

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Senda Bahri

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseeurs

Taieb Messaoud
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi 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

Décembre 2015

N°137

SOMMAIRE

Editorial 3

ARTICLES

- Les Compléments Alimentaires
B.Bejaoui, H.Driss Gouiaa, O.Drissi Tekaya, Z.Jemmali Harzallah..... 5

- Les salmonelles non typhoïdiques à l'Hôpital Militaire Principal
d'Instruction de Tunis :
T. Jaouadi, K.Gara , M.S. Asli , F. Barguelli.....13

- Evolution d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée
en un myélome multiple
A.Bouatay , S. Hizem , H. Khayat , Y. Ben youssef , M. Kortas.....21

- Le fractionnement des comprimés : pratique rationnelle ou acte risqué?
A. Abbassi, K. Ben Jeddou..... 27

Info Flash

- 40ème Anniversaire de la Faculté de Pharmacie de Monastir
Pr Abdelhalim Trabelsi..... 32
- 42ème congrès International de l'Histoire de la Pharmacie
R. Besbès, Dr H. Bhouri-Sayadi..... 33

- **PHARMACIE CLINIQUE**
Neuroleptiques et interactions médicamenteuses
M.A. Ouelhazi, N.Hasni..... 34

PHARMACOPEE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

- Phoenix dactylifera L.
H. Gandouz , K.Boukef.....38

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

États grippaux

Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille

OSCILLOCOCCINUM :

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

N°d'A.M.M n° 6873072.

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



Editorial

Les 25 et 26 Février 2016 se tiendront les 17èmes Journées Pharmaceutiques organisées par la Société Tunisienne des Sciences Pharmaceutiques. Cette manifestation biannuelle constitue pour le corps pharmaceutique, depuis plus de trente ans, un rendez-vous majeur avec la science et le savoir. C'est également une date qui permet aux pharmaciens tunisiens et étrangers de se concerter et d'échanger leurs visions sur l'avenir et les perspectives de consolidation et d'évolution de notre profession.

Les thèmes des prochaines journées ne failliront pas à cette tradition. En effet un programme riche et varié sera proposé. La première séance verra pour la première fois une participation officielle de l'Académie Française de Pharmacie. De nombreux tunisiens sont des membres correspondants de cette prestigieuse institution. Cela sera une occasion de les présenter et de permettre au corps pharmaceutique de mieux connaître cette institution, son fonctionnement ainsi que son activité nationale et internationale. Les thèmes proposés (l'innovation, la résistance bactérienne, les objets connectés dans le domaine de la Santé et les adjuvants dans les vaccins) permettront d'illustrer l'apport de l'Académie à la Science et à l'évolution de la profession pharmaceutique.

Le second thème sera consacré aux médicaments conseils, plus communément appelés OTC (Over The Counter). Ces produits que beaucoup de pays ont banalisés sont et restent toujours des médicaments. Ce sont des produits efficaces et non dénués de risques en cas d'utilisation inappropriée. Le législateur les place sous le contrôle direct du pharmacien et les soumet à son conseil. Il ne s'agit, en aucun cas de médicaments « libres » à la vente comme dans une superette. Imaginez les dégâts que peuvent constituer un Ibuprophène chez un malade sous AVK ou un paracétamol chez un insuffisant hépatique. L'absence d'un conseil pharmaceutique lors de la délivrance de ces produits peut nuire au patient et à sa santé. Il est fondamental de lutter contre l'esprit « Libre service » pour ces produits qui progressent dans certains esprits.

Le cancer du sein sera le troisième thème abordé lors de ces journées. La fréquence de cette pathologie et le rôle que peut jouer le pharmacien imposent une meilleure connaissance de cette pathologie, sa problématique personnelle et sociale ainsi que sa prise en charge thérapeutique. En tant que premier conseiller et en raison de sa proximité du citoyen, le pharmacien se doit de mettre à jour ses connaissances et surtout bien orienter et assister les femmes lors des différentes phases d'exploration et de traitement. Le cancer du sein ne constitue plus une fatalité à notre époque à condition de le diagnostiquer à temps et d'adhérer aux traitements.

Enfin au cours de ces journées, une séance sera consacrée aux dispositifs médicaux qui sont devenus un élément majeur de prise en charge sanitaire. Certaines structures d'hospitalisation dépensent beaucoup plus dans cette rubrique que dans celle des médicaments. La variété des dispositifs médicaux et les problèmes liés à leur qualité et à leur coût constituent une préoccupation majeure des autorités sanitaires et des structures de prise en charge. En Tunisie nous devons nous pencher sur ces produits aussi bien sur le plan législatif que sur le plan de la maîtrise de leur coût et des éléments liés à leur qualité.

Comme toute Société des Sciences qui se respecte la SSPT organisera des séances posters afin que les chercheurs puissent présenter leurs travaux et qu'ils puissent bénéficier des conseils de leurs confrères et de leurs pairs. Le meilleur poster recevra, à cette occasion, le prix Ibn El Jazzar.

Que tous nos confrères inscrivent ce rendez-vous sur leur agenda afin que cette manifestation, comme celles qui l'ont précédée, soit couronnée de succès.

Pr Amor TOUMI

EFFERALGAN®

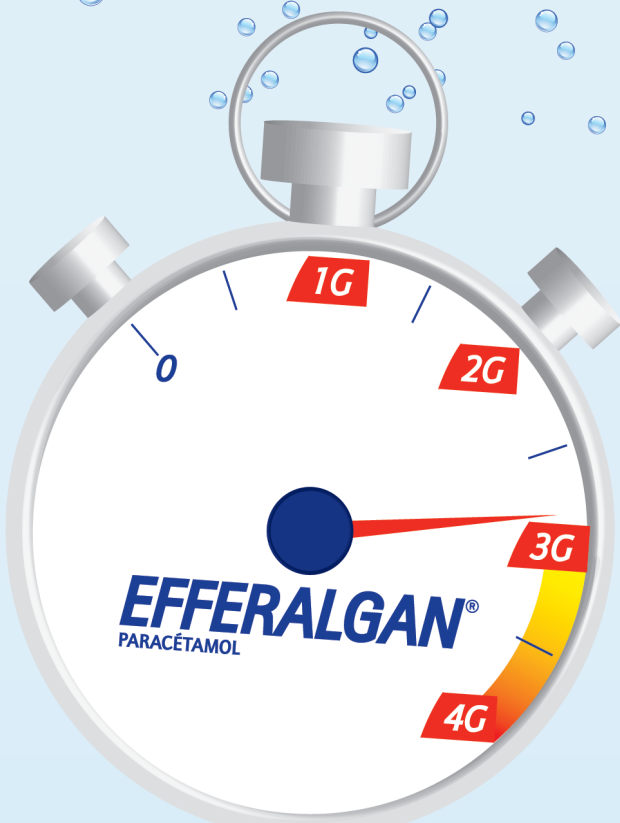
PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite
contre la douleur



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



3 comprimés
par jour

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

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

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent. COMPOSITION : Paracétamol 1 g pour un comprimé effervescent. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé effervescent. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. **Posologie :** Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence d'aspartame, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Mises en garde spéciales : En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour. **Précautions d'emploi :** En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Interactions avec les anticoagulants oraux : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Interactions avec les examens para-cliniques : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement :** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage :** Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes :** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence :** Transfert immédiat en milieu hospitalier. 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 mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme 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, docosate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/jamponmousse, aspartame, 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 CHEYLUS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. **NUMERO DE L'AMM :** 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Les Compléments Alimentaires :

Enquête d'évaluation de l'état des lieux en Tunisie auprès de 20 établissements importateurs

B.Bejaoui, H.Driss Gouiaa, O.Drissi Tekaya, Z.Jemmali Harzallah

Agence Nationale de Contrôle Sanitaire et Environnemental des Produits (ANCSEP).

Introduction :

Depuis quelques années le marché du complément alimentaire ne cesse de se développer, en chiffre d'affaire et en produits disponibles aussi bien sur le marché international que national.

Le consommateur se trouve aujourd'hui face à un nombre important de produits, de marques, de compositions, de « cocktails » largement diffusés grâce à des points de commercialisation très divers : pharmacies, grandes et moyennes surfaces, magasins diététiques, magasins de sport, salles de sport, internet et marchés informels [1].

Ces produits se distinguent par une publicité exagérée mentionnant diverses allégations : sources de bien-être et du capital beauté (notamment de la peau), pouvoirs amaigrissant, apaisant, bloqueurs de glucides, piègeurs de radicaux libres, capteurs de graisse, coupe-faim...cette publicité prône également la diminution des facteurs de risque de certaines affections notamment des sphères digestives, métaboliques, neurosédatives, obstétriques, ostéoarticulaires et dermiques[2,3,4].

En effet le recours à ces produits a progressivement évolué du domaine de la nutrition à celui de l'automédication ou de la prévention de maladies. Cette évolution n'est pas sans risque [5,6].

C'est pourquoi, dans un souci de protection et d'information du consommateur, les autorités internationales (européenne, américaine, canadienne etc.) ont établi des règles pour cadrer la fabrication, l'importation et la vente des compléments alimentaires [7].

Une prise de conscience de la nécessité de contrôler et d'encadrer le secteur des compléments alimentaires a conduit les autorités tunisiennes à prendre des dispositions pour harmoniser les règles à l'échelle nationale dans le but d'améliorer la sécurité des consommateurs.

I-Présentation de l'étude :

L'ANCSEP créée en Tunisie en 1999 et ayant toujours œuvré d'une manière continue à la sécurité du consommateur vis-à-vis de l'ensemble des produits mis sur le marché et notamment les compléments alimentaires, a mené, de **Mai 2013** à **Mai 2014**, une étude portant sur les compléments alimentaires (toute catégorie confondue mise à part les compléments alimentaires protéinés destinés aux sportifs).

Il s'agit d'une étude descriptive qualitative dont l'objectif principal consiste à **décrire en vue d'évaluer** les pratiques d'importation, d'approvisionnement, de réception, de manutention, du stockage, de transport et de distribution des compléments alimentaires au niveau des établissements importateurs visités dans la région du grand Tunis.

II-Matériel et méthode

II-1. Population cible :

Cette étude a ciblé l'ensemble des importateurs de compléments alimentaires installés dans la région du grand Tunis. On note également que notre enquête portera seulement sur les compléments alimentaires non protéinés vu que cette catégorie de compléments sera bientôt du monopôle de la PCT et que des réunions au sein du ministère de la santé ont eu lieu dans ce sens.

Il est toutefois important de signaler que les grossistes ont été exclus du champ de l'étude car il s'est avéré qu'ils s'approvisionnent directement auprès des importateurs inclus dans l'étude.

Au moment de la conception de l'étude, les listes des importateurs des compléments alimentaires nous ont été fournies par la Direction de la Pharmacie et

du Médicament (DPM), par le Laboratoire National du Contrôle des Médicaments (LNCM) et par la Direction de l'Hygiène du Milieu et de la Protection de l'Environnement (DHMPE). Nous avons comparé les trois listes et nous avons éliminé les importateurs de compléments protéinés ainsi que les importateurs qui sont hors la région du grand Tunis pour obtenir ainsi une liste de 27 importateurs dont 7 établissements avaient arrêté leurs activités. **Donc notre étude portera sur 20 établissements.**

II.2. L'outil d'évaluation : la grille :

Afin de recueillir les données nécessaires à la réalisation de l'étude, une grille d'évaluation a été établie par référence :

- A la charte de qualité relative aux compléments alimentaires de Synadiet.
- Aux bonnes pratiques d'hygiène.
- Aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain [8,9].

Le regroupement de ces diverses sources nous a permis de préciser les règles de bonnes pratiques d'approvisionnement, de réception, de manutention, du stockage, du transport et de distribution spécifiques aux compléments alimentaires. Cette évaluation porte sur les domaines déclinés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Items utilisés pour l'évaluation des conditions d'importation et de distribution des compléments alimentaires

Population concernée	Item	Points à observer
Importateurs de compléments alimentaires (autres que les compléments protéinés) installés dans la région du grand Tunis	Personnel	Organisation de l'entreprise. Effectif, qualification et formation du personnel.
	Locaux	Conception, agencement et entretien.
	Matériel	Moyen de transport, de distribution et leur état.
	Hygiène	Conditions d'hygiène des locaux et du personnel.
	Stockage	Conditions de stockage.
	Approvisionnement Réception et Manutention des Produits	Procédures Locaux écrites pour ces opérations.
	Traitement des retours, des réclamations et des retraits de lots	Gestion du risque et contrôle qualité (traitement et enregistrement des réclamations et des retraits de lots).
	Documentation	Procédures écrites, instructions et enregistrements.

La grille comporte 38 questions dont 34 fermées dichotomiques, 1 ouverte et 3 fermées à choix multiple ainsi que 9 espaces réservés aux commentaires et aux observations explorant 7 domaines.

Les annexes devant accompagner cette grille concernent :

- La liste des compléments alimentaires importés et commercialisés.
- Les personnes rencontrées.
- La qualification du personnel de l'établissement.

III-Résultats et Discussion :

III-1. Description du personnel :

Critères étudiés	Taux de conformité (%)
Le personnel est affecté à une tâche précise.	60%
Le personnel est qualifié.	60%
L'entreprise dispose d'organigramme pour le personnel	10%
Existence d'un programme de formation continue et de recyclage du personnel	5%
Présence de procédures écrites et des instructions affichées d'hygiène du personnel	10%
Le personnel dispose d'instructions relatives à la gestion des déchets	15%

❖ Le personnel exerçant dans les unités importatrices des compléments alimentaires visitées est qualifié seulement dans 60% des cas. L'affectation à des tâches précises n'est pas systématique non plus, elle n'est respectée que dans 60% des entreprises auditées. en effet nous avons constaté une discordance entre le volume d'activité de certains établissements et le nombre de personnel employé. pourtant chaque établissement devrait disposer d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent.

❖ L'organigramme de l'entreprise doit être établi. Il doit permettre d'identifier clairement les responsabilités ; cependant 90% des unités importatrices visitées ne disposaient pas d'organigramme.

❖ Parmi les établissements visités, 20% ont déclaré n'avoir jamais formé leur personnel. Les 75% autres entreprises ont précisé qu'ils effectuaient des formations destinées aux visiteurs pharmaceutiques et médicaux et non à tout le



personnel. Cependant tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées et susceptible d'influer sur la qualité de leur travail. Cette formation doit prendre en compte les aspects théoriques et la mise en œuvre des bonnes pratiques de distribution en gros. La formation s'applique à toutes les catégories de personnel.

- ❖ 90% des établissements visités ne disposaient pas d'instructions et de procédures d'hygiène bien que le complément alimentaire soit un produit de santé et des programmes détaillés concernant l'hygiène devraient être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ces programmes doivent comporter des procédures relatives à la santé et à l'hygiène du personnel. Au besoin, Il faut décrire par écrit les règles d'hygiène et d'organisation. Dans ce cas, il faut rédiger des phrases simples, courtes, claires. Si possible illustrer les instructions par des photos, dessins ou diagrammes pour faciliter leur compréhension et leur application.

Il est recommandé d'afficher les règles d'hygiène sous forme de petits posters ou affiches placés judicieusement dans l'entreprise. Ceci est d'ailleurs une exigence légale pour les règles relatives au lavage des mains après l'usage des toilettes.

15% seulement des établissements visités disposent de personnel formé en ce qui concerne l'impact de leurs activités sur l'environnement et notamment la gestion des déchets. Pourtant une entreprise importatrice peut développer un grand nombre de filières de tri et mettre en place une procédure détaillée, mais le tri ne sera réellement efficace que si le personnel est bien informé et sensibilisé. Il en va de même en matière d'éco-consommation. L'objectif est que l'entreprise mène en interne une campagne de sensibilisation efficace en prodiguant des conseils et en mettant à disposition des outils pratiques.

III-2. Description des locaux :

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
Existence de séparation entre les zones voisines d'activité	40%
La zone de stockage est adaptée	70%
La ventilation est adaptée.	60%
Présence de blocs sanitaires et leur entretien	100%
Présence de vestiaires pour le personnel	55%

- ❖ **La séparation entre les zones voisines d'activité** est absente dans 60% des établissements, or une mauvaise conception du bâtiment et des

locaux peut engendrer de nombreuses sources de confusion. Ainsi, par exemple, le risque de confusion et d'erreur sera amplifié par un manque de séparation entre les zones de réception, les zones de préparation des commandes et la zone de stockage.

