

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

Assesseurs

Taieb Messaoud
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi K. Ben Jeddou
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

Septembre 2015

N°136

SOMMAIRE

Editorial 3

ARTICLES

- **Pathologies oculaires : rôle du pharmacien**
Latifa Benzarti Chayata , Fatma Zahra Ben Jemia 5
- **Les produits sanguins thérapeutiques :
des médicaments ou des produits de santé à part ?**
Olivier GARRAUD 17
- **Infection à Pasteurella multocida au CHU la Rabta**
H Battikh, N Gastli , E Trabelsi, R Moalla, M Barsaoui, G Drissi, M Zribi, L Kanoun, C Fendri 23
- **Le rôle du pharmacien dans la prévention du cancer colorectal**
Souha Mahmoudi, Pharm., Ph.D 25
- **Système de Classification Biopharmaceutique (BCS)**
M. Khrouf, M. Turki; J. Khrouf 33

PHARMACIE CLINIQUE

- **Antiépileptiques et interactions médicamenteuses**
Aïmen Abbassi, Khouloud Ben Jeddou 40

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- **Usage traditionnel des plantes médicinales dans la région de Zarzis**
Abderrazak Sdiri , Kamel Boukef 43

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

RAZON[®]

PANTOPRAZOLE 40 mg



... Le soulagement



Editorial

La Création de l'Agence Tunisienne du Médicament et des Produits de Santé verra le jour en 2016Tout le Secteur de la Santé s'impatiente .

Depuis des années la conception et la mise en place d'une Agence Tunisienne du Médicament a été proposée par des anciens responsables de la DPM mais ce projet est resté en suspens dans les tiroirs du ministère de la santé et sa mise en œuvre n'a jamais abouti jusqu'à ce jour .

Tout le secteur de la Santé se demande maintenant : la mise en place et le démarrage concret de cette Agence , c'est pour quand ?

La décision politique de la création d'une «Agence Tunisienne du Médicament et des Produits de Santé» a été prise officiellement en 2015 et annoncée publiquement par Mr le Ministre de la Santé à plusieurs reprises .

L'orientation de départ a été donnée par un conseil ministériel qui , statuant sur la promotion et le renforcement de la sécurité d'emploi de tous les produits et services commercialisés dans le pays , a décidé la création de 3 agences Nationales :

- Agence Tunisienne des Produits Industriels et Services (réforme confiée au Ministère de l'Industrie)
- Agence Tunisienne des Produits Alimentaires (réforme confiée au Ministère de l'Agriculture)
- Agence Tunisienne du Médicament et des Produits de Santé (réforme confiée au Ministère de la Santé)

En Application de cette orientation décidée par le gouvernement le Ministre de la Santé a décidé, par arrêté Ministériel du 29/01/2015 (arrêté non publié), la création d'un comité technique chargé de la préparation de la mise en place de la dite Agence. Cet arrêté a été complété ensuite par une autre décision du ministre de la santé du 31/3/2015 nommant les différentes compétences Tunisiennes devant siéger dans le comité à côté des représentants des structures professionnelles concernées .

La profession pharmaceutique est représentée dans ce comité par le CNOPT et deux autres pharmaciens , l'un pharmacologue universitaire de la Faculté de Pharmacie de Monastir Prof. Nabil CHOUGHANE et l'autre pharmacien Hospitalier Mme Myriam GUERFALI .

Le dit comité a déjà tenu plusieurs réunions , en Avril et Mai 2015 , qui étaient consacrées à l'analyse des statuts et prérogatives des structures existantes en relation avec les missions de la nouvelle Agence ainsi qu'à la présentation de différents modèles d'agences similaires existantes en Europe , aux Etats Unis et au Japon . Leur organisation interne, les domaines d'activités et prérogatives respectives ainsi que leurs instances consultatives et les instances d'interfaces avec les acteurs partenaires et usagers du secteur ont été comparées .

La création de cette Agence du médicament et des produits de santé se trouve inéluctablement en ballottage avec beaucoup d'intérêts en jeu qui sont divergents et parfois conflictuels de nature à causer un certain nombre de freins ou de blocage de la réforme qui pourraient ainsi s'ériger sur le chemin du processus de sa mise en place . L'avancement des travaux du comité chargé de la mise en place de cette réforme pose donc le problème du choix du modèle de sa gouvernance : Doit elle reposer sur une démarche autoritaire ou participative ?

- D'ores est déjà l'orientation gouvernementale , retenant la multiplication d'agences nationales spécialisées à créer exclut la création d'une Méga-Agence Nationale chargée de l'évaluation aussi bien des produits de Santé que des produits Alimentaires à l'image de la FDA (Food and Drug Administration) aux USA et de la (JFDA) en Jordanie et de la (Saoudian FDA) en Arabie Saoudite . Cette nouvelle Agence Nationale concernant l'évaluation des produits de santé ressemblera donc plutôt au modèle des Agences similaires adopté en Europe et au Japon.

- Aussi la dénomination de cette Agence ne semble pas être tranchée encore au stade actuel et plusieurs dénominations font l'objet de discussion au sein du comité (**Agence Tunisienne des produits de Santé ou Agence Tunisienne du médicament et produits de Santé ?**)

Notons qu'en France la dénomination de l'Agence similaire dans le secteur de la Santé a évolué dans le temps comme suit :

- 1993- 1999 - Agence du Médicament
- 1999- 2012 -AFSSAPS (Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- 01/05/2012 - à ce jour -ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé)

- Enfin la composition du comité lui-même chargé de la préparation de la mise en place de l'Agence ne fait pas l'unanimité des acteurs concernés par cette réforme et en particulier les vétérinaires et certains syndicats de professionnels de la santé .

Certes la longue période de transition politique s'est aujourd'hui achevée ; une nouvelle assemblée est sortie des urnes pour une période de cinq ans et un gouvernement a pris la place pour redresser la barre et engager des réformes en profondeur à tous les niveaux. Mais l'exécutif n'est pas le seul acteur impliqué dans les processus des réformes . En effet les changements de règles qu'implique toute réforme, induisent des conséquences redistributives entraînant souvent une mobilisation des différents agents pour lesquels la réforme comporte des enjeux surtout économiques.

Donc la faisabilité politique de cette réforme dans le secteur de la santé exigera la recherche d'un équilibre entre ces intérêts hétérogènes et parfois opposés qui doivent être pris en considération et ce en définissant aussi bien le degré et la forme de concertation que nous souhaitons la plus large possible pour la faire aboutir et favoriser son acceptation par le plus grand nombre .

Sans doute la démarche autoritaire devra être évitée autant que possible pour ne pas tomber à la fin dans la confection de textes juridiques inappropriés comme fût le cas des textes portant création de l'INASanté (décret N° 2012 -1709 du 6/9/2012) qui font actuellement l'objet de révision radicale .

En tant que pharmaciens , nous souhaitons que l'année 2016 année de transition, permette dans le futur la stabilisation et le renforcement de la confiance des patients et des professionnels de santé envers cette nouvelle Agence tant attendue .

Dr Mokhtar BELAIBA

EFFERALGAN[®]

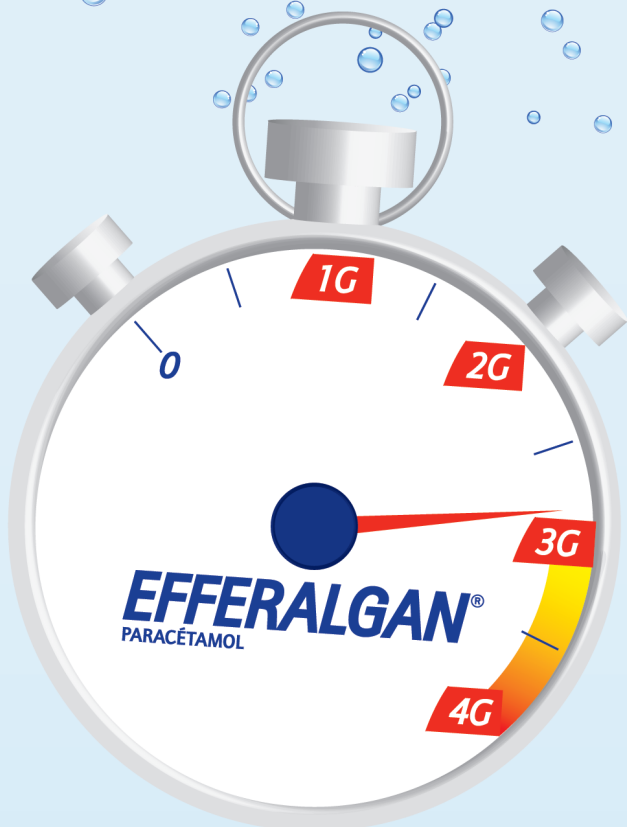
PARACÉTAMOL

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 de 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 aigüe, 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. Prélever 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 glycoconjugaison 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 mercapturique. 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 glycoconjuguée (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 CHELYUS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. **NUMERO DE L'AMM :** 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Pathologies oculaires : rôle du pharmacien

Latifa Benzarti Chayata

Fatma Zahra Ben Jemia

Introduction :

En tant que professionnel de la santé, le pharmacien joue un rôle fondamental dans le parcours de soins de la population. En ophtalmologie, Il est souvent amené aussi à orienter les patients selon l'urgence et la gravité de leurs affections.

Il conseille et fournit aux patients des produits adaptés aux pathologies oculaires bénignes fréquentes, en apportant une information claire et actualisée. Il est un acteur majeur face au problème de l'observance des prescriptions. D'où l'importance de sa formation continue en ophtalmologie, domaine en perpétuelle évolution, tant sur le plan thérapeutique que technologique.

1. Attitude spécifique du pharmacien face aux symptômes oculaires

- Face à une pathologie oculaire, en premier lieu, le pharmacien doit être capable d'éliminer tout caractère **d'urgence** :
 - baisse brutale de l'acuité visuelle;
 - œil dur et douloureux;
 - photophobie;
 - impression d'éclairs lumineux, de voile noir (signes de décollement de la rétine);
 - plaie, corps étranger, brûlure physique ou chimique, traumatisme
- Lorsque l'urgence ophtalmologique est éliminée **un interrogatoire minutieux du patient permettra au pharmacien de repérer les éventuels facteurs de risque:**

❖ S'il porte des lentilles ?

- Les lentilles peuvent être à l'origine de la plainte ophtalmique. Le premier geste à conseiller est alors de les retirer. En outre, le port de lentilles est déconseillé lors de l'utilisation de collyres ou de pommades ophtalmiques.

❖ S'il souffre d'une maladie?

-Diabète :

→ La rétinopathie diabétique est la conséquence directe des micro-angiopathies induites par le diabète. La cause initiale serait l'hyperglycémie chronique préalable au diagnostic de la pathologie. Les cellules endothéliales sont

atteintes et on observe une altération de leur système de jonctions intercellulaires à l'origine de la rupture de la barrière hémato-rétinienne causant des manifestations exsudatives

→ Examen du fond d'œil : il permet de mettre en évidence facilement les anomalies rétinienne diabétiques

-Herpès labial :

→ Contamination oculaire : L'herpès oculaire est une maladie transmise par un virus, le plus souvent le virus de l'herpès HSV1. Il s'attrape par contagion lors d'un contact avec une personne porteuse du virus de l'herpès ou par auto-contamination du sujet qui se frotte les yeux après avoir touché d'autres lésions herpétiques sur le visage.

- Maladies systémique:

*Spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose, rhumatisme infantile, Behçet...

Si complications d'une maladie générale

→ **consultation médicale**

❖ S'il suit actuellement un traitement médicamenteux?

- Anti-arythmique (Amiodarone): très fréquemment prescrit, appartenant à la classe III de la classification de Vaughan et Williams. Elle entraîne des micro-dépôts cornéens éventuellement associés à une perception de halos colorés en présence de lumière éblouissante. Ils apparaissent au bout de quelques mois de traitement aux posologies habituelles et

sont totalement réversibles à l'arrêt de traitement. Toutefois ils ne constituent pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

-Antipaludéens de synthèse

(Hydroxychloroquine) : Une vision floue engendrée par des troubles de l'accommodation, réversible à l'arrêt du traitement.

-**Antituberculeux majeur:** (L'éthambutol) : Il est susceptible de provoquer de nombreuses atteintes oculaires : Neuropathie optique dose dépendante / Baisse d'acuité visuelle/ Dyschromatopsie pour le vert et le rouge

-**Corticothérapie prolongée :** Les corticoïdes possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires mais sont également prescrits pour leurs actions antiallergiques ou immunomodulatrices. Ils peuvent provoquer de nombreuses atteintes oculaires :

La cataracte cortisonique/ L'hypertonie oculaire et le glaucome cortisoniques/Retard de cicatrisation cornéenne induit par la corticothérapie/ Immunodépression induite par la corticothérapie:

- **Les Médicaments anticholinergiques :** induisent une sécheresse oculaire

- **Les inhibiteurs de la phosphodiésterases de type 5 :** (Sildénafil) entraînent fréquemment des troubles visuels réversibles (photophobie, flou visuel ou dyschromatopsie

Si manifestations oculaires iatrogènes

→ consultation médicale

❖ S'il est régulièrement suivi par un ophtalmologiste?

- Les plaintes oculaires bénignes sont l'occasion de rappeler aux patients la nécessité d'une consultation ophtalmologique régulière de dépistage notamment chez tous les adultes de plus de 45 ans

❖ Depuis combien de temps il ressent ces symptômes et s'il les a déjà ressentis auparavant ?

- Orienter vers une consultation ophtalmologique si les symptômes décrits sont récurrents ou persistent anormalement sous traitement.

❖ S'il a utilisé un collyre de sa pharmacie «familiale » pour se soigner?

- Informer le patient que l'automédication peut

exposer à des complications graves

→ ex : corticoïde sur un herpès ophtalmique
nécrose cornéenne

❖ Mode de vie ?

- Travail prolongé devant un écran
- Exposition prolongée à une atmosphère sèche (climatisation, chauffage, soudure ...)

2. Principales pathologies rencontrées à l'officine :

a. Conjonctivites :

Les conjonctivites sont les affections oculaires les plus fréquentes à l'officine.

Elle correspondent à une inflammation localisée ou diffuse de la conjonctive. Il existe différentes étiologies présentant des signes cliniques propres à chacune : allergique / bactérienne/virale

Chez tous les malades on retrouve une hyperémie conjonctivale, une sensation de corps étranger, un picotement ou une brûlure.

▪ Les conjonctivites allergiques :

Clinique:



ou récidivante et se caractérise par une hyperémie et accompagnée de chémosis.

Les signes locaux associés sont un larmoiement abondant et un prurit important surtout localisé dans l'angle interne de l'œil. Souvent des signes généraux sont associés, de type «rhume des foins»: éternuements, picotements nasaux, écoulements clairs, congestion de la muqueuse nasale.

Les conjonctivites par sensibilisations aux pneumallergènes sont les plus fréquentes (pollens, acariens, poils d'animaux).

Conseil :

- Cesser de se frotter ou de se gratter les Yeux
→ entretient le prurit et favorise les surinfections
- Éviction de l'allergène quand celui-ci est identifié

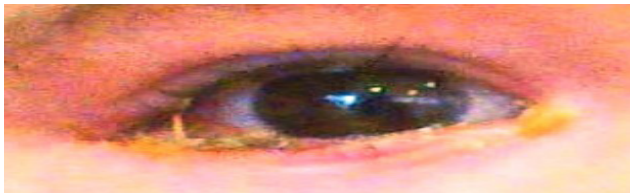


- **Lavage palpébral et oculaire 10 à 15 min avant l'instillation du collyre**
- instiller un collyre antiallergique qui empêchera la dégranulation des mastocytes à l'origine de la libération d'histamine et la synthèse de médiateurs de l'inflammation :
- En règle générale la posologie usuelle est de 1 à 2 gouttes 4 à 6 fois par jour. L'efficacité maximale de ces traitements sera obtenue après 2 ou 3 jours.
- Une utilisation en prophylaxie de ces collyres peut également être entreprise, dans ce cas il faut commencer le traitement une semaine avant le contact avec l'allergène (randonnée en forêt, travaux au jardin, contact avec des animaux, ...)

▪ **Les conjonctivites bactériennes :**

Les principaux germes en cause sont des cocci à Gram positif (Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques) mais également des germes à Gram négatif (Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, ...). Dans certaines situations (nouveau-né contaminé à l'accouchement ou natation en piscine) on peut observer des conjonctivites bactériennes dues à *Chlamydia*.

Clinique :



- un œil dont la rougeur apparaît rapidement, qui évolue bientôt en une infection bilatérale
- des sécrétions abondantes et **purulentes** qui aboutissent parfois à une sensation de voile sur l'œil, des cils agglutinés et des paupières collées le matin au réveil.
- absence de prurit ou de larmoiement ou de faible intensité

Conseils :

- **lavage** palpébral et oculaire afin d'éliminer les débris et calmer l'irritation.
- Utiliser toujours une compresse stérile et le lavage se fait toujours **de l'intérieur vers l'extérieur** de l'œil
- Si les sécrétions sont importantes, les cils collés

ou recouverts de croûtes jaunâtres, on peut conseiller un émollient (Blephagel).

- collyre **anti-infectieux**
- rappeler au patient l'importance d'une hygiène rigoureuse: lavage soigneux des mains, ne pas toucher les yeux et avoir son propre linge de toilette.
- Les porteurs de lentilles de contact ne devront pas les porter durant toute la phase d'infection ; source d'inconfort elles peuvent également être colorées par les traitements antibiotiques et/ou antiseptiques.

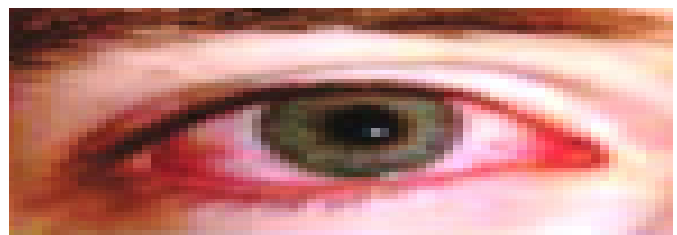
▪ **Les conjonctivites virales :**

-Ils se caractérisent par leurs grandes contagiosités. La contamination peut se faire par contact direct avec le patient ou ses sécrétions, ou par l'intermédiaire d'objets souillés (linge de toilette, flacon de collyre, ...)

-Le plus souvent il s'agit de virus APC (Adéno-Pharyngo-Conjonctivaux) dont les réservoirs sont les fosses nasales, le pharynx et les amygdales. L'incubation est de 5 à 10 jours, le patient est très contagieux pendant les 10 à 12 jours qui suivent l'apparition des symptômes et l'évolution de fait en 2 à 6 semaines.

- Chez l'enfant, ces conjonctivites virales peuvent accompagner une maladie infectieuse infantile (rougeole, varicelle, grippe, rhinopharyngite, ...)

Clinique :



L'interrogatoire du patient est très important afin de caractériser ce type de conjunctivite; en effet, on recherchera une infection récente des voies aériennes supérieures et ou un contact avec une personne présentant des symptômes identiques.

Le tableau clinique comporte:

- une rougeur diffuse **au départ unilatérale** et qui devient bilatérale en quelques jours
- Des sécrétions claires, modérées
- Un larmoiement important, clair et ne collant pas les paupières

- Un prurit très important

Conseil :

- **Extrême contagiosité**
 - respect des règles d'hygiène: lavage soigneux des mains, ne pas toucher et avoir son propre linge de toilette.
- **Un lavage palpébral et oculaire avant l'instillation d'un collyre antiseptique pour éviter une surinfection**

b. Hémorragie sous-conjonctivale :

Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont :

- un traumatisme
- une prise médicamenteuse: anticoagulant
- une hypertension artérielle
- un diabète

Cette hémorragie rend compte d'une fragilité vasculaire mais en l'absence d'antécédents connus et pour les formes récidivantes, on pourra rechercher une HTA, un trouble de la coagulation ou un diabète.

Clinique :



L'hémorragie sous-conjonctivale est une rougeur d'apparition brutale, unilatérale, étalée en nappe rouge aux contours nets.

Elle est indolore, ne provoque pas de baisse d'acuité visuelle ni de sécrétions.

Elle constitue une demande très fréquente de conseils à l'officine du fait de son caractère angoissant pour le patient.

