kg/min à 1.4 ml/kg/min [9]. Elle augmente durant la première semaine de vie en parallèle avec la maturation rénale [7]. La clairance en rapport avec l'âge gestationnel constitue le principal déterminant du profil pharmacocinétique de la vancomycine en néonatalogie. L'utilisation concomitante de l'amoxicilline-acide clavulanique augmenterait la clairance de la vancomycine dans la population néonatale [2].

Ces différents éléments expliquent une variabilité inter-individuelle chez les nouveaux nés plus importante que celle retrouvée chez les adultes [2].

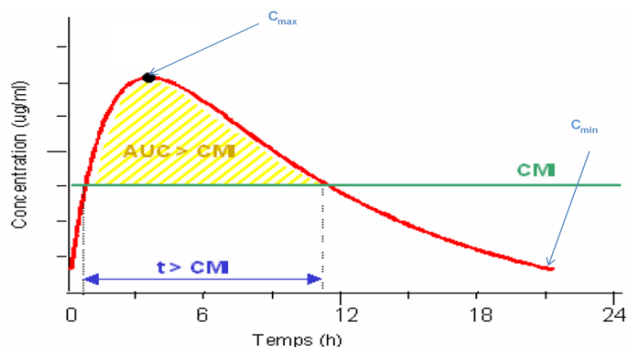


Figure1: Cinétique d'une injection intraveineuse lente avec différents paramètres pharmacocinétiques mesurables

3/ Paramètres du STP de la vancomycine :

a/ Critères du choix des paramètres

La vancomycine est un antibiotique temps-dépendant ne présentant d'effet post-antibiotique, ceci implique que pour une efficacité optimale, la concentration en antibiotique doit être en permanence supérieure à la CMI du germe cible, particulièrement au site de l'infection. Ce critère est noté : $T > CMI$ de 100 % [7, 10, 11]. Ainsi, pour une administration intermittente, il serait nécessaire de mesurer le taux résiduel (TR) qui reflète la concentration minimale en antibiotique. Pour une administration continue, on mesurera le taux à l'équilibre (TE) qui reflètera la concentration constante en antibiotique.

La mesure du pic sérique a été jugée inutile par plusieurs auteurs [12], la toxicité de la vancomycine (néphrotoxicité, ototoxicité et phénomènes allergiques) se voyant de moins en moins fréquemment depuis la purification des premières préparations [13] en plus de l'absence d'une corrélation entre valeurs de pic sérique élevées et toxicité a fait que le dosage du pic sérique ne soit pas préconisé en routine. Un suivi thérapeutique plus étroit notamment par des dosages du pic sérique reste utile en cas d'insuffisance rénale concomitante, d'utilisation de néphrotoxiques ou d'oxygénation par membrane extracorporelle [9].

Des CMI élevées, bien que dans l'intervalle de sensibilité ont été corrélées à une diminution de l'efficacité et à des taux de mortalité plus élevés par rapport à des CMI plus basses [11]. Ainsi, le TR doit être au mieux analysé en regard de la CMI [14]. De plus, l'activité bactéricide de la vancomycine est lente et faible. Pour faire chuter de 3 log la concentration de bactéries à H24, il faut atteindre des concentrations de vancomycine de 4 fois la CMI. Pour une diminution de 4 log, il faut dépasser 8 fois la CMI [10] d'où un suivi moyennant le quotient inhibiteur (rapport TR/CMI en cas d'administration intermittente ou concentration à l'équilibre/CMI en cas d'administration continue) a été adopté [3, 14, 15].

b/ Valeurs cibles

- Taux Résiduel (TR)

Les valeurs du TR cible proposées pour les nouveau-

nés sont très variables. Deux intervalles sont surtout utilisés en néonatalogie : 5-10mg/L [2] car associé à un pic sérique de 20 à 40 mg/L considéré comme non toxique [3, 16] et 10-15mg/L proposé ultérieurement face à l'augmentation des CMI et toujours considéré comme non toxique car ne dépassant pas la limite des 15mg/L [3, 17].

Depuis 2007, le BNFC (British National Formulary for Children) recommande pour les nouveau-nés un TR cible de 10-15 mg/L toutefois des concentrations résiduelles plus élevées (15-20 mg/l) sont nécessaires pour des souches moins sensibles de SARM. Pour les patients recevant de fortes doses ciblant des TR de 15-20 mg/L, un monitoring minutieux des TR est préconisé afin de réduire la néphrotoxicité [6, 16]. Des concentrations résiduelles de 15-20 mg/L sont aussi proposées par certains auteurs pour le traitement de méningites ou de pneumopathies en pédiatrie [3].

➤ TR/CMI

Une Fraction libre sérique de 4 à 8 fois la CMI du germe incriminé est recommandée [14]. Ceci revient à atteindre un rapport TR/CMI ≥ 8 dans la mesure où l'on dispose de la CMI du germe incriminé [18]

➤ Taux à l'équilibre

Chez les nouveau-nés, la concentration plasmatique cible lors d'une perfusion continue ou taux à l'équilibre (TE) est généralement de 15-25mg/L. Il a été d'ailleurs rapporté qu'il était plus facile d'atteindre les intervalles cibles lors d'une administration continue que lors d'une administration intermittente [17].

4/ Aspects pratiques : Le prélèvement

Le prélèvement pour STP est un élément clé de la phase pré-analytique. Il doit respecter « une charte » entre le service clinique et le laboratoire d'analyse afin que le dosage soit utile et correctement interprété.

Il convient d'adresser le prélèvement avec les renseignements cliniques nécessaires (inefficacité,

effet indésirable suspecté...), l'âge, le mode d'administration (continu ou intermittent), la posologie, l'heure de la dernière dose administrée ainsi que l'heure du prélèvement.

Le taux de bilirubine est intéressant à mentionner, cette dernière peut interférer avec le dosage immunologique de la vancomycine. Une erreur par défaut du taux de vancomycine peut être constatée en cas de bilirubinémie élevée ($>171\mu\text{mol/L}$ pour un dosage par immunopolarisation de fluorescence par exemple) [19].

a/ le temps de prélèvement

Le respect d'une période de cinq demi-vies est exigé afin d'atteindre un état d'équilibre à partir duquel la cinétique de la vancomycine est « reproductible » [19]. Certains protocoles se basent sur un dosage de la vancomycine à partir de la 36ème heure voire de la 24ème heure. Cette condition est tout de même contraignante dans l'urgence de s'assurer de l'efficacité de l'antibiothérapie dans des infections souvent d'emblée graves.

Dans le cas particulier d'une créatinine sérique élevée ($>100\mu\text{mol/L}$), certaines équipes de néonatalogie réalisent un dosage 12 heures après administration de la première dose (15mg/Kg) ; la vancocinémie obtenue orientera dans ce cas précis la posologie à adopter tout en évitant les surdosages [17].

En dehors de l'administration par perfusion continue où le prélèvement peut se faire à n'importe quel moment une fois l'état d'équilibre atteint, les moments de prélèvement sont codifiés [20]. En effet, des variations de 10 à 15% des concentrations sériques de médicaments à courte demi-vie ont été constatées après un décalage de seulement 30 minutes [19].

Le taux résiduel est mesuré au moment où les concentrations les plus basses en médicament sont attendues, généralement, juste avant l'administration de la prochaine dose [19].

Le pic sérique doit être mesuré 30-60 minutes après la fin de la perfusion. Un intervalle de 30 minutes est tout de même préférable.



b/ le site de prélèvement

La ponction veineuse périphérique demeure la voie de référence. Le prélèvement par voie centrale a été déconseillé, des interactions avec la tubulure posée ayant été décrites. Le prélèvement ne doit pas se faire sur le cathéter ayant servi à l'injection de solutés à risque de fausser la concentration plasmatique de vancomycine [21].

Un prélèvement capillaire peut être très intéressant en néonatalogie, en effet, il permet de préserver le capital veineux et diminue la perte sanguine. L'obtention d'un volume suffisant pour des techniques de dosage classiques n'est tout de même pas garantie. Certains médicaments présentent en plus des discordances entre les valeurs obtenues par sang capillaire et celles obtenues à partir d'un sang veineux. C'était le cas de la théophylline [21].

d/ le contenant

Le plastic a été associé à certaines interférences dans le dosage des médicaments. Les surfaces en plastic du tube de prélèvement peuvent adsorber certaines molécules ou déplacer la liaison protéine plasmatique- médicament [19]. Des tubes en verre seraient préférables.

e/ le contenu

Le dosage de la vancomycine peut être réalisé dans le sérum comme dans le plasma. Dans ce dernier cas, l'héparinate de lithium, l'EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) peuvent être utilisés comme anticoagulants pour le dosage de la vancomycine. En cas d'un dosage d'un autre médicament à partir du même tube, il est nécessaire de tenir compte de sa compatibilité avec l'anticoagulant [19]. De toute façon, l'anticoagulant, s'il est nécessaire, doit être adapté aux recommandations du fabricant pour la méthode de dosage utilisée.

5/ conclusion

Si le respect des indications est assez satisfaisant en ce qui concerne la vancomycine dans nos services de néonatalogie, la qualité du suivi, particulièrement pharmacologique demeure à améliorer [22]. La bonne exploitation des dosages de la vancomycine dépend du respect des conditions de prélèvement particulièrement la voie et l'horaire. L'utilisation de techniques de prélèvement appropriées comme celle utilisant des gouttes de sang séchées sur papier buvard dans les laboratoires facilitera le suivi thérapeutique chez les nouveaux nés vu la délicatesse du prélèvement chez ces patients [23].

Références :

1. *Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme.* Maas A, Flament P, Pardout A, Deplano A, Dramaix M, Struelens MJ. *Journal of Hospital Infection.* 1998;(40) : 211-224
2. *Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline.* Marqués-Miñana MR, Saadeddin A, Peris JE. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):713-20
3. *Surveillance des taux sériques de vancomycine dans le traitement des infections à staphylocoque en pédiatrie.* P. Mariani-Kurkdjian, H. Nebbad, Y. Aujard, E. Bingen. *Archives de Pédiatrie.* 2008 :15(11) :1625-1629
4. *Niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine.* Jelassi ML, Benlmouden A, Lefevre S, Mainardi JL, Billaud EM. *Thérapie.* 2011 :66 (1): 29-37
5. *Association of vancomycin serum concentrations with outcome in patients with Gram-positive bacteraemia.* Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. *Pharmacotherapy.* 1995 : 15: 85-91
6. *Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration.* Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(1):28-34
7. *New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate.* de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(2):185-94
8. *Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study.* Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. *Pediatrics.* 1999 :103 (4): e48
9. *Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates.* deHoog M, Mouton JW, van den Anker JN. *Clin Pharmacokinet.*

1. 2004 :43(7):417-40
2. Principes thérapeutiques des infections à staphylocoques Place et limites des molécules classiques. Domart Y. Ann Fr Anesth Réanim. 2002 :21(5) :392-398
3. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. Jacob JT, DiazGranados CA. International Journal of Infectious Diseases. 2013 : 17 e93–e100
4. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. Gian Maria Pacifici, Karel Allegaert II. CLINICS. 2012 : 67(7):831-837
5. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique / pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Garraffo R, Lavrut T. Réanimation. 2005 : 14 : 264–275
6. Monitoring de la vancomycine en réanimation : étude rétrospective de 66 patients. Commandeur D, Giacardi C, Danguy Des Deserts M, Huynh S, Buguet-Brown ML, Ould-Ahmed M, Drouillard I. Médecine et maladies infectieuses. 2011 : 41(8) :410-414
7. Variation in gentamicin and vancomycin dosage and monitoring in UK neonatal units. S Kadambari, PT Heath, M Sharland, S Lewis, A Nichols, MA Turner. J Antimicrob Chemother. 2011 : 66(11):2647-50
8. Continuous infusion of vancomycin in neonates. Patel AD, Anand D, Lucas C, Thomson AH. Arch Dis Child. 2013; 98: 478-479
9. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1995 [2001]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039349.htm>
10. State of the art in therapeutic drug monitoring. FernándeZ EL, Pare's L. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(4):437-46
11. Pitfalls in dosing vancomycin. Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Am J Med Sci. 2015 : 349 (2):137-9
12. Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers. Amitava Dasgupta. Londres: Academic Press; 2012
13. Évaluation de l'utilisation de la vancomycine chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance dans un service de néonatalogie. Maoudoud I, M, Khrouf M, Gaies E, Bahri S, Kessibil, Masmoudi A, Zribi M, Fendri C, Kacem S3, Jabnoun S. In : Association de Chimiothérapie Anti Infectieuse. 33^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 21 et 22 novembre 2013, Paris.
14. Le prélèvement sanguin sur papier buvard : une révolution de la biologie médicale en marche ? Hirtz C, Lehmann S. Ann Biol Clin 2014; 73(1):1-13
15. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels? Tan WH, Brown N, Kelsall AW, McClure RJ. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2002 :87:214–216.