- ❖ On a noté **une inadaptation de la zone de stockage** au volume d'activité dans 30% des cas. Cependant les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories des compléments alimentaires : compléments disponibles pour la commercialisation, retournés, rappelés, ou à conserver suivant des conditions particulières (température, humidité, ...).
- ❖ 40% des établissements visités avaient des **locaux fermés et mal ventilés**, pourtant une ventilation adéquate et suffisante doit être assurée, qu'elle soit naturelle ou mécanique. Il faut éviter toute circulation d'air d'une zone contaminée vers une zone propre. Afin de garantir la sécurité et la salubrité des compléments alimentaires, la ventilation doit permettre que la contamination d'origine atmosphérique de ces produits soit minimisée; que la température ambiante puisse être contrôlée et que l'humidité soit maîtrisée.

III-3. Description du transport des compléments alimentaires :

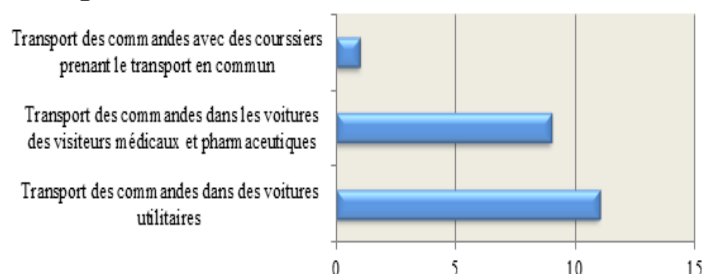


Figure 1: Opération de transport des compléments alimentaires

Dans 45% des établissements visités, le transport des commandes se fait dans des voitures des visiteurs médicaux et non dans des voitures utilitaires adaptées à la distribution des compléments alimentaires.

Si l'importateur réalise lui-même le transport des compléments alimentaires, il doit s'assurer que les conditions de transport ne seront pas préjudiciables à la sécurité des compléments alimentaires transportés. Il doit utiliser des moyens de transport correctement conçus et entretenus. Au besoin, ils doivent être équipés d'installations permettant le maintien des produits à une température donnée.

Il faut prendre les mesures nécessaires pour que les emballages restent intacts en :

- ❖ Evitant d'entasser les produits.
- ❖ Amarrant solidement les palettes avec des moyens adéquats.
- ❖ Rangeant soigneusement les colis dans le véhicule de transport.
- ❖ Manipulant les produits en douceur.

Il faut s'assurer que le livreur dispose d'une tenue de travail correcte et propre, qu'il a reçu une formation adéquate relative aux bonnes pratiques d'hygiène et de distribution et qu'il en respecte les principes.

Le livreur est un des membres du personnel ayant le plus de contacts directs avec les clients et/ou les fournisseurs. Il joue à ce titre un rôle fort important dans l'image de la société.

III-4. Description de l'hygiène des locaux :

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
L'hygiène des locaux est bonne.	20%
Existence d'un affichage des instructions relatives à l'hygiène générale.	10%
La tenue du personnel est appropriée	30%
Existe-t-il un programme écrit d'hygiène et d'entretien des locaux	10%
Existence de procédures de traitement ou d'évacuation des déchets	25%
Existence d'un programme de lutte contre les nuisibles	60%

- ❖ L'hygiène des locaux n'était pas satisfaisante dans 80% des établissements visités. Les locaux d'une entreprise importatrice de produits de santé devraient être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles.
- ❖ La tenue du personnel n'était pas appropriée dans 70% des entreprises auditées. Or tous les vêtements du personnel peuvent être porteurs de microorganismes. La tenue de travail empêchera la contamination des produits stockés et distribués. Il faut porter une tenue de travail propre : Tablier ou blouse surtout dans les zones de stockage, lors de préparation des commandes ou lors du transport des compléments alimentaires.

- ❖ On a noté, lors de notre enquête, la fréquente absence d'affichage d'instructions relatives à l'hygiène générale des locaux dans 90% des entreprises importatrices. L'ordre et la propreté ne sont pas seulement souhaitables pour la sécurité des compléments alimentaires, ils constituent une carte de visite de l'entreprise importatrice. Un plan de nettoyage bien pensé et mis en œuvre offre une bonne garantie de maîtrise des contaminations. Alors les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées. En effet au besoin, il faut décrire par écrit les règles d'hygiène et d'organisation.

- ❖ les procédures de traitement ou d'évacuation des déchets étaient absentes dans 75% des cas. Les responsables d'une entreprise d'importation de compléments alimentaires doivent savoir que les déchets encombrant les locaux et sont une source de contamination pour les compléments alimentaires. Un stockage intempestif de déchets aux abords de l'entreprise favorise l'invasion par les rongeurs et les insectes. Il faut alors éliminer très régulièrement les déchets. Il est recommandé de former le personnel afin de garantir le respect des règles définies pour la gestion des déchets.

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
La règle « premier expiré, premier sorti » est respectée	100%
Le stockage est fait sur des palettes.	45%
Présence d'un système d'enregistrement de la température.	15%
Présence d'un système d'enregistrement de l'humidité.	0%
Il y a une séparation des zones des réceptions – expédition de la zone de stockage	40%
Une identification des zones ou des locaux pour le stockage des compléments alimentaires rappelés et des produits périmés ou à date proche	30%
Connaissances du responsable de l'établissement et du personnel qui gère le stock en matière de bonnes pratiques de stockage.	15%

III-5. Description des conditions de stockage :

- ❖ Dans 55% des entreprises le stockage des compléments alimentaires se fait dans des cartons par terre. Le stockage à même le sol doit



être évité. Il faut utiliser des palettes, chariots, rayonnages, etc.

- ❖ Une importante défaillance au niveau **des enregistrements de la température** a été constatée dans 85% des établissements ainsi qu'une absence totale du **contrôle de l'humidité** des locaux dans 100% des unités visitées, Cependant :
 - Les compléments alimentaires stockés devraient être soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions doivent être respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.
 - La température devrait être contrôlée et enregistrée périodiquement.
 - La régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requise
 - Il faut protéger les compléments alimentaires de toute source d'humidité et maintenir des bonnes conditions de stockage.
- ❖ 70% des établissements importateurs **stockent les produits rappelés, périmés ou à date proche dans la zone de stockage des compléments alimentaires à distribuer**. Ce mode de stockage induit énormément à l'erreur. En effet les produits impropres à la vente (retournés, rappelés en raison de leur non conformité ou détériorés ...) doivent être isolés dans une zone identifiée afin de garantir, qu'ils ne puissent pas être confondus avec les produits commercialisables et qu'ils ne soient ni vendus ni distribués par la suite.
- ❖ 85% des importateurs et des responsables du stock ne maîtrisent pas du tout **les bonnes pratiques de stockage** or l'objectif de la connaissance et de la maîtrise des bonnes pratiques de distribution et de stockage est d'assurer la qualification du responsable de l'unité importatrice pour les tâches qui lui sont attribuées, notamment la formation de son personnel.

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
Existence des procédures écrites pour les opérations d'approvisionnement, de réception et de manutention des compléments alimentaires	5%
Vérification des dates de péremption à la réception	95%
Existence d'une autorisation de mise à la consommation (AMC) pour tous les produits importés	95%

III-6. Description Des pratiques de l'approvisionnement, de la réception et de la manutention :

- ❖ Il a été relevé que les procédures écrites pour la réception, le stockage et la manutention des compléments alimentaires étaient le plus souvent absentes (dans 95% des entreprises visitées).

Il est important de signaler que les opérations de réception, de stockage et de manutention des compléments alimentaires doivent suivre des instructions et des procédures écrites. Ces opérations ont notamment pour objet de vérifier :

a) La conformité à la commande des produits réceptionnés.

b) Les dates de péremption.

- ❖ Les produits soumis à des conditions particulières de stockage doivent être immédiatement identifiés et stockés conformément à des instructions écrites et aux dispositions techniques réglementaires qui leur sont applicables.
- ❖ La vérification des dates de péremption à la réception des produits se fait presque systématiquement par le personnel qui réceptionne les compléments alimentaires (dans 95% des cas visités). En effet il est très important de contrôler les compléments alimentaires avant leur distribution. Durant la vérification de la conformité des spécifications, il est impératif de vérifier la date de péremption de chaque produit.

95% des établissements visités disposent d'une autorisation de mise à la consommation (AMC) pour chaque complément alimentaire qu'ils commercialisent. Un seul établissement ne disposait pas des AMC pour ses produits. Les distributeurs en gros de compléments alimentaires ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des produits qui ont obtenus des AMC.

III-7. Description du traitement des retours, des réclamations et des retraits de lots :

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
Existence de procédures pour le traitement des retours (produit périmés, à date proche, défectueux ou non conformes).	30%
Présence d'un système d'enregistrement des réclamations et des mesures prises.	20%
Un responsable des réclamations existe et il est clairement désigné.	45%
Existence d'un plan préétabli pour les retraits de lots.	15%
Existence d'un système d'enregistrement des livraisons permettant une traçabilité immédiate des lots de produits commercialisés.	95%

❖ **Les procédures pour le traitement des Retours-Reclamations-Retracts** étaient absentes dans 70% des cas. Les importateurs réclamaient qu'ils n'ont jamais eu affaire à des cas de retour. De telles procédures écrites doivent être établies pour effectuer le traitement des retours. Les produits retournés doivent être enregistrés ainsi que les décisions correctives prises sur leur devenir.

❖ **L'enregistrement des réclamations était absent dans 80%** des établissements visités qui ne disposaient même pas de fiches de réclamation ainsi que des mesures correctives prises. Or en cas de réclamation portant sur la qualité d'un complément alimentaire (sur son emballage, son étiquetage ...), celle-ci doit être enregistrée et transmise à l'importateur qui doit être en mesure de traiter toutes les réclamations qui lui parviennent et décider des mesures à prendre.

❖ **Un responsable doit être désigné pour traiter toutes ces réclamations** et décider des mesures à prendre. Il doit pouvoir disposer des moyens appropriés.

❖ **Le plan préétabli pour les retraits de lots n'existait pas dans 85% des unités.** Le système de rappel des compléments alimentaires doit être organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant. Il doit permettre de retirer rapidement et efficacement du marché tout complément alimentaire défectueux ou suspecté de l'être. Des procédures doivent être établies pour effectuer un rappel.

❖ **Les procédures pour le traitement des Retours-**

Réclamations-Retracts étaient absentes dans 70% des cas. De telles procédures écrites doivent être établies pour effectuer le traitement des retours. Les produits retournés doivent être enregistrés ainsi que les décisions correctives prises sur leur devenir.

❖ **L'enregistrement des réclamations était absent dans 80%** des établissements visités qui ne disposaient même pas de fiches de réclamation ainsi que des mesures correctives prises. Or en cas de réclamation portant sur la qualité d'un complément alimentaire (sur son emballage, son étiquetage ...), celle-ci doit être enregistrée et transmise à l'importateur qui doit être en mesure de traiter toutes les réclamations qui lui parviennent et décider des mesures à prendre.

❖ **Un responsable doit être désigné pour traiter toutes ces réclamations** et décider des mesures à prendre. Il doit pouvoir disposer des moyens appropriés.

❖ **Le plan préétabli pour les retraits de lots n'existait pas dans 85% des unités.** Le système de rappel des compléments alimentaires doit être organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant. Il doit permettre de retirer rapidement et efficacement du marché tout complément alimentaire défectueux ou suspecté de l'être. Des procédures doivent être établies pour effectuer un rappel.

III-8. Description de la documentation :

Critères étudiés	Taux de conformité(%)
EXISTENCE DES PROCÉDURES OU DES INSTRUCTIONS QUI CONCERNENT LA GESTION DU PERSONNEL (Y COMPRIS LA FORMATION).	20%
existence des procédures ou des instructions qui concernent les délégations de responsabilité.	15%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent l'accès aux locaux et leur protection.	35%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent l'entretien et le nettoyage des locaux et du matériel.	10%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent la préparation ; l'emballage et la livraison des commandes.	90%



Existence des procédures ou des instructions qui concernent le suivi des produits de vente exclusive en pharmacie.	95%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent le suivi de l'AMC des produits importés.	95%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent le suivi de l'approvisionnement, du stockage et de la distribution des produits thermosensibles.	0%
Existence des procédures ou des instructions qui concernent le traitement des réclamations.	20%

❖ Aucun importateur ne disposait d'une documentation complète pour assurer son application au sein de son entreprise ; pourtant il s'agit de procédures, d'instructions écrites, d'enregistrement qui concernent toutes les opérations réalisées dans l'établissement susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des compléments alimentaires ou les activités de distribution. Ces documents font partie intégrante du système d'assurance qualité. Ils permettent de supprimer tout risque d'oubli, de confusion ou d'erreur.

IV- Conclusion :

L'évaluation de la qualité de l'opération d'importation des compléments alimentaires commercialisés en Tunisie a révélé de multiples insuffisances concernant l'application des bonnes pratiques d'hygiène, de stockage et de distribution.

Au regard de ce diagnostic global, des axes d'amélioration de la qualité des pratiques d'importation, de stockage et de distribution des compléments alimentaires sont à proposer pour préserver la santé du consommateur notamment à travers :

- L'élaboration du projet de décret qui est très attendu en Tunisie par les professionnels des compléments alimentaires (importateurs et fabricants locaux) ainsi que par les académies de médecine et de pharmacie. Ce projet de texte réglementera l'étiquetage, la fabrication locale, la commercialisation, l'importation, la vigilance et le contrôle des compléments alimentaires et ce pour être en harmonisation avec les réglementations internationales.
- L'élaboration d'un projet d'arrêté relatif aux bonnes pratiques de fabrication, d'importation et de distribution des compléments alimentaires.
- L'instauration d'un agrément ou d'un cahier des charges pour la création d'une unité d'importation de compléments alimentaires.
- La promotion des bonnes pratiques de stockage et de distribution des compléments alimentaires auprès des importateurs par un meilleur encadrement de l'UTICA, en collaboration avec les ministères

concernés et ce à travers l'information et la formation.

- La mise en place d'un contrôle systématique et périodique des unités d'importation des compléments alimentaires par les ministères de la santé et du commerce.
- La création d'un système de nutrivigilance avec l'amélioration de la circulation de l'information entre le citoyen, le pharmacien, le professionnel de santé d'une part et les structures (CNPV, ANCSEP, DIP, DPM) intervenant dans ce système d'autre part.
- Le renforcement du contrôle du marché des compléments alimentaires pour lutter surtout contre les produits contrefaits ou non conformes pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves.
- Le renforcement de la sensibilisation et de l'information du consommateur concernant les compléments alimentaires afin de lui permettre de faire un choix éclairé lors de leur acquisition et de leur utilisation et ce pour devenir l'élément clé du système de nutrivigilance et tout particulièrement pour le signalement d'effets indésirables relatifs à la consommation de ces produits.

V- Références Bibliographiques

- 1-Regis G. *Le guide des compléments alimentaires: enfants, ados, femmes, seniors, malades, les réponses nutritionnelles adaptées.* Paris : Edition Guy Trédaniel ; 2011.292p.
- 2-Karleskind B. *Guide pratique des compléments alimentaires : Comment les utiliser pour prendre en charge les maladies les plus courantes.* Paris : Thierry Souccar Editions; 2013,448p.
- 3-Cynober L, FrickerJ. *La vérité sur les compléments alimentaires.* Paris:Edition Odile Jacob; 2010.
- 4-Bjelakovic G. *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases.* Cochrane Database SystRev. 2012 Mar 14; 3:CD007176.
- 5-Temple NJ, Wilson T, Jacobs. DR. *Nutrition and Health: Strategies for disease prevention.* New York:Edition Humana Press; 2012:p555.
- 6-Pillon F, Allaert FA. *Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires.* Actualités Pharmaceutiques. 2013. Vol 52 : 49-51.
- 7-Genevey L. *Législation du Complément Alimentaire et étude des compositions de deux types de compléments alimentaires [Thèse].* Pharmacie : Grenoble ; 2009.182p.
- 8-Charte de Qualité et Référentiel Qualité Relatifs aux Compléments Alimentaires, VERSION 4 Juin 2013, 242p.
- 9-Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014, Bulletin officiel N°2014/9 bis : Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain32p. Date de publication : mai 2014.

Viatec[®]

Sildénafil

Première
en Tunisie



Viatec[®] 25 mg



Viatec[®] 50 mg



Viatec[®] 100 mg



OBJECTIF SANTÉ

Les salmonelles non typhoïdiques à l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis :

Profil épidémiologique et évolution de la résistance aux antibiotiques entre 1998 et 2012

T. Jaouadi¹, K. Gara¹, M.S. Asli¹, F. Barguellil².

1- Service de microbiologie-Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis.

Faculté de Pharmacie de Monastir.

2- Service de Biologie Clinique. Centre d'expertise de Médecine aéronautique.

Faculté de Pharmacie de Monastir.

Résumé:

Objectifs : Le présent travail a été mené pour étudier les tendances épidémiologiques actuelles de *Salmonella enterica* et l'évolution de la résistance aux antibiotiques en milieu militaire.