Conseil :

- **Aucun traitement n'est nécessaire.**
- **Rassurer le patient sur le caractère bénin du Symptôme**
 - régression spontanée
- **Conseiller d'éviter la prise de salicylés.**
- **consulter un médecin s'il existe une**

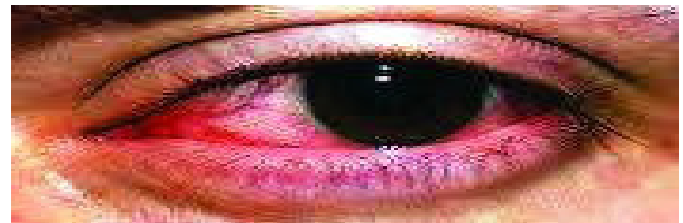
hypertension artérielle, un diabète ou des troubles de la coagulation associés.

c. Kératitoconjonctivite aux UV :

La kératitoconjonctivite liée aux UV est une atteinte oculaire très fréquente, à la mer, à la montagne et chez les personnes réalisant des soudures.

Cette inflammation de la cornée est due à une exposition aux UV, en absence de protection oculaire efficace.

Clinique :



Cette pathologie photo-traumatique apparaît en quelques minutes pour les soudures ou au bout de 4 à 8 heures à la mer et à la montagne.

Les symptômes caractéristiques sont:

- Œil rouge
- Picotement jusqu'à douleur très vive avec parfois sensation de corps étranger
- Photophobie (très marquée)
- Larmolement
- Blépharospasme et paupières œdémateuses

A l'interrogatoire il est retrouvé une exposition aux UV ou à une lumière intense, sans protection efficace. Comme la pénétration oculaire des UV est faible seule la couche superficielle de l'épithélium cornéen est nécrosée et la kératitoconjonctivite liée aux UV est spontanément résolutive en 24 à 48 h.

Conseil :

- Conseiller au patient de **rester dans la pénombre** ou de placer une rondelle ophtalmique pendant plusieurs heures sur l'œil fermé.
- Pour limiter la douleur il faut conseiller également de **limiter les mouvements oculaires**. La **prise d'antalgique per os** peut également être efficace avec le paracétamol en première intention.
- Porter des **lunettes de protection**
- Conseiller :
 - **Lavage palpébral et oculaire**
 - **Instillation d'un collyre antiseptique**
 - **Application d'une pommade cicatrisante à**



base de vitamine A ou B12 (préférée aux collyres)

d. Sécheresse oculaire :

Sous le terme «d'œil sec» se cachent en réalité plusieurs pathologies:

- Altération de la qualité des larmes
- Diminution de la quantité de larmes
- Diminution de la stabilité du film lacrymal par altération de ses propriétés tensioactives

Etiologies :

De nombreux facteurs sont à l'origine d'une sécheresse oculaire:

- **l'environnement:** la pollution, la climatisation, le soleil, le vent, le froid

- **le mode de vie:** le port des lentilles de contact surtout souples, les cosmétiques, le travail sur écran d'ordinateur (diminution d'un facteur 5 du clignement des paupières qui passent de 10 à 20 / min à 2 à 4)

- **certains médicaments par voie locale ou générale:** bêta-bloquants, psychotropes, parasympatholytiques, dérivés atropiniques, anticholinergiques, dérivés du rétinol, les conservateurs contenus dans de nombreux collyres

- **des pathologies:** diabète, hypothyroïdie, syndrome de Gougerot-Sjögren, ...

- **l'âge:** chez les personnes âgées on observe une sénescence des glandes lacrymales caractérisée par une atrophie de ces glandes et une sténose des canalicules lacrymaux.

De nos jours cette pathologie est en pleine augmentation parallèlement aux changements de mode de vie (pollution, travail sur écrans, climatisation) et au vieillissement de la population.



Conseil :

Conseiller de:

- Vivre et travailler dans une **atmosphère saine:** correctement humidifiée, sans fumée et sans courant d'air
- **Cligner** souvent des yeux quand on travaille devant un écran

- **Ne pas se frotter** les yeux.

- Un lavage oculaire quotidien + une suppléance lacrymale
→ des instillations répétées tout au long de la journée.

e. Glaucome aigu/ chronique :

- **Observance** du traitement

→ élément clé Rappeler que le traitement ne guérit pas mais ralentit l'évolution de la maladie, imposant un traitement au long cours.

- Insister sur la nécessité d'une prise quotidienne des traitements **même si le patient ne ressent pas de symptômes ni d'amélioration**
- Recommander aux Patients d'appuyer pendant environ une Minute sur le coin interne de l'œil après l'instillation du collyre

→ éviter le passage systémique des collyres et diminuer ainsi les effets indésirables généraux

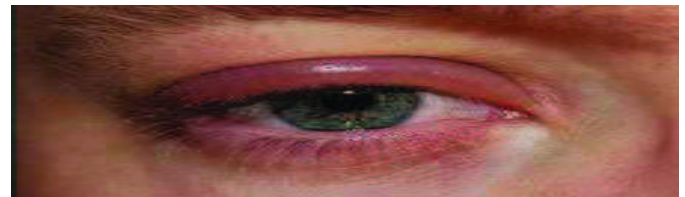
f. Pathologies palpébrales :

-Blépharite:

Il s'agit d'une inflammation du bord libre de la paupière. Cette atteinte est fréquente, bilatérale et souvent chronique. Les causes sont multiples et parfois associées entre elles:

- Origine infectieuse de la sphère ORL (abcès dentaire, sinusite, acné, ...)
- Origine allergique (surtout avec les cosmétiques pour les yeux)
- Origine parasitaire

Clinique :



Le patient se plaint de prurits des rebords palpébraux, de sensations de brûlures, de picotements oculaires. Le bord libre de la paupière a un aspect rouge voire violacé, des squames sont visibles sur le bord des cils et les cils sont collés.

Parfois une conjonctivite est associée. La blépharite se retrouve fréquemment chez les patients présentant une peau séborrhéique.

-Chalazion:

Le chalazion est la pathologie palpébrale la plus fréquente.

Elle est souvent confondue avec l'orgelet. Il s'agit d'une inflammation de la glande de Meibomius par blocage du canal de drainage de cette glande et qui peut aboutir à la formation d'un kyste meibomien.

- Ses fréquentes récurrences mèneront à la recherche d'un diabète.

Clinique :



- Au stade initial on observe un nodule inflammatoire sous cutané ou sous-conjonctival assez dur à la palpation, enchâssé dans la paupière à distance du bord libre

- Au départ stérile et granulomateux, le chalazion peut subir une surinfection bactérienne majoritairement staphylococcique.

- A la fin de la période d'exacerbation, au cours de laquelle dominant rougeur et douleur, l'évolution peut mener soit à une régression spontanée par vidange de la glande concernée, soit à l'enkystement avec la persistance d'un nodule sous-cutané, indolore et immobile.

-Orgelet:

L'orgelet ou compère Lorient est une infection bactérienne aiguë, impliquant le plus souvent *Staphylococcus aureus*, et touchant une ou plusieurs glandes des paupières. Ainsi un orgelet externe implique les glandes de Zeiss ou de Moll alors qu'un orgelet interne touche les glandes de Meibomius.

-En cas de récurrences fréquentes il convient de rechercher un diabète.

- Clinique :



On observe une paupière rouge, douloureuse et enflée avec une sensation de brûlure du bord libre de la paupière à la base d'un ou plusieurs cils.

- Au stade initial, la tuméfaction inflammatoire est centrée sur un cil

- Un abcès se constitue et un furoncle est visible avec un point blanc de pus

- Puis, au bout de 2 à 4 jours, l'abcès se rompt et vidange le bourbillon pileux avec disparition de la douleur.

Conseils pour les pathologies palpébrales :

- **Déconseiller de percer le nodule.**
- **Déconseiller le maquillage des yeux**

→ risque de propager l'infection + contaminer les produits cosmétiques

- **Recommander d'appliquer une compresse chaude pendant 10 minutes, 3 à 4 fois par jour, pour accélérer l'évacuation du contenu et une pommade et/ou un collyre antiseptique.**
- **L'orgelet et le chalazion régressent en général spontanément en 8 à 15 jours.**

Inciter à consulter un médecin en cas de persistance ou de récurrence.

3. **Conseils communs à un patient ayant une pathologie oculaire :**

1. Lavage oculaire :

- Le lavage oculaire est un préalable indispensable à l'instillation d'un traitement ophtalmologique

→ Il consiste en un lavage soigneux des yeux et de leurs annexes avec du sérum physiologique ou une solution aux propriétés antiseptiques et apaisantes (Dacurose , ...).

- Il faut laver les paupières à l'aide d'une **compresse stérile :**

→ doit être changée pour chaque œil

→ imbibée d'une solution de lavage

- il faut passer doucement sans frotter, du bord interne de l'œil au bord externe.
- L'utilisation du gant de toilette (pour des raisons d'hygiène) ou de coton à démaquiller (fibres qui peuvent provoquer une irritation) est à déconseiller fortement.
- Le recours à une **œillère** préalablement remplie de solution de lavage est également possible mais peu recommandé en cas **d'infection**.

- Les lavages oculaires peuvent être effectués **plusieurs fois par jour (2 fois au minimum)**

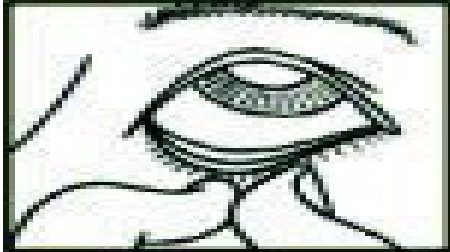


sont importants car ils préparent l'œil à recevoir le traitement adapté

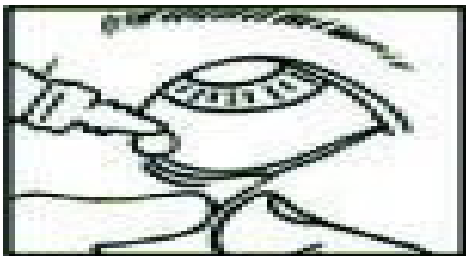
2. Utilisation d'un collyre :

- Se laver soigneusement les mains.

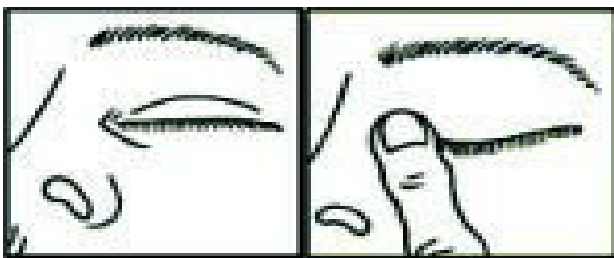
L'instillation d'un collyre se fait en tirant légèrement la paupière inférieure entre l'index et le pouce vers l'avant pour créer une petite poche. Il faut regarder vers le haut.



Mettre la ou les gouttes de collyre sur la conjonctive en évitant de toucher le globe oculaire, les paupières ou les cils avec l'embout.



Fermer ensuite la paupière puis compter jusqu'à 100 en clignant des yeux pour répartir le collyre et en appuyant avec un doigt dans l'angle interne de l'œil (abouchement du canal lacrymal à fermer temporairement).



- Attendre environ **15 minutes** avant l'instillation éventuelle d'un autre collyre ou d'une pommade ophtalmique.
- Bien refermer après utilisation.
- **Purger** le collyre en cas de réutilisation (ne pas remettre la première goutte).
- Préférer l'utilisation d'un **collyre en monodose**.

- Ne jamais prêter son collyre

→ risque de contamination .

3. Utilisation d'une pommade ophtalmique

Appliquer un grain De riz dans le cul-de-sac conjonctival de la paupière inférieure ou sur le bord libre de la paupière puis procéder comme pour un collyre.

- Ne pas toucher le globe oculaire, les paupières ou les cils avec l'extrémité du tube.



- Ne pas utiliser la pommade ophtalmique si :

- Présence d'un **traumatisme** oculaire (peut gêner les examens ou gestes chirurgicaux). ,
- Atteinte par du **gaz lacrymogène** (inhibe l'évaporation du gaz).
- Inscrire sur le tube la **date d'ouverture** (étiquette ou stylo feutre) et jeter 15 à 30 jours après
- En cas de **traitement simultané** par un collyre, commencer par celui-ci et attendre environ **15 minutes avant d'utiliser la pommade ophtalmique**.
- On peut appliquer préférentiellement :
le collyre la journée
la pommade la nuit.
- Une pommade ophtalmique est plus efficace qu'un collyre car le **temps de contact** entre le principe actif et l'œil est plus long.
- Elle peut entraîner un **trouble visuel plus long** qu'avec un collyre.

4. Intérêts des monodoses

- **Grande sécurité**
→ évitant le risque d'auto contamination ou de contamination d'une autre personne.
- **Facilité d'emploi**
- **Evite le gaspillage**
- **Conservation prolongée**
- **Un usage régulier**

→ Absence de conservateur

5. Système Abak®

- Le système Abak® permet de délivrer un collyre sans conservateur

→ un filtre empêchant la pénétration de microorganismes dans le flacon qui reste ainsi stérile.

- Conservation des collyres :

❖ **courte** : 1 à 4 semaines

❖ 8 semaines : pour le système Abak®

4. Contactologie : règles d'hygiène et d'entretien des lentilles de contact :

- ❖ Respecter la durée de port et d'utilisation des lentilles.
- ❖ Se laver systématiquement les mains avant toute manipulation des lentilles.
- ❖ Respecter le protocole d'utilisation des produits d'entretien.
- ❖ Respecter la date de péremption des produits d'entretien et le délai maximum d'utilisation après ouverture du flacon.
- ❖ Remplir chaque jour l'étui d'une nouvelle dose de produit d'entretien.
- ❖ Ne jamais rincer les lentilles ni les étuis à l'eau du robinet.
- ❖ Renouveler l'étui au moins tous les trois mois

5. Médicaments ophtalmiques :

1. Antiseptiques :

DCI	Spécialité
ACIDE SALICYLIQUE +CHLORHEXIDINE	SOPHTAL 0.1%
BENZODODECIUM	BENZOSEPT
Chlorure de benzalkonium	VISIODIS
HEXAMIDINE	DESOMEDINE 0.1%
BENZALKONIUM CHLORURE +BORATE DE SOUDE +SYNEPHRINE	UNIPHRINE 0.5%
METHYLTHIONIUM +NAPHAZOLINE NITRATE	COLLYRE BLEU

2. Antibiotiques :

DCI	Spécialités
ACIDE FUSIDIQUE	FUCITHALMIC 1%
AZITHROMYCINE	AZYTER15MG
TOBRAMYCINE	TOBRACOL 0.3% TOBREX 0.3%
GENTAMICINE	-GENTADAR 0.3% -UNIGENTA 0.3%
CIPROFLOXACINE	CIPRO 0.3%
LOMEFLOXACINE	OKACIN
OFLOXACINE	OFLOCOL 0.3%
NORFLOXACINE	FLOXAMED 0.3%
NEOMYCINE +	CEBEMYXINE
POLYMYXINE B	
NEOMYCINE	NEOMYCINE UNIMED 0.35%
CHLORTETRACYCLINE	ORECYCLINE
OXYTETRACYCLINE	OXYTETRACYCLINE 0.5%
RIFAMYCINE	RIFAMYCINE CHIBRET 1% RIFAMYCINE CHIBRET 1000 000 UI%
NORFLOXACINE	FLOXAMED 0.3%

utilisation massive d'une antibiothérapie

→ souches bactériennes multi résistantes

3. Antiviraux :

DCI	Spécialités
ACICLOVIR	ZOVIRAX 3%
GANCICLOVIR	VIRGAN

4. Antiallergiques et anti-inflammatoires:

a) Corticostéroïdes:

DCI	Spécialités
DEXAMETHASONE	Maxidex 0.1%
FLUOROMETHOLONE	FLUCON 0.1%

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens:

DCI	Spécialités
DICLOFENAC	DICLOCED 1MG , DICLOGESIC 0.1% VOLTAREN OPHTA 1 MG/1ML
INDOMETACINE	INDOCOLLYRE 0.1 %
Kétotifène	Zalerg
INDOMETACINE +	INDOBIOTIC
GENTAMYCINE	



b) Antiallergiques :

DCI	Spécialités
ACIDE N-ACETYL-ASPARTYL -GLUTAMIQUE	NAABAK NAAXIA
CROMOGLYCATE DE SODIUM	UNICROM 2% - 4%
LEVOCABASTINE	LEVOPHTA 0.05%
OLOPATADINE	OPATANOL 1MG/ML
PHENIRAMINE +TETRAHYDROZOLINE	LRJ
EMEDASTINE	EMADINE 0.05%
LODOXAMIDE TROMETHAMINE	ALMIDE 0.1%

c) Associations :Corticostéroïdes + antibactériens :

DCI	Spécialités
DEXAMETHASONE+ FRAMYCETINE	FRAKIDEX
DEXAMETHASONE+ NEOMYCINE	DEXAMEX 0.1%
DEXAMETHASONE+ NEOMYCINE+ POLYMYXINE B	P.N.D MAXIDROL
HYDROCORTISONE+ OXYTETRACYCLINE	STERDEX
PREDNISOLONE+ NEOMYCINE	NEOPRED
DEXAMETHASONE+ TOBRAMYCINE	TOBRACORT TOBRADEX

5. Mydriatiques – cycloplégiques :

DCI	Spécialités
ATROPINE	ATROPINE UNIMED 0.5%
CYCLOPENTOLATE	CYCLOCOL 0.5%
PHENYLEPHRINE	NEOPHRINE 10%

6. Médicaments du glaucome:

a) Cholinomimétiques :

DCI	Spécialités
PILOCARPINE	PILO 2%

b) Bêtabloquants :

DCI	Spécialités
BETAXOLOL	BETOPTIC 0.25% - 0.5%
CARTEOLOL	CARTEOL LP 1% - 2%
TIMOLOL	NORMOPTIC 0.25% - 0.5% TUNOLOL 0.5% - 0.25%

bêtabloquant: Une diminution de l'effet thérapeutique après un traitement prolongé

c) Alfa-sympathomimétiques :

DCI	Spécialités
APRACLONIDINE	IOPIDINE 0.5% IOPIDINE 1%
BRIMONIDINE	ALPHAGAN 0.2%
TROPICAMIDE	MYDRICOL 0.5%

d) Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

DCI	Spécialités
BRINZOLAMIDE	AZOPT 1%
DORZOLAMIDE	ALZOR 2% COZOPT 2%

Les Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent être responsables de troubles transitoires de la vision, d'irritation oculaire

e) Analogues des prostaglandines :

DCI	Spécialités
LATANOPROST	XALATAN 50 µG/ML LATANOCOL
LATANOPROST + TIMOLOL	XALACOM
BIMATOPROST	LUMIGAN 0.3 MG/ML
BIMATOPROST+ TIMOLOL	GANFORT 0.3 MG/ML + 5MG/ML
TRAVOPROST	TRAVATAN 40 µg/ML

Les analogues des prostaglandines peuvent être responsables d'un assombrissement définitif de l'iris et d'un allongement et d'un épaississement des cils.

L'effet est optimal si le traitement est administré le soir

7. Associations :

DCI	Spécialités
PILOCARPINE +CARTEOL	CARPILO
DORSOLAMINE +TIMOLOL	COSOPT ZOLOL 100MG/25MG
PILOCARPINE +TIMOLOL	PILOLOL
BRIMONIDINE +TIMOLOL	COMBIGAN
TRAVOPROST +TIMOLOL	DUOTRAV 40µG/ML+5MG/ML

La pilocarpine peut être responsable d'un myosis, d'une

modification du champ visuel, d'un spasme transitoire de l'accommodation.

Elle augmente le risque de décollement de la rétine chez les personnes présentant une forte myopie

8. Préparations protectrices / cicatrisantes:

DCI	Spécialités
VITAMINE A	VITAMINE A FAURE

Larmes artificielles:

DCI	Spécialités
CARBOMERE	GEL-LARMES 0.3% LACRINORM 0.2% LACRYVISC SICCAFLUID 0.25% LIPOSIC 0.2% LACRIFLUID 0.13% →
CARMELLOSE	CELLUVISC 4 MG/0.4 ML
HYPROMELLOSE	ARTELAC 3.2 MG
CHLORURE DE SODIUM	LARMES ARTIFICIELLES UNIMED 1.4%
CHONDROITINE	LACRYPOS
POVIDONE	LACRYMED 6MG/0.4ML

Les larmes artificielles

→ améliorent du confort du patient présentant le syndrome d'œil sec.