HOMMAGE A MOHAMED OUAHCHI

Né le 28 décembre 1928, il a poursuivi ses études secondaires au Collège secondaire de Sousse.

Diplômé en 1954 de la Faculté de Pharmacie de Marseille, de la même promotion que MM. Mohamed Fekih, Mohsen Kchouk et Mme Jalila Rebaï épouse Laajimi.

Témoignage oral en date du 25 décembre 2013 : en 1952, les étudiants tunisiens avaient un passeport de « protégé français ». Une carte d'étudiant leur permettait d'obtenir une carte de séjour. Le leader Habib Bourguiba, en tournée à Aix en Provence, a passé la nuit au foyer universitaire, dans la chambre de Hamadi Slama et Hamadi Ouahchi. Il les incita à intégrer le parti et à le critiquer de l'intérieur.

M. Ouahchi a exercé en chimie nucléaire à Saclay, Il a ensuite enseigné à l'Institut National d'Agronomie de Tunis.

En 1962, il acquies la pharmacie d'Yves Rimevale, rue du Professeur Roux à Sousse. Par la suite il s'est installé à Tunis et a acheté la pharmacie Bourgoin Jean Paul, au 21 avenue de Carthage, qu'il a gardée jusqu'à son décès en mai 2015.

Hamadi Ouahchi était veuf de Aziza Ouahchi, fille de Jalloul Ben Chérifa, pharmacienne, ancienne présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie de 1976 à 1990. Son fils Sami est médecin/pharmacien et occupe le poste de Directeur Général de la Cotupha.

Rached Besbes

Pharmacien



Diurétiques et interactions médicamenteuses

Fatma Ben Mbarka, Dorra Jarraya

Introduction

Les diurétiques agissent en augmentant l'élimination rénale du sodium ce qui engendre une baisse de la volémie et du débit cardiaque.

Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. On distingue principalement 3 catégories de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal : Les thiazidiques, les diurétiques de l'anse et les diurétiques d'épargne potassique.

Ces médicaments exposent à plusieurs interactions médicamenteuses essentiellement d'ordre pharmacodynamique et qui sont pour la plupart liées à un déséquilibre hydroélectrolytique.

1. Interactions communes à tous les diurétiques

1.1. Addition d'effets indésirables rénaux

L'hypovolémie provoquée par les diurétiques entraîne une baisse du débit sanguin rénal à l'origine d'une insuffisance rénale fonctionnelle. L'association des diurétiques à des médicaments qui exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique majore le risque de néphrotoxicité iatrogène. L'association à un de ces médicaments, quand elle est nécessaire, justifie d'une surveillance rigoureuse de la créatininémie et de la kaliémie.

Exemples de médicaments qui exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle : Anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, etc

Exemples de médicaments qui exposent à une insuffisance rénale organique : Produits de contraste iodés, mannitol, aminosides, vancomycine, ciclosporine, tacrolimus, lithium, fibrates, méthotrexate, cisplatine, etc.

1.2. Diminution de l'élimination rénale de certains médicaments

La diminution du débit de filtration rénale causée par les diurétiques est à l'origine de la diminution de l'excrétion rénale des médicaments éliminés par cette voie. Cette interaction est à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine de ces médicaments et donc de leurs effets indésirables. Parmi ces médicaments on peut citer essentiellement la metformine qui expose à un risque d'acidose lactique, le méthotrexate qui présente une importante toxicité hématologique, les produits de contrastes iodés qui exposent à un risque d'insuffisance rénale aiguë, le lithium, les fibrates, la flécaine, etc.

1.3. Addition d'effets hyponatrémiants

L'hyponatrémie constitue un déséquilibre hydroélectrolytique commun à tous les diurétiques. Ainsi, leur association à un autre médicament hyponatrémiant a pour conséquence de majorer le risque d'hyponatrémie.

Exemples de médicaments hyponatrémiants : la carbamazépine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline, les sulfamides hypoglycémiant.

1.4. Addition de risque de crampe

Les crampes peuvent être liées soit à des troubles hydroélectrolytiques et en particulier l'hyponatrémie, comme le cas des diurétiques, soit à une toxicité musculaire directe. L'association de plusieurs traitements entraînant cet effet indésirable est à l'origine de l'augmentation du risque de sa survenue. Les corticoïdes et les laxatifs peuvent être à l'origine de crampes musculaires par perturbation hydroélectrolytique, notamment l'hypokaliémie. Plusieurs autres médicaments sont susceptibles de majorer le risque de crampes par d'autres mécanismes, on cite par exemple la lévothyroxine en cas de surdosage, les bêta-2-agonistes, les IEC, les sartans, les anticholinestérasiques, etc.

2. Interactions avec les diurétiques hypokaliémiantes (les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse)

2.1. Addition d'effets hypokaliémiantes et risque de torsades de pointes

Les thiazidiques et les diurétiques de l'anse exposent à un risque important d'hypokaliémie. L'hypokaliémie s'accompagne d'une fatigue, de douleurs musculaires et de crampes, mais c'est la toxicité cardiaque qui fait toute la gravité de l'hypokaliémie,

le potassium étant un électrolyte indispensable à la contraction musculaire. L'hypokaliémie peut alors être à l'origine de troubles de rythme ventriculaire et notamment les torsades de pointes.

Plusieurs médicaments sont susceptibles de provoquer une hypokaliémie soit par augmentation de l'élimination urinaire ou digestive du potassium soit en provoquant une entrée du potassium dans les cellules. On peut citer par exemple : les corticoides, les aminosides, l'amphotéricine B, les laxatifs, les bêta-2-agonistes, la théophylline, le sirolimus, etc.

Le risque de torsade de pointe est également majoré en présence des médicaments qui allongent l'intervalle QT et des médicaments bradycardisants. A titre d'exemple, on peut citer : les antiarythmiques, les neuroleptiques, les macrolides, la digoxine, les bêtabloquants, le diltiazem, la méthylidopa, la clonidine, etc.

2.2. Addition d'effets hyperuricémiants

La goutte des diurétiques est la plus fréquente des gouttes secondaires. L'hyperuricémie observée principalement avec les thiazidiques et les diurétiques de l'anse fait suite à la déplétion hydrosodée et aussi à une action directe sur la réabsorption et la sécrétion tubulaire de l'acide urique. L'association à d'autres médicaments hyperuricémiants majore ce risque. Exemples : l'ethambutol, le pyrazinamide, les cytotoxiques, les salicylés, la théophylline, la ciclosporine, le tacrolimus, etc.

3. Interactions propres à chaque catégorie de diurétique :

3.1 Interactions avec les diurétiques thiazidiques : Addition d'effets hypercalcémiants

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'élimination urinaire du calcium et sont donc à l'origine d'une hypercalcémie. Leur association avec un autre médicament hypercalcémiant potentialise le risque.

L'hypercalcémie provoquée par d'autres médicaments peut être liée à une augmentation d'apport ou d'absorption, à une augmentation de la résorption osseuse, à une augmentation du taux de l'hormone parathyroïdienne ou encore à une diminution de la phosphatémie.

Exemples de médicaments hypercalcémiants : le lithium, le calcium et ses sels, la vitamine D, les rétinoïdes, etc.

3.2 Interaction avec les diurétiques de l'anse : Addition du risque d'ototoxicité

L'ototoxicité est un effet indésirable bien décrit les diurétiques de l'anse. Elle est dose-dépendante, généralement réversible et survient en particulier dans le cas d'utilisation de fortes doses par voie intraveineuse, essentiellement chez les insuffisants rénaux. Cet effet est majoré en cas d'association à d'autres médicaments ototoxiques notamment les aminosides, les glycopeptides, l'amphotéricine B, la griséofulvine, le thalidomide, etc.

3.3 Interactions avec les diurétiques d'épargne de potassium : addition d'effets hyperkaliémiants

L'hyperkaliémie engendrée par les diurétiques épargneurs de potassium peut être à l'origine de troubles de conduction parfois évoluant vers la fibrillation ventriculaire. L'association à d'autres médicaments hyperkaliémiants majore ce risque. A titre d'exemple on peut citer : les sels de potassium, les IEC, les sartans, la ciclosporine, le tacrolimus, les héparines, les AINS, etc.

Conclusion

Les interactions médicamenteuses des diurétiques sont essentiellement liées à la perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique. Ce trouble doit être pris en considération en particulier lors de l'association à des médicaments ayant des effets proarythmogènes et chez les insuffisants rénaux.

La surveillance régulière notamment de l'ionogramme sanguin et de la fonction rénale sont nécessaires avec toutes les catégories de diurétiques.

Malgré leurs interactions médicamenteuses multiples, les diurétiques constituent un maillon important du traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Bibliographie

Revue prescrire : le guide des interactions médicamenteuses ; édition 2014

Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM 2012/ Mise à jour Janvier 2014).

Résumé des caractéristiques du produit du furosémide (consulté le 03/05/2015)

Résumé des caractéristiques du produit de l'hydrochlorothiazide (consulté le 03/05/2015)

Briet M, Boutouyrie P. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, paris), Cardiologie, 11-905-A-10, 2015, 11p.

Rozenberg S. Drug-induced gout. Rev Rhu. 2007; 74: 150-152.



Cas de comptoir : « je veux un répulsif anti - moustiques »

Les questions à poser :

- Partez- vous en voyage ? Dans quelle région ou dans quel pays ?
- Est - ce pour vous ? Pour des enfants ? Quel âge ont – ils ?
- Une grossesse en cours ?

Il faut savoir que diverses maladies sont transmises par des piqûres des moustiques dans certains pays (surtout dans les zones tropicales). Ce sont notamment le paludisme, le chikungunya, la dengue, la fièvre jaune, le virus West Nile etc.