Matériel et méthodes : Entre 1998 et 2012, 101 souches de *S. enterica* ont été isolées à partir de divers produits pathologiques au service de microbiologie de l'hôpital Militaire de Tunis. Après isolement et identification, les souches sont envoyées à l'Institut Pasteur de Tunis pour éventuel sérotypage. La sensibilité des différentes souches aux antibiotiques a été effectuée par la méthode de diffusion sur gélose Mueller-Hinton.

Résultats : En 2012, il y avait une augmentation du nombre d'isolats (+50% par rapport à 2011). L'année 2003 a été marquée par l'épidémie à *S. livingstone* multirésistante productrice de β -lactamases à spectre étendu, déclarée au service de néonatalogie. Les 3 souches les plus fréquemment isolées étaient : *S. enteritidis* (29%), *S. livingstone* (17%) et *S. typhimurium* (9%). La majorité des souches étaient isolées à partir des coprocultures (68%). Le service de néonatalogie et de consultations externes reçoivent le nombre le plus élevé de cas de Salmonelloses. On note actuellement une explosion spectaculaire de la multirésistance: *S. livingstone* (71%) et *S. kentucky* (57.1%) et en particulier l'augmentation perpétuelle de la résistance aux fluoroquinolones (50% en 2012) à côté de l'émergence des souches de *S. kentucky* résistantes au fluoroquinolones depuis 2008 (85.71%).

Conclusion : Toutes ces observations de la multirésistance bactérienne chez les *Salmonella* sont préoccupantes. Elles doivent engendrer une mobilisation des organismes publics et scientifiques concernés par cet avènement afin de cerner le problème.

Mots clés :

Salmonella, épidémiologie, antibiotique, résistance.

Summary:

Objectives: The present study was conducted to investigate the current epidemiological trends and the progression of antibiotic resistance in the military environment of *Salmonella enterica*.

Material and Methods: Between 1998 and 2012, 101 strains of *S. enterica* were isolated from various pathological products in the microbiology laboratory of the Military Hospital of Tunis. After isolation and identification, the strains were serotyped in the Pasteur Institute of Tunis and examined for their susceptibility to antibiotics.

Results: In 2012, the number of isolates has dramatically increased (50% compared to 2011). The year 2003

was marked by the outbreak of *S. livingstone* Multidrug Resistance (MDR) producing β -lactamases with extended spectrum, reported in the neonatology service. The frequently isolated strains were *S. enteritidis* (29%), *S. livingstone* (17%) and *S. typhimurium* (9%). Strains were isolated more frequently from stool (68%). We are witnessing currently a dramatic emergence of multidrug resistance (*S. livingstone* [71%] and *S. kentucky* [57.1%]) and in particular an increasing resistance to fluoroquinolones (50% in 2012). *S. kentucky* strains have reached a high level of resistance to fluoroquinolones since 2008 (85.71%).

Conclusion: The study showed worrying multidrug resistant strains of *Salmonella*. This advent needs the mobilization of scientific and public agencies to scale up actions to combat this serious problem.

Key words:

Salmonella, epidemiology, antibiotic, resistance.

INTRODUCTION:

L'intérêt porté à l'étude des salmonelloses mineures au cours de ces dernières années est lié à leur fréquence dans de nombreux pays et à l'émergence inquiétante de souches multi résistantes aux antibiotiques habituellement utilisés en thérapeutique [1]. Ces dernières constituent une grande préoccupation du fait de leur charge importante et leur coût considérable pour la santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 17 millions de cas de gastroentérites aiguës dus aux salmonelles mineures, faisant 3 millions de morts, sont enregistrés annuellement [2].

L'objectif de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique et la sensibilité aux antibiotiques des salmonelloses mineures isolées à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis (HMPIT).

MATERIELS ET METHODES :

1. Souches bactériennes

Cette étude rétrospective a porté sur 101 souches de *Salmonella* non typhoïdiques non répétitives, isolées au laboratoire de Microbiologie de l'HMPIT entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2012. Ces souches provenaient des différents services cliniques et de consultations externes de l'hôpital.

La recherche et l'isolement des salmonelles diffèrent selon la nature du prélèvement :

- Selles : isolement sur milieu gélosé sélectif *Salmonella-Shigella* (Biorad®) avant et après enrichissement sur le bouillon « Mueller Kauffman (Biorad®) ».

- Urine : isolement sur gélose ordinaire si la bactériurie est supérieure à 105 unité formant colonie (UFC)/ml et la leucocyturie est supérieure à 104 éléments / ml.

- Sang : ensemencement avec le volume recommandé par le fabricant dans des flacons contenant le bouillon cœur-cerveau et incubation dans le système automatisé Bac T/ ALERT (BioMérieux®) en aérobie et anaérobie. Les flacons sont ensuite surveillés tous les jours et des repiquages sont pratiqués sur des milieux d'isolement.

- Pus : ensemencement direct sur des milieux enrichis et sélectifs (gélose au sang, gélose *Salmonella-Shigella* (SS) et gélose Drigalski (Biorad®).

L'identification a été basée sur la coloration de Gram, le métabolisme respiratoire, la réaction à l'oxydase et l'identification biochimique réalisée sur les galeries API 20 E (BioMérieux®).

2. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

L'antibiogramme a été ensuite effectué par la méthode de diffusion sur gélose Mueller-Hinton selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM 2013). Les disques d'antibiotiques (Bio-Rad®) France testés étaient : amoxicilline (AMX) 25 μ g, ticarcilline (TIC) 75 μ g, amoxicilline + acide clavulanique (AMC) 20-10 μ g, céfalotine (CF) 30 μ g, céfoxitine (FOX) 30 μ g, céfotaxime (CTX) 30 μ g, céftazidime (CAZ) 30 μ g, imipénème (IMP) 10 μ g, gentamicine (GM) 15 μ g, tobramycine (TM) 10 μ g, nétilmicine (NET) 30 μ g, amikacine (AN) 30 μ g, tétracycline (TE) 30 UI, chloramphénicol (C) 30 μ g, triméthoprim-sulfaméthoxazole (SXT)



1,25-23,75 µg, acide nalidixique (NAL) 30 µg, ofloxacin (OFX) 30 µg, ciprofloxacine (CIP) 5 µg, lévofloxacine (LVX) 5 µg et péfloxacine (PEF) 5 µg.

L'interprétation en catégorie sensible (S), intermédiaire (I) et résistante (R) a été établie selon les recommandations de la CA-SFM 2013.

Par ailleurs, l'identification des différents sérotypes et sérogroupes a été réalisée selon le schéma de Kauffman-White en utilisant les antisérums spécifiques (BioRad®) et confirmée au centre national de référence de *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio* spp à l'Institut Pasteur de Tunis (IPT).

3. Tests statistiques

Toutes les données obtenues ont été traitées par le logiciel Excel® Microsoft Office 2007 (comparaisons, moyennes et graphiques).

RESULTATS :

1. Répartition en fonction du site de prélèvement

Les salmonelles avaient pour origine essentiellement les coprocultures (68%). Les hémocultures et les urines représentaient respectivement 19% et 11%. Pour les infections urinaires, il s'agissait d'infections authentiques et non de contamination fécale.

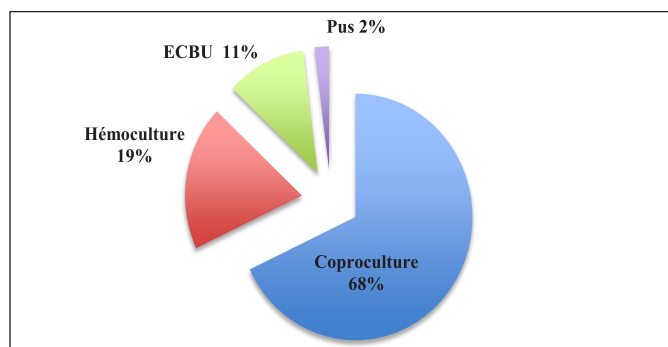


Figure 1 : Répartition en fonction des prélèvements (1998-2012).

2. Répartition en fonction des sérotypes

Les sérotypes des salmonelles non typhoïdiques isolés étaient variés, au nombre de 22, avec une prédominance de *S. enteritidis* (29%) suivie de *S. livingstone* (17%) et *S. typhimurium* (9%).

Tableau I : Répartition des *Salmonella* spp selon les sérotypes (N=101).

Rang	Sérotipe	Nombre
1	<i>S. enteritidis</i>	29
2	<i>S. livingstone</i>	17
3	<i>S. typhimurium</i>	9
4	<i>S. anatum</i>	7
5	<i>S. kentucky</i>	7
6	<i>S. infantis</i>	6
7	<i>S. mbandaka</i>	5
8	<i>S. wien</i>	3
9	<i>S. amsterdam</i>	2
10	<i>S. bovis/morbificans</i>	2
11	<i>S. corvallis</i>	2
12	<i>S. zanzibar</i>	2
13	<i>S. altona</i>	1
14	<i>S. arizonae/salari</i>	1
15	<i>S. cerro</i>	1
16	<i>S. eastbourne</i>	1
17	<i>S. hadar</i>	1
18	<i>S. muenchen</i>	1
19	<i>S. newport</i>	1
20	<i>S. richmond</i>	1
21	<i>S. schwarzengrund</i>	1
22	<i>S. tees</i>	1
TOTAL		101

La fréquence d'isolement annuelle a fluctué pendant la période d'étude: elle a connu d'abord une baisse jusqu'au 2001. Ensuite, entre 2002 et 2003, deux pics ont été enregistrés. Enfin et pendant la période allant de 2005 à 2011, elle était stable avec une moyenne annuelle avoisinante de 4 avant de connaître une augmentation considérable en 2012, année au cours de laquelle 9 cas ont été rapportés. L'évolution des salmonelloses non typhoïdiques et la fréquence d'isolement des principaux 3 sérovars sont précisées dans les figures 2 et 3.

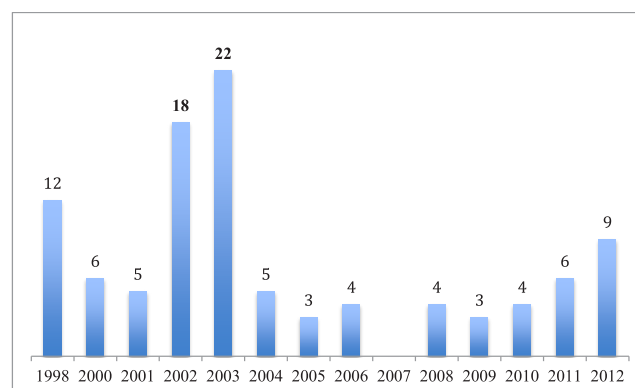


Figure 2 : Fréquence des *Salmonella* non typhoïdiques répertoriées entre 1998 et 2012 à l'HMPIT.

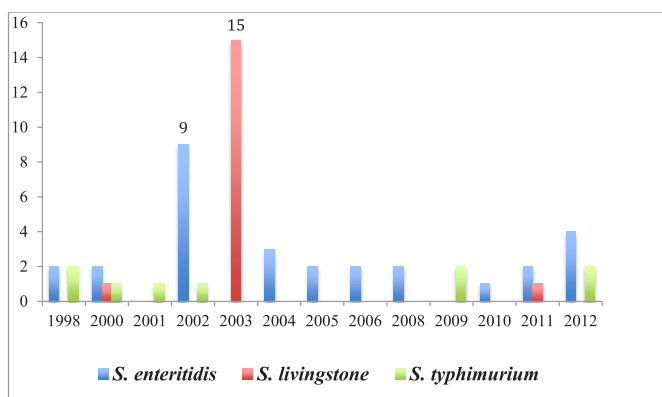


Figure 3 : Evolution annuelle des 3 principaux sérotypes de *Salmonella* spp à l'HMPIT (1998-2012)

3. Sensibilité aux antibiotiques

La période d'étude a été divisée en 3 tranches : 1998-2002, 2003-2007 et 2008-2012. Les 101 souches de *Salmonella* spp ont été analysées quant à leurs résistances aux antibiotiques. Globalement, nous avons assisté à une baisse de la sensibilité aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), aux aminosides et à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprine au cours de la 2ème tranche (figure 4). Cette diminution était suivie d'une ré-ascension de la sensibilité au cours de la 3ème tranche sauf pour les aminopénicillines dont la sensibilité est restée aux alentours de 57%. Concernant le chloramphénicol, sa sensibilité a connu une hausse et ce en passant de 83% (1998-2002) à 92,5% (2008-2012). De même pour les carbapénèmes dont la sensibilité a avoisiné les 100% pendant la 3ème tranche d'étude. La sensibilité à la tétracycline était stable pendant notre période d'étude (70% environ) quant aux quinolones, leur sensibilité était en perpétuelle diminution. Elle est passée de 91,7% en 1998 pour atteindre 33,33% en 2012 (figure 4).

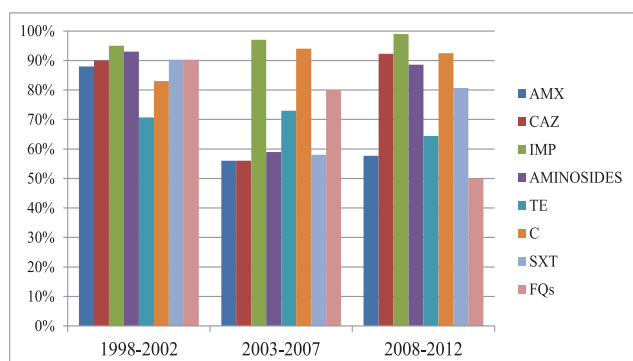


Figure 4 : Sensibilité globale des *Salmonella* non typhoïdiques aux antibiotiques

La fréquence des principales souches résistantes (ici définies comme résistantes à un jusqu'à trois antibiotiques) et multi-résistantes (résistantes à quatre antibiotiques ou plus) est résumée dans la figure 5.

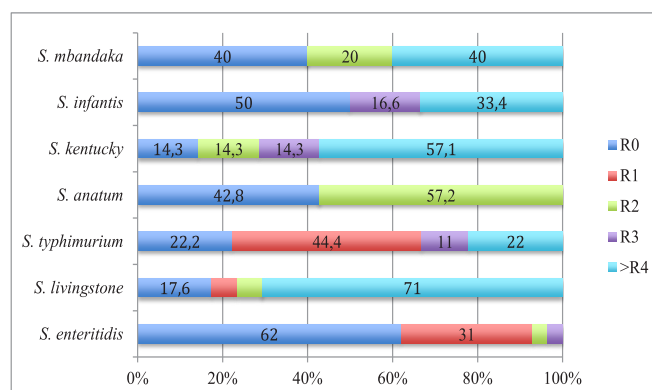


Figure 5: Fréquence des souches résistantes et multirésistantes chez les 7 principaux sérotypes isolés.

La résistance individuelle à chaque antibiotique est présentée par sérovar dans le Tableau II.

Tableau II: Pourcentage des souches résistantes à chaque antibiotique pris individuellement chez les 7 principaux sérovats isolés

ATB ¹	CMI ²	<i>enteritidis</i>	<i>livingstone</i>	<i>typhimurium</i>	<i>anatum</i>	<i>kentucky</i>	<i>infantis</i>	<i>mbandaka</i>
AMX	4	0%	70%	33,33%	14,28%	85,71%	33,33%	40%
CAZ	1	0%	70%	0%	0%	0%	33,33%	40%
GM	2	0%	70%	11,11%	0%	0%	33,33%	40%
TE	4	13,79%	30%	77,77%	42,85%	28,57%	33,33%	0%
C	8	0%	5,88%	22,22%	28,57%	0%	16,67%	20%
SXT	2/38	3,44%	65%	33,33%	0%	85,71%	50%	40%
NA	8	28,57%	12%	0%	15%	85,71%	16,67%	20%
CIP	0,5	28,57%	12%	0%	15%	85,71%	16,67%	20%
IMP	2	0%	7%	0%	0%	0%	0%	0%

ATB1: Antibiotique

CMI2: Concentrations minimales inhibitrices (mg/l) selon le CA-SFM 2013

Chez *S. enteritidis* (N=29), 62% des souches étaient sensibles à tous les antibiotiques testés (figure 5) avec une absence de résistance aux aminopénicillines et aux aminosides. La plus haute fréquence de résistance a été observée avec l'acide nalidixique (28,5%) (Tableau II).

S. typhimurium (N=17) présentaient de nombreuses résistances avec 22,2% des isolats multirésistants (figure 5). Elles étaient habituellement résistantes à l'amoxicilline (33,33%), au chloramphénicol (22,22%), à la streptomycine, aux sulfamides



(33,33%) et à la tétracycline (77,77%): Il s'agit d'une résistance de type ACSSuTe avec ou sans résistance additionnelle (tableau II). Les profils rencontrés au cours de notre étude étaient repartis comme suit: 11,1% ACSSuTe, 22,2% ASSuTe et 44,5% Te. Ces isolats restaient sensibles à l'acide nalidixique.