Ces substituts lacrymaux humidifient la cornée de façon plus ou moins prolongée mais ne constituent pas un traitement de la cause qui doit toujours être recherchée.

Utilisation des formes très visqueuses à distance de la conduite d'un véhicule en raison du flou visuel engendré + de préférence le soir 30 minutes avant le coucher pour éviter d'avoir les paupières collées au réveil

9. Bains et lavages oculaires :

Bains et lavages oculaires	
ACIDE BORIQUE + BORATE DE SOUDE	DACUROSE
Gel stérile pour le nettoyage des paupières et des cils	
Gel stérile pour le nettoyage des paupières et des cils	Gel stérile pour le nettoyage des paupières et des cils

Les solutions de lavage oculaire:

Préalablement à tout traitement ophtalmique, ou seulement pour une hygiène au quotidien, un lavage soigneux des paupières et des yeux constitue une étape très importante. En effet, il permet d'éliminer les impuretés et peut suffire à apaiser une irritation conjonctivale.

Ils peuvent contenir:

- du sérum physiologique
- des antiseptiques boratés

les compléments alimentaires en ophtalmologie :

VITAL YEUX	Zéaxanthine Lutéine Vitamine A Vitamine C Vitamine E Zinc
SUVéal DUO	Omega 3 Lutéine Zéaxanthine Zinc Vitamine C Vitamine E
VITRÉ COR	Hyaluronate de sodium Thé blanc Myrtille Magnésium Zinc Vitamine B6

les compléments alimentaires contiennent des antioxydants, des oligoéléments, des dérivés pigmentés de type flavonoïdes, des huiles polyinsaturées en particulier des Oméga-3.

Selon certaines études ce type d'association serait susceptible de limiter le risque de maladies oculaires liées à l'âge, en particulier la dégénérescence maculaire liée à l'âge .

Conclusion :

Face à une pathologie oculaire, nous avons vu, qu'en premier lieu, le pharmacien doit être capable d'éliminer tout caractère d'urgence. En effet, certains signes, pouvant paraître bénins, peuvent traduire une réelle urgence, mettant en jeu le pronostic visuel du patient

Seules les pathologies oculaires bénignes peuvent être prises en charge à l'officine.

En cas de doute, même si les symptômes paraissent minimes, le patient doit être adressé à un médecin.



Dans un second temps nous avons pu voir le rôle crucial du pharmacien face aux pathologies

oculaires chroniques. En effet, l'incitation au dépistage, l'explication des modalités de

traitement, le contrôle de son observance et les réponses données aux interrogations des

patients constituent les bases de l'éducation thérapeutique qui incombent au pharmacien d'officine dans la prise en charge des pathologies chroniques.

Enfin, toute délivrance de traitement ophtalmologique doit être accompagnée des conseils adaptés, notamment sur les techniques d'instillation des collyres, les soins palpébraux, les règles de bon usage des médicaments, De plus, le pharmacien doit rappeler les règles d'hygiène indispensables et les précautions à prendre pour les porteurs de lentilles de contact.

Pour conclure, le conseil, la prévention et l'éducation thérapeutique constituent la base de l'exercice de la pratique officinale.

Références :

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie de Bérénice Coquerel pharmacie de Rouen : L'ophtalmologie à l'officine: 2012-2013

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie de Jean-Baptiste Miotto: Le conseil ophtalmologique à l'officine. 2013-2014

Le formulaire thérapeutique tunisien 2012

Fiche technique: CES pharma: Rôle du pharmacien face aux affections oculaires:2008

Pharmacie clinique – Lille 2: Conseils du pharmacien face à des symptômes oculaires à l'officine

Dorosz (2014).

Guide pratique des médicaments 2013.

Société des Sciences Pharmaceutiques

Bulletin d'adhésion

Nom :

Prénoms :

Adresse :

.....

.....

Montant : 30 Dinars (y compris l'abonnement à Essaydali)

Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutiques :

56, Rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.

Analgan **Extra**

paracétamol-caféine

**Soulage
les douleurs**

**Maux de tête,
migraine, ...**

**Abaisse
la fièvre.**



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

*La caféine potentialise l'action analgésique du paracétamol

Analgan **Extra**

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

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



1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour

Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ?

Olivier GARRAUD^{1,2}

1EA3064, Faculté de Médecine de Saint-Etienne, Université de Lyon, 42023 Saint-Etienne, France

2Institut National de la Transfusion Sanguine, 75015, Paris, France

Résumé :

La transfusion sanguine et les médicaments dérivés du plasma sont thérapeutiques mais présentent des différences notables avec les autres produits de soin thérapeutiques en ce sens que leur disponibilité dépend exclusivement de la collecte de sang ou de plasma chez des donneurs en bonne santé. Cette collecte s'inscrit dans un double objectif de sécurité du donneur lui-même, et du futur receveur, en particulier pour ce qui concerne le risque d'infections transmissibles pour ce dernier. Cela pose plusieurs problèmes éthiques distincts des aspects éthiques et déontologiques du reste de l'industrie pharmaceutique, et en particulier la question centrale de non marchandisation du corps humain. C'est ainsi que les mots et les concepts tels que « médicaments » sont particulièrement sensibles dans ce domaine. Cette courte revue présente les principaux tenants et aboutissants de ces questionnements.

Mots clés : Transfusion sanguine ; médicaments dérivés du plasma ; éthique ; non profit ; don de sang ; altruisme.

Summary:

Blood transfusion and plasma derived-drugs significantly differ from other medicines in that their availability strictly depends on blood and plasma collection in healthy donors. Blood collection must comply with a double objective: to maintain donor health safety, and to not transmit infections in recipients to be. This raises several ethical concerns that appear to be different from usual ethical and deontological issues linked to other pharmaceutical and industrial processes at large. The main concern is the non-commercialization of the human body. Words and concept are mattering a lot in this domain, and especially the wording of drug. This short review thus aims at presenting the main issues relevant to those questions with respect to the various stakeholders.

Key words: Blood transfusion; plasma derived-drugs; ethics; non for-profit; blood donation; altruism

Introduction

L'apport de produits sanguins, qu'il s'agisse de produits sanguins labiles préparés par un centre de transfusion, ou d'une fraction plasmatique purifiée préparée soit par un centre de transfusion soit – plus fréquemment actuellement – par l'industrie pharmaceutique, est thérapeutique, mais ce type de soin est soit directement curateur lorsqu'il vise à compenser un facteur durablement absent ou inactif chez le patient (hémophile, par exemple), soit contributeur d'un plan de soin, quand il vise à compenser un déficit temporaire (hémorragie massive, par exemple). Dans tous les cas, cet apport « soigne » mais il est difficile de dire qu'il guérit le patient, sauf en de rares exceptions, comme par exemple chez un nouveau-né, chez lequel une exsanguino-transfusion vient à bout du processus de destruction globulaire médié par des anticorps anti-antigènes érythrocytaires ou plaquettaires produits par la mère, immunisée contre eux (antigènes portés par les cellules du nouveau-né et génétiquement hérités du père) [1]. Dans la majorité des cas, l'apport de produit sanguin purifié ou non est nécessaire, et s'il est suffisant pour un temps (celui du catabolisme des facteurs apportés), il n'est pas durable si l'événement causal n'est pas lui-même éradiqué ou traité. On est donc davantage dans une thérapeutique de substitution. Cela n'enlève pas sa valeur, puisque sans cette thérapeutique, toute substitutive qu'elle soit, le patient pourrait ne pas

survivre à la cause de son affection médicale ou chirurgicale (dont obstétricale).

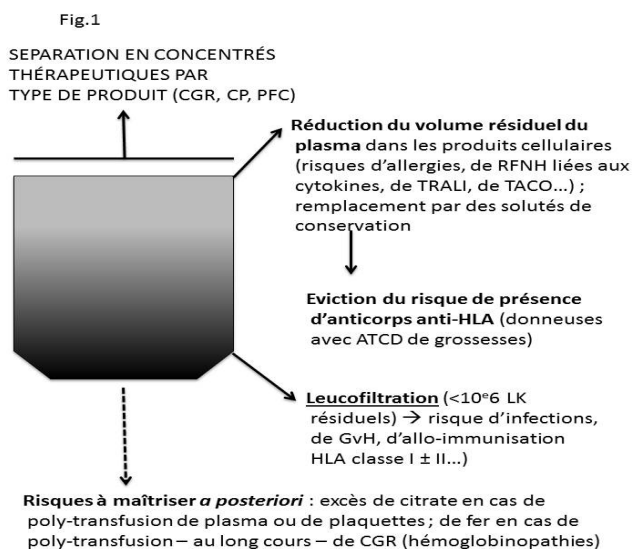
Deux grands types de produits issus du sang

Les produits issus du sang se catégorisent assez facilement en deux, mais comme partout hélas, il y a des difficultés aux frontières !

En premier lieu, il y a les produits frais dits labiles, qui peuvent être plus ou moins élaborés et affinés selon le niveau de maturité du système transfusionnel (en général national). Cela va du sang total non modifié, aux concentrés globulaires (rouges ou plaquettes) déleucocytés (en fait leucoréduits) et resuspendus dans des liquides de conservation limitant l'apport du plasma natif. Dans les pays à haut niveau d'industrialisation, la transfusion s'applique en effet de plus en plus aux indications médicales dont certaines sont sophistiquées (échanges plasmatiques, programmes de greffes de cellules souches hématopoïétiques, etc.) et moins à l'urgence vitale immédiate : la réduction des fractions dites indésirables du sang – pour en assurer la sécurité immunologique, inflammatoire et infectieuse – est ainsi devenue une priorité (Fig.1) [2].

Figure 1: Préparation des produits issus du sang, sécurisation et qualité.

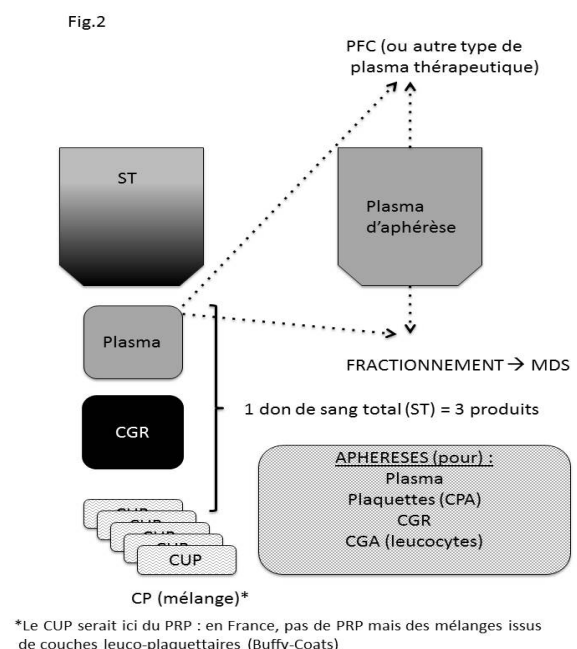
La figure indique les principales mesures d'éviction des événements indésirables post-transfusionnels pouvant être reliés à des éléments non nécessaires ou non directement thérapeutiques, d'usage courant dans les établissements de transfusion des pays fortement industrialisés.



En second lieu il y a les produits ou facteurs purifiés issus du plasma, qui sont de trois grandes catégories : l'albumine – les immunoglobulines – et les facteurs de la coagulation, chaque catégorie s'adressant en général à un type de pathologie. Ces produits sont soit très purifiés (albumine, facteurs nominatifs : facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII, anti-hémophilique B ou facteur IX, etc.) soit sous forme de complexes (PPSB, cryoprécipités). Les immunoglobulines sont chimiquement purifiées, mais correspondent en fait à des milliers/millions de spécificités variables, selon le répertoire des anticorps présents chez les donneurs au moment du don [3]. Selon le processus de fabrication, les facteurs de la coagulation ont des titres variables et un degré de purification variable également : ils sont très standardisés lorsqu'ils sont produits par l'industrie pharmaceutique, mais principalement au sein d'une même industrie (il serait par exemple difficile de traiter sans risque un patient hémophile en variant les sources d'approvisionnement) [4].

La complexité de classement vient du plasma dit à usage thérapeutique direct. Il est prélevé selon les mêmes normes d'exigence que les produits donnant lieu aux concentrés globulaires, et souvent d'ailleurs il est extrait d'un don de sang total, qui peut donner trois composants thérapeutiques directs (Fig.2).

Figure 2 : Principaux modes d'obtention du plasma (et des autres produits sanguins thérapeutiques). La figure schématise les modes d'obtention des produits issus du sang et focalise sur les modes d'obtention du plasma, thérapeutique et de fractionnement.



S'il n'est pas modifié par un procédé physicochimique, c'est un produit sanguin labile, sans discussion. S'il l'est – comme c'est le cas le plus fréquent actuellement dans les pays industrialisés (pour des raisons de sécurité en particulier infectieuse) – il y a plusieurs cas de figure. S'il est unitaire, il reste un produit labile, et s'il est poolé de façon industrielle (par 100 voire 1000) puis traité par un procédé chimique, il est considéré actuellement comme un médicament dérivé du plasma, au même titre que les fractions de la coagulation, l'albumine et les immunoglobulines. S'il est traité par mini-pools (5-10), la tendance est de considérer que les facteurs individuels l'emportent sur l'homogénéisation industrielle (il est d'ailleurs produit localement dans le centre de transfusion), et il est considéré comme labile, mais la règle n'est ni écrite ni intangible [5]. La France disposait jusqu'à très récemment d'un plateau de production selon un procédé industriel de plasma par pools de 100 traités ensuite par solvants-détergents et – comme le producteur était l'établissement national – elle considérait ce produit comme labile ; la réglementation européenne en a décidé autrement et l'a requalifié en médicament [6]. Quant au plasma unitaire traité par un procédé physico-chimique (actuellement trois procédés sont couramment utilisés en Europe : le bleu de méthylène, l'amotosalen et la riboflavine), il reste – là encore en vertu d'un accord non écrit – un produit labile [7]. La différence se fait donc sur l'application industrielle d'un procédé plutôt que sur le procédé lui-même qui peut être industriel ou « artisanal » (l'artisanat n'empêchant pas la qualité, bien entendu).

Conséquences de la dichotomie « produit labile / médicament »

Les conséquences possibles sont en fait liées aux parties-prenantes, toujours nombreuses, actives et proactives dans le domaine de la transfusion sanguine.

Pour les malades, car – même si on l'oublie un peu trop souvent dans les débats publics – ce sont d'abord eux les premiers concernés, il n'y a pas de différence sur le plan de la qualité du soin. Les débats peuvent porter, de façon d'ailleurs tout à fait justifiée, sur les niveaux de sécurité des procédés ayant permis l'obtention ou la production du plasma thérapeutique direct concerné : le procédé altère-t-il le taux et l'efficacité des facteurs de la coagulation, est-il efficace sur les virus nus et les virus enveloppés, un résidu peut-il être allergisant, ce procédé induit-

il un nombre alarmant – statistiquement parlant – d'intolérances, etc. [8].

Pour les donneurs de sang et de plasma, en revanche, aux aussi très concernés car il en va du respect qu'on leur porte à eux-mêmes et à leurs dons, la différence est très sensible. Le premier modèle (produit labile) garantit le maintien dans une filière bénévole et sans profit si c'est celle-là qui est choisie (ce qui tend à être le cas majoritairement) alors que l'industrialisation tend à englober la production et la collecte par l'industriel ou des intermédiaires choisis, imposant le modèle rémunéré pour – justement – prendre tous les droits sur la matière, cédée contractuellement par le « donneur » (qui n'en n'est plus un).

Pour la société civile, le débat est vif entre les légalistes et les juristes, et les éthiciens et certains politiques, avec parfois des voltefaces politiques inattendues (permettant de mesurer indirectement le poids des lobbies) ; la société qui entend « dire » le droit et la justice – cette société qui est férue de démocratie sanitaire – est en l'occurrence bien souvent en phase de bégaiement.

Pour les professionnels des filières de la transfusion, outre les producteurs qui conservent ou perdent de l'activité, il y a le problème des distributeurs et des responsabilités prévues par les législations et réglementations : en France, si le plasma thérapeutique direct est un produit labile, sa distribution est du ressort de l'établissement national de transfusion, mais s'il est un médicament, il est du ressort des pharmacies hospitalières. Or il y a en France par exemple, du plasma thérapeutique direct unitaire et du plasma médicament, imposant en théorie une double filière de distribution, pour un produit a priori équivalent et substituable : on voit bien l'illogisme (et les pouvoirs publics ont pris une mesure dérogatoire, qui – comme toute dérogation – montre bien son insuffisance). La grande question, sous-tendue, est celle du portage des responsabilités (et le cas échéant des contentieux) [9].

En Europe, on rappelle que la Commission émet des directives, qui s'imposent aux pays membres, lesquels doivent les traduire dans leurs lois nationales : il y a ainsi très clairement une directive dite « médicament », qui traite le cas du plasma de fractionnement et des procédés industriels, et une directive « sang » qui traite les produits labiles [10]. Le plasma poolé, thérapeutique direct, est bien traité industriellement mais il n'est pas – encore –

fractionné, d'où le reliquat de marge d'incertitude [11].

Pourquoi ai-je écrit ci-dessus « pas “encore” fractionné » ? C'est qu'il existe actuellement une tendance forte qui considère que le patient doit recevoir tout ce qui lui est nécessaire mais ni ce qui ne lui est pas nécessaire, ni ce qui lui serait nuisible (Fig.1), « loi » qui s'est imposée par la leucoréduction, la réduction du plasma résiduel, l'élimination des anticorps anti-HLA dans le plasma résiduel des produits labiles etc. On étudie ainsi des plasmas qui pourraient être modifiés avec des facteurs en plus (enrichissement) et des facteurs en moins (appauvrissement) selon l'objectif recherché : plus de coagulation ou plus d'anticoagulation par exemple. Très clairement, cette tendance fait bouger le curseur vers l'industrialisation (encore qu'on puisse produire des produits artisanaux à façon... - sûrement mieux adaptés un patient donné – mais à quel prix ?).

Les débats éthiques et leur importance

Qu'est-ce qui peut faire évoluer le débat et dans quel but ?

En tout premier lieu, le pivot de ce débat – qu'il faut garder comme postulat – c'est « d'abord ne pas nuire (au patient d'une part, au donneur qui est justiciable d'une médecine du don, d'autre part) ». Pour le patient, cela pose deux points, l'un strictement non négociable : apporter une solution thérapeutique de qualité ; l'autre qui pourrait ne pas être négociable mais qui l'est pour des raisons pratiques (état de l'art) et économiques : ne pas apporter de facteurs créateurs d'événements indésirables au delà du bénéfice (comment en effet apprécier le moment où le risque peut excéder le bénéfice, surtout si on raisonne à long terme ?) [12,13].

Le débat éthique ne peut pas – ne doit pas – être éludé ni être instrumentalisé par les lobbies. L'histoire de la transfusion est riche d'enseignements sur l'erreur qui peut résulter de choix pratiques et économiques, avec une sous-évaluation des risques par surévaluation des bénéfices.

Qui doit mener le débat éthique ? Certainement pas les producteurs (l'état est-il producteur quand l'établissement de transfusion est national ? la réponse n'est pas évidente mais il est certainement dans un conflit d'intérêt, surtout lorsque – comme en France – l'état est aussi le principal actionnaire, voire l'actionnaire exclusif, de l'industrie du médicament issu du plasma). Certainement des donneurs de sang, qui doivent dire s'ils veulent marchandiser ou non leurs dons (et ils disent clairement non !), et certainement les malades, et leurs représentants, à la condition qu'ils rapportent bien la position du malade, et pas seulement celle du descendant ou de l'ascendant du malade, en position d'intérêt, même si ce n'est pas facile à dire/écrire [12,13]. Quid des médecins ? Lorsqu'ils ont prononcé leur serment, ils ont juré de prendre toujours le parti des malades et uniquement celui des malades dans l'exercice de leurs fonctions de soins (ce qu'oublient parfois leurs administrations). Ces dernières années ont montré l'importance de la formation continue des médecins et des soignants et du risque que celle-là soit biaisée par les conflits d'intérêt, et ce risque est réel. Néanmoins, il serait tout aussi dangereux de décréter que l'industrie est pernicieuse car c'est d'elle que vient le progrès, au bénéfice des malades, bénéfice certain également dans une large majorité des cas. L'état est la garant de la qualité de la formation initiale, beaucoup moins de la formation continue, malgré les efforts au demeurant importants qui y sont consacrés, via – en France – le programme DPC (Développement Professionnel Continu) [14,15]. Les sociétés savantes, à qui l'état a sagement confié une partie du DPC, sont probablement de bons forums d'éthique médicale, si elles savent enrichir leurs panels de débatteurs avec des personnalités qui – au moins – n'ont pas de liens d'intérêt ou n'ont du moins pas chacun les mêmes (il faut être pragmatique et la politique de l'autruche du zéro lien d'intérêt sélectionne aussi les personnalités sans grand charisme ni vaste connaissance non plus, le plus souvent).