En dehors des zones endémiques, le principal désagrément lié aux piqûres des moustiques réside dans l'apparition d'une réaction inflammatoire qui peut être accompagnée de prurit voire d'une surinfection liée au grattage.

Les produits répulsifs anti-moustiques sont composés de quatre molécules principales :

1- Le DEET (diéthyl méthyl benzamide) : c'est le **répulsif cutané de référence**, il procure une protection de 3 à 7 heures vis – à vis des principaux moustiques vecteurs d'infection, il est utilisé à la concentration de 50% chez les adultes et de 20 – à 35% chez les enfants (dès 6 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents du DEET sont :

- Irritations oculaires.
- Quelques effets neurologiques ont été rapportés lors d'applications prolongées.

Le DEET a l'inconvénient d'avoir une odeur désagréable, une consistance huileuse, et d'être légèrement collant à la peau, il détériore les vêtements synthétiques, le cuir, le plastique des lunettes et des montres.

Le DEET réduit la durée de protection des crèmes solaires.

La picaridine ou icaridine (KBR3023)

Le recul sur l'utilisation de cette substance est faible, dosée de 20 % à 25% elle a une efficacité et des effets indésirables similaires à ceux du DEET à 50 %. Son avantage sur le DEET est d'être sans odeur, sans consistance huileuse et de ne pas détériorer les objets en plastiques.

Le citriodiol : dérivé semi – synthétique, provenant de l'HE d'eucalyptus citronné, son recul d'utilisation est faible. Le citriodiol renferme des terpènes qui

sont potentiellement épiléptogènes, notamment chez les jeunes enfants.

L'IR3535 (insect repellent 3535) : C'est une substance répulsive synthétique d'origine naturelle, dérivée de la bêta – alanine. Cette molécule est moins nocive que le DEET, et qui peut être utilisée chez les enfants (à partir de 6 mois) et chez la femme enceinte. Quand il s'agit de diminuer les nuisances des piqûres des moustiques elles – même, sans enjeu de prévention d'infections graves, l'IR3535 dosée de 20 à 35% est l'alternative de premier choix au DEET et à l'icaridine malgré une efficacité un peu inférieure et une durée de protection moindre.

Remarque : Les essences végétales volatiles (par exemple l'essence de citronnelle) contiennent des terpènes, des aldéhydes et des phénols. Appliquées sur la peau ou les vêtements, elles possèdent une efficacité répulsive faible. Elles exposent à des allergies cutanées et sont parfois à l'origine de crises convulsives, surtout chez les jeunes enfants .Ces produits sont donc à écarter.

Conseils pratiques :

➤ Dans les zones à risques :

-Le port de vêtements couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) imprégnés de perméthrine.

-L'application de répulsif cutanés sur les parties découvertes avec respect du nombre d'application préconisé par le fabricant.

-l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

➤ Hors zones à risques :

-Le répulsif topique de choix est l'IR3535.

-Utiliser des diffuseurs électriques : à base de pyréthrinoides, ils sont efficaces et conseillés pour la nuit, y compris pour les chambres d'enfants.

Références

- 1- Actualités pharmaceutiques n° 537 Juin 2014
- 2- Revue Prescrire 2008 ; 28 (296) : 436-445
- 3- Le Moniteur des pharmacies : cahier 2 – n° 3082 du 30 Mai 2015 ; les indispensables du conseil printemps – été.
- 4- Le Moniteur des pharmacies : cahier 3 – n°2985 du 25 Mai 2013 ; les indispensables du conseil printemps – été.
- 5- Bontemps. F –Le conseil à l'officine dans la poche 7^{ème} édition .Paris : Le moniteur des pharmacies ; 2012

Cas de comptoir : « Je vais à la plage ...et il paraît qu'il ya plein de méduses et même des vives !!! »

La piqure de vive

Les vives vivent nichées dans le sable ou les rochers, leurs piqures surviennent en bord de mer le plus souvent lorsque le baigneur marche sur les épines de l'animal. Il ya un risque de perte de connaissance et par conséquent un risque de noyade, il faut donc extraire au plus vite la victime de l'eau avant de la prendre en charge.

La piqure de vives est très douloureuse. (30 minutes à 1 heure irradiant dans tout le membre).

VOS CONSEILS :

- 1- Faire sortir la victime de l'eau
- 2- Allonger la victime et lui surélever le membre piqué.
- 3- Enlever les débris qui pourraient se trouver sur la plaie sans frotter.
- 4- Le venin de la vive est thermolabile : le détruire en approchant une cigarette incandescente pendant 1 à 2 minutes, puis en appliquant un glaçon.
- 5- Désinfecter avec un antiseptique (chlorhexidine).
- 6- Conseiller du Paracétamol pour la douleur.
- 7- Penser à vérifier la vaccination antitétanique.

La piqure de méduse

La piqure de méduse est caractérisée par une douleur intense et immédiate, avec sensation de brûlure. L'éruption régresse en quelques jours, la piqure laisse une cicatrice linéaire pigmentée qui peut persister parfois plusieurs mois.

VOS CONSEILS :

- 1- Sortir la victime de l'eau.
- 2- Rincer la plaie à l'eau de mer (jamais avec de l'eau douce qui risquerait de faire éclater les nématocystes restant sur la peau et d'aggraver ainsi la douleur.)
- 3- Recouvrir de sable et laisser sécher (ou mousse à raser s'il y en a), puis racler avec un carton rigide.
- 4- Désinfecter la plaie.
- 5- Pour calmer la douleur, immerger le membre lésé dans de l'eau chaude à 40°C, puis appliquer une poche glace.
- 6- Conseiller du paracétamol pour la douleur et une pommade antiprurigineuse (exemple Prurex ®).

Les dermocorticoïdes et les antihistaminiques per os sont tous listés ce qui constitue un frein au conseil officinal.

References

- 1- Actualités pharmaceutiques n° 497- Juin 2010
- 2- MOREDDU .F – Le conseil associé tome 2 –Le Moniteur des pharmacies – PARIS : 2011
- 3- Bismuth .C –Toxicologie clinique- Flammarion : PARIS 1995



Plantes à activité anti-ulcéreuse et anti-*Helicobacter pylori*

Rim Haddar , Zohra Marzouk , Kamel Boukef

Faculté de pharmacie de Monastir.

Résumé

Le traitement de l'ulcère gastroduodénal (UGD) présente certaines limites marquées par la diminution de l'efficacité du traitement éradicateur. Certaines plantes médicinales possèdent un effet antiulcéreux évalué par l'index de l'ulcère et/ou le pourcentage de protection de formation de l'ulcère, et comparé à l'effet antiulcéreux des molécules antisécrétoires dans plusieurs études. Toutes les espèces qu'on a étudié possèdent un effet antiulcéreux de puissance comparable ou meilleure que celui des antisécrétoires. Ces espèces sont responsables d'un effet anti-*Helicobacter pylori* avec un effet *in vivo* intéressant observé avec le gel d'*Aloe vera* L. qui améliore l'effet de l'amoxicilline lorsqu'ils sont coadministrés et l'essence d'*Arctium lappa* L. qui possède un taux d'éradication de 91%. Ce qui fait de ces espèces un véritable traitement d'avenir de l'UGD.

Mots clés : l'ulcère gastroduodénal, plantes à activité antiulcéreuse, plantes à activité anti-*Helicobacter pylori*, *Aloe vera* L., *Arctium lappa* L., *Punica granatum* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *zingiber officinale* Roscoe., *Curcuma longa* L.

INTRODUCTION

L'ulcère gastroduodénal (UGD) est une maladie récidivante multifactorielle dont les principales étiologies sont *Helicobacter pylori* les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le stress oxydant. Le traitement dépend du statut de l'UGD (UGD lié à *H. pylori*, UGD lié aux AINS ou UGD non lié à *H. pylori* ni aux AINS). Il est basé sur l'association d'un antisécrétoire et d'un anti-*H. pylori*. Malgré l'évolution du traitement, la prise en charge de la maladie ulcéreuse reste difficile face aux problèmes liés aux molécules antiulcéreuses utilisées marqués par la perte de l'efficacité du traitement éradicateur, et d'autres problèmes liés à la nature récidivante de la maladie.

Comme dans le traitement d'autres pathologies, la tendance actuelle s'oriente vers l'utilisation de

plantes médicinales pour le traitement de l'UGD. Plusieurs études ont concouru actuellement à mettre en valeur l'intérêt de plusieurs plantes comparé aux médicaments allopathiques.

Le présent travail consiste en une recherche bibliographique sur certaines plantes médicinales impliquées dans le traitement de l'UGD qui peuvent avoir une action antiulcéreuse et une action anti-*H. pylori*.

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est un bacille à Gram-négatif [1], microaérophile, en forme de spirale [2] (Figure 1). Il possède plusieurs facteurs de virulence (Uréase+, flagelles, cytokine VacA, cagA, OipA...) [3] lui permettant de résister au pH acide et de coloniser la muqueuse gastrique humaine. Le développement au niveau de la muqueuse gastrique peut induire une gastrite chronique, un ulcère peptique [4,5], un adénocarcinome gastrique ou un lymphome de MALT [6].

Deux tiers de la population mondiale sont infectés par *H. pylori* [1]. Cette infection peut évoluer dans 5 à 10 % des cas vers un UGD [4,5].

Malgré la diminution de sa prévalence pendant les dernières décennies *Helicobacter pylori* reste la principale étiologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale [7,8], elle est retrouvée dans 90% des ulcères duodénaux (UD) et 70% des ulcères gastriques (UG) [1].



Figure 1 : *Helicobacter pylori* **A:** Construction numérique montrant la présence de sept flagelles [9]. **B:** Photographie électronique de la muqueuse gastrique infectée par *Helicobacter pylori* [10].

RÔLE D'*HELICOBACTER PYLORI* DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRODUODENALE

La physiopathologie ulcéreuse liée à *H. pylori* est basée sur la formation d'îles de métaplasie gastrique au niveau duodénal, en cas d'UD, et sur la formation de gastrite en cas d'UG.

L'ulcère duodénal : Le développement de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique serait à l'origine d'une inhibition du feed-back négatif régulateur de la sécrétion de gastrine par défaut de sécrétion de somatostatine. Ceci est assuré par différents mécanismes. Pour résister au pH acide, *H. pylori* va créer un environnement basique assuré par la dégradation de l'urée grâce à son activité uréasique. L'ammoniac libéré, va fausser la détection du pH par les cellules D, les empêchant de libérer la somatostatine [4,11]. Le développement de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique va induire une réaction inflammatoire. Les cytokines qui en résultent ont une action inhibitrice sur la libération de la somatostatine [12,13]. Les métabolites libérés par *H. pylori* sont capables d'inhiber la libération de la somatostatine [2]. Il en résulte une hypergastrinémie à l'origine d'une hypersécrétion acide [4].

L'hyperacidification du duodénum, est à l'origine de l'apparition des îles de métaplasie gastrique préparant un terrain favorable à la colonisation par *H. pylori*. Il en résulte une **inflammation duodénale** rendant la muqueuse plus sensible aux agressions acides aboutissant à la formation de l'ulcère duodénal [15,4,15].