S. livingstone (N=9) présentaient le taux le plus élevé de multirésistance (71%) (Figure 5). Les familles les plus touchées étaient: les aminosides (70%) et les bêtalactamines (70%): 70% des isolats étaient résistantes à la ceftazidime (tableau II).

Concernant *S. kentucky* (N=7), 57,1% des souches présentaient une multirésistance (figure 5) et 85,7% présentaient une résistance vis à vis de l'acide nalidixique (tableau II). De même, 87,5% des souches étaient résistantes à au moins un antimicrobien (figure 5). Cependant, tous les isolats de ce sérovar restaient sensibles aux C3G aux aminosides et au chloramphénicol (tableau II).

Les *S. anatum* (N=7) sont, en règle générale, sensibles à tous les antibiotiques (42,8%). Cependant, 4 isolats sur 7 présentaient au moins une résistance à l'un des 3 antibiotiques suivants: tétracycline, chloramphénicol et l'acide nalidixique. Tous les isolats de ce sérovar étaient sensibles aux C3G et aux carbapénèmes (tableau II).

Chez *S. mbandaka* (N=5), la multirésistance était de l'ordre de 40%. Cependant, 40% des sérovats étaient sensibles à tous les antibiotiques (figure 5).

La prévalence de la multirésistance chez *S. infantis* a connu un pic entre 2003 et 2004. Au cours de cette même période, nous avons détecté deux souches productrices de BLSE et une souche résistante à l'acide nalidixique. La plus haute fréquence de résistance a été observée avec le triméthoprim-Sulfaméthoxazole (50%) (Tableau II).

DISCUSSION:

1. Profil épidémiologique

Notre étude a montré une grande diversité dans les sérovats *Salmonella* non typhoïdiques: *S. enteritidis*, principal agent de la majorité des salmonelloses chez l'homme, était le sérotype prédominant (29%) avec un pic d'émergence en 2002. En effet, les 9 souches isolées en 2002 représentaient 50%

des *Salmonella* non typhoïdiques répertoriées au cours de la même année (figure 2 et 3). Cette émergence de *S. enteritidis* concordait avec les données nationales: au Centre National de Référence (CNR) des *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* de l'IPT, ce sérovar prédominait entre 1995-2003 excepté les années 1997 et 1998 [3]. A l'échelle internationale, ce sérotype émergeait dans de nombreux pays de l'Europe de l'ouest, d'Amérique du nord et du sud et d'Asie. En France, la fréquence d'isolement de *S. enteritidis* est en baisse constante. Elle a diminué de 21,9% entre 2006 et 2007 et de 11,8% entre 2007 et 2008 [4].

Par ailleurs, la survenue d'un épisode épidémique au service de néonatalogie de l'HMPIT en 2003 générant 15 souches *S. livingstone* au cours de la même année (68% des souches *S. livingstone* recensées au cours de notre étude), a fait que ce sérovar occupait la seconde place parmi les sérovats les plus fréquents (17%) (Figure 2). Au niveau national, plusieurs épidémies à *S. livingstone* s'étaient déclarées: au service de pédiatrie au CHU Habib Bourguiba Sfax en 1999 et service de néonatalogie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse. Ces épisodes épidémiques reflétaient la hausse de la fréquence d'isolement de *S. livingstone* en Tunisie qui est passée de 5% en 1998 à 31% en 2003 [5-6].

Le sérotype *S. typhimurium*, en troisième position, présentait une incidence variable: au total 9 souches *S. typhimurium* ont été isolées dont 5 pendant la période allant de 1998 à 2002 et 4 de 2009 à 2012. Ces deux périodes ont été intercalées par une phase muette (2003-2008) pendant laquelle aucune souche de *S. typhimurium* n'a été détectée. Ces résultats cadraient avec la baisse de la fréquence d'isolement de ce sérovar entre 1998 et 2004 rapportée par le CNR des *Salmonella Shigella Vibrio* de l'IPT. Elle est passée en effet de 17,4% en 1998 à 2,7% en 2004 [3]. En France, ce sérovar prédominait à partir de 2005. Il représentait 27,6% des souches *Salmonella* déclarées par le CNR des *salmonella* de Paris entre 2002 et 2010 [4,7]. Depuis environ cinq ans, l'agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (anses) a noté l'émergence de souches de formule antigénique S. 1, 4, [5], 12 : i :- dites « variants monophasiques de *Typhimurium* » du fait de l'absence d'expression de la seconde phase flagellaire codée par le gène flj BH [8]. Ce constat a

été confirmé par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) et l'a conduit à formuler, en 2010, des recommandations pour la caractérisation et la surveillance de ces isolats en raison du risque qu'elles représentent pour la santé publique et qui est comparable aux souches du sérovar *Typhimurium* [9].

2. Sensibilité aux antibiotiques

Le sérotype majoritairement isolé, *S. enteritidis*, était relativement sensible aux antibiotiques. Nous avons cependant constaté une progression significative de la résistance à l'acide nalidixique depuis 2005. Globalement, la résistance aux antibiotiques du *S. enteritidis* est comparable à celle obtenue avec une étude de l'Institut Pasteur de Paris entre 1993 et 2006 et qui a montré un accroissement du taux de résistance du sérovar *enteritidis* allant de 2% en 1997 pour atteindre 21% 10 ans après [10].

Le changement de la tendance épidémiologique de la résistance aux quinolones à partir de 2005 dans notre étude est tributaire non seulement à *S. enteritidis* mais aussi à *S. kentucky*: sérovar qui présente la prévalence la plus élevée de résistance à l'acide nalidixique (87,5%). Cette tendance à la hausse de la résistance à cet antibiotique est compatible avec le contexte international: en France par exemple, nous avons assisté à une augmentation de la résistance à l'acide nalidixique (23% environ) selon une étude publiée en 2010 [11]. En Iran, le taux de résistance à l'acide nalidixique est passé de 9,2% en 2001 à 42,3% en 2005 [12].

Depuis 2002, nous avons assisté à l'émergence de souches *S. kentucky* hautement résistantes à la ciprofloxacine (87,5%) liée au clone X1-ST198 (figure 6). La première souche du sérotype *kentucky* CIPR avait été isolée en décembre 2002 chez un touriste français en retour d'un séjour en Egypte [13-14]. Cette souche s'est propagée ensuite en Afrique de l'ouest au Maroc principalement (2006-2009), au Moyen Orient et au continent indien (depuis 2010). Une collaboration internationale a révélé l'émergence de ce clone en Europe et la similarité entre les souches aviaires aquacoles et environnementales africaines avec les souches humaines CipR européennes [15]. Les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones sont principalement

des modifications au niveau du site de fixation de ces antibiotiques au niveau de la ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ces modifications sont dues à des mutations ponctuelles dans les gènes *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*. L'accumulation de mutations et la présence additionnelle d'un mécanisme d'efflux ou de facteurs plasmidiques comme les gènes *qnrA*, *B*, *S*, le gène variant *aac6'-Ib-cr* et les gènes *qeqA* et *rmtB* augmentent le niveau de résistance de ces souches [16]. Bien que leur présence est peu importante sur le plan clinique comparée aux mutations dans les gènes *gyr* et *par*, ces derniers augmentent d'un facteur 10 la probabilité d'apparition de souches à haut niveau de résistance en cas d'utilisation des fluoroquinolones en production animale [17].

Parmi les sérovars isolés, *S. typhimurium* était le plus résistant aux tétracyclines (77,7%). Sa résistance est de type ACSSuTe. En effet, la fin des années 80 était marquée par l'émergence internationale rapide d'un clone de *S. enterica* sérotype *Typhimurium*, le DT 104 qui disséminait dans le bétail et chez l'homme à partir de 1989. Ce sérotype présente une penta-résistance primaire aux antibiotiques associée à une résistance additionnelle à l'acide nalidixique. Les souches *S. typhimurium* isolées dans notre hôpital étaient cependant sensibles à cet antibiotique [18].

Dans notre étude, 20% des souches étaient résistantes aux C3G. La dissémination de telles souches limiterait très sérieusement les choix de traitement. Comme chez les entérobactéries, deux mécanismes de résistance aux C3G sont décrits: la production d'une BLSE et/ou d'une céphalosporinase de type Amp C. 57,9% des *S. livingstone* produisaient des BLSE (figure 6). Ce résultat alarmant est la conséquence de l'épidémie survenue au service de néonatalogie de l'HMPIT en 2003 qui a fait 15 souches de *Salmonella* productrices de BLSE dont 13 *S. livingstone*, 1 *S. muenchen* et 1 *S. infantis* (figure 6). Au niveau national, les épidémies à *S. livingstone* productrices de BLSE qui se sont déclarées au service de néonatalogie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse en 2002 et au service de pédiatrie de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax en 1999, ont fait respectivement 16 souches productrices de CTX-M 27 et 48 souches sécrétrices de BLSE TEM-1 [6].



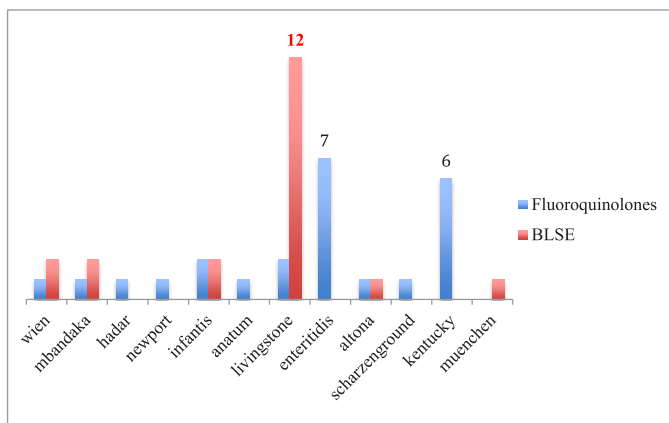


Figure 6: Les sérotypes *Salmonella* productrices de BLSE et résistants aux fluoroquinolones détectées à l'HMPIT entre 1998 et 2012.

CONCLUSION :

En Tunisie, les isolats de *Salmonella* non typhoïdiques d'origine humaine, animale et alimentaire doivent faire l'objet d'une surveillance nationale particulière devant l'émergence inquiétante de souches résistantes aux fluoroquinolones et aux C3G. De telles résistances affectent sérieusement le choix de traitement. Ces antibiotiques doivent être utilisés avec beaucoup de prudence chez les animaux destinés à l'alimentation humaine et leur emploi en tant que promoteurs de croissance doit être prohibé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Popoff MY, Bockemuhl J, Gheesling LL. Supplement 2002 (n°46) to the Kauffman-white scheme. Res Microbiol. 2004; 155 (7): 568-70.
2. Rabsch W, Tshape H, Baumler AJ. Non-thyphoidal salmonellosis: emerging problems. Microbes and infect. 2001; 3: 237-47.
3. Ben Aissa R, Gallas N. Trends in *Salmonella enterica* serotypes isolated from human, food, animal, and environment in Tunisia, 1994-2004. Journal of infection. 2007; 55: 324-39.
4. Weil FX, Le Hello S. Centre national de référence des *Salmonella*. Rapport d'activité annuel 2009. Paris: Institut Pasteur; 2010. 71p.
Disponible à l'URL:
<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004f-0re/ra-cnr-salm-2009.pdf>
5. Ktari S, Mahjoubi F, Jaoua S, Karray A, Marty N, Ben Redjeb S et al. Application de marqueurs génotypiques dans l'investigation de deux épidémies d'infections nosocomiales à *Salmonella livingstone* dans le CHU de Sfax, Tunisie. Pathol Biol. 2006; 54: 331-6.
6. Bouallègue-Godet O, Ben Salem Y, Fabre L, Demartin M, Grimont P, Mzoughi R et al. Nosocomial outbreak caused by *salmonella enterica* serotype livingstone producing CTX-M-27 Extended-Spectrum β -lactamase in neonatal unit in Sousse, Tunisia. J Clin Microbiol. 2005; 43: 1037-44.
7. Weil FX, Le Hello S. Centre national de référence des *Salmonella*. Rapport d'activité annuel 2011. Paris: Institut Pasteur; 2012. 72p.
Disponible à l'URL:
<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004j-03v/ra-cnr-salm-2011.pdf>
8. Prendergast DM, Hand D, Ní Ghallchóir E, McCabe E, Fanning S, Griffin M et al. A multiplex real-time PCR assay for the identification and differentiation of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and monophasic serovar 4,[5],12:i:-. Int J Food Microbiol. 2013; 166 (1): 48-53.

9. EFSA-ECDC, European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011; EFSA Journal 2013; 11(4): 3129.
10. Weil FX. Salmonella: épidémiologie, typage et résistance aux antibiotiques. Rev F lab. 2008; 38 (400): 37-47.
11. Mérens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. Revue Francophone des laboratoires. 2010; 422: 33-41
12. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2012: 976273.
13. Weill FX, Bertrand S, Guesnier F, Baucheron S, Grimont PAD A. Ciprofloxacin-resistant Salmonella kentucky in travelers. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1611-2.
14. Collard JM, Place S, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, Vrints M, Weill FX et al. Travel-acquired salmonellosis due to Salmonella Kentucky resistant to ciprofloxacin, ceftriaxone and cotrimoxazole and associated with treatment failure. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 190-2.
15. Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Nielsen EM, Whichad JM. International spread of an epidemic population of Salmonella enterica serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. J Infect Dis. 2011; 204: 675-84.
16. Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, ArakawaY et al. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants Qep A, Qnr and AAC (6')-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB- producing Escherichia coli isolates from pigs. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2992-3.
17. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev. 2009; 22(4): 664-89.
18. Hancock D, Besser T, Gay J, Rice D, Davis M, Gay C. The global epidemiology of multiresistant Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104. In: Brown C, Bolin C, editors. Emerging diseases of animals. Washington: ASM Press; 2000: 217-43.

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.



Evolution d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée en un myélome multiple :

A propos d'une observation et revue de la littérature.

A. Bouatay 1, S. Hizem 1, H. Khayat 1, Y. Ben youssef 2, M. Kortas 1.

1-Laboratoire d'hématologie CHU Farhat Hached Sousse 4000 Tunisie

2-Service d'hématologie clinique CHU Farhat Hached Sousse 4000 Tunisie

Résumé

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) constituent un état pré-néoplasique asymptomatique, caractérisé par la présence d'un pic d'immunoglobuline monoclonale <30g/L sans aucun signe clinique ou anomalie biologique de lympho-prolifération maligne. Les GMSI ne sont pas pour autant des affections bénignes car le risque de progression vers une prolifération maligne est de 1% par ans et dépend de certains facteurs prédictifs de leur transformation.

Mots clés : immunoglobuline monoclonale, diagnostic, gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple.

Abstract

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a serum monoclonal protein value <30 g/L, fewer than 10% plasma cells in the bone marrow, and absence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia, or renal insufficiency related to the plasma-cell proliferative process. The risk of progression to a malignant plasma-cell disorder was 1% per year.

Keywords: Monoclonal gammopathies, diagnosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma

Introduction:

Le concept de gammopathie monoclonale (GM) a été initialement introduit par Jan Waldenström en 1960. Cette GM se caractérise par une augmentation sélective d'une seule immunoglobuline sérique, due à une prolifération incontrôlée d'un clone de lymphocytes B. Elle peut être révélatrice d'une hémopathie maligne (myélome multiple (MM), macroglobulinémie de Waldenström (MW), amylose (AL), syndrome lymphoprolifératif (SLP)) mais sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité. Cependant, lorsqu'une hémopathie maligne est éliminée, l'appellation de gammopathie

monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) est retenue (1,2,3). Les GMSI sont définies comme étant un état prénéoplasique asymptomatique, caractérisé par la présence d'un pic d'immunoglobuline (Ig) monoclonale en concentration modérée sans aucun signe clinique ou anomalie biologique de lymphoprolifération maligne. Leur fréquence a été estimée à 3% dans la population générale de plus de 50 ans (2,4). Toutefois, une proportion importante des GMSI évolue en une hémopathie maligne, principalement en MM, le plus souvent après une longue période de stabilité. Ce risque évolutif des

GMSI est estimé à 1% par an et dépend de certains facteurs prédictifs de leur transformation qui sont de mieux en mieux connus (5).