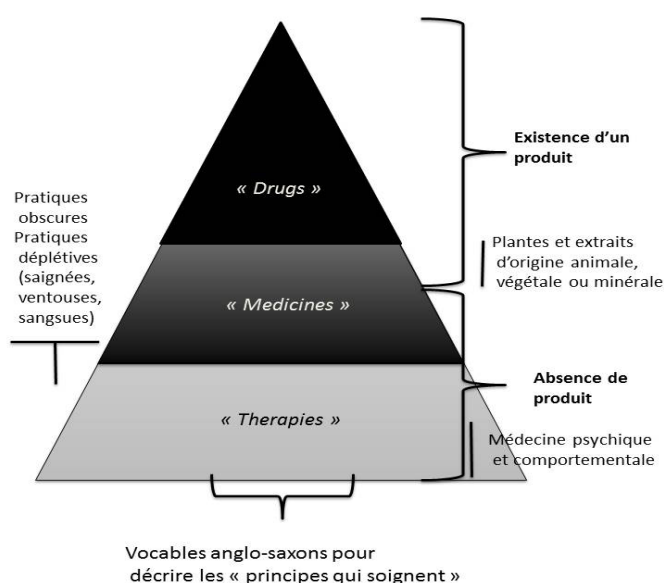
En conclusion



Très pragmatiquement, pour les malades qui en ont besoin, les produits issus du sang, qu'ils soient globaux ou fractionnés ont des fonctions thérapeutiques bénéfiques et parfois salvatrices. Tout ce qui soigne n'est pas nécessairement médicament (Fig.3),

Figure 3 : Schéma simplifié des principes thérapeutiques. La figure illustre les différents types de thérapeutiques et comment ils peuvent être dénommés en particulier en langue anglaise, pour rendre compte de la difficulté de compréhension qui a pu survenir lorsque l'OMS a publié la liste des « Essential Medicines » en 2014, malencontreusement traduit par « médicaments essentiels » de façon générique, ce qui ne tient pas compte de la particularité du sang dans la version française.

Fig.3



mais s'en approche. Ce qui fait toute la différence avec les autres soins, c'est le don ; en effet, les autres soins soit utilisent des matières premières naturelles ou – de plus en plus – industrielles, ou des savoir-faire, mais la transfusion a ceci de tout à fait exceptionnel (caractère partagé avec les greffes et transplantations) qu'il y a un don, et que ce don apporte dans le ou les produits qui en sont issus, y compris industrialisés, des caractéristiques individuelles, lesquelles sont mesurables (variants

physicochimiques des molécules) ou non mesurables (altruisme, générosité, intention...) [16-20]. Un produit sanguin labile est toujours individuel et c'est d'ailleurs ce qui va être de plus en plus valorisé si on tend – ce qui est probable – vers une médecine de précision, dans laquelle la transfusion est relativement pionnière. Un produit sanguin stable – médicament – est parfois très homogène (albumine, facteurs de la coagulation individuels purifiés), parfois beaucoup moins (immunoglobulines, plasma médicament) car seuls sont comparables entre elles les « doses » issues d'un même lot de production ; le lot suivant aura des caractéristiques intimes différentes, ce qui n'a pas de conséquence réelle sur le plan thérapeutique, mais ce qui démontre bien qu'on n'a pas produit du paracétamol ou de l'aspirine, homogénéisables (et même pas homogènes car il y a des excipients variables !). On a eu beaucoup trop tendance à admettre l'homogénéité industrielle des produits médicaments issus du sang comme acquise (chromatographique), ce qui peut rassurer mais qui de fait aussi dépersonnalise cette ligne de soins et lui ouvre de fait les portes de la marchandisation [12,13,20]. La transfusion (produits sanguins labiles et stables) n'existe que par les dons ; le système marchand ne s'est pas imposé, mais même s'il le faisait, il n'en demeurerait pas moins que les produits sanguins porteraient alors d'autres caractères humains : au lieu d'altruisme, on aurait la souffrance de celui qui est obligé de se vendre pour survivre, sentiment très également humain. L'éthique est donc « le » rempart de la non marchandisation du corps – et indirectement – de l'esprit humain.

Remerciements : L'auteur tient à remercier vivement les collègues et amis qui l'ont inspiré pour cette « dissertation », les professeurs JJ Lefrère () et JD Tissot, et les docteurs JC Osselaer et JJ Huart. Il remercie aussi vivement la professeure Chedlia Fendri et le professeur Hmida Slama, Tunis, pour leur aimable invitation à partager ces points de vue à l'occasion de conférences données dans le cadre de leurs congrès ou de leurs journées scientifiques.

Bibliographie

1. Driss F, Saheb S, Garraud O, Heschmati F. Médecine transfusionnelle : au-delà de l'apport de facteurs déficitaires. *Presse Med.* 2015 ;44(2):221-6
2. Folléa G, Garraud O, Tiberghien P. Transfusion sanguine : quels enjeux pour demain ? *Presse Med.* 2015;44(2):227-32
3. Guillevin L. Pharmacoeconomics of immunoglobulins and indications for their use. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13 Suppl 2:S53-5
4. Carcao MD, Iorio A. Individualizing Factor Replacement Therapy in Severe Hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Aug 13. [Epub ahead of print]
5. ANSM/HAS. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications, actualisation 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf
6. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production duquel intervient un processus industriel
7. Garraud O, Chavarin P, Boussoulade F, Morata P, Rochette-Eribon S, Acquart S, Fabrigli P, Argaud C, Bost V, Cognasse F. Les différents types de plasma thérapeutiques sont-ils équivalents ? *Transfus Clin Biol.* 2014 Mar;21(1):31-6
8. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* 2012;41(3 Pt 2):e163-76
9. Garraud O, Tissot JD, Osselaer JC, Lefrère JJ. Problématiques éthiques anciennes et nouvelles en transfusion sanguine. *Hématologie, (Paris).* 2014;20(3):166-171
10. Journal Officiel de la Commission Européenne. Directive 2004/33/CE du 22 mars 2004
11. Journal Officiel de la Commission Européenne. Directive 2002/98/CE du 23 janvier 2003
12. Tissot JD, Garraud O, Lefrère JJ, Osselaer JC. Ethics and Transfusion Medicine. In : « New Cannibal Markets—Globalization and commodification of the human body ». D Rainhorn, Ed. Maison des Sciences de l'Homme (Geneva). 2015 (in press)
13. Tissot JD, Garraud O, Lefrère JJ, Osselaer JC. Blood Donation. *Encyclopedia of Global Bioethics.* Springer Science+Business Media Dordrecht, 2014. ISBN: 978-3-319-05544-2
14. Haute Autorité de Santé (HAS). 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1348527/fr/developpement-professionnel-continu-des-professionnels-de-sante-la-has-presente-la-liste-des-methodes-et-des-modalites
15. Panzer S, Engelbrecht S, Cole-Sinclair MF, Wood EM, Wendel S, Biagini S, Zhu Z, Lefrère JJ, Andreu G, Zunino T, Cabaud JJ, Rouger P, Garraud O, Janetzko K, Müller-Steinhardt M, van der Burg P, Brand A, Agarwal P, Triyono T, Gharehbaghian A, Manny N, Zelig O, Takeshita A, Yonemura Y, Fujihara H, Nollet KE, Ohto H, Han KS, Nadarajan VS, Berlin G, Sandler SG, Strauss RG, Reesink HW. Education in transfusion medicine for medical students and doctors. *Vox Sang.* 2013;104(3):250-72
16. Garraud O, Lefrère JJ. Blood and blood-associated symbols beyond medicine and transfusion: far more complex than first appears. *Blood Transfus.* 2014;12(1):14-21
17. Tissot JD, Garraud O, Danic B, Cabaud JJ, Lefrère JJ. Ethique et transfusion snaguine. *Transfus Clin Biol.* 2013;20(4):423-39
18. Garraud O, Lefrère JJ. Voluntary non-remunerated blood donation and reasons for donating: is there room for philosophy? *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1:s404-5
19. Garraud O, Lefrère JJ. Are there still myths in -or associated with- transfusion? *Blood Transfus.* 2013;11(1):148-50
20. Tissot JD, Lion N. Myths: history, blood, sex and money. *Blood Transfus.* 2013;11(1):1-3



Infection à *Pasteurella multocida* au CHU la Rabta

H Battikh¹, N Gastli¹, E Trabelsi¹, R Moalla², M Barsaoui², G Drissi², M Zribi¹, L Kanoun², C Fendri¹

1 : Service Microbiologie - CHU la Rabta - Tunis - 2 : Service d'Orthopédie - CHU la Rabta - Tunis

Résumé:

La pasteurellose à *Pasteurella multocida* est une infection transmise généralement à l'homme lors d'une morsure par un animal porteur. La clinique est variable et son évolution dépend du terrain du patient. Son diagnostic bactériologique au laboratoire est rare en raison de l'absence d'orientation et de la difficulté d'isoler la bactérie dans certains cas. Etant une maladie professionnelle, il est important d'informer le biologiste sur le risque encouru lors de sa manipulation. Nous rapportons un cas typique de pasteurellose, chez une patiente hospitalisée au service d'orthopédie de l'hôpital la Rabta. Toutes les étapes du diagnostic bactériologique sont décrites ainsi que la sensibilité aux antibiotiques.

Mots clés: Pasteurellose - *Pasteurella multocida* – Bacteriology - CHU la Rabta

Abstract:

The Pasteurellosis to *Pasteurella multocida* is an infection transmitted generally to the man during a bite by an expanding carrier animal. The state of infection is variable and its evolution depends on the patient. Its bacteriological diagnosis in the laboratory is rare because of the absence of orientation and the difficulty to isolate the bacterium in some cases. Being a professional disease, it is important to inform the biologist about it and about the risk incurred during its manipulation. We report a typical case of Pasteurellosis at a patient who was hospitalized in the orthopaedic's unit of the hospital Rabta. All the stages of the bacteriological diagnosis are described as well as the sensibility to antibiotics.

Key words: Pasteurellosis - *Pasteurella multocida* – Bacteriology - Rabta Hospital

Introduction:

Le genre *Pasteurella* appartient à la famille des *Pasteurellaceae*. C'est le bacille du choléra des poules décrit par Louis Pasteur et Henry Toussaint en 1879. Le principal réservoir de cette bactérie est l'animal ou l'environnement. C'est un commensal de certains vertébrés, en particulier le chat, le chien mais aussi d'autres mammifères (1,2). Les principales sources d'infection sont la salive des animaux porteurs le plus souvent asymptomatiques, les squames cutanées et les sécrétions bronchiques. On décrit une transmission dans 2 cas sur 5 lorsque la morsure provient d'un chien et 1 cas sur 2 lorsqu'il s'agit d'une morsure de chat. La pasteurellose fait partie des maladies professionnelles (5 à 10 cas chaque année en France chez des vétérinaires ou des animaliers).

La transmission se fait principalement par morsure ou griffure de chat ou de chien, léchage sur peau lésée, exceptionnellement par piqûre de végétaux ou d'outils contaminés (3). Il n'a pas été décrit de trans-

mission interhumaine. *Pasteurella* survit 2 mois dans des carcasses enfouies dans le sol, quelques jours à + 4 °C, 25 jours dans l'eau. Elle est sensible à la dessiccation et au froid, ainsi qu'aux désinfectants usuels et elle est détruite par chauffage à 56°C pendant 15 minutes.

L'incubation est courte, souvent 3 à 6 heures (toujours moins de 24 heures). On note une douleur, un œdème et une rougeur de la plaie. Il s'en suit une lymphangite et une adénopathie satellite. La fièvre est inconstante (4,5). Des complications d'ostéo-arthrite peuvent se voir. Plus rarement, on peut voir des formes systémiques : bactériémie, endocardite, méningite, péritonite, abcès métastatiques, en particulier lorsque le traitement est tardif ou bien en cas de terrain fragilisé (mortalité élevée : 31 à 37 %) (6,7, 8).

Le diagnostic est surtout Clinique, confirmé dans le meilleur des cas par l'isolement de la bactérie dans la plaie ou les hémocultures.

Le Traitement est basé sur l'amoxicilline en première intention, les cyclines ou les fluoroquinolones. Le Drainage chirurgical peut être envisagé en cas de nécessité. Il n'existe pas de vaccin pour l'instant (9,10).

Diagnostic d'un cas au CHU la Rabta:

Observation:

Le 05/4/2015, la patiente MA, âgée de 45 ans est admise au service d'orthopédie pour syndrome des loges de la main droite (qui se définit par une augmentation de la pression qui s'exerce sur les tissus internes de ce que l'on appelle une loge musculaire). L'histoire de la maladie remonte à une semaine quand la patiente a été victime de morsure par son chat domestique.

A l'admission, la patiente a présenté des écorchures purulentes et souffrait de douleurs intenses, d'une importante inflammation, d'œdème d'aspect phlegmatoire, de paresthésie de la face dorsale de la main droite ainsi qu'une impotence fonctionnelle totale de cette main. Elle était apyrétique, ne présentait pas d'adénopathies ni de troubles respiratoires. La patiente a été opérée d'urgence et un prélèvement de pus nous a été adressé pour un diagnostic bactériologique.

Diagnostic bactériologique:

L'examen macroscopique a montré un liquide trouble légèrement purulent et l'examen microscopique après coloration de Gram a permis de voir des coccobacilles Gram négatif d'aspect en « navettes » ou en « ballon de rugby » avec une coloration bipolaire typique. La bactérie a poussé sur gélose au sang, gélose chocolat et gélose ordinaire avec un aspect de petites colonies translucides. La culture était négative sur gélose sélective de Drigalski.

L'identification biochimique était la suivante : glucose+ Mannitol + Indole+ O129+, catalase+, oxydase + tardive et Citrate -. Une confirmation par l'automate vitek2 a été réalisée et a permis d'identifier l'espèce *Pasteurella multocida*. Elle était sensible à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, les tétracyclines, le cotimoxazole, les fluoroquinolones et l'acide nalidixique. Elle était résistante (naturelle) à la pénicilline, vancomycine et teicoplanine.

Evolution :

La patiente a été mise sous doxycycline 200, 1 comprimé x2 par jour pendant un mois et amoxicilline-acide clavulanique (Novoclar®) 1 comprimé x2 par jour pendant une semaine. L'évolution a été favorable, une cicatrisation totale a été observée. Un

contrôle par semaine lui a été prescrit et n'a décelé aucune récurrence jusqu'à ce jour.

Discussion et conclusion:

La description de ce cas de pasteurellose permet de rester vigilant en cas de morsure ou de griffure par un animal infecté, ou lésage d'une plaie préexistante. Il est conseillé de se laver les mains après exposition, désinfecter et couvrir la plaie avec pansement imperméable. Il n'est pas indiqué d'antibiothérapie probabiliste systématique. Elle est discutée en fonction du terrain, de la nature de la plaie et de l'animal mordeur. Elle est alors basée sur l'amoxicilline-acide clavulanique et en cas d'allergie, on prescrit la doxycycline en association avec le métronidazole ou la lévofloxacine. Il n'existe pas de recommandation particulière pour l'entourage du patient et la déclaration n'est pas obligatoire.

Références bibliographiques :

- 1/Zurlo JJ - *Pasteurella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R - Mandell, Douglas, and Bennetts 's principles and practice of infectious diseases. 6th edition. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone ; 2005 : 2687-91, 3662 p.
- 2/Lemenand O, Donnio PY, Avril JL - Pasteurelloses. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, maladies infectieuses 8-035-C-10. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier ; 2006 : 6 p
- 3/Pasteurellose. In : Acha PN, Szyfres B - Zoonoses et maladies transmissibles à l'homme et aux animaux. Volume 1 : bactérioses et mycoses. 3^e édition. Paris : OIE ; 1989 : 184-91, 382
- 4/Camou F, Guisset O, Pereyre S, Gabinski C et al. - Endocardites à *Pasteurella* sp. Deux cas. *Méd Mal Infect.* 2005 ; 35: 556-59.
- 5/Diamantis PK, Maria C, Elpis M, Sofia M, Loannis D and all : Bacteremic community-acquired pneumonia due to *P. multocida* : International Journal of Infectious disease, 2009, 13, 81-83
- 6/Pukenyte E, Nguyen S, Le Berre R, Faure K et al. - Pneumonie à *Pasteurella multocida* compliquée de choc septique chez un patient non immunodéprimé. *Méd Mal Infect.* 2007 ; 37 (6) : 354-56
- 7/Huseyin P, Sefer K, Hakan G, Mustafa KO, Abdulhakim C : Meningitis and subdural, epidural empyema due to *P. multocida* ; The Journal of Emergency medicine, 2010, 39, 35-38
- 8/E O'Neill, A Moloney, M Hickey : *P. multocida* meningitidis, case report and review of the literature . Journal of Infection, 2005, 50, 344-345
- 9/Chaillon A, Besnier JM, Choutet P - Pathologie d'inoculation. *Rev Prat.* 2008 ; 58 : 213-22.
- 10/ L.Bornard, JC Orban, O Oregioni, D grimaud, C Ichai : Méningoencéphalite à *P. multocida* avec aphasie chez une jeune adulte : Annales Françaises d'anesthésie et de Réanimation 2005, 24, 823-825



Le rôle du pharmacien dans la prévention du cancer colorectal

[What Pharmacist can provide to prevent colorectal cancer?]

Souha Mahmoudi, Pharm., Ph.D

Ontario, Canada

Mots clés : cancer, colorectal, pharmacien, dépistage, prévention.

Key words: cancer, colorectal, pharmacist, screening, prevention.

Abstract

Colorectal cancer (C.R.C) is one of the most commonly diagnosed cancers worldwide. Treatment for colorectal cancer may involve surgery, systemic therapy, radiation therapy and/or immunotherapy. Primary prevention remains, however, the most effective tool to reduce the mortality and the morbidity of this aggressive cancer. Prevention includes screening tests as well as life style changes. In spite of the availability of these tests and their well-established role in the prognosis and treatment of C.R.C., Tunisians remain reluctant to discuss cancer and adopt these prevention strategies.

Pharmacists are trusted and accessible healthcare professionals. By providing a valuable C.A.R.E they can increase the cancer prevention awareness and reduce the risk level for this highly prevalent disease. In this article, we outline the most commonly adopted primary prevention strategies for the C.R.C and explain the valuable role that the pharmacist can play to implement them.

Résumé

Le cancer colorectal est le troisième cancer diagnostiqué dans le monde. Plusieurs options de traitement sont disponibles pour prendre en charge ce cancer. La prévention primaire reste, cependant, le meilleur moyen pour réduire la morbidité et la mortalité inhérentes. La prévention primaire s'articule autour des tests de dépistage et des changements de style de vie. Toutefois, ces stratégies sont quasi-inconnues en milieu communautaire et

ces changements de style de vie sont difficiles à implémenter dans une société où le cancer reste de l'ordre du 'tabou'. Ceci souligne l'importance d'un intervenant professionnel pouvant communiquer ces informations aux sujets à risque. Le pharmacien de part son contact direct avec les patients peut assurer ce rôle et contribuer grandement à la réussite des stratégies de prévention primaire et ainsi promouvoir la santé au sein de la communauté. Pour ce, nous présentons cet article où nous expliquons, avec un cas clinique, le rôle crucial que peut jouer le pharmacien et le soin (C.A.R.E) qu'il peut apporter à ses patients.