L'ulcère gastrique : La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* induit une cascade de **réactions inflammatoires**, débutant par une réaction locale à l'origine de libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-6, IL-8). En réponse à ces cytokines, des macrophages et des granulocytes neutrophiles vont migrer dans la muqueuse et vont libérer des enzymes lysosomales possédant une action ulcérogène [11]. D'autre part, une toxine libérée par *H. pylori* (VacA), possède un effet ulcérogène par induction de **l'apoptose** des cellules épithéliales et affaiblissement des barrières protectrices (diminution de la production des mucines, affaiblissement des jonctions intercellulaires...) [3]. *H. pylori* induit une hyperlibération de NO possédant un effet toxique sur

la muqueuse gastrique, en augmentant l'expression de NO synthase [14].

TRAITEMENT DE L'UGD LIÉ A *HELICOBACTER PYLORI*

Traitement éradicateur

L'éradication d'*H. pylori* est l'un des facteurs nécessaires à la cicatrisation et la prévention des récides de l'ulcère. Elle est basée sur une association d'antibiotiques et d'un antisécrétoire (Tableau I et tableau II) qui accélère la cicatrisation et améliore les symptômes [4,11].

Le 4^{ème} consensus européen de Maastricht/Florence a décrit les nouvelles recommandations d'éradication d'*H. pylori* avec un algorithme thérapeutique (Figure 2) basé sur le taux de résistance à la clarithromycine dans la région géographique (si le taux est inférieur à 15%, on est dans une région à « basse résistance » et s'il est supérieur à 20%, la région est classée de « haute résistance ») et sur le profil du patient (allergie à un antibiotique donné, échec du traitement, souche résistante...) [16].

En cas d'échec, les antibiotiques utilisés en première intension ne doivent pas être réutilisés en deuxième et troisième intension à l'exception de l'amoxicilline en raison du taux de résistance très faible et stable.

Le choix des antibiotiques en troisième intension est basé sur le résultat de l'antibiogramme effectué sur la souche isolée du patient à traiter [17,18,16].

Tableau I : Les antisécrétoires utilisés avec le traitement éradicateur d'*H. pylori*: doses et posologies de l'adulte avec fonction rénale et hépatique conservées. La posologie de l'enfant est à adapter en fonction du poids ou de l'âge [18].

Molécule	Pleine dose	Demi-dose	Posologie adulte
IPP			
Oméprazole	20 mg	10 mg	20 mg $\times$ 2/j
Esoméprazole	40 mg	20 mg	20 mg $\times$ 2/j
Lansoprazole	30 mg	15 mg	30 mg $\times$ 2/j
Pantoprazole	40 mg	20 mg	40 mg $\times$ 2/j
Rabéprazole	20 mg	10 mg	20 mg $\times$ 2/j
Anti-H2			

Tableau II : Composition et posologies des différents traitements proposés pour l'éradication d'*H. pylori* chez l'adulte [16].



Cimétidine	800 mg/j	400 mg/j	800 mg en une ou deux prises
Ranitidine	300 mg/j	150 mg/j	300 mg en une ou deux prises
Famotidine	40 mg/j	20 mg/j	40 mg/j en une seule prise

Trithérapies (7 à 14 jours) - IPP : pleine dose × 2 par jour - amoxicilline : 1 g × 2 par jour - clarithromycine : 500 mg × 2 par jour - lévofloxacine : 250 mg (½ comprimé) × 2 par jour - rifabutine : 150 mg × 2 par jour	
Traitement séquentiel (10 jours) - pendant 10 jours : IPP pleine dose × 2 par jour - pendant 5 jours : amoxicilline 1 g × 2 par jour - pendant 5 jours : métronidazole 500 mg × 2 par jour ou tinidazole 400 mg × 2 par jour clarithromycine 500 mg × 2 par jour	
Quadrithérapies bismuthées (10 jours) - triple gélule : sous citrate de bismuth 140 mg métronidazole 125 mg tétracycline 125 mg - oméprazole 20, 1 comprimé matin et soir	3 gélules × 4 par jour

	Région à basse résistance à la clarithro*	Région à haute résistance à la clarithro
1^{ère} ligne	Trithérapie (IPP + Clarithro + Amox**/ Mtz***) Quadrithérapie bismuthée	Quadrithérapie bismuthée Ou En cas de non disponibilité du bismuth : Quadrithérapie non bismuthée (concomitante ou
2^{ème} ligne	Quadrithérapie bismuthée Ou IPP + Amox + lévofloxacine	IPP + Amox + lévofloxacine
3^{ème} ligne	Antibiothérapie basée sur un antibiogramme	

Figure 2 : Algorithme des trois lignes de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* selon le consensus de Maastricht IV/Florence [16].

*Clarithro : Clarithromycine, **Amox : Amoxicilline, ***Mtz : Métronidazole

Durée du traitement

La durée de l'antibiothérapie est sujette à controverse, elle est de 7 jours selon les études européennes, alors qu'elle est de 10 à 14 jours en Amérique du Nord [11]. La comparaison des résultats du traitement par triple thérapie sur différentes durées, a montré que les durées de 14 et 10 jours apportent un gain dans le taux d'éradication de 5 à 6% et de 4%, respectivement, par rapport au traitement de 7 jours, tout en gardant la même incidence d'effets indésirables [16].

LIMITES DE L'ANTIBIOTHERAPIE

La trithérapie (IPP + clarithromycine + l'amoxicilline ou le métronidazole), proposée au premier consensus de Maastricht, a perdu de son efficacité et le taux d'éradication est passé de 80 à 70%. La résistance à la clarithromycine est la principale cause qui se cache derrière ce recul [18,16].

On a essayé d'améliorer le taux d'éradication en jouant sur la prolongation de la durée du traitement et en inventant le traitement séquentiel qui a apporté un gain sur le taux d'éradication par rapport à l'ancienne trithérapie. Cependant le taux d'échec d'éradication d'*H. pylori* reste toujours élevé [18,16]. D'autre part, l'émergence de souches résistantes aux autres antibiotiques utilisés ne cesse d'augmenter, rendant l'éradication de plus en plus difficile [19].

Selon Ben Mansour K et al. (2010), en Tunisie, les taux de résistance à la clarithromycine et au métronidazole sont de 14,6 % et 56,8% respectivement chez l'adulte et de 18,8% et 25% respectivement chez l'enfant, alors qu'on n'a pas détecté de résistance à l'amoxicilline. Selon les normes de l'agence européenne de médicaments, on est classé comme pays à basse résistance à la clarithromycine pour l'adulte et à haute résistance pour l'enfant [20].

PLANTES A ACTIVITE ANTIULCEREUSE ET ANTI-HELICOBACTER PYLORI

Parmi une large variété de plantes antiulcéreuses on a choisi sept espèces possédant un effet antiulcéreux puissant accompagné d'une activité anti-*H. pylori*. Ces espèces dont les noms vernaculaires sont regroupés dans le tableau III sont utilisées sous plusieurs formes galéniques (Tableau VI).

Tableau III : Les noms vernaculaires des espèces étudiées

Nom Latin	Noms français	Noms anglais	Noms arabes
<i>Punica granatum L.</i>	Grenade Grenadier Balaustier Pommier de carthage [21]	Pomegranate, Carthaginian apple [22]	Rumman الرمان [23]
<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	Régilisse, régalisée, bois doux, racine sucrée [24]	Licorice, Liquorice, Sweet wood [24]	Sous, Arq-Sous, عرق السوس [24]
<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Gingembre [25]	Ginger [25]	Zanjabil, الزنجبيل [26]
<i>Curcuma longa L.</i>	Curcuma Safran des Indes [27]	Turmeric [28]	Kurkum, الكرم [28]
<i>Aloe vera L.</i>	Aloès des Barbades [29]	Cape aloe [30]	Allwah haquiqueh, Sabir haqueequi [31] صبار [32]
<i>Arctium lappa L.</i>	Bardane [33]	Burdock, Greater burdock [34]	أكبر قرطب [35]
<i>Panax ginseng C.A. Meyer</i>	Le ginseng coréen [36]	Ginseng [37] asiatic ginseng [32]	جسنج [32]

Tableau IV: Les différentes familles des espèces étudiées d'après la classification selon la Flore de la Tunisie, la classification de Cronquist et la classification APG III.

Espèce	Flore de la Tunisie	Classification de Cronquist	Classification APG III
<i>Punica granatum L.</i>	Punicaceae [38]	Punicaceae [39]	Lythraceae [40,41]
<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>		Fabaceae [39]	Fabaceae [40,41]
<i>Zingiber officinale Roscoe</i>		Zingiberaceae [39]	Zingiberaceae [40,41]

<i>Curcuma longa L.</i>		Zingiberaceae [39]	Zingiberaceae [40,41]
<i>Aloe vera L.</i>	Liliaceae [42]	Aloaceae [39]	Xanthorrhoeaceae [43,41]
<i>Arctium lappa L.</i>		Asteraceae [39,27]	Asteraceae [43,41]
<i>Panax ginseng C.A. Meyer</i>		Araliaceae [44,39]	Araliaceae [41,45]



Tableau V : Les parties des plantes étudiées utilisées dans le traitement antiulcéreux

Espèce	Partie utilisée	Références
<i>Punica granatum</i> L.	Le fruit (péricarpe et arilles) les fleurs les feuilles	[46]
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	racines les stolons	[24]
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	rhizomes	[27]
<i>Curcuma longa</i> L.	Les rhizomes	[27]
<i>Aloe vera</i> L.	Le suc et le gel des feuilles.	[30]
<i>Arctium lappa</i> L.	feuilles et les racines	[47]
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	La racine séchée (ginseng blanc ou rouge)	[36]

Tableau VI : Les formes galéniques obtenues à partir des différentes drogues

Espèce	Formes galéniques	Références
<i>P. granatum</i> L.	Extrait hydroalcoolique (Péricarpe, fleur, graine) Extrait aqueux du péricarpe	[48,49]
<i>G. glabra</i> L.	Extrait déglycyrrhiziné (DGL) Poudre	[24,30]
<i>Z. officinale</i> Roscoe	Poudre	[50]
<i>C. longa</i> L.	Poudre de curcuma (Capsule, comprimé, poudre pour tisane) Curcumine pure (90% de curcumine) Extrait hydroalcoolique	[27,51] [27] [52]
<i>A. vera</i> L.	Gel Latex Extrait aqueux	[53,54,55]
<i>A. lappa</i> L.	Drogue sèche Décoction Teinture	[35]
<i>P. ginseng</i> C.A. Meyer	Poudre Extrait sec titré (4 à 7 % ginsénosides) Tisanes Gélules	[36]

Tableau VII : Composants phytochimiques responsables de l'activité antiulcéreuse

Espèce	Composants phytochimiques à activité antiulcéreuse	Références
<i>P. granatum</i> L.	Tanins hydrosolubles : Acide gallique, punicalagine et acide ellagique Flavonoïdes	[56]
<i>G. glabra</i> L.	Saponoside triterpénique : Glycyrrhizine (= acide glycyrrhizique dont la teneur varie entre 2 et 15%) Flavonoïdes (Glabridine)	[24] [57,58]
<i>Z. officinale</i> Roscoe	Lipides (Gingerglycolipides A, B et C...) Oléorésines : Gingérols : (6-gingérol est le prédominant), Shogaols et Acide 6-gingesulfonique	[27,50] [59]
<i>C. longa</i> L.	Curcumine I	[60]
<i>A. vera</i> L.	Gel : polysaccharides et saponosides	[164]
<i>A. lappa</i> L.	Huiles essentielles	[61]
<i>P. ginseng</i> C.A. Meyer	Saponosides : ginsénosides Panaxatriol	[36] [62]

Punica granatum L.