Observation

Mr L.M âgé de 55 ans, a été adressé par un médecin de libre pratique à la consultation d'hématologie au centre hospitalo-universitaire Farhat Hached pour suspicion de MM suite à des douleurs osseuses d'aggravation progressive et des infections pulmonaires récurrentes évoluant depuis 3 mois. Le patient est tabagique et alcoolique. A son admission, Il se plaignait de douleurs osseuses des os iliaques lombaires basses. Les examens radiologiques (thorax, rachis cervical, rachis dorsolombaire, bassin, fémur et tibia) n'ont pas montré de lésions lacunaires spécifiques du MM à part une seule ostéolyse au niveau du tibia qui a été rapportée à l'alcoolisme du patient. Le bilan biologique a révélé une importante élévation de la vitesse de sédimentation (VS=77) et un pic monoclonal étroit à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), au niveau de la zone des gamma-globulines (γ globulines=23.4g/L). L'immuno-électrophorèse a isolé une composante de type IgG lambda. Le dosage pondéral des Ig a montré une augmentation de la concentration des IgG (IgG=19g/L) avec effondrement des autres classes (IgA=0.34g/L ; IgM=0.62g/L). La protéinurie de Bence Jones était négative (<0.1g/24h). La fonction rénale (Créatinémie=95 μ mol/L, Clairance de la créatinine=87ml/mn), et la calcémie (Calcémie=2.25mmol/L) étaient normales. Aucune anomalie de l'hémogramme n'a été détectée (Hémoglobine=13g/dL, Plaquettes=268 000/mm³, Leucocytes=7400/mm³). Le myélogramme objectivait une plasmocytose médullaire évaluée à 9% faite de plasmocytes matures et quelques formes dystrophiques. Devant ces critères (taux de l'Ig=19 g/L, plasmocytose médullaire de 10% et l'absence d'atteintes organiques), le diagnostic de GMSI a été posé. Aucun traitement n'a été instauré et une surveillance régulière clinique et biologique a été recommandée tous les 3 mois.

Après 6 ans de stabilité, l'examen radiologique (thorax, crâne, rachis dorsal, rachis lombaire, fémurs, humérus) a visualisé des lacunes crâniennes à

l'emporte pièce en plus d'une ostéonécrose bilatérales des deux têtes fémorales. Sur le plan biologique, l'EPS a révélé un pic monoclonal étroit au niveau des γ -globulines de 28.3g/L. L'immunoélectrophorèse a isolé une composante monoclonale de type IgG lambda. Le dosage pondéral des Ig a montré une augmentation de la concentration des IgG (IgG=34.1g/L). Le myélogramme a montré une infiltration plasmocytaire à 27% faite de plasmocytes dystrophiques. Le diagnostic d'une transformation de GMSI en MM a été retenu. Le patient a ainsi reçu une injection de d'acide zolédronique et sa première cure de Melphalan-Prednisone-Thalidomide. L'évolution était favorable et le MM était stable.

Discussion

La découverte d'un pic monoclonal à l'EPS représente un problème diagnostique puisqu'il peut être associé à plusieurs étiologies. Il est nécessaire de réaliser des explorations biochimiques, hématologiques et radiologiques afin d'éliminer l'hypothèse de l'existence d'une hémopathie maligne et d'affirmer la présence d'une GMSI (6,7). En effet, ce pic correspond à la production par un clone de lymphocytes B d'une Ig anormale, le plus souvent structuellement intacte (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères), ou seulement d'une chaîne légère et exceptionnellement seulement d'une chaîne lourde tronquée (8,9).

La GMSI est caractérisée par la présence d'un pic monoclonal en concentration modérée sans aucun signe clinique ou anomalie biologique de lymphoprolifération maligne de type MM, MW ou AL. Cependant, la GMSI est considérée comme étant un état prénéoplasique possédant néanmoins un potentiel évolutif vers une hémopathie lymphoïde B. Ce potentiel évolutif dépend de la présence ou l'absence de certains facteurs prédictifs de transformation maligne qui sont actuellement de mieux en mieux connus (2,10).

Épidémiologie

Les GM sont assez fréquentes dans la population générale. Leur fréquence a été estimée à environ 1%. Les GMSI représentaient plus de 50% de ces GM (2). Leur prévalence dépend de l'âge, du sexe, de la race



et de certains facteurs de risques. La prévalence des GMSI augmente considérablement avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 71 à 79 ans avec une prédominance masculine (1,11). En effet, dans une étude de Kyle et al. (12) portant sur 21 000 patients âgés de plus de 50 ans. La fréquence des GMSI augmente avec l'âge allant de 1,7% entre 50 et 59 ans à 6,6% au-delà de 80 ans. Selon les études, la prévalence des GMSI chez l'homme est de 1.3 à 1.8 fois celle chez la femme. La prévalence des GMSI dépend également de la race. Elle est trois fois plus fréquente chez les Afro-Américains que chez les Américains de race blanche (13,14,15). Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés dans la littérature (génétique, immunodépression, infection par le VIH, exposition aux produits toxiques, tabagisme...) (11). Dans notre observation, nous avons noté que le patient est tabagique ce qui peut constituer un facteur favorisant l'apparition de la GMSI.

Diagnostic clinique et biologique

L'élément clinique essentiel, est le caractère asymptomatique des GMSI et l'absence d'atteintes organiques (insuffisance rénale, syndrome anémique, douleurs osseuses) en rapport avec un syndrome immunoprolifératif malin. Dans la présente observation, les explorations n'ont révélé aucune atteinte organique. Toutefois, des douleurs osseuses ont été rapportées chez ce patient mais ces douleurs étaient liées à des ostéolyses en rapport avec son alcoolisme.

Le diagnostic biologique d'une Ig monoclonale repose sur l'analyse conjointe des protéines dans le sérum et les urines afin d'affirmer son homogénéité de charge et d'isotypie. Il ne se limite pas à un seul dosage, mais dépend d'une stratégie raisonnée, utilisant les différents outils diagnostiques : la détection du pic par l'EPS, le typage par immunoélectrophorèse ou immunofixation (IF) et les dosages des Ig et de leurs chaînes légères libres (CLL) (15,16,17,18). L'Ig monoclonale s'objective sur le tracé électrophorétique par un pic à base étroite, symétrique et homogène migrant le plus souvent dans la zone des γ -globulines, mais parfois dans la zones des β -globulines ou même, des α_2 -globulines (15,18). En effet, toute suspicion de GM impose la recherche d'une Ig par immunoélectrophorèse

ou immunofixation, qu'il ait ou non un pic à l'EPS puisqu'une CLL monoclonale sérique peut être indétectable par EPS. Elle permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS et de typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde (γ , α ou μ) et pour sa chaîne légère (k ou λ) (18). Le dosage pondéral des immunoglobulines permet de mesurer la quantité d'Ig de même isotype, monoclonales et polyclonales et évaluer la présence ou non d'une diminution des autres classes d'Ig (17). Les CLL sériques dont la concentration est faible sont difficilement mises en évidence par EPS et/ou IF (limites de détection respectifs : 500 et 100 mg/L). La technique Freelite™ (The Binding Site©) permet le dosage des CLL par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie (sensibilité de 0,5mg/L). Les CLL kappa et les CLL lambda sont quantifiées séparément, et le calcul du rapport kappa/lambda (κ/λ) permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale des CLL et une production monoclonale de l'une des CLL (16,18). Les intervalles de normalité pour les concentrations sériques des CLL κ de 3,3 à 19,4 mg/L, des CLL λ de 5,7 à 26,3 mg/L et pour le rapport κ/λ de 0,26 à 1,65 (19). Les examens urinaires sont le complément indispensable de l'analyse immunoélectrophorétique du sérum pour rechercher une protéinurie de Bence Jones. Le myélogramme permet de mettre en évidence l'infiltration plasmocytaire anormale. En effet, les GMSI sont caractérisées par une plasmocytose médullaire inférieure à 10% (20).

Dans notre cas, un pic monoclonal étroit est apparu à l'EPS, au niveau de la zone des γ -globulines. L'immunoélectrophorèse a isolé une composante monoclonale de type IgG lambda. Le taux de l'IgG est élevé (IgG=19g/L). La protéinurie de Bence Jones était négative (<0.1g/24h). Le myélogramme a révélé une plasmocytose médullaire évaluée à 10%. Aucune autre anomalie biologique n'a été observée chez notre patient. Par ailleurs, toute anomalie du bilan biologique non expliquée par une pathologie préexistante doit faire rejeter le diagnostic de GMSI et rechercher une autre étiologie selon l'isotype de la composante monoclonal. Dans notre cas, le principal diagnostic différentiel d'une GMSI à IgG est le myélome asymptomatique. La distinction est difficile notamment en l'absence de manifestations

cliniques. Il est plutôt biologique fondé sur le taux du pic monoclonal et sur la plasmocytose médullaire. Le diagnostic d'une GMSI a été retenu selon les critères de diagnostic établis par IMWG : Ig monoclonale à un taux sérique inférieur à 30g/L, plasmocytose médullaire inférieur à 10% et absence d'atteintes organiques.

Risque de progression

Les GMSI étant des états prénéoplasiques peuvent évoluer vers un syndrome immunoprolifératif malin B comme le MM. Le potentiel évolutif a été confirmé par plusieurs équipes (5,8,20,21). Cette évolution apparaît après une certaine période de stabilité (5 à 20 ans). Le risque de transformation maligne variait de 5 à 12 % et estimé à 1% par an (2,3,4). La série incluant le plus grand nombre de patients a été publiée par Kyle (20), parmi 1 384 patients porteurs de GMSI, 115 cas (8%) de transformation maligne ont été observés. Le risque relatif de développer un MM était estimé à 25, une MW à 46, une AL à 8,4 et un LNH à 2,4. Le risque de progression vers une de ces hémopathies malignes était de 10 % à 10 ans, 21 % à 20 ans et 26 % à 25 ans, soit environ 1 % par an.

Du fait de leur potentiel évolutif, le suivi des GMSI doit être rigoureux et nécessite impérativement une surveillance clinique et biologique régulière dans le temps. Concernant notre observation, la surveillance clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie, créatinémie, EPS, dosage pondéral des Ig) a été réalisé tous les trois mois. Après 6 ans, une augmentation du taux de l'Ig monoclonale IgG a été détectée suite auquel un myélogramme a été réalisé et il a montré la présence d'une infiltration plasmocytaire d'environ 27% faite de plasmocytes dystrophiques. L'examen radiologique a montré des lésions osseuses sous forme de géodes. Le diagnostic du myélome multiple a été alors retenu selon les critères de diagnostic établis par IMWG.

Facteurs pronostiques

La recherche de facteurs pronostiques est importante afin d'adapter le suivi et de proposer aux patients à risque évolutif élevé un traitement préventif. Des études de cohorte ont identifié des facteurs prédictifs

de l'évolution maligne des GMSI mais leur utilisation pour définir le risque individuel est difficile (2, 4). Le taux du composant monoclonal au diagnostic est le critère pronostique le plus souvent identifié et le plus discriminant mais la valeur seuil n'est pas bien définie (3,4,20,22). Selon l'étude de Kyle et al. (20), le risque de transformation en hémopathie maligne, 10 ans après le diagnostic des GMSI, est de 6% pour un pic initial inférieur à 5g/L, 7% pour 10 g/L, 11% pour 15g/L, 20% pour 20g/L, 24% pour 25g/L et 34% pour 30g/L. Ce risque de progression après 20 ans était évalué à 14 % lorsque le pic initial était inférieur à 5 g/L, à 49 % lorsque le pic initial était supérieur à 25 g/L et à 64% lorsque le pic initial était supérieur à 30g/. D'autres auteurs ont identifié une valeur seuil du taux de l'Ig monoclonale estimée à 15g/L (3). Dans notre cas, le taux initial de l'Ig au diagnostic était de 19g/L ce qui pourrait être un facteur prédictif de l'évolution.

D'autres études signalaient le rôle prédictif de l'isotype de l'Ig et de sa chaîne légère avec un risque plus élevé des IgA, IgM et des chaînes légères kappa (20, 22,23). Sur une cohorte de 1 247 patients, Gregersen et al.(23) évaluaient le risque relatif de transformation maligne des IgA et des IgM respectivement à 1,8 et à 1,1 par rapport aux IgG. En ce qui concerne l'isotype des chaînes légères, Van de Donk et al. (22) signalaient une valeur prédictive des chaînes légères kappa. Le dosage des CLL sériques et surtout la détermination du ratio CLL κ /CLL λ est un facteur prédictif de la transformation maligne des GMSI. Une étude a porté sur 1148 cas de GMSI suivis durant une période de 15 ans. Les concentrations de CLL kappa ou lambda étaient élevées chez 64 % des patients, et le rapport κ/λ était anormal dans 33 % des cas. Pour les patients ayant un rapport κ/λ normal, le risque évolutif est estimé à 5 % à dix ans et 13% à 20 ans. Pour les patients ayant un rapport κ/λ anormal, le risque évolutif s'élève à 17 % à dix ans, 35 % à 20 ans. (24,25).

L'importance pronostique de la plasmocytose a été rapportée par certains auteurs(4). Dans l'étude de Van de Donk et al.(22), le risque actuariel de transformation maligne à 10 ans était estimé à 0% pour une plasmocytose médullaire inférieur à 2% et de 26,4 % lorsqu'elle était supérieure à 2%. Dans



d'autres études la plasmocytose médullaire a été identifiée comme un facteur prédictif de l'évolution maligne avec une valeur seuil de 5% (26).

L'immunophénotypage et l'étude cytogénétique des plasmocytes médullaires permettent aussi d'évaluer le potentiel évolutif des GMSI. Dans une étude espagnole, Pérez-Persona. (27) a étudié le phénotype des plasmocytes médullaires de 407 cas de GMSI et il a démontré qu'un rapport (Plasmocytes anormaux/ plasmocytes normaux supérieur) à 95% est associé à un haut risque de progression. Le taux actuariel de transformation maligne à 5 ans des GMSI était estimé à 25 % pour le groupe de patients ayant plus de 95 % de Plasmocytes anormaux et à 5 % pour le groupe de patients ayant moins de 95 % de Plasmocytes anormaux. L'étude cytogénétique des

plasmocytes dans les GMSI a été longtemps difficile compte tenu de la faible prolifération de ces cellules. L'émergence récente des techniques d'hybridation en interphase (FISH) a permis de rapides progrès dans la connaissance de la cytogénétique. Le risque de progression est multiplié par 4,6 en cas d'aneuploïdie (27).

L'évaluation du risque individuel des patients reste difficile. Chaque facteur prédictif interprété indépendamment ne permet pas une classification pronostique des patients. L'utilisation de scores pronostiques en combinant plusieurs facteurs de risque permet une meilleure compréhension du risque évolutif de chaque patient (4,27,28).

Aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology*. 2010;2010(1):295-302.
2. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Facteurs pronostiques des gammapathies monoclonales de signification indéterminée. *Hématologie*. 2008;14(3):196-206.
3. Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, Cazalets C, Cador B, Jégou P, et al. Suivi évolutif des gammapathies monoclonales de signification indéterminée. *Press Med*. 2006;35(7-8):1143-50.
4. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Transformation maligne des gammapathies monoclonales de signification indéterminée. *Press Med*. 2007;36(12):1985-96.
5. Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, Rozman M, Esteve J, Filella X, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):428-34.
6. Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Ann Gerontol*. 2010;3(1):15-21.
7. Janvier M. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Rev Rhum*. 2008;75(4):358-61.
8. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):945-8.
9. Chaïbi P, Merlin L, Thomas C, Piette F. Les gammapathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann Med Interne*. 2002;153(7):459-66.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol*. 2007;139(5):730-43.
11. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):933-42.

12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-9.
13. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1457-9.
14. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114(4):785-90.
15. Moreau P. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Encycl Med Chir*. 2003;13-014-F-10:5p.
16. Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Ann Gerontol*. 2010;3(1):15-21.
17. Janvier M. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Rev Rhum*. 2008;75(4):358-61.
18. Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevaillier A. Immunoglobulines monoclonales: méthodes diagnostiques en 2011. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011;2011(433):55-62.
19. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48(9):1437-44.
20. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9.
21. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):859-66.
22. Van De Donk N, De Weerd O, Eurelings M, Bloem A, Lokhorst H. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance: cumulative incidence and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(4):609-18.
23. Gregersen H, Mølleknjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sørensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2001;86(11):1172-9.
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Bradwell AR, Clark RJ, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-7.
25. Decaux O, Briand PY, Guenet L, Perlat A, Sebillot M, Jégou P, et al. Description des anomalies du dosage des chaînes légères libres sériques dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Étude d'une cohorte de 273 patients. *Rev Med Interne*. 2008;29S:S319-20.
26. Grosbois B, Decaux O, Goasguen J, Ruelland A, Sebillot M, Jégou P. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance: proposal of a predictive score. *Haematologica*. 2005;90 (S1):197.
27. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
28. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Bradwell AR, Clark RJ, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-7.



Le fractionnement des comprimés : pratique rationnelle ou acte risqué?