1. Données histologiques

Le cancer colorectal (C.C.R) est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du côlon ou du rectum. Les cellules malignes de la tumeur se développent à partir de cellules anciennement saines (normales) ou de cellules précancéreuses (comme dans le cas des polypes adénomateuxes) [Association canadienne du cancer colorectal : <http://www.colorectal-cancer.ca>]

Ce cancer reste asymptomatique pendant longtemps et est généralement découvert fortuitement. Les circonstances révélatrices du C.C.R peuvent être :

- La présence de trouble du transit intestinal d'apparition récente : constipation ou diarrhée (surtout pour le cancer du colon),
- Présence de méléna ou de rectorragies,
- Une altération de l'état général,
- Présence de syndrome rectal : émission de glaires, ou de sang, besoins fréquents ...

- Plus rarement, ce cancer peut être diagnostiqué suite à la présence de complications (occlusion, métastase...) ou d'anémie ferriprive. [Association canadienne du cancer colorectal : <http://www.colorectal-cancer.ca>].

Histologiquement, les adénocarcinomes représentent le type le plus fréquent de ce cancer. Les stades d'évolution de ces adénocarcinomes sont désignés selon la classification histo-pronostique TNM qui en définit 5 stades allant de 0-IV (figure 1)

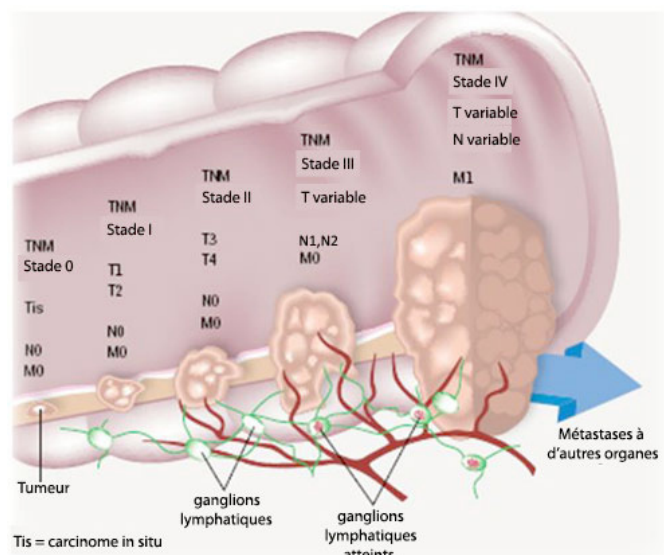


Figure 1- Les divers stades du cancer colorectal (Association canadienne du cancer colorectal : <http://www.colorectal-cancer.ca>)

2. Données épidémiologiques

Le C.C.R constitue le troisième cancer diagnostiqué aux États Unis, et le deuxième au niveau de l'U.E [1, 2]. Chez les sujets de moins de 60 ans, le cancer colorectal est relativement plus fréquent chez les hommes. Cette tendance est inversée après cet âge, ce qui semble lié à l'âge de la ménopause et à l'activité hormonale naturelle chez la femme [3]. En Tunisie, un recensement fait par le ministère de la santé en 2015 révèle que le C.C.R est la troisième cause de mortalité par cancer chez les hommes et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes [Ministère de la santé, Plan pour la lutte contre le cancer en Tunisie, 2015-2019].

Quelques études orphelines s'intéressent à caractériser l'épidémiologie de ce cancer dans notre pays [4-6]. Selon ces études, le profil épidémiologique du C.C.R semble reproduire le profil classique de la maladie avec une prévalence plus marquée chez les hommes. Une étude rétrospective réalisée à l'hôpital Mongi Slim en 2010 démontre que l'âge moyen du diagnostic de ce néoplasme est de 58.8 ans (les 2 sexes confondus). Le sexe ratio est de 1.04. Ceci

indique une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes[5].

3. Traitement du C.C.R

La prise en charge du C.C.R fait recours à plusieurs protocoles thérapeutiques. Il peut s'agir de la chirurgie, de la radiothérapie, de l'immunothérapie ou de la chimiothérapie. Dans plusieurs cas, deux ou trois options sont combinées afin d'éradiquer les cellules cancéreuses. En Tunisie, le traitement fait appel à plusieurs cycles de chimiothérapie en utilisant l'un des 4 protocoles thérapeutiques suivants [6]

- **LV5FU 2** : protocole qui utilise un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques, le 5-fluorouracile, associé à l'acide folinique.
- **FOLFOX 4** : ce protocole associe l'administration de l'oxaliplatine (un dérivé des platines), le 5-fluorouracile et l'acide folinique.
- **FOLFIRI** : le 5-Fluoro-uracile et l'acide folinique sont associés à un inhibiteur de l'ADN topoisomérase 1, l'irinotécan.
- **Capécitabine en monothérapie**. La capécitabine est un agent anti-métabolite.

Autre que par la chimiothérapie, la prise en charge du C.C.R en Tunisie se fait par la chirurgie des lésions résécables (exérèse) et/ou par la radiothérapie palliative [6].

Le long de ce parcours, le pharmacien clinicien ainsi que le pharmacien en milieu communautaire, sont appelés à accompagner le patient de façon coordonnée avec les autres professionnels de la santé. Cet accompagnement peut prendre la forme de l'assistance requise pour la gestion des effets indésirables inhérents aux traitements utilisés comme la chimiothérapie.

Cependant, le pharmacien est primordialement appelé à intervenir au niveau de la prévention primaire de ce cancer. En effet, la prévention primaire pourrait dicter le pronostic de la maladie et ou changer la trajectoire de la maladie (on parle de prévention secondaire dans ce cas).



Dans notre article, nous ciblons la prévention primaire pour l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans ce cadre. Pour ce, nous portons une attention particulière à la gestion des facteurs de risque qui ont été significativement associés avec la maladie.

4. Facteurs de risque du C.C.R

Les facteurs de risque augmentant les probabilités de développer le C.C.R peuvent être de nature modifiable ou non-modifiable [3]. S'attarder sur les facteurs modifiables est bien évidemment la stratégie à privilégier dans le cadre de la prévention primaire. En sus, même après un diagnostic de C.C.R, l'élimination des facteurs de risque (modifiables) permet de réduire les taux de rechute, voir même améliorer la réponse aux traitements [2, 3].

4.1. Les facteurs de risque non modifiables

Les antécédents familiaux ou personnels de C.C.R sont à la tête des facteurs de risque pour le C.C.R. En effet, la présence d'un lien de parenté direct (père, mère, sœur ou frère) ou d'histoire personnelle de C.C.R place les sujets en catégorie à risque élevé [7].

Parmi les autres facteurs de risque non modifiables on retrouve l'âge. Le C.C.R est classiquement considéré comme un cancer lié à la vieillesse [8]. En effet, le C.C.R. est généralement rare à moins de 30 ans et son incidence augmente considérablement après la cinquantaine [8]. Les cas diagnostiqués à jeune âge doivent faire penser à une forme héréditaire de la maladie et inciter à une exploration chez les autres membres de la famille [1, 7].

De même, d'autres facteurs anatomiques intrinsèques tels que la présence de polypes au niveau du colon et ou du rectum ou la présence de maladie inflammatoire du colon (maladie de Crohn, maladie ulcéreuse du colon appelée également rétro-colite hémorragique RCH), du Syndrome de Lynch, ou de la Polyposose adénomateuse familiale se voient plus chez les patients atteints que chez la population normale [7, 9].

Malgré qu'il soit incapable d'intervenir au niveau de ces facteurs, le pharmacien doit porter une attention particulière à ces données pour savoir référer son patient au moment opportun vers un autre professionnel de la santé (repérer les patients traités pour la maladie de Crohn, ou de RCH, discuter régulièrement la prise de médicaments et leur rappeler l'importance de surveillance régulière).

4.2. Les facteurs de risque modifiables

La prévention primaire du C.C.R cible d'avantage les facteurs de risque modifiables. Parmi ces facteurs on trouve la consommation d'alcool [3]. Une corrélation positive entre la consommation d'alcool et le risque de développer C.C.R se voit généralement chez les hommes [3, 8]. Le risque demeure présent pour les femmes avec une consommation excessive [10].

Le tabagisme est également un facteur de risque hautement soupçonné [3]. En effet, le risque de développer le C.C.R croît linéairement avec le nombre de cigarettes consommées par jour ainsi qu'avec le nombre d'années de consommation [3, 8]. Ce facteur demeure le facteur de risque le plus important et le plus redouté en Tunisie. En effet, à l'heure actuelle et selon les estimations du Ministère de la santé, environ la moitié de la population d'hommes adultes fume [Ministère de la santé, Plan pour la lutte contre le cancer en Tunisie, 2015-2019].

D'autre part les études épidémiologiques attestent que le développement du C.C.R. se voit plus fréquemment chez des patients souffrant de surpoids ou d'obésité ainsi que chez des gens sédentaires [3]. Ceci est particulièrement inquiétant si on considère la prévalence très élevée de la surcharge pondérale et de l'obésité en Tunisie. En guise d'exemple, nous citons ces statistiques réalisées en 2005 qui rapportent une obésité morbide (index de masse corporelle IMC > 30 kg/m²) de 12% chez les hommes et de 39 % chez les femmes [Ministère de la santé, Plan pour la lutte contre le cancer en Tunisie, 2015-2019].

Finalement un régime alimentaire basé sur la consommation excessive des viandes rouges et ou de la charcuterie paraît jouer en faveur de la maladie, et ceci à l'échelle mondiale [3]. Une habitude alimentaire fréquente en Tunisie et qui consiste à consommer abondamment du thé rouge semble également être plus présente chez les patients atteints de C.C.R [4].

5. Les stratégies de prévention

En Tunisie, les stratégies de prévention sont disjointes et plutôt tâtonnantes. Le besoin à un programme global qui implique les différents intervenants dans le domaine de santé se fait ressentir de façon pressante. Malgré ces lacunes et comme partout dans le monde, les autorités concernées (Ministère de la santé en premier lieu) reconnaissent que les stratégies de prévention doivent s'articuler autour de deux points fondamentaux : le dépistage et l'hygiène de vie [Ministère de la santé, Plan pour la lutte

contre le cancer en Tunisie, 2015-2019].

5.1. Le dépistage

En Tunisie aucun programme de dépistage systématique n'est offert [Ministère de la santé, Plan pour la lutte contre le cancer en Tunisie, 2015-2019]. Les tests se font généralement sur la demande du patient ou suivant une recommandation médicale. Cependant, le dépistage reste le moyen le plus efficace pour réduire la morbidité et la mortalité du C.C.R [11]. Il serait toujours judicieux de rappeler aux patients que les taux de rémission peuvent atteindre 90% si le C.C.R a été détecté tôt dans sa trajectoire. Le dépistage est d'autant plus important si on considère que les polypes précancéreux (qui dans la majorité des cas se transforment en cellules cancéreuses) donnent rarement des symptômes aux stades précoces de la maladie[11]. La transformation de ces polypes en cellules cancéreuses se fait donc en l'absence de prodromes, d'où la grande importance de tests de dépistage.

Quatre outils diagnostiques sont disponibles pour dépister le C.C.R [2, 11].

- La recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)
- La Coloscopie
- La Sigmoidoscopie flexible
- Le Lavement baryté en double contraste

5.1.1. La recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)

Il s'agit d'une procédure relativement simple qui est réalisée sur un échantillon de matière fécale et qui permet de visualiser la présence de sang invisible à l'œil nu. La logique derrière cette technique est fondée sur la libération de traces macroscopiques de sang dans le lumen des intestins par les cellules cancéreuses [11].

5.1.2. La Sigmoidoscopie flexible

L'insertion d'un endoscope le long du rectum permet de visualiser le revêtement du rectum et de la partie inférieure du côlon (côlon sigmoïde). Trente à soixante minutes avant l'examen, le patient reçoit

un lavement rectal (Normacol ®...) qui permet le nettoyage du colon distal [11].

5.1.3. La Coloscopie

C'est probablement le test de dépistage du C.C.R le plus prescrit en Tunisie. Elle est préférée à la sigmoidoscopie flexible puisqu'elle permet de vérifier qu'il n'y a pas de polypes ou de régions anormales dans la totalité du côlon. Elle est précédée (24 heures avant) par l'administration d'un laxatif purgatif (KleanPrep® ou Fortrans®) et ceci pour assurer un meilleur rendement diagnostique. La coloscopie est une technique hautement sensible qui est utilisée aussi bien pour le dépistage que pour le suivi[11].

5.1.4. Le Lavement baryté en double contraste

C'est une autre technique d'imagerie qui utilise le sulfate de baryum conjointement avec les rayons X pour explorer tout le gros intestin [Association canadienne du cancer colorectal : <http://www.colorectal-cancer.ca>].

5.1.5. Les recommandations mondiales concernant les tests de dépistage

Les tests de dépistage doivent être répétés périodiquement pour un contrôle ultime des sujets à risque. Le pharmacien est doté d'une chance particulière qui lui permet d'entrer en contact direct avec le patient. Le pharmacien doit en profiter pour promouvoir la santé de la communauté et éduquer la population quant à l'importance d'un dépistage fréquent et périodique du C.C.R.

La fréquence des tests de dépistage varie selon la nature du risque encouru. Le tableau 1 présente les recommandations les plus récentes émises par la société canadienne du cancer concernant les tests de dépistage du C.C.R

Table 1- Recommandations sur la fréquence de tests de dépistage du cancer colorectal [12].

1.1.6. Que peut apporter le pharmacien d'officine aux sujets à risque de développer le C.C.R

Le rôle attendu du pharmacien peut être résumé en 4 points connus sous l'acronyme anglais CARE



Table 1 – Screening Recommendations ⁹	
Risk Category	Screening Recommendations
Average or Low Risk Individual - Men and women 50 to 70 years old with the absence of : - Colorectal cancer signs and/or symptoms - Personal or family history of colorectal cancer - One or more high risk factors listed below  Note: Colorectal cancer is uncommon before the age of 50, therefore unless the individual has high risk factors, screening is not recommended in individuals less than 50 years old.	The Canadian Association of Gastroenterology guidelines suggest using one of the following screening protocols: 1. Stool test (gFOBT or FIT) at least every 2 years 2. Flexible sigmoidoscopy every 5 years 3. Flexible sigmoidoscopy in combination with gFOBT every 5 years 4. Double contrast barium enema every 5 years 5. Colonoscopy every 10 years  Note: Only approximately 10% of patients with a positive gFOBT result are diagnosed with cancer upon follow-up colonoscopy¹⁰. Therefore, positive stool test results should receive a follow-up colonoscopy, double barium enema or flexible sigmoidoscopy, as these tests are more sensitive compared to stool tests.
High Risk Individual (Irrespective of age) - First degree relative diagnosed with colorectal cancer - Personal history of colorectal cancer - Personal history of benign polyps in the colon and/or rectum - Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis, Crohn's Disease) - Inherited conditions (FAP, Lynch Syndrome)	Screening protocols vary depending on which high risk factor(s) is/are carried by the individual. The Canadian Association of Gastroenterology provides guidance on screening approaches.

(care=soin)[12].

C: communicate: il incombe au pharmacien de communiquer au patient (surtout à risque) l'importance de dépistage précoce de la maladie.

A: assess = évaluer. Le pharmacien, professionnel de la santé, peut évaluer le risque encouru par ses patients et les diriger vers les autres professionnels de la santé pour suivi.

R: relay=relayer, Il est également important que le pharmacien relaye l'information sur les stratégies de réduction de risque de C.C.R.

E: Educate=éduquer. Le pharmacien peut jouer un rôle clé dans l'explication des procédures de dépistage, dans l'éducation des patients sur les précautions particulières à chaque procédure et l'importance de refaire les tests fréquemment. En guise d'exemple, les questions posées en pharmacie sont souvent liées à la conduite à tenir avant une coloscopie : le régime à suivre, l'utilisation des laxatifs...

6. Rencontrer votre patient

R.T, un jeune fonctionnaire de 25 ans se présente à la pharmacie. R.T vous paraît désemparé. Au cours de la discussion, il vous raconte que son père âgé de 60 ans souffre d'un C.C.R stade III. Récemment, R.T a effectué une recherche sur la toile et a trouvé qu'il est considéré à risque lui aussi. Il aimerait savoir votre opinion et aussi savoir s'il doit s'inquiéter.

Comment pourriez vous aider R.T?

6.1. Conduite à tenir : pratiquer votre C.A.R.E

Avant de commencer, il est crucial d'éliminer les signaux d'alerte et s'assurer que le patient ne coure pas un risque imminent. La présence de symptômes cités ci-dessous demande une intervention médicale pour éliminer le diagnostic de C.C.R [12].

- Présence de sang dans les selles.
- Présence de douleur abdominale persistante, ou de crampes soutenues.
- Une perte de poids inexpliquée.

Une fois ces signaux d'alerte ou RED FLAGS éliminés, le pharmacien peut initier son C.A.R.E [12].

a. C: communiquer à votre patient l'importance de dépistage précoce: féliciter le patient pour son attitude proactive quant à la maladie. Lui assurer que même en présence de risque, le dépistage précoce reste le moyen le plus efficace pour prendre en charge la maladie et réduire sa gravité.

b. A: Évaluer le risque encouru: pour ce, il faut poser des questions sur les antécédents familiaux et médicaux du patient. Également, se renseigner sur son hygiène de vie en portant une attention particulière à la consommation d'alcool, du tabac, de viandes rouges, et sur l'activité physique.

Votre évaluation des réponses de R.T vous renseigne qu'il est considéré à risque élevé. Montrez de la

compassion tout en restant honnête avec le patient en lui communiquant le résultat de votre évaluation.

c. R: en suivant les recommandations sur les tests de dépistage (tableau 1) et en tenant compte du risque, relayez l'information sur les tests de dépistage disponibles, sur la différence existant entre les méthodes disponibles. Expliquer à votre patient que son médecin aura toutefois la décision finale quant au test à faire.

d. E: éduquer et conseiller le patient. L'éducation doit porter, dans le cas de R.T, sur la cessation du tabac, sur l'activité physique et sur le régime alimentaire à privilégier

- Expliquer à votre patient l'importance de cesser le tabac. Étudier la motivation de votre patient et mesurer son aptitude à arrêter le tabac.

Si R.T a déjà pris la décision d'arrêter de fumer ou du moins semble intéressé, vous pouvez lui parler des thérapies de remplacement de la nicotine disponibles sur le marché (gomme, patch, inhalateur). Si le patient vous paraît moins intéressé ou réticent, vous pouvez lui assurer que vous seriez toujours prêts à l'aider.

- Mettre l'emphasis sur l'importance de suivre un régime riche en fibres, de réduire la consommation de viandes rouges. Proposez la chair blanche, les poissons, les légumes et les fruits comme alternative.

- R.T reconnaît sa sédentarité. Incitez R.T à observer une activité physique régulière. Conseillez-le de procéder progressivement en augmentant son activité de 5 minutes chaque semaine.

- Suivi : demandez à votre patient de vous faire part de sa décision quant à la consultation médicale et des résultats de son dépistage. Vous pouvez proposer à R.T de l'appeler après une durée déterminée (4-6 semaines) afin de discuter les mesures adoptées et de renforcer sa motivation.

Conclusion

La barrière psychologique et la perception globale du cancer dans la société tunisienne entravent, dans plusieurs circonstances, le dépistage précoce d'une maladie lourde telle que le cancer. Le pharmacien d'officine est bien placé pour orienter ses patients à surpasser ces barrières. Le pharmacien est apte à démystifier les procédures de dépistage et simplifier les consultations médicales requises dans ce cadre.

Bibliographie

1. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
2. Patel, S.S. and M.L. Kilgore, *Cost Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies*. Cancer Control, 2015. **22**(2): p. 248-58.
3. Chan, A.T. and E.L. Giovannucci, *Primary prevention of colorectal cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2029-2043 e10.
4. A. Kassab, S.L., A. Miled, S. Ben Ahmed, G. Olfa, *Nutrition and colorectal cancer relationship in Tunisian population; beginning an answer*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2013. **28**(5-6): p. 327-334.
5. Arfaoui Toumi, A., et al., *[Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous vs non-mucinous adenocarcinoma (a series of 196 patients)]*. Tunis Med, 2010. **88**(1): p. 12-7.
6. Ben Abid, S., et al., *[What's new in rectal cancer?]*. Tunis Med, 2014. **92**(10): p. 593-600.
7. Hagggar, F.A. and R.P. Boushey, *Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors*. Clin Colon Rectal Surg, 2009. **22**(4): p. 191-7.
8. Boyle, P. and J.S. Langman, *ABC of colorectal cancer: Epidemiology*. BMJ, 2000. **321**(7264): p. 805-8.
9. Kim, E.R. and D.K. Chang, *Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(29): p. 9872-81.
10. Kim, S.E., et al., *Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(17): p. 5167-5175.
11. Bretthauer, M., *Colorectal cancer screening*. J Intern Med, 2011. **270**(2): p. 87-98.
12. Santaera, D., *What C.A.R.E. can you provide to your patients to help prevent Colorectal Cancer?*

Pharmacy Newsletter , 2015.



RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Essaydali publie des articles originaux cliniques, des travaux originaux biologiques ou expérimentaux (sciences du médicament, officine, industrie...), des éditoriaux, des mises au point, des lettres à la rédaction. Les articles originaux ne doivent pas avoir fait l'objet de publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication dans une autre revue.

La longueur des manuscrits (non compris les références) ne dépasse pas 10 pages dactylographiées (double interligne) pour les articles originaux.

Les articles sont adressés par le bureau de la SSPT pour avis à des lecteurs qui restent anonymes.

Les articles doivent être adressés soit sur support numérique à un membre du comité de rédaction dont l'adresse figure sur le site web de la SSPT (www.sciencespharmaceutiques.org.tn) soit sous forme de manuscrits plus un CD, (dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord) sur word en triple exemplaire, qui doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, Maison du Pharmacien, 56 Rue Ibn Charaf, 1002 tunis – Belvédère

La première page comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif

- Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.

- Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article

- L'adresse pour la demande de tirés à part

Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais.

Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

- Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques sont conformes à celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.

Les abréviations internationales connues sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

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

Les tableaux (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

Les figures (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

Les références sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes).

Elles sont présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5^e auteur.

Exemples :

- Articles originaux :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. Gastroenterology 1980; 79 : 3114-3120

- Chapitre d'un livre :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. In Souleyrand, Encycl Med Chir Ed. Elsevier Masson, Paris, 1980; pages: 31-50

Les Remerciements figurent en bas de page ou fin d'article.

Le Comité de Rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs, avant toute soumission à l'avis des lecteurs, les manuscrits qui ne seraient pas conformes à ces modalités de présentation.

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Système de Classification Biopharmaceutique (BCS)

Synthèse des requis réglementaires

M. Khrouf¹, M. Turki¹; J. Khrouf²

¹ Département de pharmacologie, Faculté de pharmacie de Monastir.

² Direction de l'inspection pharmaceutique

RESUME

Les médicaments génériques présentent l'avantage d'avoir un coût peu élevé et une courte durée de développement. Toutefois, ils sont soumis aux mêmes exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité, ainsi qu'à l'obligation de réaliser des études de bioéquivalence avec le médicament de référence. Depuis 1995, l'introduction du système de classification biopharmaceutique BCS par Amidon a révolutionné la réglementation liée aux médicaments génériques. En effet, ce système est basé sur la prédiction du comportement in vivo du médicament générique par des essais in vitro, en comparaison avec un médicament de référence. En évaluant ses caractéristiques par des méthodes d'études in vitro, un principe actif est classé, selon sa solubilité, son absorption intestinale et sa dissolution, en quatre classes BCS. Ainsi, certains médicaments peuvent bénéficier d'une exonération des études de bioéquivalence. Toutefois, malgré l'évolution du concept de cette classification et l'élargissement de ses champs d'application, le manque d'harmonisation internationale rend le recours des fabricants aux procédures d'exonération très limité.

Mots clés : générique, BCS, solubilité, perméabilité, dissolution.

INTRODUCTION

En 1995, le HHS-FDA (American department of health and human services-food and Drug administration) initia le Système de Classification Biopharmaceutique proposée la même année par Amidon. Ce système reconnaît que la dissolution et la perméabilité gastro-intestinale sont les paramètres fondamentaux qui contrôlent la vitesse et la quantité de l'absorption des principes actifs. Les paramètres qui définissent alors l'absorption orale des molécules chez l'Homme sont ainsi utilisés comme base pour les ranger en 4 classes (Tableau I) [1].

Sur la base de cette classification, des suggestions sont faites pour mettre en place des méthodes standards de dissolution in vitro des formes orales qui permettraient d'établir une corrélation avec le processus in vivo.

Tableau I : classification BCS

Classe I Forte solubilité Forte perméabilité	Classe II faible solubilité Forte perméabilité
Classe III forte solubilité faible perméabilité	Classe IV Faible solubilité Faible perméabilité

Une directive concernant les études de bioéquivalence a été publiée le 29 janvier 2010 par l'EMA (« Guideline on the investigation of bioequivalence ») et inclut les recommandations sur l'exonération d'études in vivo chez l'Homme en utilisant l'approche par ce système de classification biopharmaceutique. Cette directive a pour but de réduire les études in vivo chez l'Homme par des données in vitro. Cette stratégie est limitée aux principes actifs ayant une forte solubilité, dont l'absorption chez l'Homme est connue et ne faisant pas partie des molécules à index thérapeutique étroit [2].

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on a vu évoluer depuis ces trente dernières années la dissolution en un outil puissant permettant de caractériser les produits pharmaceutiques administrés par voie orale. Le test de dissolution qui est à la base exclusivement un test de contrôle qualité a évolué en un test alternatif pour les médicaments de forme solide orale à libération immédiate. Pour ces produits, une comparaison des profils de dissolution in vitro peut être utilisée pour démontrer l'équivalence entre un produit test et un produit de référence.

Cependant, les avis divergent concernant ce classement. En effet, l'OMS et l'Agence européenne du médicament envisagent une exonération pour les classes 1 et 3 tandis que l'agence nord américaine précise que l'approche par ce système de classification ne peut être utilisée que pour justifier une exonération des substances fortement solubles et fortement perméables (classe 1).

L'objectif de ce travail est de rassembler et de comparer les différentes approches réglementaires en vigueur concernant le Système de classification biopharmaceutique.

COMPARAISON DES APPROCHES DE LA FDA, DE L'EMA ET DE L'OMS

FDA

La directive « Guidance for industry, waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutic classification system » publiée en Août 2000, est utilisée comme référence pour la classification BCS. Elle fixe également les conditions d'acceptation d'une demande d'exonération justifiée par le système de classification biopharmaceutique pour une forme pharmaceutique solide à libération immédiate. Cette approche ne peut être utilisée que pour justifier une exonération de molécules fortement solubles, fortement perméables (classe 1) et de dissolution in vitro rapide de la forme pharmaceutique.

L'exonération par cette approche n'est pas applicable dans les cas suivants :

- Molécules à index thérapeutique étroit et
- Produit destinés à être absorbés dans la cavité buccale (muqueuse) [3].

EMA

L'approche basée sur le classement biopharmaceutique a pour but de réduire les études de bioéquivalence in vivo. Une supposition d'équivalence des performances in vivo justifiée par des données in vitro satisfaisantes permet d'être exonéré d'études chez l'Homme.

Une demande d'exonération « BCS » est réservée aux principes actifs fortement solubles dont l'absorption chez l'Homme est connue et n'ayant pas un index thérapeutique étroit. Ce concept est applicable aux

produits sous forme solide à libération immédiate administrés par voie orale et d'action systémique avec la même forme pharmaceutique. Il n'est pas applicable aux formes sublinguales, buccales et aux formes à libération modifiée. Pour les formes orodispersibles, l'approche par le système « BCS » est applicable uniquement lorsque l'absorption dans la cavité buccale est exclue [2].

L'exonération peut être envisagée dans plusieurs procédures telles que les nouvelles demandes d'AMM des médicaments génériques, les extensions d'AMM, les variations nécessitant des tests de bioéquivalence [4,5].

L'exonération basée sur ce nouveau système de classification est autorisée pour les médicaments à libération immédiate contenant un principe actif appartenant à la classe I (fortement soluble et d'absorption complète) ainsi que pour les médicaments contenant un principe actif de classe III (fortement soluble et absorption limitée) et présentant une dissolution in vitro très rapide (85% en 15 minutes) pour le test comme pour la référence.

OMS

Le test de dissolution, qui est à la base un test utilisé dans le contrôle qualité, peut être utilisé comme un test d'évaluation d'équivalence pour certaines catégories de produits pharmaceutiques administrés par voie orale. Un profil de dissolution in vitro comparable pour ces produits peut servir à démontrer la bioéquivalence entre un produit test et un produit de référence [6].

Bien que les tests de contrôle qualité recommandés dans la Pharmacopée Internationale soient considérés compatibles pour les tests de dissolution des demandes d'exonération par le système biopharmaceutique de classification, ils ne suffisent pas à évaluer l'équivalence des produits comparés aux produits de référence. Les tests de dissolution pour le contrôle de qualité retrouvés dans les autres pharmacopées ne correspondent pas en général aux conditions requises pour l'évaluation.

DETERMINATION DE LA SOLUBILITE DU PRINCIPE ACTIF

FDA

Un principe actif est considéré fortement soluble lorsque le plus fort dosage est soluble dans un volume maximum de 250 ml d'un milieu aqueux sur un intervalle de pH allant de 1 à 7,5 [3].



EMA

Un principe actif est considéré fortement soluble si la dose unique administrée sous forme à libération immédiate est entièrement dissoute dans un volume de 250 ml de solutions tampons sur une gamme de pH allant de 1,2 à 6,8 et à la température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ [4,5].

OMS

Un principe actif est considéré « fortement soluble » lorsque le plus fort dosage recommandé par l'OMS dans sa liste des médicaments essentiels (9) ou le plus fort dosage disponible sur le marché le cas échéant est soluble dans un volume non supérieur à 250 ml de milieu aqueux sur un intervalle de pH de 1,2 – 6,8 [6].

Tableau II : comparaison des conditions des tests de solubilité de l'EMA, la FDA et l'OMS

	EMA	FDA	OMS
Appareillage	méthode Shake-flask* ou autre si justifiée	méthode Shake-flask ou autre si justifiée	non définie – littérature scientifique
Dosage	La dose unique maximale administrée	Le plus fort dosage unique	La dose la plus élevée de la liste des médicaments essentiels
Volume de dissolution	250ml	$\leq 250\text{ml}$	$\leq 250\text{ ml}$
pH	Au moins trois solutions tampon dans l'intervalle pH 1,2 - 6,8	Intervalle de pH 1 – 7,5	Intervalle de pH 1,2 - 6,8
Remarques	- si pKa entre 1 – 6,8 fournir les tests supplémentaires au pH = pKa - vérifier le pH de la solution avant et après l'ajout de la substance active	- à déterminer aussi aux valeurs de pH = pKa de la substance, pKa +1 et pKa -1 - vérifier le pH de la solution avant et après l'ajout de la substance active	aucune
Température	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	$37 \pm 1^\circ\text{C}$
Nombre de déterminations	3 essais par valeur de pH	3 essais par valeur de pH	Au moins 3 essais par valeur de pH

DETERMINATION DE LA PERMEABILITE DU PRINCIPE ACTIF

FDA

En l'absence d'évidence suggérant l'instabilité de la molécule dans le tractus gastro-intestinal, celle-ci est considérée comme étant fortement perméable lorsque l'absorption d'une dose administrée chez l'Homme est supérieure ou égale à 90%. Celle-ci peut être justifiée par deux types d'études chez l'Homme :

- La biodisponibilité absolue
- Le bilan massique

Ces méthodes sont appropriées pour l'évaluation de la perméabilité intestinale dans le cas de molécules à

transports passifs [3,7].

Un mécanisme de transport passif apparent peut être supposé si l'une des conditions suivantes est satisfaite :

- Relation linéaire entre la dose et l'AUC chez l'Homme
- Biodisponibilité in vivo ou in situ chez l'animal indépendante de la dose
- Biodisponibilité mesurée in vitro indépendante de la dose.

Généralement, une seule méthode suffit pour démontrer correctement la perméabilité intestinale. Cependant, il faut tenir compte du fait que certains modèles ne tiennent pas toujours compte des transporteurs. Par exemple, la P-glycoprotéine (P-gp), responsable d'un phénomène d'efflux. C'est pourquoi il est important d'étudier ces transporteurs par des études spécifiques, telles que des études de transport bidirectionnel utilisant des médicaments substrats de la P-gp (par exemple : ciclosporine A, vinblastine ou rhodamine 123).

La validation préalable des méthodes d'études de la perméabilité intestinale nécessite un nombre suffisant de sujets, d'animaux, de prélèvements tissulaires ou de cultures cellulaires. Il faut également prévoir un nombre suffisant d'étalons internes pour l'établissement de la relation entre les valeurs de la perméabilité et les fractions de principe actif absorbé. La FDA recommande au moins 6 étalons pour les études de perfusion intestinale in vivo chez l'Homme, et 20 étalons pour les méthodes de perfusion in vivo ou in situ chez l'animal et pour les méthodes in vitro.

Stabilité gastro-intestinale

Certaines méthodes in vivo ou in situ de détermination de la perméabilité sont basées sur la perte ou la clairance du médicament à partir du fluide perfusé. Il est important dans ce cas de documenter la dégradation gastro-intestinale. L'instabilité gastro-intestinale peut être évaluée en incubant à 37°C le produit dans du liquide gastrique pendant 1 heure ou dans du liquide intestinal pendant 3 heures.

Les liquides gastriques et intestinaux doivent être

prélevés chez l'Homme par intubation. Etant donné que parfois cette démarche est délicate, l'utilisation de liquide gastro-intestinal animal ou artificiel (décrit dans la pharmacopée américaine USP) est possible à condition de la justifier. La dégradation du produit est jugée importante lorsqu'elle dépasse 5% à la fin de l'expérience.

EMA

L'absorption complète d'une molécule est démontrée lorsque l'absorption mesurée est supérieure ou égale à 85%. En général, l'absorption complète est liée à une forte perméabilité. Celle-ci peut être justifiée par deux types d'études chez l'Homme :

- La biodisponibilité absolue
- Le bilan massique

Les données des études mass-balance (bilan entrée-sortie) servent à démontrer l'absorption complète si la quantité excrétée est supérieure ou égale à 85% de la dose et correspond à l'addition du produit parent (excrété dans les urines) et des métabolites issues des phases I et II du métabolisme (oxydation et conjugaison) excrétés dans l'urine et les fèces [4,5].

OMS

Un principe actif est considéré comme fortement perméable lorsque la quantité d'absorption d'une dose administrée chez l'Homme est supérieure ou égale à 85%. Celle-ci peut être justifiée par deux types d'étude chez l'Homme :

- La biodisponibilité absolue
- Le bilan massique [6].

Tableau III : comparaison des conditions des tests de perméabilité de l'EMA, la FDA et l'OMS

Type d'études	Chez l'Homme	Chez l'animal (ex : rat)	Méthodes in vitro
EMA	- mass-balance - biodisponibilité absolue (BA) Quantité d'absorption $\geq 85\%$	néant	néant
FDA	- Bilan massique - Biodisponibilité absolue - Perfusion intestinale Quantité d'absorption $\geq 90\%$	- perfusion intestinale in vivo ou in situ	- Coupe de tissus intestinaux - Monocouches de cellules épithéliales
OMS	- Mass-balance - biodisponibilité absolue - Perfusion intestinale in vivo Quantité d'absorption $\geq 85\%$	- Perfusion intestinale in vivo ou in situ	- Monocouche de cellules épithéliales cultivées (ex : Caco-2)

La pertinence de la méthode de perfusion intestinale in vivo chez l'Homme doit être démontrée en utilisant un témoin négatif ainsi qu'un composé référence pour lequel une fraction de la dose absorbée supérieure ou égale à 85% a été prouvée.

Il est spécifié que la présentation des méthodes in vitro et in vivo chez l'animal à elles seules ne suffit pas à supporter une demande d'exonération.

Dans ces expériences une série de composés étalons est nécessaire pour prouver la forte perméabilité. Une documentation complète de ces composés doit montrer leur perméabilité et pour certains une fraction de la dose absorbée supérieure ou égale à 85%.

CRITERES DE DISSOLUTION

FDA

Une forme à libération immédiate est considérée comme ayant une dissolution rapide quand plus de 85% du principe actif libéré est dissout en 30 minutes [3].

EMA

Les formes pharmaceutiques ont une dissolution très rapide quand plus de 85% du principe actif libéré est dissous en 15 minutes ou rapide quand plus de 85% du principe actif libéré est dissous en 30 minutes [4,5].

OMS

- Un produit test est considéré comme ayant une dissolution très rapide quand plus de 85% du principe actif libéré est dissous en 15 minutes avec l'appareil à palettes (75 rpm) ou à panier (100 rpm) dans un volume maximal de 900 ml à chacune de ces solutions tampon :

- pH 1.2 solution de HCl
- pH 4.5 tampon acétate; et
- pH 6.8 tampon phosphate.

- Un produit test est considéré comme ayant une dissolution rapide quand plus de 85% du principe actif libéré et dissous en 30 minutes avec l'appareil à palettes (75 rpm) ou à panier (100 rpm) dans un volume maximal de 900 ml à chacune de ces solutions tampon :

- pH 1.2 solution de HCl
- pH 4.5 tampon acétate; et
- pH 6.8 tampon phosphate [6].



Tableau IV : résumé des tests de dissolution

	EMA	FDA	OMS
Appareillage *	Appareil 1 à Panier* (100rpm) ou Appareil 2 à Palette* (50rpm)	USP appareil I* (100rpm) ou USP appareil II* (50rpm)	TIP méthode à palette* à 75 rpm méthode à panier* à 100 rpm
Température des milieux	37 ±1°C	Non précisé	37°C
pH des milieux de dissolution	Intervalle de pH 1 – 6.8 : - pH 1 - 1.2 (0.1N HCL ou SGF sans enzyme) - pH 4.5 - pH 6.8 (ou SIF sans enzyme)	- 0.1N HCL ou SGF USP sans enzymes - solution tampon de pH 4.5 - solution tampon de pH 6.8 ou SIF USP sans enzymes	pH 1.2, 4.5 et 6.8
Volume dissolution	≤ 900 ml	≤ 900 ml	≤ 900 ml
Nombre d'essais	12 unités du produit par essai (test et référence)	12 unités minimum dosées	12 unités du produit par essai (test et référence)
Temps prélèvement	Ex : 10, 15, 20, 30, 45 mins	Ex : 10, 15, 20, 30 minutes	Ex : 10, 15, 20, 30, 45, 60
Remarques	- Des informations supplémentaires peuvent être requises aux valeurs de pH où la substance est la moins soluble - Pas de tensioactif - L'utilisation d'enzymes est possible avec les gélules ou comprimés gélatinés - Evaluation sur plusieurs lots du test et de la référence	- L'utilisation de SGF et SIF avec enzymes est possible avec les gélules ou comprimés gélatinés - CV ≤ 20% au premier point et ≤ 10% aux autres points	- CV ≤ 20% au premier point et ≤ 10% aux autres points - pour la référence un seul point est à considérer après les 85% de dissolution - Un minimum de trois points est nécessaire (zéro exclu) pour le calcul du facteur de similarité.
Critères d'évaluation	Plus de 85% du principe actif libéré et dissout en 15 mins	Plus de 85% du principe actif libéré et dissout en 30 mins	Au moins 85 % dissout en 15 mins maximum
Calcul de f ₂	$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$		
Conditions d'application du f ₂	Uniquement si : 15min < Temps dissolution > 30 min	Uniquement si : 15min < dissolution Test et Réf > 30 min	Si temps de dissolution du test et de la référence > 15 mins
Critère de similarité	f ₂ ≥ 50	f ₂ ≥ 50	f ₂ ≥ 50

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX EXCIPIENTS UTILISES

FDA

De manière générale, la vitesse et la quantité d'absorption d'un principe actif fortement soluble et fortement perméable d'une forme pharmaceutique à dissolution rapide ne sera pas affectée par l'utilisation d'excipients couramment approuvés par la FDA dans les formes solides à libération immédiate.

Lors d'une demande d'exonération, la quantité des excipients dans la forme pharmaceutique doit être cohérente avec leurs fonctions données (exemple : lubrifiant). L'agence peut demander

des informations complémentaires démontrant l'absence d'impact sur la biodisponibilité absolue du principe actif lorsque de nouveaux excipients ou des quantités atypiques d'excipients utilisés couramment sont inclus dans la formulation [3].