Punica granatum (*P. granatum* L.) est un arbuste de 1.5 à 6 m de haut [22] dont le fruit est cité dans la bible, le Talmud babylonien [21] et dans le Coran [63]. Originaire du moyen orient et du nord indien [21], *P. granatum* L. a été naturalisé dans les pays de l'Afrique du nord y compris la Tunisie [64]. Son nom est d'origine latin. *Punica* prend son origine le mot « *puniceus* » qui signifie « pourpre » par référence à la couleur de ses fleurs [21] et *granatum* dérive du mot latin « *granum* » qui signifie grenue [23]. Elle appartient à la famille des Lythraceae selon la classification APG III (Tableau IV) [40,41].

On utilise le fruit (péricarpe et arilles), les fleurs et les feuilles de *P. granatum* L. (Tableau V) [46] pour ses propriétés pharmacologiques qui ont été prouvées par des études *in vitro*, *in vivo* et/ou cliniques. *P. granatum* L. est douée de propriété protectrice cardiovasculaire et neurologique, de propriété hypoglycémiant, hypolipémiant, anticancéreuse, antidiarrhéique, antimalarique, antifongique, larvicide [65], antibactérienne (*H. pylori*, *Escherichia Coli*...) [48], antivirale (Influenza virus, Herpes virus, Virus d'immunodéficience humaine (VIH)...) [66] anti-inflammatoire [65], cicatrisante, Antioxydante et antiulcéreuse [66].

Etude de l'effet antiulcéreux de *Punica granatum* L.

Punica granatum L. exerce un effet antiulcéreux, à la fois curatif et préventif, par les extraits aqueux et hydro-alcoolique obtenus à partir des différentes parties de la plante, et évalué par le pourcentage de réduction de l'index de l'ulcère (IU) dans plusieurs études *in vivo* [48,49]. Sur le modèle d'ulcère induit par l'éthanol, l'extrait méthanolique (EM) du péricarpe (500 mg/kg) a montré une réduction de l'IU de 63%, un résultat supérieur à celui obtenu avec la ranitidine (50 mg/kg) qui réduit l'IU de 51%. De plus l'EM des fleurs séchées (980 mg/kg) réduit l'IU de 87.5% comparé à l'oméprazole administrée à 20 mg/kg qui donne une réduction de 49,6%. Cet effet a été observé également en présence des AINS y compris l'aspirine [48]. Les résultats obtenus avec l'extrait aqueux (EA) étaient comparables à ceux observés avec l'EM à côté de son effet bénéfique sur la lésion hémorragique au niveau gastrique et celle induite par le stress oxydant [48].

L'effet anti-*H. pylori* de *P. granatum* L. est attribué aux extraits hydroalcoolique et aqueux du péricarpe et des fleurs [48,56]. Evalué par la méthode des disques, l'extrait méthanolique a donné un diamètre d'inhibition de 39 mm pour 100 µg.disc⁻¹ [67]. Cet effet est lié à la propriété inhibitrice de l'uréase (propriété antiurésique) exercée par interaction des ellagitannins et de punicalagine avec le site actif de l'enzyme et par modulation de son activité par les tanins [56] (Tableau VII).

***Glycyrrhiza glabra* L.**

Glycyrrhiza glabra L. (*G. glabra* L.) appartenant à la famille des Fabaceae (Tableau IV) [40,41], est utilisée depuis plus de 4000 ans [68] dans la médecine traditionnelle chinoise, européenne, égyptienne, grecque romaine [69] et Ayurvédique [70]. Utilisée par les médecins, les pharmacologues et les botanistes grecques, elle a été mentionnée par Hippocrate en 400 avant Jésus-Christ (av. J.-C), comme plante antiulcéreuse, et retrouvée dans les citations de Théophraste et Dioscoride [68]. Son nom vient du grec (*Glycy* : *glykos* : sucré et *rhiza* : racine) [71]. *Glycyrrhiza glabra* L. est un sous-arbrisseau pouvant atteindre 2 m de haut [70] dont les racines et les stolons représentent les seules parties de la plante qui sont utilisées [24] (Tableau V).

Des propriétés pharmacologiques surprenantes sont attribuées aux différents composants chimiques de la racine de *G. glabra* L.. Elle est douée d'une activité anti-inflammatoire et antiallergique exercée par l'action adrénocorticotrope de la glycyrrhizine [72]. Une activité antitussive, expectorante [72], estrogénique et antiestrogénique à forte dose [24], hypoglycémiant, hepatoprotectrice, antivirale (Herpes simplex 1, influenza A, VIH...), antibactérienne (*Escherichia coli* entérotoxigène, *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant...), antifongique (champignons filamenteux et *Candida albicans* résistantes) et antimalarique [68]. Elle augmente les capacités de mémorisation et d'apprentissage et prévient les amnésies liées au Diazépam et à la scopolamine [72]. Les propriétés spasmolytique [70], anticonvulsivante, anticancérigène, antiulcéreuse [68] et adoucissante (en usage externe) ont été aussi mentionnées dans la littérature [24].

Etude particulière de l'activité antiulcéreuse de *Glycyrrhiza glabra* L.

L'activité antiulcéreuse de *G. glabra* L. a été mise en évidence par des études *in vivo* [68,57] et cliniques [70,57]. Elle est attribuée principalement aux flavonoïdes, raison pour laquelle on utilise dans le traitement de l'ulcère l'extrait déglycyrrhiziné des racines (DGL : «*deglycyrrhized licorice*») (Tableau VII) qui est très riche en flavonoïdes et mieux toléré. Cependant une activité antiulcéreuse a été attribuée aussi à la glycyrrhizine et à d'autres constituants [68,70]. Les études cliniques comparant l'effet anti-ulcéreux du DGL à celui des antiulcéreux les plus puissants, ont montré une efficacité bien meilleure que celle de la cimétidine, la ranitidine et des anti-acides dans le traitement curatif, d'entretien et préventif (chez les patients sous aspirine). Et contrairement aux antiulcéreux allopathiques, DGL était non toxique et non associé à des effets indésirables [72].

Action anti-*H. pylori* de *G. glabra* L.

Les flavonoïdes, et principalement la glabridine (Tableau VII), exercent une inhibition temps dépendante, de la réplication bactérienne via l'inhibition de la synthèse protéique, de l'ADN gyrase et de la dihydrofolate réductase. La dihydrofolate réductase est une enzyme qui catalyse la réaction indispensable pour la synthèse des bases nucléotidiques de l'ADN et le folate réduit qui en dérive est essentiel pour la survie de la bactérie dans le corps humain [57,58].

Un effet antiadhésif exercé par les polysaccharides (Tableau VII), a été observé avec l'extrait aqueux.

D'autre part, la glycyrrhizine (Tableau VII) est capable d'inhiber 79,3% de la croissance bactérienne, avec des doses ≤ 50 mg/l [24].

***Zingiber officinale* Roscoe**

Zingiber officinale Roscoe est une plante de la famille des zingiberaceae (Tableau IV) [40,41], mentionnée dans le Coran [73]. «*Zingiber*» est originaire du mot grecque «*Zingeberis*» provenant du mot sanskrit «*shringavera*» qui veut dire «en forme des bois de cerf» et «*officinale*» indique qu'elle est douée de propriétés médicinales [74].

Ses rhizomes (Tableau V) sont utilisées pour ses propriétés pharmacologiques possède



plusieurs propriétés pharmacologiques confirmant ses utilisations traditionnelles, tels que la propriété anxiolytique, antiathérogène, antiémétique [75], antidiarrhéique, antiulcéreuse, hépatoprotectrice, antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique, larvicide, néphroprotecteur, antidiabétique, analgésique et cytotoxique [25].

Etude particulière de l'effet antiulcéreux de *Zingiber officinale* Roscoe

L'effet antiulcéreux de *Z. officinale* Roscoe a été démontré avec la poudre et les extraits aqueux et hydro-alcoolique sur les différents modèles d'ulcères induits (par l'aspirine, le HCl, l'éthanol, le stress...). Cet effet est comparable à ceux obtenus avec l'oméprazole et la ranitidine.

Sur le modèle d'ulcère induit par le stress, l'extrait aqueux (200 mg/kg), offre une protection de 86% contre la formation de l'ulcère, un pourcentage comparable à celui obtenu avec l'oméprazole (30 mg/kg) qui est de 80% [76].

Sur le modèle d'ulcère induit par indométacine, l'extrait hydro-alcoolique (100 mg/kg) a donné un pourcentage d'inhibition de l'IU de 71.5% comparable à celui obtenu avec la ranitidine (100 mg/kg) qui est de 78.4% [77].

Cet effet est assuré par les constituants antiulcéreux de *Z. officinale* Roscoe tels que l'acide 6-gingersulfonique, les gingerglycolipides A, B et C, les gingerols et les shogaols (Tableau VII) [75,76,78].

Effet anti-*H. pylori* assuré par l'augmentation de la perméabilité et une hyperacidification intracellulaire [76].

Curcuma longa L.

Curcuma longa L. est une plante appartenant à la famille des Zingiberaceae (Tableau IV) [40,41]. Le nom « *Curcuma* » provient du mot arabe « *Kurkum* » et hébreu « *Karkom* », alors que « *longa* » rappelle la forme de ses rhizomes [79].

Les rhizomes (Tableau V) ont été utilisés depuis 1500 années av. J.-C. [80] dans les différents systèmes de médecine traditionnelle. Plusieurs propriétés pharmacologiques, prouvées *in vitro*,

in vivo et/ou cliniquement, ont été attribuée aux rhizomes, comme la propriété antiulcéreuse, anti-inflammatoire, antioxydante, antifertilité, anticoagulante, antifongique, antibactérienne, antiparasitaire, antidiabétique, anticarcinogène, antiagrégant plaquettaire, photoprotectrice, cicatrisante, gastroprotectrice, diminue le taux des « *low density lipoproteins* » (LDL), prévient la maladie d'Alzheimer à côté de propriétés cosmétique [79].

Etude de l'effet antiulcéreux de *Curcuma longa* L.

Curcuma longa L. est capable d'exercer un effet antiulcéreux à la fois préventif [81] et curatif [79] sur les différents modèles d'ulcères induits (induction par ligature du pylore, stress, alcool, indométacine) [79] avec une puissance comparable à l'oméprazole et le misoprostol et meilleur que le sucralfate exercé par la curcumine et le bisdéméthoxycurcumine [82].

Administrée à raison de 80 mg/kg, la curcumine (Tableau VII) offre une protection contre la formation de l'ulcère de 85,75% alors que celle obtenue avec l'oméprazole (20 mg/kg) est de 71,71% (Figure 3) [81].

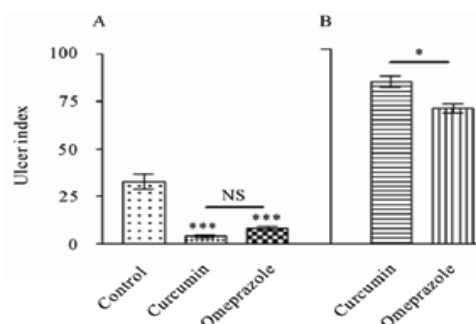


Figure 3: Evaluation de l'effet antiulcéreux de la curcumine sur le modèle de l'ulcère induit par ligature du pylore [81].