Aïmen Abbassi, Khouloud Ben Jeddou

Service Pharmacie, EPS Charles Nicolle ; Faculté de Pharmacie de Monastir

Introduction

Le fractionnement des comprimés est une pratique largement répandue en thérapeutique afin d'adapter les posologies des médicaments (1). Cette pratique, parfois ardue, n'est pas dénuée de risque iatrogène et pouvant conduire par manque de précision à un risque de sous dosage ou de surdosage thérapeutique, un risque très redouté lorsqu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite et en cas d'un médicament antibiotique (2, 3). La nécessité de fractionner les comprimés afin d'avoir la bonne dose a un impact supplémentaire sur l'observance du traitement, en particulier chez les sujets âgés polymédiqués souvent souffrant d'un déficit cognitif et fonctionnel avec une complexité des régimes posologiques peuvent toutefois compromettre l'efficacité de la pharmacothérapie (4, 5).

Quelle est la situation actuelle ?

En Allemagne, environ un quart des comprimés sont fractionnés avant ingestion (6). Dans les unités de soins primaires, près de $\frac{1}{4}$ des comprimés sont fractionnés dont 8,7% sont non sécables et 3,8% ne sont pas appropriés pour le fractionnement (7). Pour une autre étude menée sur une période de 11 ans en Grand Bretagne, le fractionnement des comprimés de statines a été estimé de 2,6% des prescriptions de statines à British Columbia. Il y avait une augmentation de la fréquence de cette pratique au fil du temps, qui passe à 4,5% des prescriptions en 2006 (8). Dans une étude américaine, McDevitt a décrit que plus que $\frac{3}{4}$ des sujets interrogés opteront pour une forme moins dosée plutôt qu'une forme sécable même à un prix plus élevé (9). En Tunisie, une estimation du pourcentage de spécialités sécables parmi les spécialités commercialisées de la forme comprimé atteint 32.4%(10).

Pourquoi a-t-on recours au fractionnement ?

Les formes faiblement dosées sont rarement produites par les industries pharmaceutiques pour des raisons techniques ou économiques. De plus, on a souvent recours au fractionnement à cause des

restrictions des nomenclatures hospitalières ou suite à un choix médical pharmaco-économiquement justifié. En outre, le patient peut opter pour le fractionnement par commodité afin de faciliter la prise orale et pour réduire le coût du traitement (1, 2, 11, 12).

Ainsi, le fractionnement des comprimés peut être une pratique utile conduisant à la réduction des coûts ainsi que l'amélioration de l'observance et la satisfaction du patient lorsqu'elle est appliquée judicieusement en considérant des critères liés aux médicaments et spécifiques aux patients visant leur sécurité clinique (5, 13-15). Certaines études, comme celles menées sur les hypolipémiants, montrent qu'en terme d'efficacité, il n'y a pas de différence significative entre un traitement à base de comprimé entier et celui à base de comprimé sécable (14, 16, 17). De plus, le fractionnement n'affecte pas la stabilité du produit et n'entraîne pas une dégradation du principe actif (18, 19).

Qu'est-ce qu'on redoute avec le fractionnement ?

Les risques du fractionnement des comprimés sécables résident en deux points principaux:

- La difficulté de sécabilité (2)
- La perte de masse et l'inégalité des parties ce qui conduit inévitablement à une inégalité des doses (20, 21)

Le fractionnement des comprimés peut entraîner une incidence trop élevée de variation de masse des fractions. L'étude de Rosenberg et al décrit que plus que 5% des fractions dépassent la limite de $\pm 15\%$ de la cible théorique (22). Cette variation, pouvant aller jusqu'à 37% de la valeur théorique, peut aboutir à des conséquences cliniques redoutables, surtout en cas du traitement à base d'un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui rend cette pratique inappropriée (23-25). Dans une autre étude, on décrit un pourcentage de fractions hors norme de 16,2% avec une perte du au fractionnement de l'ordre de 1,5% (20).

Une étude Suisse a montré que, pour la majorité des comprimés sécables disponibles sur le marché, on enregistre un manque d'indication explicite à propos de la possibilité ou non de fractionnement de la part de la source officielle d'information (26).

Comment faire face à ces risques ?

Pour limiter au mieux ces risques de mauvais fractionnement, le patient doit choisir la bonne technique de découpage. Une deuxième option, surtout en milieu hospitalier, consiste au fractionnement des comprimés à la pharmacie avant dispensation afin de garantir une meilleure précision (1). La solution radicale serait le changement de formulation du comprimé en milieu industriel en agissant sur la propriété de dureté du comprimé (le liant), le procédé de fabrication et la profondeur de la brèche dans un but de garantir la précision et réduire la perte lors de la division (19, 27).

En plus, il est nécessaire d'améliorer l'information sur la divisibilité du comprimé dans la notice, qui représente la principale source d'information pour les patients. Ceci pourrait empêcher les patients de fractionner les comprimés de façon inappropriée,

au cas où la prescription ne tient pas compte des propriétés de fractionnement (12).

Enfin, la prescription informatisée permettrait non seulement de réduire le fractionnement des formes non appropriées telles que les capsules et les comprimés non sécables mais aussi le fractionnement inapproprié des comprimés sécables. Selon Quinzler, dans 82% des cas, une alternative peut être proposée : forme sécable, dosage plus faible, forme liquide (28).

Comment analyser la conformité de la sécabilité ?

En industrie pharmaceutique, la non homogénéité de la distribution du principe actif peut être mise en évidence par les essais classiques d'uniformité de masse et de teneur mais également par la technique d'imagerie chimique au proche infrarouge à la surface du comprimé et au niveau de la brèche (29). En plus, une méthode de spectroscopie Raman a été développée en tant que technique complémentaire permettant l'analyse de l'uniformité de teneur des comprimés sécables (30).

Quels sont les facteurs prédictifs de la précision de fractionnement ?

Le genre, le sexe, le niveau d'éducation, la longueur des ongles ne sont pas des facteurs prédictifs de la précision de fractionnement. La force de préhension chez les hommes a été, cependant, inversement associée à la précision : plus la force est importante plus la précision est faible. Ce facteur n'était pas significatif chez les femmes (9).

Les patients âgés sont jugés moins performants en terme de précision de fractionnement (31). Toutefois, ce risque de non précision est non significatif en cas de fractionnement par un coupe-comprimé. Par ailleurs, les personnes habituées au fractionnement sont jugées plus précises de part leur expérience (23). Mais le facteur majeur influençant l'uniformité de masse des fractions reste la méthode de fractionnement (32).



De même, la propriété de sécabilité des comprimés influence énormément la précision de division : la variation peut atteindre 150% si on divise un comprimé non sécable contre moins de 40% pour un comprimé sécable (23, 25, 33).

Quelle est la meilleure méthode de fractionnement à adopter ?

Verrue et al ont mené une étude de comparaison entre trois méthodes de fractionnement effectuée chacune sur huit spécialités de comprimés (sécables et non sécables). Cette étude comportait :

- l'utilisation de dispositif de fractionnement,
- l'utilisation du ciseau pour les comprimés non sécables ou le fractionnement à la main pour les comprimés sécables,
- l'utilisation du couteau.

Parmi les méthodes décrites, la première méthode, c'est-à-dire à l'aide de coupe-comprimé, a donné lieu à l'écart le plus faible par rapport à la valeur théorique. De même, la perte du poids au cours du fractionnement était moindre (34). Aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les deux autres méthodes. Néanmoins, la méthode utilisant le couteau a donné moins de fractions hors limites pour les comprimés sécables et ceux non sécables que la méthode utilisant le ciseau ou à la main.

Tout de même certaines catégories de médicaments ne peuvent pas être fractionnées quelle que soit la méthode adoptée. On peut citer ainsi les formes suivantes : la forme à libération continue, la forme à libération contrôlée, la forme à libération prolongée, la forme retard, la forme à action prolongée, la forme à libération soutenue et la forme à action soutenue (35).

Finalement quelles recommandations pour fractionner un comprimé sécable ?

Si le fractionnement du comprimé est finalement

l'ultime alternative thérapeutique possible, on devrait respecter certaines mesures :

- Privilégier le fractionnement du comprimé en deux plutôt qu'en quatre en choisissant toujours la forme la plus dosée possible.
- Éviter de fractionner plus d'un comprimé au même temps et utiliser toujours la partie restante dans la suite de la journée.
- Utiliser un dispositif de fractionnement adapté tel le coupe-comprimé. Le cas échéant, il est préférable de fractionner le comprimé au couteau plutôt qu'avec les mains. Cependant, si on est amené à fractionner le comprimé à la main, le meilleur résultat, c'est-à-dire celui présentant la moindre perte de poids et la moindre variabilité en masse, est obtenu lorsque la force de rupture appliquée par le pouce est dirigée vers la brèche (figure 1) (32).

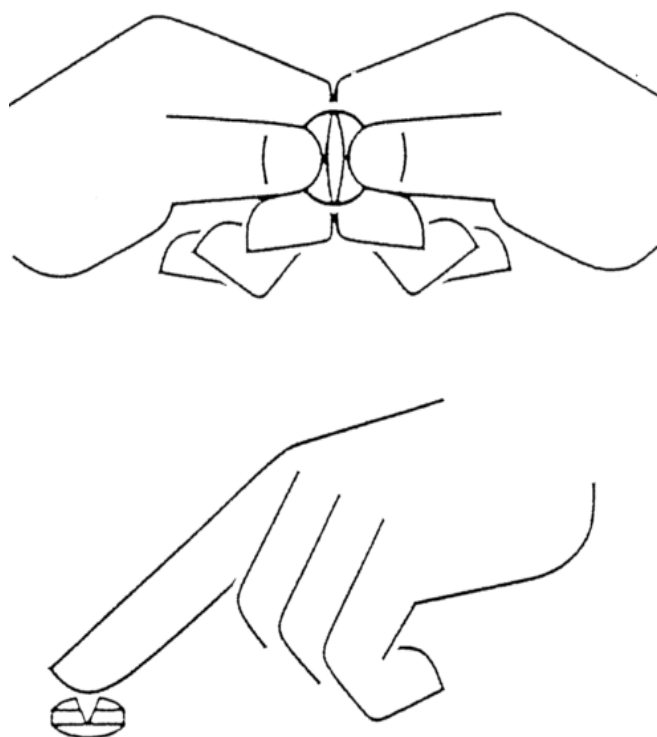


Figure 1:méthodes d'application de la force de fractionnement

Références bibliographiques :

1. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002;53(2):139-45.
2. Fischbach MS, Gold JL, Lee M, Dergal JM, Litner GM, Rochon PA. Pill-splitting in a long-term care facility. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001;164(6):785-6.
3. Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2014;19(7):754-60.
4. Borja-Oliveira CR. Pill organizers and pill cutters: risks and limitations. *Revista de saude publica*. 2013;47(1):123-7.
5. Cohen CI, Cohen SI. Potential savings from splitting newer antidepressant medications. *CNS drugs*. 2002;16(5):353-8.
6. Quinzler R, Bertsche T, Szecsenyi J, Haefeli WE. [Tablet splitting: do discount contracts influence prescribing quality?]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 2008;103(8):569-74.
7. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(12):1065-73.
8. Dormuth CR, Schneeweiss S, Brookhart AM, Carney G, Bassett K, Adams S, et al. Frequency and predictors of tablet splitting in statin prescriptions: a population-based analysis. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*. 2008;2(3):e74-82.
9. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-7.
10. www.dpm.tn [Internet]. 2015 [cited 10/09/2015].
11. Rodenhuis N, De Smet PAGM, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004;21(2-3):305-8.
12. Quinzler R, Szecsenyi J, Haefeli WE. Tablet splitting: patients and physicians need better support. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(12):1203-4.
13. Stafford RS, Radley DC. The potential of pill splitting to achieve cost savings. *The American journal of managed care*. 2002;8(8):706-12.
14. Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2002;8(6):453-8.
15. Vuchetich PJ, Garis RI, Jorgensen AM. Evaluation of cost savings to a state Medicaid program following a sertraline tablet-splitting program. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2003;43(4):497-502.
16. Duncan MC, Castle SS, Streetman DS. Effect of tablet splitting on serum cholesterol concentrations. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002;36(2):205-9.
17. Parra D, Beckey NP, Raval HS, Schnacky KR, Calabrese V, Coakley RW, et al. Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1481-3.
18. Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *Int J Pharm*. 2008;350(1-2):65-9.
19. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1359-67.



20. Helmy SA. Tablet splitting: is it worthwhile? Analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(1):76-86.
21. Zaid AN, Al-Ramahi RJ, Ghoush AA, Qaddumi A, Zaaror YA. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2013;21(1):71-5.
22. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington,DC : 1996)*. 2002;42(2):200-5.
23. Peek BT, Al-Achi A, Coombs SJ. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. *Jama*. 2002;288(4):451-2.
24. Coblio NA, Mowrey KA, Loos D, Ford V, Haley JA. Use of a data warehouse to monitor simvastatin tablet splitting. *AMIA Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium AMIA Symposium*. 2003:816.
25. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2004;44(5):583-6.
26. Arnet I, Hersberger KE. Misleading score-lines on tablets: facilitated intake or fractional dosing? *Swiss medical weekly*. 2010;140(7-8):105-10.
27. Tahaine LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *Journal of pharmacy practice*. 2012;25(4):471-6.
28. Quinzler R, Schmitt SP, Pritsch M, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Substantial reduction of inappropriate tablet splitting with computerised decision support: a prospective intervention study assessing potential benefit and harm. *BMC medical informatics and decision making*. 2009;9:30.
29. Zhao N, Zidan A, Tawakkul M, Sayeed VA, Khan M. Tablet splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets. *Int J Pharm*. 2010;401(1-2):25-3
30. Arruabarrena J, Coello J, Maspoch S. Raman spectroscopy as a complementary tool to assess the content uniformity of dosage units in break-scored warfarin tablets. *Int J Pharm*. 2014;465(1-2):299-305.
31. Pautas E, Despres J, Peyron I, Golmard JL, Grange J, Koenig N, et al. [Divisibility of warfarin and fluindione tablets tested in elderly patients and their family circle]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*. 2011;9(2):171-7.
32. Van Vooren L, De Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Van Durme J, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2002;5(2):190-8.
33. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2009;15(3):253-61.
34. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *Journal of advanced nursing*. 2011;67(1):26-32.
35. Gill D, Spain M, Edlund BJ. Crushing or splitting medications: unrecognized hazards. *Journal of gerontological nursing*. 2012;38(1):8-12.

40ème Anniversaire de la Faculté de Pharmacie de Monastir

20 Novembre 2015

Pr Abdelhalim Trabelsi, doyen de la Faculté

1975-2015 ,40 ans déjà passés ,c'est comme si c'était hier, effectivement, c'était au cours de l'été 1975 que le président Bourguiba a décidé de mettre en place en Tunisie une faculté de pharmacie, et il lui a choisi dans le temps comme demeure sa ville natale, cette coquette ville qui nous accueille aujourd'hui avec beaucoup de bonheur et amour pour fêter notre anniversaire.

Des anciens étudiants de cette école sont venus des 4 coins du pays, et c'est ça le fort et le propre de notre faculté unique jusqu'à aujourd'hui dans le pays et qui a, depuis son démarrage, fourni au pays plus de 4500 diplômés qui ont pris plusieurs destinations avec toujours comme aboutissement commun le service du citoyen tunisien là où il est, comme en témoigne la carte sanitaire du pays, qui note la présence des pharmaciens partout dans le pays, des pharmaciens de la santé des pharmaciens d'officine, des biologistes, des industriels, de hauts responsables des administrations centrales, et j'en passe.

Aujourd'hui la faculté a d'autres défis. Elle est appelée à jouer un rôle qui lui revient dans la politique de santé du pays. En effet, la faculté compte aujourd'hui plusieurs experts dans plusieurs domaines ce qui leur permet de dire leur mot et d'éclairer les décideurs dans tous les projets futurs à condition qu'on leur donne l'opportunité pour le faire, et ceci constituera pour eux à la fois un droit et un devoir envers leur pays.

La faculté a fait un grand parcours dans la recherche fondamentale et appliquée., Des recherches ont permis à l'université de Monastir ,et avant elle, celle du centre, d'être classées parmi les premières universités du pays ,et ceci n'aurait pas pu se réaliser sans la précieuse coopération de plusieurs équipes du monde entier , de nos amis de tous bords et particulièrement les français. Aujourd'hui, cette recherche doit dépasser le cap des publications de très haut niveau pour aller vers le brevetage et l'application. Nous devons ainsi sortir les productions de nos chercheurs de leurs tiroirs et les présenter aux bailleurs de fond dans un cadre de partenariat avec l'environnement industriel et économique de la faculté.