EMA

Bien que l'impact des excipients sur la biodisponibilité d'une forme à libération immédiate fortement soluble et d'absorption complète soit peu probable, celui-ci ne peut pas être totalement ignoré. Ainsi, même dans le cas d'une substance appartenant à la classe I, il est conseillé d'utiliser des excipients en quantité similaire dans la composition du produit test et de la référence.

Dans le cas d'une demande d'exonération pour une substance active de classe III, les excipients doivent être qualitativement identiques et quantitativement très similaires pour exclure un quelconque effet sur les transporteurs membranaires. L'EMA fait une distinction entre les excipients susceptibles d'affecter la biodisponibilité et les « autres » excipients. En règle générale, pour les deux classes de substances actives (I et III), des excipients bien décrits et en quantités habituelles devraient être employés et les interactions possibles affectant la biodisponibilité et/ou la solubilité devraient être considérées et discutées. Une description de la fonction des excipients est requise ainsi qu'une justification de leurs présences en quantité normale dans le produit.

Les excipients susceptibles d'affecter la Biodisponibilité (exemples : sorbitol, mannitol, sodium lauryl sulfate ou d'autres surfactants) devraient être décrits par rapport à leurs impact sur :

- motilité gastro-intestinale
- interactions possibles avec la molécule (exemple : complexation)
- perméabilité de la molécule
- interaction avec les transporteurs membranaires [4,5].

OMS

Les excipients présents dans la formulation du produit test doivent être correctement adaptés à leurs utilisations avec le principe actif. Ils ne doivent pas être à l'origine d'interactions qui pourraient modifier la pharmacocinétique du principe actif ou à l'origine de différences entre les processus d'absorption (exemples : interaction avec le processus de transport ou effets sur la motilité gastro-intestinale) du test et de la référence.

Les informations suivantes peuvent être utilisées pour prouver que chaque excipient n'affecte pas l'absorption ou la motilité gastro-intestinale :

- l'excipient est présent dans le produit référence

ou dans un certain nombre de produits contenant le même principe actif que le produit test et qui ont une autorisation de mise sur le marché dans des pays associés ou faisant parti de l'International Committee on Harmonisation (ICH) ; et

- l'excipient est présent dans le produit test en quantité similaire à la référence ou en quantité généralement utilisée pour ce type de dosage [6].

DISCUSSION

L'objectif de cet article est de présenter et comparer les différentes recommandations : Européenne (EMA) nord-américaine (FDA) et internationale (OMS) en vigueur pour une exonération des études de bioéquivalence chez l'Homme entre deux formes pharmaceutiques orales solides. Cette exonération est basée sur le système de classification biopharmaceutique. Tous s'accordent sur les quatre classes définies en fonction de la solubilité et de l'absorption des substances actives mais la difficulté est de trouver une concordance de classement de ces substances entre les différentes sources littéraires disponibles. En effet, plusieurs contradictions ont apparu entre différentes sources a priori fiables. L'exemple du paracétamol est représentatif. Ce dernier appartient à la classe III d'après le FIP (International Pharmaceutical Federation) et un article de l'European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics tandis que l'OMS dans son Technical Report Series de 2006 le définit en classe I. De la même façon, il existe différentes sources (internet, littérature...) proposant un classement de molécules basé sur la classification « BCS » comme la classification de Kasim et al. ou encore le système automatique de classification développé par une firme américaine privée [8-11].

Toutes ces divergences font l'intérêt de cet article qui démontre l'inexistence d'un classement consensuel exhaustif et juste et l'importance de se servir des lignes directrices des trois sources principales (EMA, FDA et OMS) pour évaluer le plus correctement possible les demandes d'exonération au regard du rapport bénéfice-risque et de la santé publique.

La question du consensus se pose également entre ces trois références. En effet, sur les critères



d'acceptation d'une exonération, l'OMS juge la position de l'agence américaine trop conservatrice et celle-ci pourrait à l'inverse la trouver trop ouverte. Il est donc évident que le fait que la FDA autorise uniquement les demandes d'exonération des molécules de classe I alors que l'Organisation mondiale de la Santé envisage les classes I, II et III laisse à penser.

CONCLUSION

Les directives de l'agence européenne, l'agence

américaine et de l'OMS traitant de l'exonération des études de bioéquivalence des formes orales ne sont actuellement pas totalement en harmonie. Ils sont cependant encore susceptibles d'évoluer, d'une part en vue d'une harmonisation complète, d'autre part pour optimiser la stratégie d'évaluation des demandes d'exonération, en intégrant de nouvelles perspectives offertes par le progrès des connaissances scientifiques, notamment dans le domaine des mécanismes régissant la perméabilité intestinale.

REFERENCES

- (2) Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. *A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor 48109-1065, USA 1995 Mar; 12(3):413-20.
- (3) European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence*. London, 20 January 2010.
- (5) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry : Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System ; August 2000*.
- (33) Vikaas B, Arun N. *The Biopharmaceutical Classification System (BCS): Present Status And Future Prospectives*. IRJP. 2009. 3(9) :7-11.
- (34) Polli JE, Abrahamsson BS, Yu LX, Amidon GL, Baldoni JM, Cook JA (rédacteurs). *Summary Workshop Report: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond . The AAPS Journal*. 2008;10(2):373-379.
- [44] World Health Organization. *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*. Annex 8, WHO Technical Report Series, No. 937 ; 2006.
- (16) *Bioéquivalence d'une forme orale: revue des requis réglementaires européens et nord-américains* Thèse, Céline Ménard Mars 2004
- (21) « Special Interest Groups on BCS & Biowaiver » (www.fip.org)
- (22) Marc Linderberg, Sabine Kopp, Jennifer B. Dressman. "Classification of orally administered drugs on the World health Organization Model list of Essential Medicines according to the Biopharmaceutics classification system"
- (23) Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernas H, Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky SA, Midha KK, Shah VP, Amidon GL. 2004. *Molecular properties of WHO essential drugs on provisional biopharmaceutical classification*.
- (24) *Therapeutic systems research laboratories* (www.tsrlinc.com)

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Antiépileptiques et interactions médicamenteuses

Aïmen Abbassi, Khouloud Ben Jeddou

Service Pharmacie, EPS Charles Nicolle

Introduction

L'épilepsie constitue la pathologie neurologique chronique la plus fréquente. Son traitement repose notamment sur l'administration d'antiépileptiques (1). Ces médicaments, classés en génération, sont aussi utilisés pour d'autres indications y compris les affections douloureuses rhumatologiques (2). Trois isoenzymes (CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) sont d'une importance particulière en ce qui concerne les interactions entre les antiépileptiques (3). Environ 6% des intoxications par les antiépileptiques sont dues à des interactions médicamenteuses. Pour ces médicaments, les interactions pharmacocinétiques sont les plus notables (4). En raison du risque important d'interactions médicamenteuses, le rôle du pharmacien s'avère indispensable pour prévenir l'iatrogénie médicamenteuse et améliorer l'observance avec cette classe thérapeutique (5).

1. Interactions d'ordre pharmacocinétique

1.1. Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiépileptique

- Altération de l'absorption

Des cas isolés de diminution de l'efficacité de l'antiépileptique ont été rapportés lorsqu'un laxatif osmotique tel que le macrogol ou un antiacide contenant de l'aluminium et du magnésium est administré de façon concomitante à la prise orale de l'antiépileptique (6).

Cet effet d'altération de l'absorption est rarement observé en cas d'administration conjointe de l'alimentation entérale et de certains antiépileptiques tels que la phénytoïne. Ce phénomène s'explique par la formation des complexes insolubles entre l'antiépileptique et l'alimentation qui ne peuvent pas être absorbées (3). De plus, le risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique (busulfan, ifosfamide) est redoutable (6).

- Augmentation de l'efflux de l'antiépileptique

Il est prouvé que la P-glycoprotéine est impliqué dans la médiation de l'efflux de certains antiépileptiques, y compris la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine, et le felbamate. La surexpression de la P-glycoprotéine et de multiples protéines de résistance aux médicaments (MRP2 et MRP3) dans l'intestin, les reins, la barrière hémato-encéphalique et dans d'autres tissus, peut être induite par d'autres médicaments (rifampicine,

millepertuis, ritonavir, dexaméthasone, vinblastine, doxorubicine) dont la plupart sont également des modulateurs du cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4. Ceci est étudié comme un mécanisme potentiel de pharmacorésistance dans l'épilepsie (3).

- Effets inducteurs enzymatiques sur les antiépileptiques

Le millepertuis, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs puissants de divers isoenzymes du CYP et ils induisent également les glucuronyltransférases et les époxydes hydrolases. En conséquence, ces composés stimulent le métabolisme d'autres médicaments antiépileptiques tel que l'acide valproïque (CYP2C9, glucuronyl transférase), l'éthosuximide (CYP3A4), la tiagabine (CYP3A4), la lamotrigine (glucuronyl transférase 1A4), le topiramate, le zonisamide (CYP3A4, N-acétyl transférase), xcarbazepine (glucuronyl transférase), le felbamate (CYP2E1) et de nombreuses benzodiazepines (CYP3A4) (3, 7). Le métabolisme de la carbamazépine peut être stimulé par la phénytoïne ou les barbituriques. En outre, la carbamazépine et à moindre degré la phénytoïne et l'acide valproïque peuvent provoquer leur propre induction : c'est le phénomène d'auto-induction qui oblige à attendre un certain temps après introduction ou modification de la thérapie avant d'atteindre l'état d'équilibre (8).

Parmi les antiépileptiques de deuxième génération la vigabatrine, la gabapentine, le lévétiracétam, la lamotrigine, le topiramate et la zonisamide n'entraînent aucune induction



enzymatique affectant le métabolisme d'autres médicaments antiépileptiques. L'oxcarbazépine stimule le métabolisme de la lamotrigine (effet plus faible que celui de la carbamazépine) alors que le felbamate diminue la concentration plasmatique de la carbamazépine (9, 10). Le métabolisme du diazépam peut être induit par la rifampicine (7).

Une majoration de la neurotoxicité des anticancéreux (ifosfamide, bisulfan) par augmentation du métabolisme hépatique est observée en cas de co-administration aux barbituriques (11, 12). De même, un risque de baisse de l'efficacité des antiprotéases (saquinavir, lopinavir, ritonavir), du voriconazole et des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) est mis en évidence (6).

En ce qui concerne les contraceptifs oraux, la perte de contrôle des crises d'épilepsies et la grossesse non planifiée suite à l'induction enzymatique mutuelle (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5) peuvent se produire en cas d'association d'un traitement contraceptif et d'un traitement antiépileptique (13). A titre d'exemple, les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol peuvent réduire la concentration sérique de la lamotrigine par plus de 50%, conduisant à des crises convulsives et nécessitant un ajustement posologique. Ils entraînent également une diminution de la concentration sérique des molécules suivantes : oxcarbazépine (47%), eslicarbazépine (40%) et topiramate (30%). Les contraceptifs à base de progestogène affectent aussi négativement les taux sériques de lamotrigine (19%), oxcarbazépine (47%), eslicarbazépine (40%). Par ailleurs, il a été rapporté que 50-71% des femmes épileptiques et ménopausées sous un traitement hormonal substitutif et subissent une aggravation de leurs crises, et que le degré d'aggravation est en corrélation avec la dose d'œstrogène (14, 15). En ce qui concerne le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs en association à un traitement antiépileptique, les molécules antiépileptiques de nouvelle génération, à savoir levetiracetam, gabapentine, zonisamide, lacosamide, perampanel et retigabine n'entraînent pas cet effet.

- **Augmentation de l'excrétion rénale**

Les agents provoquant l'alcalinisation des urines tels que les citrates augmentent l'élimination de phénobarbital en réduisant la réabsorption de ce médicament acide (9). Le probénécide, inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal inactif du lévétiracétam sans effet clinique notable (6).

1.1. Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques et majoration des effets de l'antiépileptique

- **Déplacement à partir de protéines plasmatiques**

Il s'agit surtout du déplacement protéique de la phénytoïne de ses sites de fixation par compétition avec l'acide valproïque, d'où l'augmentation de la concentration plasmatique de la forme libre (9). Aucune autre interaction au niveau des sites de fixation des protéines plasmatiques n'a été détectée avec d'autres médicaments.

- **Effets inhibiteurs enzymatiques sur les antiépileptiques**

Parmi les antiépileptiques couramment utilisés, l'acide valproïque est l'inhibiteur le plus puissant du métabolisme des médicaments; son effet le plus commun est d'augmenter les concentrations plasmatiques du phénobarbital (CYP2C9 ou du CYP2C19), de la carbamazépine (époxyde hydrolase) et de la lamotrigine (UGT1A4). Les interactions médicamenteuses causées par des inhibiteurs antiépileptiques autres que l'acide valproïque sont moins fréquentes. L'oxcarbazépine est un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 augmente les concentrations plasmatiques de la phénytoïne par 40%. Le felbamate, étant un puissant inhibiteur du métabolisme des médicaments, il peut augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne, de l'acide valproïque, du phénobarbital, de la carbamazépine-10,11-époxyde, et du N-desméthyl-clobazam avec des conséquences cliniques importantes (9, 10). D'autres médicaments peuvent inhiber le métabolisme des antiépileptiques notamment les inhibiteurs potentiels des différentes isoenzymes du cytochrome P à savoir : chloramphénicol, fluconazole et oméprazole (tableau I).

1.2. Effets des antiépileptiques sur les autres médicaments

- **Effets inducteurs et inhibiteurs enzymatiques des antiépileptiques sur d'autres médicaments**

-

La phénytoïne peut augmenter la clairance de nombreux médicaments, notamment du chloramphénicol, du disulfiram, de l'isoniazide ou encore du dicoumarol. (7). Tandis que l'acide valproïque diminue la clairance des AINS. Divers antiépileptiques induisent le métabolisme des glucocorticoïdes ainsi que des immunosuppresseurs

(Cyclosporine A, tacrolimus). D'autres interactions potentielles sont résumées dans le tableau I.

- Déplacement à partir des protéines plasmatiques d'autres médicaments par les antiépileptiques :

Ces interactions peuvent être importantes sur le plan quantitatif seulement pour les médicaments qui sont liés à plus que 90% aux protéines plasmatiques mais les implications sont souvent mal comprises (9).

Tableau I: Effets modulateurs enzymatiques des antiépileptiques et d'autres médicaments (9)

Isoenzymes	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2	Psychotropes, tamoxifène	Ciprofloxacine Clarithromycine	Carbamazépine, Phénobarbital Phénytoïne
CYP2C9	Antiépileptiques, AINS	Acide valproïque Chloramphénicol Fluconazole	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine
CYP2C19	Antiépileptiques, psychotropes, omeprazole,	Felbamate Oxcarbazépine Topiramate Omeprazole	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine
CYP2D6	Psychotropes	Fluoxétine Quinidine	Pas d'inducteurs connus
CYP2E1	felbamate, phénobarbital, éthanol, isoniazide	Disulfiram	Alcool Isoniazide
CYP3A4	Antiépileptiques, benzodiazépines, immunosuppresseurs, psychotropes, glucocorticoïdes, contraceptifs oraux, tamoxifène,	Ciclosporin A Fluconazole Ritonavir	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Oxcarbazépine Topiramate Felbamate Glucocorticoïdes Rifampicine

1. Interactions d'ordre pharmacodynamique

1.1. Majoration de l'effet sédatif de l'antiépileptique :

Une majoration de l'effet sédatif du phénobarbital et d'autres antiépileptiques est observée en cas d'association de l'alcool et d'autres médicaments sédatifs tel que les antihistaminiques H1, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, etc (6).

1.2. Majoration de la toxicité neurologique :

En cas d'association du lithium (antipsychotique), le risque réversible de neurotoxicité se manifeste par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie (6).

1.3. Augmentation de l'efficacité thérapeutique :

Cette interaction a été observée essentiellement en associant plusieurs antiépileptiques. Un exemple illustrant est l'interaction pharmacodynamique entre l'acide valproïque et l'éthosuximide conduisant à la réduction des crises d'absence chez les patients réfractaires à ces deux médicaments administrés

de façon individuelle. Les patients recevant cette combinaison, cependant, peuvent également éprouver une toxicité prononcée. D'autres combinaisons pour lesquels des interactions pharmacodynamiques favorables ont été revendiqués sont la plupart anecdotiques (9, 10).

Conclusion :

Dans les années à venir, d'autres molécules avec moins d'interaction médicamenteuses verront le jour afin de contribuer à une meilleure prise en charge de la maladie épileptique et assurer une meilleure tolérance. Actuellement, les cliniciens devraient être vigilants lorsque des antiépileptiques sont prescrits simultanément avec d'autres médicaments et un suivi thérapeutique étroit s'avère indispensable.

Références bibliographiques

1. Faure S. Médicaments antiépileptiques (1/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 2014;53(541):57-60.
2. Vergne-Salle P, Mejjad O, Javier R-M, Maheu E, Fallut M, Glowinski J, et al. Les antiépileptiques dans le traitement des affections douloureuses rhumatologiques. *Recommandations établies à partir d'une revue de la littérature basée sur des preuves et l'opinion d'experts. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2011;12(5):249-60.
3. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(3):246-55.
4. Yap KY-L, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(8):1385-407.
5. Faure S. Médicaments antiépileptiques (2/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 2015;54(542):51-4.
6. Vidal recos [Internet]. 2015 [cited 05/09/2015].
7. Bouër R, Saivin S, Houin G. Adaptation de la posologie des antiépileptiques. *Revue Française des Laboratoires*. 1998;1998(304):63-8.
8. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring—antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;46(3):185-93.
9. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*. 2003;2(6):347-56.
10. Spoelhof B, Frendak L, Lara LR. Antiepileptics. *Side Effects of Drugs Annual: Elsevier*; 2015.
11. Cotterman-Hart S. Chapter 12 - Antiepileptic Drugs: Second and Third Generation. In: Maschio HBN, editor. *Epilepsy and Brain Tumors*. Boston: Academic Press; 2015. p. 171-93.
12. Cotterman-Hart S. Chapter 11 - Antiepileptic Drugs: First Generation. In: Maschio HBN, editor. *Epilepsy and Brain Tumors*. Boston: Academic Press; 2015. p. 159-69.
13. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010;3(2):183-92.
14. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure*. 2014;23(8):585-91.
15. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015;28:66-70.



Usage traditionnel des plantes médicinales dans la region de Zarzis

abderrazak Sdiri, kamel Boukef

I - Introduction

L'organisation mondiale de la santé estime que plus de 4 milliards de personnes utilisent les plantes médicinales en se référant aux usages traditionnels.

Les plantes constituent également des ressources inestimables pour l'industrie pharmaceutique. En effet, plus de 20.000 à 25.000 plantes sous diverses formes et plus de 50 % des produits pharmaceutiques disponibles sur le marché sont d'origine naturelle(1).

Cependant, compte tenu du mode de l'évolution de ce savoir reposant sur la seule tradition orale, les connaissances de l'utilisation des plantes en médecine traditionnelle sont fragiles et risquent de disparaître. Dans la présente étude, nous rapportons les résultats, d'une enquête, effectuée dans la région de Zarzis et dont l'objectif étant l'inventaire des espèces végétales utilisées traditionnellement en médecine traditionnelle dans cette région

II- Biogéographie de la région de Zarzis

Zarzis est une ville littorale du sud-est de la Tunisie, rattachée au gouvernorat de Médenine, s'étendant sur 34 000 hectares et constitue le chef-lieu de sa délégation. Zarzis est une région assez homogène sur le plan économique, climatique et géographique et qui garde une relative identité culturelle. Elle possède une très large façade maritime, on y trouve une variété de paysages traduisant une grande diversité des conditions climatiques. L'olivier occupe une place particulière à Zarzis où l'on compte 1 228 700 pieds sur une superficie de 61 335 hectares dont 85 % sont en pleine production. L'activité économique de Zarzis repose essentiellement sur le tourisme, la pêche et l'agriculture. Dans le secteur industriel, c'est l'industrie agroalimentaire qui domine.

III- l'Enquête

L'enquête s'est déroulée à Zarzis, au moyen de fiches questionnaires (Annexe 1), auprès de personnes de la région, et auprès de quelques tradipraticiens. Cette enquête a été menée par des interviews, avec comme objectif, de recenser autant d'informations que

possible au sujet des savoirs et usages locaux quant aux plantes médicinales.