A: Index de l'ulcère sur le modèle d'ulcère induit par ligature du pylore chez les groupes de rats suivants:

-**Contrôle:** suite à l'administration du véhicule

-**Curcumine:** suite à l'administration de 80 mg/kg de poids de curcumine

-**Oméprazole:** suite à l'administration de 20 mg/kg de poids d'oméprazole

B: Pourcentages de protection gastrique suite aux traitements par la curcumine et l'oméprazole

Effet anti-*H. pylori* de *Curcuma longa* L.

La curcumine possède un effet anti-*H. pylori* de puissance importante *in vitro* mais faible *in vivo*, par rapport à la trithérapie (oméprazole Amoxicilline Métronidazole) avec amélioration des symptômes dyspeptiques et régression de l'inflammation gastrique [60].

Aloe vera L.

Aloe vera L. (*A. vera* L.) est une plante appartenant à la famille des Xanthorrhoeaceae selon la classification APG III (Tableau IV) [43,41].

Elle est connue, appréciée et utilisée par les peuples anciens tels que les mésopotamiens (2100 av. J.-C.) et les égyptiens (Nefertiti en 1353 av. J.-C. et Cléopâtre entre les années 69 et 30 av. J.-C.) [83]. Considérée comme plante d'immortalité, elle a été enterrée avec les pharaons [84]. Dans les guerres, à l'époque d'Alexandre le Grand, elle a été utilisée pour traiter les soldats blessés [85]. Elle est entrée dans la civilisation Romaine [84], Grecque où ses propriétés ont été décrites par Aristote [85] et utilisée par Galien, arabe, indienne [84], chinoise [85] et mentionnée dans la bible [83]. Son nom « *Aloe* » dérive du nom arabe « *Alloeh* » qui signifie « l'amère brillant », et « *vera* » signifie « vrai » [83,84].

Une diversité surprenante de propriétés pharmacologiques attribuées au gel et au suc d'*A. vera* L. (Tableau V), ont été mises en évidence par plusieurs études confirmant son usage traditionnel [72].

Aloe vera L. est douée d'activité antitumorale, antioxydante, hypoglycémiant, hypolipémiant, antiathérogène, antimicrobienne (antibactérienne, antifongique et antivirale), anxiolytique, néphroprotectrice [86], hépatoprotectrice, anti-inflammatoire, [84] cicatrisante (sur les plaies et les brûlures), immunomodulatrice (potentialise l'immunité chez les sujet VIH +) [85], gastroprotectrice [84] et antiulcéreuse [86].

Etude de l'effet antiulcéreux de l'*Aloe vera* L.

L'*Aloe vera* L. (gel, latex et extrait aqueux) a montré un effet antiulcéreux à la fois préventif et curatif étudié sur les différents modèles d'ulcères induits sur les rats (Induction par AINS [87,88,53,54,55], éthanol [89,54] et acide acétique [55]) et confirmé cliniquement sur des patients

ulcéreux [30].

L'effet antiulcéreux préventif de l'*A. vera* L. (200 mg/kg administrés par voie orale) est évalué par l'IU qui est comparable à celui obtenu avec l'oméprazole (20 mg/kg) sur le modèle d'ulcère induit par AINS (indométacine), avec un résultat significatif (P value < 0,001) [87].

Sur le modèle d'ulcère induit par l'éthanol, l'administration per os de 150 mg/kg de poids de fraction polymérique obtenue à partir de l'*A. vera* L. a donné un IU égal à 6.2 ± 3.3 , inférieur à celui obtenu avec l'oméprazole (20 mg/kg de poids) qui est de 12 ± 5.6 (Figure 4) [89].

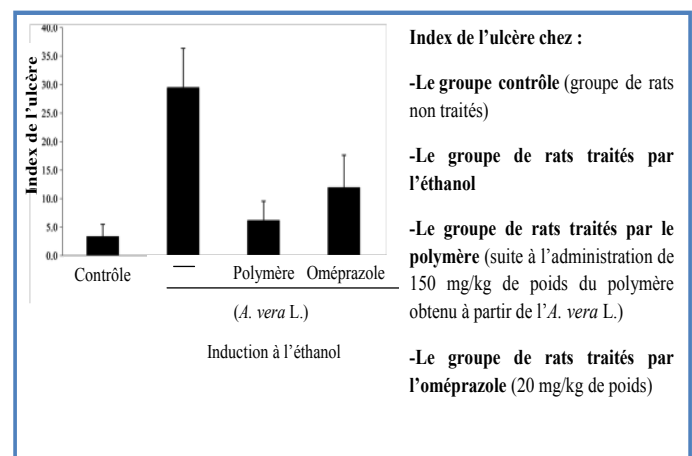


Figure 4 : Evaluation de l'effet antiulcéreux du polymère obtenu à partir de l'*Aloe vera* L. par rapport à l'oméprazole sur le modèle d'ulcère induit par l'éthanol [89].

Effet anti-*H. pylori*

Aloe vera L. exerce un effet anti-*H. pylori* en s'opposant à l'adhésion bactérienne aux cellules gastriques grâce aux polysaccharides [90] (Tableau VII).

Ranade et al. (2012) ont montré que l'association en un seul comprimé, du gel d'*A. vera* L. sous forme de poudre avec l'amoxicilline, donne une meilleure réduction de l'IU, par rapport à celles obtenues avec l'oméprazole et l'amoxicilline administrées séparément. Ce qui suggère l'utilisation d'*A. vera* L. dans le traitement de l'UGD et l'éradication d'*H. pylori* (Figure 5) [90].



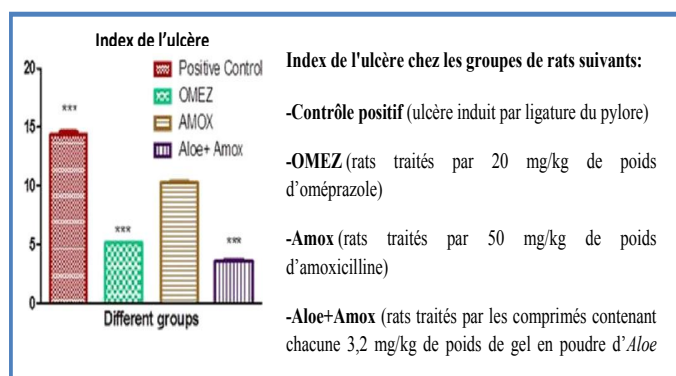


Figure 5 : Comparaison de l'effet antiulcéreux du gel d'Aloe vera L. associé à l'amoxicilline par rapport aux effets de l'oméprazole et de l'amoxicilline administrées séparément [91].

Arctium lappa L.

Arctium lappa L. est une plante de la famille des Asteraceae selon la classification APG III (Tableau IV) [43,41] qui a été utilisée depuis 3000 ans comme végétal comestible en Chine [47]. Son nom dérive du grec. *Arctium* dérive du mot « *arktos* » qui veut dire ours (reflétant son aspect) et *Lappa* dérive du mot « *lambanô* » qui veut dire accrocher par allusion aux capitules qui s'accrochent aux poils d'animaux [33].

Plusieurs propriétés pharmacologiques rapportées aux feuilles et aux racines d'*A. lappa* L. (Tableau V) ont été mises en évidence, telles que la propriété anti-inflammatoire, antiallergique [92], anticancéreuse, antibactérienne, antivirale, antidiabétique, antioxydante, immunostimulante [47], antiulcéreuse [93], diurétique et antisécrétoire [94]. Elle est utilisée en dermo-cosmétologie dans le traitement de l'acné, la dermatite séborrhéique et l'eczéma [95].

Etude particulière de l'effet antiulcéreux d'*Arctium lappa* L.:

Arctium lappa L. possède un effet antiulcéreux comparable à ceux exercés par les antisécrétoires allopathiques les plus puissants. Sur le modèle d'ulcère induit par EtOH/HCl, *A. lappa* L. (200 mg/kg) offre un pourcentage d'inhibition de l'ulcère de 70%, comparable à celui obtenu avec la lansoprazole (30 mg/kg) qui est de 75% [92]. Sur le modèle induit par le piroxicam, le pourcentage d'inhibition de l'ulcère est de 56% avec *A. lappa* L. (50 mg/kg) et de 54% avec la cimétidine (100 mg/kg) [92].

Effet anti-*H. pylori* d'*Arctium lappa* L.

Arctium lappa L. possède un effet *anti-H. pylori*. L'essence d'*A. lappa* L. (Tableau VII) a permis d'éradiquer la bactérie chez 91% des patients traités [61].

Panax ginseng C.A. Meyer

C'est une plante de la famille des Araliaceae selon la classification APG III (Tableau IV) [41,45]. Elle faisait partie de la pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans. Son nom provient du chinois. « *Panax* » signifie « remède universel » indiquant la diversité de ses propriétés pharmacologiques et « *ginseng* » provient du mot « *Jen Sheng* » qui signifie « l'homme-racine », par allusion à sa forme rappelant la silhouette humaine. On a trouvé sa trace au niveau de l'ancien canon de la médecine chinoise. Il fut introduit pour la première fois en Europe dans l'année 1000 après JC [36,96].

Depuis les années 50, de nombreuses recherches se sont intéressées au *P. ginseng* C.A. Meyer lui attribuant plusieurs propriétés pharmacologiques telles que la propriété d'immunomodulation, antitumorale, antiadhésive, antioxydante, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant, hépatoprotectrice, antifatigue (mentale et physique), antistress, adaptogène, antiallergique [72], antiasthmatique, analgésique, antiulcéreuse, antiadhésive [97], antihypertensive, antiathérosclérotique, anti-inflammatoire, améliore les performances sexuelles [98].

Etude de l'effet antiulcéreux de *Panax ginseng* C.A. Meyer

Les racines et les feuilles du *P. ginseng* C.A. Meyer (Tableau V) possèdent un effet antiulcéreux [97] attribué aux ginsénosides (Tableau VII) [99]. **Rb1** administré à une dose de 300 mg/kg offre une protection contre la formation de l'ulcère de **68,6%** dans le modèle d'ulcère induit par ligature du pylore et de **54,2%** sur le modèle induit par indométacine. Ce résultat n'est pas très loin de celui exercé par la **ranitidine** (150 mg/kg) qui offre une inhibition de formation de l'ulcère de **76,4%** et **26,5%** respectivement dans les deux modèles d'ulcères induits [99].

L'effet anti-*H. pylori* de *Panax ginseng* C.A. Meyer

Un effet anti-*H. pylori* exercé par une action antiadhésive et une inhibition de l'uréase [100]. Panaxatriol (Tableau VII) inhibe la croissance de *H. pylori* à une CMI de 50 µg/ml [62].

CONCLUSION

Toutes les plantes illustrées dans le présent travail possèdent un effet antiulcéreux évalué par l'index de l'ulcère et/ou le pourcentage de protection de formation de l'ulcère. Elles ont montré un effet antiulcéreux de puissance comparable (*Z. officinale* Roscoe, *C. longa* L., *A. lappa* L. et *P. ginseng* C.A. Meyer) ou meilleure (*P. granatum* L., *G. glabra* L., *A. vera* L.) que celle attribuée à l'effet antiulcéreux des molécules allopathiques les plus puissantes (de la famille des IPP et/ou des anti-H2).