La faculté a aujourd'hui un grand défi, c'est l'adéquation formation employabilité, pour ce faire la faculté a lancé déjà deux évaluations, interne et externe ,des recommandations se sont dégagées et des ajustements du cursus ont été effectués ,des ajustements qui risquent de s'avérer insuffisants ,si on ne les renforce pas par des enseignements post-universitaires dans les domaines les plus convoités ,et qui permettent une meilleure employabilité du pharmacien. Dans ce sens ,nous comptons revenir à un état des lieux par une nouvelle évaluation de mi-parcours, et en attendant, nous avons commencé par lancer des formations post-universitaire, en cosmétologie, en pédagogie, en méthodologie de recherche, et un autre cycle de formation continue en pharmacie oncologique va bientôt démarrer. A noter aussi un enseignement de phytothérapie qui voit de plus en plus d'affluence, les mastère de recherche et professionnelle dans les domaines du médicament, de la biologie, du management de la qualité et de l'hémobiologie.

Tout ça a en plus contribué à renforcer les liens avec les pharmaciens de l'intérieur du pays qui reviennent régulièrement à leur faculté pour se mettre à jour et améliorer leur savoir, et le tout sera mis au service du citoyen tunisien là où il est.

Voilà brièvement le parcours de cette jeune faculté dont les diplômés,et, tout ceux qui y sont passés à un certain moment de leur parcours professionnel, scandent d'une seule voix le slogan de notre anniversaire : Nous ne sommes pas des juxta-médicaux, nous sommes des pharmaciens. Nous sommes : UN SAVOIR, DES METIERS, AU SERVICE DE LA SANTE.



42ème congrès International de l'Histoire de la Pharmacie

Rached Besbès, Pharmacien

Le 42ème Congrès International de l'Histoire de la Pharmacie organisé par la Société Turque d'Histoire de la Pharmacie s'est tenu du 8 au 11 septembre 2015 au centre des congrès de l'Université d'Istanbul.

Mme Afife Mat, Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de l'Université d'Istanbul, chercheuse à la faculté de pharmacie de Chatenay Malabry, université de Paris Sud en 1981-83, avec l'équipe du Pr A. cavé, s'intéressait à l'histoire à travers les rappels historiques des cours. Elle enseignait l'histoire de la pharmacie à l'université d'Istanbul. Elle présidait la société Turque d'histoire de la pharmacie. Elle présenta le congrès ainsi : « La Turquie point de rencontre entre l'Orient et l'Occident, possède un riche héritage médico-pharmaceutique. L'Anatolie a abrité plusieurs civilisations comme les Hittites, les Phrygiens, les Byzantins, les Seljoukides et les Ottomans ».

C'est en Anatolie que le médecin et grand pharmacien de l'époque néronienne Dioscorides est né, il a vécu à Anazarba, bourgade proche de Tarsus (naguère Tarse) Galien. Originaire de l'Antique Pergame, cité riche et savante d'Asie Mineure, il y exerça son art, alors que son contemporain le médecin grec Aretaeus a vécu en Cappadoce ».

Le thème principal de ce congrès qui a eu lieu au cœur de ce riche héritage culturel, était « L'échange du savoir pharmaceutique entre l'Orient et l'Occident ».

A la cérémonie d'ouverture, qui a eu lieu mardi 8 septembre, le Professeur Dr. Ilber ORTAYLI, historien et directeur général du musée TOPKAPI Palace a présenté une conférence intitulée « Why it is important to know the history of your profession ? »

Les conférenciers et communicants venaient de tous les continents, d'abord de Turquie qui relie l'Europe à l'Asie, d'Europe : Espagne, Portugal, France, Benelux, Royaume uni, Allemagne, Norvège, Pologne, Lettonie, Tchéquie, Roumanie, Serbie, Suisse, Hongrie, Italie, Grèce, d'Asie : Hong Kong, Japon, Iran et d'Amérique : USA, Mexico. Notre Afrique n'était présente, que par l'unique rapporteur de ses lignes.

J'ai choisi quelques titres des 5 conférences plénières, 79 communications orales et 47 posters présentés,

Conférences plénières :

- Constantin l'Africain : « le maître de l'Orient et de l'occident » A. Beccarelli (Italie)
- Al-Biruni, un savant qui a marqué son siècle. Affife Mat (Istanbul)

Communications orales de 10 mn :

1. SL-04 : La Faculté de Pharmacie de Beyrouth : un pont entre l'Orient et l'Occident de 1888 à nos jours. B. Bonnemain (France)
2. SL-08 : La pratique de la pharmacie et de la médecine au XIXème siècle aux palais de l'Empire Ottoman. R. Dramur (Istanbul)
3. SL-10 : Présentation du projet d'un « dictionnaire historique de la langue scientifique arabe ». J. Ricordel (France). Une œuvre déjà démarrée et qui se terminera probablement au 1^{er} trimestre 2016.
4. SL-15 : La diététique : d'Hippocrate au régime méditerranéen. A. Legrand (France)
5. SL-32 : Les pharmaciens de la guerre d'Orient 1854-1856. « Guerre de Crimée ». I. Ricordel (France)
6. SL-37 : Pharmacies et pharmaciens d'autrefois à Istanbul. M. Nicolas (France)
7. SL-67 : Le voyage de la Turquie, 1557. C. V. Fito (Espagne)

Sans parler des communications qui nous rapportent la transmission des connaissances et le dialogue entre l'Orient et l'Occident, entre les civilisations, ce qui permet un croisement fertile des sciences qui n'appartiennent pas aux Etats, elles appartiennent aux peuples. Où est la contribution de nos pharmaciens Tunisiens, Arabes ou Africains dans ces travaux ? Nous sommes pourtant bien placés pour déchiffrer des manuscrits qui pourraient se trouver entre nos mains et poursuivre les travaux de nos ancêtres ? Ce n'est pourtant pas les moyens qui manquent, alors de quoi sommes-nous préoccupés ? « Celui qui ne connaît pas son passé ne connaîtra pas son présent ».

Une séance publique solennelle de l'Académie International d'Histoire de la Pharmacie a eu lieu le mercredi 9 septembre 2015 à l'amphithéâtre A de la faculté de pharmacie dans la même université d'Istanbul présidé par Dr Start Anderson (Grande Bretagne).

L'entrée principale de l'université d'Istanbul comporte en haut de son portail en lettres arabes dorées. « دائرة أمور عسكرية » Cette université remonte à 1453 sa faculté de pharmacie a ouvert en 1836

Le vendredi 11 septembre a eu lieu la cérémonie de clôture du congrès et présentation du 43^{ème} congrès qui se déroulera en Pologne en 2017 par Prof. Dr. Iwona Arabas.

Toutes les séances se sont déroulées dans les locaux de l'université.

Ce congrès a constitué non seulement une opportunité de s'enrichir de connaissances nouvelles, mais aussi de **découvrir les richesses d'Istanbul**, la fastueuse cité des sultans ottomans. Des excursions scientifiques ont été organisées pour le Musée d'histoire de la pharmacie, le Jardin botanique de la faculté de pharmacie de l'université d'Istanbul, le musée culturel Bayazid II des bains turcs et la Bibliothèque Soleimanya.

Rached BESBÈS (Pharmacien hospitalier retraité)

Neuroleptiques et interactions médicamenteuses

Ouelhazi Mohamed Amine, Hasni Nesrine

Service de Pharmacie, EPS Charles Nicolle.

Introduction

Les neuroleptiques (NL) sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique qui joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs [1].

Les nombreuses interactions médicamenteuses des NL découlent principalement de la variété de leurs structures chimiques. Il existe environ une dizaine de classes pharmacologiques principales de NL, selon la structure biochimique de ces molécules [1]. Actuellement, Une vingtaine de molécules sont commercialisées en Tunisie.

Notre objectif est d'élaborer un récapitulatif non exhaustif des interactions médicamenteuses des neuroleptiques commercialisés en Tunisie. Les interactions médicamenteuses sélectionnées sont considérées comme significatives au plan clinique, c'est-à-dire susceptibles de provoquer ou majorer des effets indésirables ou d'entraîner, par réduction d'activité, des carences thérapeutiques.

I- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Les NL sont particulièrement métabolisés par les isoformes 1A2, 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 et peuvent donc être touchés par une inhibition ou une induction enzymatique. Un seul NL peut être métabolisé par plusieurs isoformes à la fois (tableau1).

Tableau 1 : Classification des NL en fonction de leurs

voies de métabolisation hépatique [2] [3] [4].

NL métabolisés par le CYP-1A2	NL métabolisés par le CYP-3A4	NL métabolisés par le CYP-2D6
Clozapine, Halopéridol, Olanzapine.	Clozapine, Halopéridol, Pimozide, Quétiapine, Ziprasidone, Risperidone, Aripiprazole.	Clozapine, Halopéridol, Perphénazine, Quétiapine, Risperidone, Thioridazine, Aripiprazole.

I-1. Augmentation des concentrations des NL

L'association des NL atypiques et l'haloperidol avec des inhibiteurs enzymatiques (exemple : Inhibiteurs du *CYP-1A2* : caféine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme la fluvoxamine ; inhibiteurs du *CYP-3A4* : les antifongiques azolés, la cimétidine et l'érythromycine ; inhibiteurs du *CYP-2D6* : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) peut entraîner un risque d'augmentation des taux plasmatiques de ces NL et de leurs effets indésirables par diminution de leur métabolisme hépatique. Cette association nécessite des précautions d'emploi sauf pour le cas de la pimozide qui est contre indiquée en utilisation conjointe avec des inhibiteur du CYP-3A4.

Remarque : L'érythromycine, inhibiteur du CYP 3A4, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone [4].

Conduite à tenir : réduire les posologies du NL afin d'éviter la survenue des effets indésirables.

I-2. Diminution des concentrations des NL

- L'association des NL atypiques et l'haloperidol avec des inducteurs enzymatiques (Exemple : inducteurs du *CYP-1A2* : oméprazole ; inducteurs du *CYP-3A4* : carbamazépine, rifampicine, phénytoïne) peut entraîner un risque de diminution des taux plasmatiques de ces NL et de leur efficacité thérapeutique par augmentation de leurs métabolismes hépatiques.



Conduite à tenir : lorsqu'un médicament inducteur enzymatique est instauré ou arrêté, le prescripteur doit réévaluer la posologie du NL.

- Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides, et les adsorbants diminuent l'absorption digestive des NL phénothiaziniques et le sulpiride administrés par voie orale.

Conduite à tenir : Prendre ces médicaments à distance de ces neuroleptiques (plus de 2heures, si possible).

I-3. Cas de la levomepromazine

Des études in vitro ont montré que la levomepromazine est un inhibiteur potentiel du CYP-2D6, et à moindre degré le CYP-3A4 et 1A2. Des interactions avec des médicaments substrats de ces isoenzymes sont susceptibles de se reproduire chez les patients se traitant par la levomépromazine [5].

I-4. Augmentation de la concentration des médicaments associés

La **clozapine** peut augmenter la concentration plasmatique des substances à forte liaison protéique du fait de leur déplacement à partir des protéines plasmatiques [4].

Conduite à tenir : les patients doivent être surveillés à la recherche de la survenue des effets indésirables liés à ces substances et, si nécessaire, la posologie de la substance à forte liaison protéique doit être ajustée.

II- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

II- 1. Majoration des effets indésirables atropiniques

L'association des NL **phénothiaziniques et la clozapine** avec des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (Exemple: les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsonniennes anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide...) augmente le risque d'apparition des effets indésirables atropiniques.

II- 2. Majoration du risque de convulsions

NL impliqués : NL **phénothiaziniques** (chlorpromazine, levomepromazine, pipotiazine, propericiazine) **et les butyrophénones**, (halopéridol, pipamperone).

L'utilisation conjointe des médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), la méfloquine, la chloroquine et le tramadol.

II-3. Addition des effets dépresseurs du système nerveux central

NL impliqués : amisulpride, aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, halopéridol, levomepromazine, olanzapine, pipamperone, piperazine, pipotiazine, propericiazine, risperidone, sulpiride, tiapride.

De nombreux médicaments peuvent additionner leurs effets dépresseurs du SNC. Il s'agit essentiellement des dérivés morphiniques, des barbituriques, des benzodiazépines (BDZ), des anxiolytiques autres que les BDZ (méprobamate), des hypnotiques

L'alcool majora l'effet sédatif des NL, il s'agit d'une interaction déconseillée.

II-4. Majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.

NL impliqués : NL susceptibles de donner des torsades de pointes : amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, halopéridol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride.

L'association de médicaments torsadogènes avec certains NL est contre indiquée [6]. On peut citer comme exemple le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine....

Certaines associations sont seulement déconseillées [6]; c'est le cas de la méthadone et des antiparasitaires. D'autres médicaments nécessitent uniquement des précautions d'emploi [6]: les antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains

antiarythmiques de classe III, certains agonistes du calcium, digitaliques, les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol), l'azithromicine, la clarithromycine et la roxithromicine).

Conduite à tenir : surveillance clinique, électrolytique, et électrocardiographique.

II-5. Majoration des effets indésirables des NL en association

Une étude prospective sur 10 ans portant sur la mortalité de patients schizophrènes, a démontré que plus le nombre de neuroleptiques prescrits était élevé et plus leur espérance de vie était réduite [7]. De façon générale, il n'est ni nécessaire, ni souhaitable de prescrire plusieurs neuroleptiques simultanément [8].

II-6. Aggravation des troubles psychotiques (Diminution de l'effet thérapeutique des NL)

Les antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine ...), les dopaminergiques hors parkinsoniens (cabergoline, quinagolide) et la L-dopa en association avec tous les NL sauf la clozapine augmentent le risque de provoquer ou d'aggraver les troubles psychotiques par un mécanisme d'antagonisme réciproque. Il s'agit d'une association déconseillée sauf pour les dopaminergiques, hors parkinsoniens qui sont contre indiqués [6].

Conduite à tenir : en cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt. (Leur arrêt brutal expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques. Pour la L-dopa, utiliser des doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

II-7. Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

NL impliqués : chlorpromazine, clozapine, levomepromazine, olanzapine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, propericiazine, risperidone, sulpiride, tiapride.

L'association de ces NL avec les médicaments abaissant la pression artérielle notamment les antihypertenseurs, les bêtabloquants (tous sauf esmolol et sotatol), les dérivés nitrés et apparentés est à prendre en compte. La dapoxétine en association avec ces NL risque de majorer les effets indésirables de type vertiges et syncope, il s'agit d'une interaction à prendre en compte.

II-8. Risque d'hyperglycémie avec la chlorpromazine

L'association de la chlorpromazine forte posologie (100mg/jour) à l'insuline et aux sulfamides hypoglycémiantes entraîne une élévation de la glycémie par diminution de la libération de l'insuline.

Conduite à tenir : prévenir le patient et renforcer l'auto surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'insuline pendant le traitement par les NL et après son arrêt.

II-9. Augmentation du risque et/ou de la sévérité de la dépression de la moelle osseuse.

Il est contre indiqué d'administrer en association à la clozapine des médicaments connus pour avoir un potentiel élevé de dépression de la moelle osseuse (carbamazepine, chloramphénicol, cotrimoxazole, phénylbutazone, penicillamines, agents cytotoxiques et antipsychotiques retards myélodépresseurs).

II-10. Risque d'induction d'un syndrome malin des neuroleptiques

NL impliqué : Clozapine, Olanzapine, amisulpiride

Des observations de syndrome malin des NL (SMNL) ont été rapportées avec les NL atypiques en association avec des anticonvulsivants, on peut citer le cas de la carbamazepine en association avec l'amisulpiride et de l'olanzapine avec le valproate de sodium⁹. Les cliniciens doivent être vigilants par rapport au risque d'induction d'un SMN après introduction de neuroleptiques atypiques chez des patients traités pendant une longue durée avec des anticonvulsivants[9]. D'autres cas de SMNL ont été rapportés avec clozapine en association au Lithium [4].



II-11. Risque de survenue de syndrome sérotoninergique

NL impliqué : Aripiprazole

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline, ou de médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole [4].

III- Conclusion :

Le choix du meilleur neuroleptique est complexe, il doit tenir compte de l'histoire anamnestique pharmacologique du patient ainsi que la tolérabilité des associations avec les autres médicaments [1]. Toutefois, il est également possible que l'impact sur le système cardiovasculaire de certains effets indésirables des neuroleptiques, puisse augmenter la prévalence de la morbi-mortalité cardiovasculaire et ainsi jouer un rôle significatif au niveau de la diminution de l'espérance de vie des patients schizophrènes.

C'est pourquoi il est impératif de connaître les interactions potentielles ainsi que la sensibilité idiosyncratique aux neuroleptiques.

IV-Références

1 N. Franck, F. Thibaut. *Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agent.*

EMC-Psychiatrie 2 (2005) 282-299.