L'enquête a été ainsi réalisée auprès de 109 individus (âgés 35 à plus de 70 ans). Nous avons en outre questionné 6 tradipraticiens (tous âgés de plus de 45 ans) : 1 droguiste, 1 herboriste (venant de Médenine et qui s'installe, le mardi de chaque semaine, au souk de Elmouansa à Zarzis, 2 soigneurs. Parmi les 6 tradipraticiens interviewés, 2 soigneurs ont refusés de nous fournir des informations sur leurs connaissances pour la simple raison : la peur de voler leurs secrets et leurs expériences. Nous nous sommes limités à ce faible nombre de tradipraticiens car leurs formulations peuvent souffrir d'inexactitudes, par suspicion de concurrence (1).

IV- Résultats

Les résultats de notre enquête sont donnés sous forme de tableau (tableau 1) avec, le nom scientifique, la famille, le(s) nom(s) vernaculaire(s), le nom français, les parties utilisées, les formes d'utilisations ainsi que les usages traditionnels locaux de ces espèces.

Tableau 1 : Récapitulatif de l'enquête.

Famille	Nom latin	Nom vernaculaire	Nom français	Parties utilisées	Formes d'utilisations	Usages dans la région de Zarzis
Alliaceae	<i>Allium cepa L.</i>	البصل	L'oignon	Bulbe	-Jus d'oignon -Cataplasme	- Hypercholestérolémie (dyslipidémie) -Fièvre, Grippe
	<i>Allium tuberosum L.</i>	اللازول القارول	ciboulette dail	Feuilles Fleurs Tiges Racines	-Décoction	-Diabète -Toux
	<i>Allium roseum L.</i>	الثوم	Ail rosé	Bulbe	-Bulbe haché cru	-HTA -Hypercholestérolémie
Aloeaceae	<i>Aloe Vera L.</i>	الصبار	Aloès	Feuilles	-Couper en petite tranches de la taille d'un comprimé -Broyat	-Avaler l'équivalent d'un verre de thé le matin à jeun : ➤ Hémorroïde ➤ Maladie vasculaire ➤ Ulcère gastrique -Plaie : hémostatique
Amaranthaceae	<i>Beta vulgaris subsp. Vulgaris</i>	السلك	La blette	Feuilles	-Soupe de blette	-Carence en fer
	<i>Chenopodium glaucum L.</i>	بولطوط	Chénopode	Feuilles	-Décoction	- Ballonnement abdominal chez les enfants et les bébés
Apiaceae	<i>Anethum graveolens L.</i>	البسباسمة الحوثة	L'aneth	Graines	-Décoction	-Gaz et ballonnement abdominal chez les bébés
	<i>Carum carvi L.</i>	كروية	Carvi	Graine	-Poudre	-Toux
	<i>Coriandrum sativum L.</i>	التابل	Coriandre	Graines Fruit	-Décoction	-Prévention des maladies cardiaques.
	<i>Deverra tortuosa DC.</i>	القزاح	Pituranthos à balai	Tiges vertes	-Décoction	-Diabète -Cancer de l'estomac (en complément du traitement médicamenteux)
	<i>Foeniculum vulgare Mill.</i>	سالبسبا	Fenouil	Feuilles Graines	-Cru (feuilles) -Décoction (graines) -Poudre (graines)	-Antispasmodique -Reflux gastrique -Gaz et ballonnement abdominal -Les nouveau-nés ayant des maux de ventre (décoction) -Toux (expectorant)
	<i>Petroselinum crispum (Mill.) Nyman ex A.W.Hill</i>	المعدنوس	persil	Feuilles Tiges	-Décoction	-Calcul rénal - propriétés diurétiques
	<i>Nerium oleander L.</i>	الدفلة	Laurier rose	Feuilles Fleurs	-Décoction	-La calvitie et la gale -Atteintes dermatologiques (éruption, furoncle) -Pieds pelées et irritées Attention : très toxique par voie orale (mortelle)
Asteraceae	<i>artemisia campestris L.</i>	التقوفت الصيفي	l'Armoise	Feuilles Tiges	-Décoction -Poudre -Broyat	- Voie orale : ➤ Toux ➤ HTA ➤ Piqure de scorpion - Voie locale ○ Plaies
	<i>Artemisia herba-alba Asso.</i>	الشبح	L'Armoise Blanche	Feuilles Fleurs Tiges	-Décoction -Poudre	-Élimination des parasites intestinaux (oxyurose) : à jeun pendant 3 ou 4 jours. -Douleurs abdominales -Constipation -Normalise la tension artérielle -Grippe
	<i>Chamomilla nobilis L.</i>	البابونج	Camomille	Fleurs	-Décoction -Distillation	- Voie orale : Fièvre - Massage : courbature
	<i>Silybum marianum L.</i>	البهلولة اللبنية	Chardon-Marie	Feuilles Fleurs Tiges	-Décoction	-Diabète
Brassicaceae	<i>Eruca sativa L.</i>	الجرجير	La roquette	Feuilles Fleurs Tiges	-Cru -Décoction	-Grippe -Aphrodisiaque -Douleur rhumatismale -Antalgique
Burseraceae	<i>Boswellia sacra Flueck.</i>	اللويان	L'arbre à encens	La résine	-Distillation (huile essentielle)	-Gaz et ballonnements abdominaux
Cactaceae	<i>Opuntia ficus-indica (L.) Mill.</i>	السوري الهندي	Figuier de Barbarie	Fruit	- cru	Hémorroïde : prendre le matin à jeun
Chenopodiaceae	<i>Arthrophytum scoparium (Pomel) Iljin</i>	رمث	Saligne à balai	Feuilles	-Cataplasme -Poudre -Décoction	-Traitement des maladies oculaires -Soulager les maux de tête -Traiter la gale, la teigne, L'herpès circiné
	<i>Atriplex halimus L.</i>	قطف	pourpier de mer	Feuilles Tiges	-Décoction -Broyat	-Traitement des plaies (anti inflammatoire)



Cucurbitaceae	<i>Citrullus colocynthis L.</i>	الحنظل	La coloquinte vraie	Fruit	- Vider l'intérieur du fruit et verser dedans une cuillerée d'huile d'olive puis tiédir le fruit - Huile essentielle - Vider l'intérieur du fruit et faire remplir avec du lait et laisser toute la nuit - Cru	- Talon Spurs (talon éperons) : laisser le talon au contact du fruit tiède toute la nuit - Rhumatisme et douleurs articulaires (massage) - Hémorroïde (Boire le lait préparé le matin à jeun) - Pique du scorpion ou serpent
	<i>Cucumis sativus L.</i>	فقوس	Concombre	Fruit	- Couper en tranches cylindriques	- Douleur oculaire : Attacher une tranche sur l'œil avec un bandage ou un pansement
	<i>Ecballium elaterium (L.) A.Rich.</i>	فقوس البهايم	Concombre d'âne	Fruit	- Suc du fruit	- Rhinite (instillation du suc dans le nez du bébé)
Cupressaceae	<i>Juniperus phoenicea L.</i>	عرعار	Genevrier de phénicie	Feuilles	- Fumée des feuilles séchées - Décoction - Poudre - Décoction	- Hépatite (inhalation) - Toux - grippe
Euphorbiaceae	<i>Ricinus communis L.</i>	الخروع	ricin commun	Feuilles	- Percer les feuilles, badigeonner avec d'huile d'olive tiède ensuite les placer sur le thorax sous les vêtements	- Toux - fièvre - Pneumopathie : placer les feuilles sur le thorax avec un linge toute la nuit
Fabaceae	<i>Arachis hypogea L.</i>	الكاكوية	Arachide	Tégument de graines	- Décoction - Macération	- HTA, Insomnie - Douleur abdominale - Aphrodisiaque
	<i>Ceratonia siliqua L.</i>	الخروب	Caroubier	Fruit	- Cru	- Anti diarrhéique (fruit séché) - Laxatif (fruit verte immature)
	<i>Cicer arietinum L.</i>	الحمص	Le pois chiche	Graines	- Décoction - Macération - Graines mâchées	- Carence en fer - fait murir les abcès (Attacher sur la plaie infectée avec un linge propre)
	<i>Genista raietam Forssk.</i>	الرتم	La ginestra bianca	Feuilles Fleurs Tiges	- Broyage, macération dans l'eau, filtrer puis faire bouillir le filtrat jusqu'à obtenir l'aspect d'une pommade - Cataplasme - Décoction	- Plaie infectée - Erysipèle - Fièvre
	<i>Lens culinaris Medik.</i>	العدس	Lentille cultivée	Graines	- Macération - Poudre - Décoction	- Carence en fer
	<i>Trigonella Foenum-graecum L.</i>	حلبة	Fenugrec	Graines	- Macération - Poudre - Décoction	- Ulcères gastriques - Diabète, fièvre - Prise de poids (augmente l'appétit)
	<i>Vicia faba L.</i>	الفول	la fève	Graine	- Macération - Poudre - Décoction	- Carence en fer
Geraniaceae	<i>Geranium robertianum L.</i>	العطرشية	Géranium	Feuilles	- Distillation (huile essentielle) - Bain	Fièvre : ➤ Par voie orale ➤ Compresses sur le front et le cou
Lamiaceae	<i>Ajuga iva L. (Schreb)</i>	الشندقورة	Ivette	Feuilles Fleurs Tiges	- Décoction	- HTA - Diabète
	<i>Lavandula dentata L.</i>	اممخز	Lavande française	Feuilles Tiges	- Distillation (huile essentielle) - Cataplasme - Décoction	- Soigner les cheveux (Avoir des cheveux fins et brillant) - Maux de tête - Toux
	<i>Lavandula stoechas L.</i>	الحلحال	Lavande	Feuilles Fleurs	- Décoction	- Toux : expectorant - diurétique
	<i>Marrubium vulgare L.</i>	أم الروبيا	Le Marrube blanc	Feuilles Tiges	- Décoction	Diabète
	<i>Mentha spicata L.</i>	النعناع	Menthe verte	Feuilles	- Distillation (huile essentielle) - Infusion	- Douleurs intestinales - Gaz intestinaux - Douleurs gastriques - Grippe
	<i>Mentha pulegium L.</i>	فليو	La menthe pouliot	Feuilles	- Distillation (huile essentielle)	- Toux
	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	إكليل	Romarin	Feuilles Tiges	- Décoction	- Maux de tête - Fièvre - HTA - HTA
	<i>Teucrium polium L.</i>	الجعدة	Germandré tomenteuse	Feuilles	- Décoction	- Oxyuroses - Ballonnement abdominal
	<i>Thymus vulgaris L.</i>	الزعرتر	Thym commun	Feuilles Fleurs	- Décoction - Poudre	- Toux

Lythraceae	<i>Lawsonia alba Lam.</i>	الحناء	Henné	Feuilles	Poudre	-Cosmétique, astringent -Cicatrisant -Soigner l'irritation des pieds -Tue les poux -Antimicrobien -Antifongique
Malvaceae	<i>Malva sylvestris L.</i>	خبيزة	la mauve	Feuilles	-Décoction - faire cuire (soupe de « khoubiza »)	-Grippe -Carence en fer
Myrtaceae	<i>Eucalyptus sp. (Myrtaceae)</i>	كلتوس	Eucalyptus	Feuilles	-Décoction	-Grippe et Toux : inhalation du vapeur des feuilles -Stérilisation des endroits par la vapeur des feuilles.
	<i>Syzygium aromaticum (L.) Merr. Et Perry</i>	القرنفل	Girofle	boutons floraux	- Mettre le bouton floral séché sur la dent -Poudre mélangé avec l'huile d'olive	-Douleur dentaire (anesthésie) -Toux (massage du thorax)
Oleaceae	<i>Olea europaea L.</i>	الزيتون	L'Olivier	Feuilles Graines	-Décoction -Huile d'olive -Feuilles mâchée	-HTA : hypertension artérielle -Diabète -Plaie : anti inflammatoire et hémostatique (feuilles mâchées) -Douleurs gastrique : facilite la digestion (huile d'olive) -Calcul rénal
Poaceae	<i>Elymus repens (L.) Gould</i>	النجم	chiendent	Rhizomes	-Décoction	-Propriétés diurétiques -Lithiase vésiculaire
	<i>Hordeum vulgare L.</i>	الشعير	L'orge commune	Graines	-Décoction -Macération	-Diurétique
Polygonaceae	<i>Polygonum amphibium L.</i>	البحر قرضاب	Renouée amphibie	Tiges Feuilles	-Décoction	-Diurétique -Lithiase vésiculaire
	<i>Polygonum scoparium Req. ex Loisel.</i>	القرضاب	Renouée à balais	Feuilles Fleurs Tiges	-Décoction	-Grippe
Punicaceae	<i>Punica granatum L.</i>	الرمان	Grenadier	Ecorce du fruit	-Décoction -Poudre	-Ulcère gastrique -Pansement gastrique
Rhamnaceae	<i>Ziziphus lotus (L.) Lam.</i>	لسدرا النبق	Le jujubier sauvage	Feuilles Fruit	-Décoction -Cru (fruit)	-Oxyurose (feuilles) -Toux (fruit) - Antifongique : cuir chevelu (feuilles)
Rutaceae	<i>Citrus limon (L.) Burm.f.</i>	الليمون	citronnier	Fruit	- Jus de fruit avec l'huile d'olive	-Maux de gorge, fièvre, toux -HTA
	<i>Ruta graveolens L.</i>	الفجل العفينة شجرة الريح	Rue officinale	Feuilles	- Frir les feuilles dans l'huile d'olive puis filtrer dans une bouteille - Fumigation des feuilles séchées -Décoction	-Otite (instillation) -Névràlgie (inhalation) -Météorisme et ballonnement abdominal surtout après les opérations
Solanaceae	<i>Datura metel L.</i>	الكوخرة	Pomme épineuse	Feuilles	-Décoction	-Sédatives : pour calmer les patients atteints de troubles mentaux. - Surdosage : l'ivresse récréative
	<i>Nicotiana glauca Graham</i>	الخامرة الشجرة	Tabac arborescent	Feuilles	-Feuilles écrasées	-Infection dermatologique : effet anti-inflammatoire - fait murir les abcès
	<i>Solanum lycopersicum L.</i>	طماطم	Tomate	Fruit	-Broyat	-Brûlure de la peau (directement au moment de la brûlure)
	<i>Solanum tuberosum L.</i>	بطاطا	La pomme de terre	Tubercule	- Couper le tubercule en tranches cylindriques -Décoction	-Fièvre : Attacher les tranches sur le front et la tête avec un linge
Tamaricaceae	<i>Tamarix articulata Vahl.</i>	الطرفة لثله	Tamaris	Feuilles Tiges	-Décoction -Feuilles écrasés	-Anti-diarrhéique (tisane) -Traitement des plaies -Action sur le système nerveux : calmante
Verbenaceae	<i>Aloysia Triphylla L'hér</i>	الترنجية	Verveine odorante	Feuilles	-Décoction	-Maux de ventre
Zingiberaceae	<i>Curcuma aromatica Salisb.</i>	الكرم	Curcuma	Rhizome	-Poudre	-Protecteur pour l'estomac et le foie. -Hypercholestérolémie -HTA Remarque : le matin à jeun
Zygophyllaceae	<i>Peganum harmala L.</i>	الحرمل	Harmal	Fruit Feuilles	-Faites frir le fruit dans l'huile d'olive -Cataplasme (feuilles écrasées)	-Otites (instillation) -Névràlgie -Conjonctivite (attacher sur l'œil par un linge)
	<i>Zygophyllum album L.</i>	بوقربية الحماضنة		Racine	-Décoction	Diabète



V – Discussions

Environ, 60% des sujets interrogés sont analphabètes et 25% ont un niveau d'étude primaire. La totalité des tradipraticiens (6 personnes) savent lire et écrire et chacun d'eux possède au moins un résumé ou un livre de médecine traditionnelle. Les femmes représentent 64.22% des personnes interrogées. Le transfert du savoir dans le domaine de la médecine traditionnelle se fait surtout entre patients et d'une génération à l'autre, et à moindre degré grâce à des tradipraticiens. Selon notre enquête, on fait plus confiance aux personnes qui ont testé tel ou tel autre remède et non aux herboristes, en général vus comme étant des vendeurs plutôt intéressés par le côté pécuniaire. Malheureusement, la transmission de ces connaissances est actuellement en danger parce qu'elle n'est pas toujours assurée (2).

Parmi les 66 plantes étudiées, 20 plantes sont les plus utilisées auprès des personnes interrogées (tableau N°2).

Tableau 2 : les 20 plantes les plus fréquemment utilisées à Zarzis

N°	Nom de la plante	Nombre de fois citée
1	Artemisia herba-alba Asso.	34
2	Nicotiana glauca Graham	32
3	Olea europaea L.	32
4	artemisia campestris L.	32
5	Trigonella Foenum-graecum L.	21
6	Pelargonium graveolens L.	20
7	Citrus limon (L.) Burm.f.	18
8	Citrullus colocynthis L.	16
9	Ricinus communis L.	13
10	Curcuma aromatica Salisb.	12
11	Ruta graveolens L.	12
12	Allium cepa L.	12
13	Rosmarinus officinalis L.	10
14	Genista aetam Forssk.	10
15	Elymus repens (L.) Gould	10
16	Ajuga iva (L.) Schreb.	9
17	Aloe Vera L.	9
18	Juniperus phoenicea L.	9
19	Lavandula dentata L.	9
20	Eucalyptus globulus labill.	9

VI Conclusion

Notre étude ethnobotanique a concerné la région de Zarzis. Elle, nous a permis de recenser 66 espèces végétales, réparties en 33 familles, traditionnellement utilisées en médecine populaire. La majorité des plantes sont spontanées ou cultivées. Le savoir traditionnel est surtout véhiculé par les femmes 64.22 % des personnes interrogées. Les pathologies respiratoire et cardiovasculaire sont les plus citées. Les feuilles constituent l'organe le plus utilisé. La voie orale est prédominante. Les modes de préparation les plus fréquemment employés sont la décoction et l'infusion. Notre enquête a pour autre objectif de compléter les études déjà effectuées et fournir aux chercheurs des pistes de recherche en vue de la découverte éventuelle de nouveaux médicaments.

VII - Références bibliographiques

1. Bahassan A, Zidane L, El Yacoubi H, Rochdi A. Ethnobotanique et taxonomie des plantes médicinales utilisées pour le traitement des pathologies du système digestif à Hadramaout (Yémen). *Phytothérapie*. 2014;12(6):399-416.
2. Fadil M, Farah A, Haloui T, Rachiq S. Étude ethnobotanique des plantes exploitées par les coopératives et les associations de la région Meknès-Tafilalet au Maroc. *Phytothérapie*. 2014:1-12..

« Dans le but de présenter le secteur industriel local, une rubrique leur sera réservée dans les prochains numéros de la revue Essaydali. Elle comportera un document destiné à faire connaître et ressortir les points forts et les difficultés rencontrés dans chaque unité du secteur »

الصيدلاني

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المدير المسؤول : محمد المنصف الزمرلي

عدد 136

سبتمبر 2015

الفهرس

■ الإفتتاحية : 3

مقالات

مرضيات العين : دور الصيدلي
لطيفة البنزرتي شيانة، فاطمة زهرة بن جميع 5

النواتج الدموية العلاجية : هل هي أدوية أم نواتج صحية فريدة
أوليفي قارو 17

خمج ، بستورية « في مستشفى الرابطة الجامعي
ح. بطيخ، ن. القسطل، أ. طرابلسي، ر. معلى، م. برصاوي، ج. دريسي، م. زربي، ل. كانون، ج. فندري 23

دور الصيدلي في الوقاية من سرطان القلون المستقيم
سها الحمودي 25

الصيدلة السريرية

طريقة تصنيف بيولوجي دوائي
م. خروف، م. تركي، ج. خروف 33

المضادات للصرع والتدخلات الدوائية
أمين العباسي، خلود بن جلة 40

الصيدلة التقليدية التونسية

الاستعمال التقليدي للنباتات الطبية في جهة جرجيس
عبد الرزاق بديري ، كمال بوكاف 43

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية
الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس
شاذلية الفندري

نائب الرئيس
الراضي درغوث

الأمين العام
زينب كريشان

أمين عام مساعد
لطيفة بنزرتي شيانة

أمين مال
مختار بالعاية

أمين مال مساعد
الطيب مسعود

أعضاء
نادية منقعي فنية
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير
ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري
س. بحري
م. الزمرلي
ز. كريشان
خ. بن جدو

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

مطبعة

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

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

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