La plupart de ces plantes possèdent un effet **anti-*H. pylori*** de puissance variable qui s'exerce par différents mécanismes à savoir, une action antiurésique (*P. granatum* L. et *P. ginseng* C.A. Meyer), un effet antiadhésif (*G. glabra* L., *A. vera* L. et *P. ginseng* C.A. Meyer) et l'inhibition de la réplication bactérienne (*G. glabra* L.). L'effet anti-*H. pylori* de l'essence d'*A. lappa* L. a montré, cliniquement, une puissance importante traduite par l'éradication de 91% des patients diagnostiqués *H. pylori* +. Tandis que l'*A. vera* L., administré avec l'amoxicilline, a montré un taux d'éradication meilleur par rapport à celui de la trithérapie (OAM). Ces résultats rendent *A. lappa* L. et *A. vera* L. candidats pour un traitement d'avenir d'*H. pylori*.

Références

1. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodénal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroen Clin Biol*. 2009;33:626-34.
2. Josette R. Infection à *Helicobacter pylori*. *Medecine Ther / Pédiatrie*. 2000;3(5):367-75.
3. Chaput C, Gomperts Boneca I. Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hepato-gastro*. 2006;13(5):379-88.
4. Malfertheiner P, Chan F K I, McColl K E I. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374:1449-61.
5. Logam RPH, walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 200;323:920-2.
6. Chaichanawongsaroj N, Pattiyathane P. Effect of Thai fruit mesocarp extracts on growth of *Helicobacter pylori* and their anti-adhesion activities to HEp-2 cells. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(7):2435-40
7. Siai K, Ghazzi M, Ezzine H, Medjahed N, Azzouz MM. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Tunisian children: 1055 children in Cap-Bon (northeastern Tunisia). *Gastroen Clin Biol*. 2008;32(11):881-6.
8. Jagdish CD, Nibedita P. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatrics*. 2007;74(3):287-90.
9. Sun H. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Noida: Wiley; 2011.
10. Logam RPH, walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 200;323:920-2.
11. Malfertheiner P, Chan F K I, McColl K E I. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374:1449-61.
12. Burry E, Meier R. Ulcères peptiques – mise à jour 2011. *Forum Med Suisse*. 2011;11(49):897-906.
13. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Principles of pharmacology the pathophysiologic basis of drug therapy*. 3^{ème} édition. Philadelphia: Wolters Kluwer health; 2012.
14. Rubin E, Reisner HM. *Essentials of Rubin's pathology*. 6^{ème} édition. Philadelphia: Wolters Kluwer health; 2014.
15. Tuorkey MJ, Abdul-Aziz KK. Molecular pathogenesis of gastric ulcers and strategies for prevention. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2012;3(3):192-222.
16. Jmaa R, Issaoui B, Golli L, Jmaa A, Al Qaddi J, Ben Slama A et al. Prevalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans l'ulcère duodénal hémorragique en Tunisie. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*. 2010;4:15-17.
17. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(2):80-9.
18. Bouvenot G, Caulin C. *Guide du bon usage du médicament*. 2^{ème} édition. Paris: Lavoisier; 2012
19. Bouyssou C. Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. *Actual pharmaceutiques*. 2014;53(536):25-30.
20. Ben Mansour K, Burucoa C, Zribi M, Masmoudi A, Karoui S, Kallel L et al. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9(22):1-7.
21. Lim TK. *Edible medicinal and non-medicinal plants: Volume 5, Fruits*. 5^{ème} édition. Dordrecht: Springer; 2013.
22. Tonelli N, Gallouin F. *Des fruits et des grains comestibles du monde entier*. Paris: Lavoisier; 2013.
23. Stover Ed, Mercure EW. The pomegranate: A new look at the fruit of paradise. *Hort Sci*. 2007;42(5):1088-92.
24. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae) réglisse. *Phytother*. 2010;8:185-90.
25. Kumar G, Karthik L, Bhaskara Rao KV. A review on pharmacological and phytochemical properties of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *J Pharmacy Res*. 2011;4(9):2963-6.
26. Shafaghat A. Phytochemical investigation of quranic fruits and plants. *J Med Plants*. 2010;9(35):61-6.
27. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4^{ème} édition. Paris: Lavoisier; 2009.
28. Kumar A, Dora J, Singh A. A review on spice of life curcuma longa (Turmeric). *Int J Appl Biol Pharm Technol*. 2011;2(4):371-9.
29. Botineau M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris: Lavoisier; 2010.
30. Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of natural medicine*. 4^{ème} édition. Saint Louis: Elsevier; 2013.



31. Waston RR, Zibadi S. *Bioactive dietary factors and plant extracts in dermatology*. New York: Humana press; 2012.
32. Saad B, Said O. *Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine: Traditional system, ethics, safety, efficacy, and regulatory issues*. Hoboken: John Wiley & sons Inc; 2011.
33. Couplan F. *Les plantes et leurs noms: Histoires insolites*. Versailles: Quae; 2012.
34. National Plant Data team. *The plants database* [En ligne]. USDA, NRCS [Cité le 10/06/2014]. Disponible à l'URL: <http://www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome>
35. Ghedira K, Goetz P. *Arctium lappa L. (Asteraceae): Bardane*. *Phytother*. 2013;11:376-80.
36. Allais D. *Ginseng. Actual pharmaceutiques*. 2009;(485):45-8.
37. Lee KA, Kim WJ, KKim HJ, Kim KT, Paik HD. *Antibacterial activity of Ginseng (Panax ginseng C. A. Meyer) stems-leaves extract produced by subcritical water extraction*. *Int J Food Sci Technol*. 2013;48:947-53.
38. Pottier-Alapétite G. *Flore de la Tunisie. Angiospermes-Dicotylédones Apétales-Dialypétales*. Tunis: Imprimerie officielle de la république tunisienne; 1979.
39. Cronquist A. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. New York: Columbia University press; 1981.
40. Spichiger R-E, Savolainen V, Figeat M, Jeanmonod D. *Botanique systématique des plantes à fleurs : Une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales*. 3^{ème} édition. Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes; 2004.
41. Chase MW. *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants APG III*. *Bot J Linn Soc*. 2009;161:105-21.
42. Cuenod A, Pottier-Alapetite G, Labbe A. *Flore analytique et synoptique de la Tunisie cryptogames vasculaires, gymnospermes et monocotylédones*. Tunis : office de l'expérimentation et de la vulgarisation agricoles de Tunisie (imprimerie S.E.F.A.N); 1954.
43. Silva MA, Trevisan G, Klafke JZ, Rossato MF, Bandero Wolker CI, Oliveira SM et al. *Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Aloe saponaria Haw on thermal injury in rats*. *J Ethnopharmacol*. 2013;146:393-401.
44. Sun Y. *Structure and biological activities of the polysaccharides from the leaves, roots and fruits of Panax ginseng C.A. Meyer: An overview*. *Carbohydr Polym*. 2011;85:490-9.
45. Tank DC, Donoghue MJ. *Phylogeny and phylogenetic nomenclature of the campanulidae based on an expanded sample of genes and taxa*. *Syst Bot*. 2010;35(2):425-41.
46. Chebaibi A, Rhazi Filali F, Amine A, Zarhouni M. *Effet bactéricide (in vitro) des extraits aqueux des feuilles du grenadier marocain (Punica granatum L.) sur des bactéries multirésistantes aux antibiotiques*. *Phytother*. 2011;9:158-64.
47. Chan YS, Cheng LN, Wu JH, Chan E, Kwan YW, Lee SMY et al. *A review of the pharmacological effects of Arctium lappa (burdock)*. *Inflammopharmacol*. 2011;19(5):245-54.
48. Colombo E, Sangiovanni E, Dell'Agli M. *A Review on the anti-inflammatory activity of pomegranate in the gastrointestinal tract*. *Evid Based Complement Altern Med* [En ligne]. 2013 Février [Cité le 01/09/2014];2013:[11 pages]. Disponible à l'URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/247145>
49. Gautam R, Sharma SC. *Anti-ulcer activity of Punica granatum Linn. in diabetics rats*. *Int J Pharm Sci*. 2012;4suppl3:S459-S61.
50. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines*. 3^{ème} édition. Pharmaceutical Press. London; 2007.
51. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. *Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials*. *Am Assoc Pharm Sci*. 2013;15(1):195-218.
52. Kim DC, Kim SH, Choi BH, Baek NI, Kim D, Kim MJ et al. *Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors*. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(12):2220-4.
53. Al-sagaaf S, S.Ramadan WS, K. Abunasef S. *Does commercial aloe vera protect the structure of the gastric mucosa against acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (diclofenac sodium)-induced damage?*. *Egypt J Histol*. 2011;34:80-91.
54. Gopinathan S, Rameela N. *Anti-ulcer activity of Aloe vera juice and aloe vera and amla fruit combined juice in ethanol induced ulcerated rats*. *Int J Pharm Pharmacol Sci*. 2014;6(6):190-7.
55. Keshavarzi Z, Rezapour TM, Vatanchian M, Zare Hesari M, Nabizade Haghighi H, Izanlu M et al. *The effects of aqueous extract of Aloe vera leaves on the gastric acid secretion and brain and intestinal water content following acetic acid- induced gastric ulcer in male rats*. *Avicenna J Phytomed*. 2014;4(2):137-43.
56. Biglar M, Soltani K, Nabati F, Bazl R, Mojab F, Amanlou M. *A preliminary investigation of the Jack-Bean urease inhibition by randomly selected traditionally used herbal medicine*. *Iranian J Pharm Res*. 2012;11(3):831-7.
57. Puram S, Suh HC, Kim SU, Bethapudi B, Josef JA, Agarwal A, Kudiganti V. *Effect of GutGard in the management of Helicobacter pylori: A randomized double blind placebo controlled study*. *Evid Based Complement Altern Med* [En Ligne]. 2013 Février [Cité le 06/09/2014];20(19):[8 pages]. Disponible à l'URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/263805>
58. Asha MK, Debraj D, Prashanth D, Edwin JR, Srikanth HS, Muruganantham N et al. *In vitro anti-Helicobacter pylori activity of a flavonoid rich extract of Glycyrrhiza glabra and its probable mechanisms of action*. *J Ethnopharmacol*. 2013;145:581-6.
59. Ali BH, Blunden G, O Tanira M, Nemmar A. *Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): A review of recent research*. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:409-20.
60. Moghadamtousi SZ, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. *A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin*. *Biomed Res Int* [En ligne]. 2014 Avril [Cité le 15/09/2014];2014:[12 pages]. Disponible à l'URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/186864>
61. Wu YC, Lin LF, yeh CS, Lin YL, Chang HJ, Lin SR et al. *Burdock essence promotes gastrointestinal mucosal repair in ulcer patients*. *Food J Health Sci*. 2010;2(1):26-31.
62. Bae M, Jang S, Lim JW, Kang J, Bak EJ, Cha JH et al. *Protective effect of korean red ginseng extract against Helicobacter pylori-induced gastric inflammation in mongolian gerbils*. *J Ginseng Res*. 2014;38:8-15.
63. Rahimi HR, Arastoo M, Ostad SN. *A comprehensive review of Punica granatum (Pomegranate) properties in toxicological, pharmacological, cellular and molecular biology researches*. *Iranian J Pharm Res*. 2012;11(2):385-400.
64. Saad H, Charrier-El Bouhtoury F, Pizzi A, Rode K, Charrier B, Ayed N. *Characterization of pomegranate peels tannin extractives*. *Ind Crop Prod*. 2012;40:239-46.
65. Ling KH, Kian CT, Hoon TC. *A guide to medicinal plants: an illustrated scientific and medicinal approach*. Singapore: World Scientific; 2009.
66. Howell AB, D'Souza DH. *The pomegranate: Effects on bacteria and viruses that influence human health*. *Evid Based Complement Altern Med* [En ligne]. 2013 Mars [Cité le 31/08/2014];2013:[11 pages]. Disponible à l'URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/606212>
67. Hajimahmoodi M, Shams-Ardakani M, P. Saniee P, Siavoshi F, Mehrabani M, Hosseinzadeh, H et al. *In vitro antibacterial*

68. activity of some Iranian medicinal plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Res*. 2011;25(11):1059-66
69. Jatav VS, Singh SK, Khatri P, Sharma AK. Recent pharmacological trends of *Glycyrrhiza glabra* Linn. *Int J Pharm Front Res*. 2011;1(1):170-85.
70. Rathee P, Rathee S, Ahuja D. Simultaneous quantification of glycyrrhetic acid and apigenin using. *Eurasian J Anal Chem*. 2010;5(1):93-103.
71. Vispute S, Khopade A. *Glycyrrhiza glabra* Linn. - "khitaka": a review. *Int J Phar Bio Sci*. 2011;2(3):42-51.
72. Vibha JB, Choudhary K, Singh M, Rathore MS, Shekhawat NS. A study on pharmacokinetics and therapeutic efficacy of *Glycyrrhiza glabra*: A miracle medicinal herb. *Bot Res Int*. 2009;2(3):157-63.
73. Pizzorno JE, Murray MT. Textbook of natural medicine. 4^{ème} édition. Saint Louis: Elsevier; 2013.
74. Biniaz V. A review of the world-wide researches on the therapeutic effects of ginger during the past two years. *Jentashapir J Health Res*. 2013;4(4):333-7.
75. Elzebroek T, Wind Koop. Guide to cultivated plants. Cambridge: CABI; 2008.
76. Minaiyan M, Ghannadi A, Karimzadeh A. Antiulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe) on cystemine induced duodenal ulcer in rats. *Daru J Pharm Sci*. 2006;14(2):97-101.
77. Nanjundiah SM, Annaiah HN, Dharmes SM. Gastroprotective effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) extract: role of gallic acid and cinnamic acid in H⁺, K⁺-ATPase/H. pylori inhibition and anti-oxidative mechanism. *Evid Based Complement and Altern Med*. [En Ligne]. 2011 Mai [Cité le 09/09/2014];2011:[13 pages]. Disponible à l'URL: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep060>
78. Anosike CA, Obidoa O, Ezeanyika LUS, Nwuba MM. Anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity of the ethanol extract of ginger (*Zingiber officinale*). *Afr J Biochemistry Res*. 2009;3(12):379-84.
79. Wang Z, Hasegawa J, Wang X, Matsuda A, Tokuda T, Miura N, Watanabe T. Protective effects of ginger against aspirin-induced gastric ulcers in rats. *Yonago Acta Med*. 2011;54:11-9.
80. Kumar A, Dora J, Singh A. A review on spice of life *curcuma longa* (Turmeric). *Int J Appl Biol Pharm Technol*. 2011;2(4):371-9.
81. Denys JC. Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. New York: Springer; 2013.
82. Abdoul-Aziz KK. Comparative evaluation of the anti-ulcer activity of curcumin and omeprazole during the acute phase of gastric ulcer. *Food Nutr Sci*. 2011;2:628-40.
83. Mahattanadul S, Nakamura T, Panichayupakaranant P, Phdoongsombut N, Tungsinnunkong K, Bouking P. Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system. *Phytomedicine*. 2009;16:342-51.
84. Pulok KM, Neelesh KN, Niladri M, Kakali M, Ranjit KH. Phytochemical and therapeutic profile of *Aloe vera*. *J Nat Remedies* [En ligne]. 2014 Janvier [Cité le 01/10/2014];14(1):[26 pages]. Disponible à l'URL: <http://www.jnronline.com/index.php/jnr/article/view/47401>
85. Baby J, S, Justin R. Pharmacognostic and phytochemical properties of *aloe vera* Linn – an overview. *Int J Pharm Sci*. 2010;4(2):106-10.
86. Mogaddashi MS, Verma SK. *Aloe vera* their chemicals composition and applications: A review. *Int J Biol Med Res*. 2011;2(1):466-71.
87. Chatterjee P, Chakraborty B, Nandy S. *Aloe vera* plant: Review with significant pharmacological activities. *Mintage J Pharm Med Sci*. 2013;2(3):21-4.
88. Borra SK, Lagisetty RK, Mallela GR. Anti-ulcer effect of *Aloe vera* in non-steroidal anti-inflammatory drug induced peptic ulcers in rats. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011;5(16):1867-71.
89. Rakananurak N, Sallapant S, Prueksapanich P, Somanawat K, Klaikaew N, Rerknimitr R et al. *Aloe vera* improved gastric injury on nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced gastropathy in rats. *Thai J Gastroenterol*. 2013;14(2):87-92.
90. Chul-Hong P, Dong-Yoon N, Hyeong-U S, Si-Rim L, Hyun-Jin L, Jin-Chul H et al. Polymer fraction of *Aloe vera* exhibits a protective activity on ethanol-induced gastric lesions. *Int J Mol Med*. 2011;27:511-8.
91. Chen X, Xiao-Ming R, Hong-Sen L, Bing-Xing G, Xiao-Dong R, Jing-Lei S, Zhen Z. Anti-adhesive effect of an acidic polysaccharide from *Aloe vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger on the binding of *Helicobacter pylori* to the MKN-45 cell line. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62:1753-9.
92. Ranade AN, S. Wankhede S, S. Ranpise N, S. Mundada M. Development of bilayer floating tablet of amoxicillin and *Aloe vera* Gel powder for treatment of gastric ulcers. *Am Assoc Pharm Scientists*. 2012;13(4):1518-23.
93. Albino de Almeida AB, Luiz-Ferreira A, Cola M, Batista LM, De Pietro Magri L, Tiene MRF et al. Antiulcerogenic activity of aqueous fraction from leaves of *Arctium lappa* L. (Asteraceae). *J Med Plants Res*. 2012;6(9):1764-9.
94. Albino de almeda AB, Luiz Ferreira A, Cola M, Batista LM, De Pietro Magri L, Alves de Paiva J. Anti-ulcerogenic mechanisms of the sesquiterpene lactone onopordopicrin-enriched fraction from *Arctium lappa* L. (Asteraceae): Role of somatostatin, gastrin, and endogenous sulfhydryls and nitric oxide. *J Med Food*. 2012;15(4):378-83.
95. Da Silva L, Allemand A, Mendes DA, Dos Santos AC, André A, de Souza LM et al. Ethanolic extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. *Food Chem Toxicol*. 2013;51:179-87.
96. Burlando B, Verotta L, Cornara L, Bottini-Massa L. Herbal principles in cosmetics: properties and mechanisms of action. Boca Raton: CRC press; 2010.
97. Nair R, Sellaturay S, Sriprasad S. The history of ginseng in the management of erectile dysfunction in ancient China (3500-2600 BCE). *Indian J Urol*. 2012;28(1):15-20.
98. Sun Y. Structure and biological activities of the polysaccharides from the leaves, roots and fruits of *Panax ginseng* C.A. Meyer: An overview. *Carbohydr Polym*. 2011;85:490-9.
99. Lee SY, Kim YK, Park NI, Kim CS, Lee CY, Park SU. Chemical constituents and biological activities of the berry of *Panax ginseng*. *J Med Plant Res*. 2010;4(5):349-53.
100. Jeong CS, Hyun JE, Kim YS. Ginsenoside Rbl: the Anti-Ulcer Constituent from the Head of *Panax ginseng*. *Arch Pharm Res*. 2003;26(11):906-11.
100. Yang JW, Choi SY, Park SJ, Paek NS, Kim SS. Anti-*Helicobacter Pylori* effect of fermented ginseng extracts with *Lactobacillus plantarum* MG 208. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2012;55:53-6.



Spasme
intestinal?

Colique
néphrétique?

Règles
douloureuses?

PHLOROGLUCINOL ZENTIVA®

COMBAT LES SPASMES



Phloroglucinol Zentiva 80 mg, comprimé orodispersible **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Phloroglucinol hydraté 80,00 mg Quantité correspondant en phloroglucinol anhydre à 62,25 mg Excipients : Aspartam, Lactose monohydrate, Povidone K 90, Crospovidone type B, cellulose microcristalline ph102, Stéarate de Magnésium. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** • Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. • Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires: coliques néphrétiques. • Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie. • Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 2 comprimés orodispersibles, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants. Les comprimés orodispersibles sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide. Chez l'enfant : 1 comprimé orodispersible 2 fois par 24 heures à dissoudre dans un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à l'un des composants. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*, INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS*, GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT*, EFFETS INDÉSIRABLES*, SURDOSAGE*, PROPERTIES PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINETIQUE* RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** : Phloroglucinol Zentiva Boite de 10 comprimés orodispersibles. AMM n° 9103841 Détenteur d'AMM : Winthrop Pharma Tunisie. Représenté par sanofi aventis Tunisie. 34 Avenue de Paris. 2033 Mégrine. Tunisie. Tel : 31388200 Fax : 79108420. Information médicale : 71427456. **Date de révision : 04/09/2014 (Mise à jour ANSM du 30/04/2014)** * Pour toute information complémentaire, demander les mentions légales complètes à l'information médicale: 71427456.

الصيدلة

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المؤسس: محمد المنصف الزمرلي
المدير المسؤول: زينب كريشان

عدد 135

جوان 2016

الفهرس

■ الإفتتاحية

■ المقالات العلمية

- دراسة المضبوطات من الحشيش في علم السموم مختبر مستشفى فرحات حشاد
بسوسة قبل و بعد الثورة
م. سعيلى، ق. غراب، ي. براهيم 5
- تقييم الوصفة واستخدام المطهرات في جراحة الأطفال في مركز إستشفائي
م. تركي، أ. دريرة، م. خروف، أ. قطي، ر. مهيري 11
- البروبيوتيك : أغذية دوائية
أنيس عريوة 16
- الأثار السلبية لأدوية مكافحة السل، دراسة مرجعية
د. درة جراية كمون 21
- المتابعة العلاجية للفانكوميسين عند حديثي الولادة
م. خروف، إ. مودود، م. تركي، س. بحري، أ. قياس، إ. كسيبي 26

■ الصيدلة السريرية

- مدرات البول والتفاعلات الدوائية
فاطمة بن مباركة، درة جراية 31
- نصائح الصيدلية
أريد طرد الباعوض
إذهب إلى الشاطئ 33

■ الصيدلية التقليدية التونسية

- نباتات مضادة للقرحة ومكافحة هليكوباكتر بيلورى
ريم هدار، زهرة مرزوق، كمال بوكاف 34

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضى الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضى درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

سندة. البحري
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

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

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