2 MC. Mauri, S. Paletta, M. Maffinin, A. Colasanti, F. Dragogna, C. DiPace et al. *Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLj. 2014; 13: 1163-1191.*

3 C. Gury, D. Ames, J. Camm, P. Falkai, R. Hurley, G. Johnson et al. *Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in schizophrenia group. Journal de Pharmacie Clinique. 2003 ; 22(1) : 8-17.*

4 Vidal 2015

5 A. Basinska-Ziobron, AD. Wladyslaw, J. Wojcikowski. *Inhibition of human cytochrome P450 isoenzymes by a phenothiazine neuroleptic levomepromazine: An in vitro study. Pharmacological Reports. 2015; 67(6):1178-1182.*

6 Thesaurus 2015

7 JL. Waddington, HA. Youssef, A. Kinsella. *Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psych 1998 ; 173 : 325-329.*

8 DZ. Jeste, JA. Gladsjo, LA. Lindamer, JP. Larco. *Medical comorbidity in schizophrenia. Schizophr Bull 1996 ; 22 : 413-430.*

9 F. Oieriagli, A. Benali, I. adali, F. Manoudi, F, Asri. *Association of atypical neuroleptics with anticonvulsants and malignant syndrome (about two cases) Pan Afr Med J. 2014; 18: 220.*

Phoenix dactylifera L.

GANDOUCZ H., BOUKEF K.

FAMILLE : Arecaceae (Palmae).

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : NAKHLA نخلة

ALGERIE (29) NAKHLA نخلة

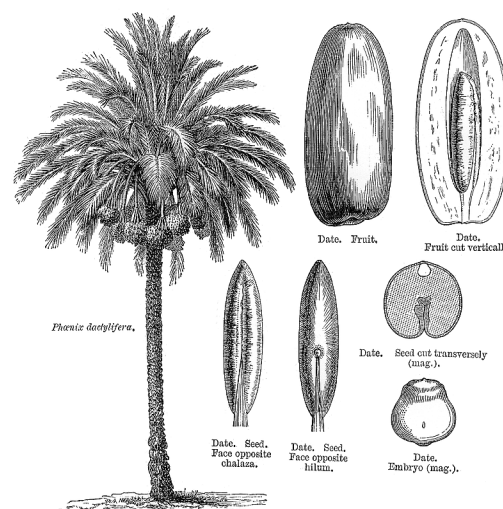
LIBYE(34) : NKHAL نخل

MAROC (7): NAKHLA نخلة

NOMS ARABES (4) NAKHL نخل

Dattes : BALAH بلح TAMR تمر

NOM FRANCAIS : Palmier dattier



ETYMOLOGIE

Le palmier dattier a été dénommé *Phoenix dactylifera* par Linné en 1734. Le terme *Phoenix* proviendrait de *phoinix*, nom du dattier chez les Grecs de l'Antiquité qui le considéraient comme l'arbre des Phéniciens. Une autre hypothèse veut que les Grecs aient appelé *phoenix* l'oiseau renaissant de ses cendres et qu'il ait été attribué au dattier en raison de sa capacité à survivre après avoir été partiellement brûlé. Le terme *dactylifera* fait référence au doigt (*dactylus* en latin, dérivant de *dachel* en hébreu) en raison de la forme des fruits et à *fero*, « qui porte » en latin (27)

PALMIER DATTIER ET LIVRES SACRES

Le palmier dattier est évoqué 21 fois dans le coran

Le palmier est cité seize fois dans la Bible. A deux reprises la Bible évoque les gâteaux de dattes. *Tamar* en hébreu, apparaît à plusieurs reprises dans les textes de l'Ancien Testament,



HISTOIRE

Dans la Mésopotamie ancienne, Un dialogue imaginaire rédigé en sumérien vers la fin du III^e millénaire avant notre ère traduit l'importance du palmier dattier dans la société mésopotamienne. Dans ce dialogue, le palmier vante ses mérites par ces mots : « Qu'est-ce qui [ne vient pas] de moi dans la maison du roi ? Le roi mange sur une table (qui vient de moi) ; [la reine boit] dans un gobelet (qui vient de) moi ; le guerrier (mange) dans une gamelle qui vient de moi ; le cuisinier prend la farine [d'une maie] (qui vient de) moi ; je suis donc le tisserand qui fait les cordes, [et le tailleur] qui habille l'ouvrier. [Je fournis les instruments du service] du dieu ; je suis donc le grand exorciste qui fertilise la demeure du dieu. Je suis le héros sans rival. Je te suis supérieur, je te surpasse six fois, [je te domine] sept fois... l'orphelin, la veuve mangent, sans se priver de mes dattes. »

L'hypothèse prépondérante sur l'origine du dattier est aujourd'hui celle d'une origine située autour du golfe Persique suivie d'une diffusion à travers le nord de l'Afrique jusqu'au sud de l'Espagne et vers l'est pour atteindre la vallée de l'Indus et le nord-ouest de l'Inde. Chaque civilisation a développé autour du palmier dattier un ensemble de significations qui témoignent des convergences et des contacts entre les peuples autant que des spécificités propres à chacune. (24)

LEGENDE

Une légende pourrait être l'origine du fameux emblème des pharmaciens et des apothicaires, lorsqu'en 291 avant J.C., Rome fut dévastée par une terrible peste et que les Romains, terrorisés, entendirent parler du miraculeux pouvoir de guérison du demi-dieu grec Esculape et décidèrent alors d'envoyer une délégation dans son fameux sanctuaire d'Épidaure, en le suppliant de leur prêter le sage et vieux serpent qui, depuis des temps immémoriaux, avait accompagné le divin médecin dans ses consultations quotidiennes. Esculape répondit favorablement à leur demande et le vénérable reptile fut soigneusement embarqué sur le navire romain.

Mais lorsque le navire accosta dans le port romain d'Antium, le serpent s'échappa et s'en fut s'enrouler autour du tronc d'un palmier dattier sacré.... (18)

SYMBOLE

Symbole de la fertilité en Égypte, le palmier dattier constitue l'arbre miracle des régions désertiques. Le palmier-dattier semble être à l'origine de l'iconographie de l'arbre de vie depuis l'époque sumérienne, associé au Phénix l'oiseau légendaire qui renaît de ses cendres

De la Mésopotamie à l'Égypte, du Levant à la Grèce, le palmier constitue un des motifs végétaux les plus souvent représentés dans l'Antiquité, le seul dont l'iconographie peut-être identifiée grâce à sa morphologie et son allure bien spécifiques (30).

Le palmier est étroitement associé à une divinité féminine nourricière, qui se manifeste parfois à l'intérieur même de l'arbre. C'est ce que l'on peut observer sur un relief égyptien de la XIX^e dynastie, qui montre l'épiphanie de la déesse-arbre, les bras et la tête sortant d'un dattier ou sur le bol chypriote de Kandou, ou la « déesse aux bras levés » apparaît dans un palmier chargé de dattes .

Le palmier est de façon récurrente associé à la femme. Le corps de la femme est, comparé au stipe de la plante , son allure et son élégance sont comparées à la verticalité et à l'élan du palmier :

« ... tu es élancée comme le palmier... »
Cantique des cantiques (VII, 8-9)

« Ton aspect me confond ! Un jour, à Délos, près de l'autel d'Apollon, j'ai aperçu même beauté : le rejet d'un palmier qui montait vers le ciel »
L'Odyssée (VI, 162) (14).

USAGES

Le dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est exploité puis cultivé depuis plusieurs millénaires au Moyen-Orient et dans le nord de l'Afrique. C'est « l'arbre » emblématique des régions arides et semi-arides de l'Ancien Monde. Espèce à usages multiples, elle fournit les dattes, très nutritives, consommées fraîches, sèches ou sous forme de produits dérivés (sirop, pâte, farine...) ; celles peu intéressantes d'un point de vue gustatif servent à l'alimentation du bétail. Toutes les autres parties de la plante sont également utilisées : le « tronc » ou stipe comme matériau de construction, les feuilles pour couvrir les toits ou fabriquer des clôtures ainsi que pour la vannerie. Le dattier apparaît également essentiel dans les agrosystèmes oasiens en créant des conditions climatiques locales plus fraîches et humides, permettant ainsi la culture d'arbres fruitiers, de céréales ou de légumineuses ; c'est l'« effet d'oasis » (27).

LITTERATURE

Paul Valéry, poète français, lui consacre des stances tout aussi éloquentes:

« Autour d'une même place
L'ample palme ne se lasse
Des appels ni des adieux.
Qu'elle est noble, qu'elle est tendre!
Qu'elle est digne de s'attendre
A la seule main des dieux »
« ...Patience, patience,
Patience dans l'azur!
Chaque atome de silence
Est la chance d'un fruit mûr! »

BOTANIQUE

Il s'agit d'une plante pérenne dioïque, dont les pieds femelles sont pollinisées à la main en culture.

Le palmier dattier, bien que souvent considéré comme un arbre, est une monocotylédone arborescente du genre *Phoenix*, et comprend 14 espèces réparties dans les régions tropicales et subtropicales de l'Ancien Monde. Le dattier est la seule espèce du genre à être cultivée pour ses fruits. *Phoenix sylvestris* est cultivé pour sa sève transformée en sirop ou sucre et d'autres espèces sont cultivées par l'industrie horticole (notamment *P. canariensis* et *P. roebelenii*) ; toutes les autres sont exploitées (pour l'alimentation humaine et animale, la construction).

Se référant à la flore de la Tunisie, le palmier dattier est une angiosperme, monocotylédone, vivace, dioïque. Le palmier mâle est appelé « *Dokkar* » et le

le palmier femelle est dit « *Nakhla* ». Le palmier n'est pas un arbre c'est une plante à port arborescent, à croissance apicale dominante.

Le système racinaire du palmier dattier est dense de type fasciculé, formé de plusieurs types de racines dont le diamètre ne dépasse pas 1,5 cm.

Les feuilles jeunes de plants issus de graines et âgés de moins de deux ans,

présentent un pétiole et un limbe entier.

Après ce stade, les feuilles adultes montrent un pétiole ou rachis bien développé, un limbe penné et une série d'épines solitaires et/ou groupées, différentes en taille, nombre et position. Les organes de reproduction sont composés d'inflorescences mâles ou femelles portées par des palmiers différents.

Les fleurs sont unisexuées à pédoncule très court. Elles sont de couleur ivoire, jaune-verdâtre selon le sexe et le cultivar ou la variété

La fleur mâle a une forme légèrement allongée, constituée d'un calice court à trois sépales soudés d'une corolle formée de trois pétales et de six étamines. Les fleurs mâles sont généralement, de couleur blanche crème, à odeur caractéristique de pâte de pain.

Le fruit est une baie contenant une graine appelée communément, noyau.

La notion de « variété » est à utiliser avec précaution pour les palmiers dattiers. Il s'agit plutôt de cultivars qui par usage commercial ont reçu le vocable de

« variétés ».

En Tunisie, on compte plus de 300 cultivars, comme « *deglet nûr* »,

« *kenta* », « *kentiši* », « *bû fagûs* », « *alîg* », « *khwat alîg* », « *ammari* »,

« *bisr halû* », « *gasbî* », « *gres matig* », « *gundî* », « *ftimî* », « *legû* », « *tôzor zeyd* ». (18)

CHIMIE

Pulpe de la datte

- Eau
- Composés phénoliques : flavonoïdes (flavonols)
- Acides phénols
- Sucres : les sucres constituent la majeure partie de la pulpe. Ceci lui confère une grande valeur énergétique. Glucose et fructose résultent de l'inversion du saccharose par l'invertase au cours de la maturation de la datte. Les sucres réducteurs favorisent le phénomène de brunissement non enzymatique qui est relativement responsable de la coloration brune des dattes. Les dattes sèches présentent une teneur relativement élevée en saccharose.



- Protéines : La teneur en protéines varie en fonction du stade de maturation de fruit
 - Acides aminés essentiels : acide aspartique, proline, glycine, histidine, valine, leucine et arginine, mais une faible concentration en thréonine, sérine, méthionine, isoleucine, tyrosine, phénylalanine, lysine et une très faible concentration en alanine .
 - Matières grasses : en faible quantité à tous les stades de développement.
 - Minéraux : K, Mg, Ca, Na, Fe.
 - Fibres : La teneur en fibres brutes diminue rapidement lors de la maturation des fruits. La teneur en pectine augmente pendant la maturation de la datte.
 - Vitamines : A, B1, B2, Acide nicotinique, caroténoïdes
 - Enzymes : Invertase: responsable de l'hydrolyse de saccharose.
- Polyphénol-oxydases, Peroxydases, Enzymes pectinolytiques :
- Poly-galacturonases et pectine methyl-estérase.

Noyau

- eau,
- composés phénoliques : acides phénols, acides hydrox cinnamiques, flavonols, flavones, flavanes-3-ols (monomères, dimères and trimères) (20)
- fibres,
- matière grasse,
- protéines,
- sucres

Sève

- Protéines : teneur faible
- Sucres : surtout le saccharose , de plus glucose, fructose et une faible quantité de myo-inositol

Pollen

- fibres
- matières grasses
- protéines

- glucides
- vitamines A, E et C
- Minéraux B, Zn, Se, Fe, Mo, Cu, Mn, Co, et Ni
- Acides aminés : Isoleucine Leucine et lysine Phénylalanine Thréonine Valine Histidine Méthionine
- acides gras : saturés (caprique, laurique, myristique, palmitique, stéarique, eicosanoïque) ; monoinsaturés (palmitoléique, oléique) ; Polyinsaturés (linoléique, alpha-linolénique, gamma-linolénique, arachidonique, eicosapentaénoïque)
- Présence de cholestérol, diosgénine, β -sitostérol, rutine, œstradiol, estriol, estrone et flavonoïdes.

Feuilles et palmes

On retrouve surtout :

- Cellulose
- Hémicelluloses
- Lignine

Des études ont montré la présence de :

- Alcaloïdes
- Flavonoïdes
- Phénols
- Phytostérols
- Tanins
- Acides aminés
- Terpénoïdes
- Glucides.
- Sapogénines : diosgénine et acétate de yamogénine.
- Constituants volatils, parmi lesquels des acides gras, dont l'acide iso-palmitique et l'ester triméthylrique de l'acide phényl1,3,5 tricarboxylique

Racine

- Substances volatiles dont des acides gras, avec une prédominance du méthyle 3(3,5diterbutyl4hydroxyphényl) propionate
- Phénols,

- Sucres solubles
- Protéines
- Proline
- Minéraux : P, N, K et Na

Stipe

- Cellulose
- Hémicellulose
- lignine

Bourgeon apical

- Tanins
- Flavonoïdes
- Alcaloïdes

Spathe

- Composés phénoliques
- Huile essentielle contenant surtout, le 3,4-diméthoxytoluène et le 2,4- diméthoxytoluène. (18)

PHARMACOLOGIE

La pulpe de la datte

Les activités suivantes ont été démontrés : anti-oxydante, neuroprotectrice, hépatoprotectrice, néphroprotectrice. Anti athérogène (9), antibactérienne, anxiolytique, analgésique, nootropique et antipsychotique.

La pulpe possède un effet « ocytocine -like », bénéfique pour la femme allaitante.

Les extraits aqueux et éthanolique de pulpe de datte sont efficaces dans l'amélioration de l'ulcération gastrique induite par l'éthanol.

Les composés phénoliques seraient à l'origine de l'effet antimutagène et la stimulation du système immunitaire.(18)

Noyau

Activité anti-oxydante(8) et hépatoprotectrice(1) activité antivirale Activité antibactérienne (18), améliore les complications chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine(2)

Pollen

Plusieurs travaux ont montré l'effet bénéfique du

pollen et de ses extraits sur le système reproducteur le pollen du palmier dattier semble guérir l'infertilité masculine en améliorant la qualité de sperme. Une autre étude a montré que l'extrait aqueux de pollen de palmier dattier a pu augmenter le niveau sérique d'œstrogène et de progestérone dans le sérum de rat, mais sans aucun effet sur l'hormone lutéinisante ou de l'hormone folliculo-stimulante.(18)

Dans une revue récente les auteurs résument les effets pharmacologiques du pollen du palmier et leur action sur les désordres en rapport avec l'infertilité (28).

On a également montré une activité anti-inflammatoire et antiproliférative de l'hyperplasie atypique de la prostate induite expérimentalement chez le rat (13).

Par ailleurs le pollen aurait une activité néphroprotectrice et une activité radio protectrice : le prétraitement par le pollen de palmier dattier par voie orale réduit l'incidence de la douleur et des ulcérations buccales induite par la chimiothérapie et la radiothérapie et qui nécessitent souvent de choisir un régime alimentaire à aliments mous(18).

Spathe

L'extrait aqueux de spathe contient des substances ayants des propriétés anti-diarrhéiques, ce qui justifie donc son usage en médecine traditionnelle.

L'extrait méthanolique de spathe de *P. dactylifera* L. présente, *in vitro*, une activité antibactérienne

Le 3,4- diméthoxytoluène et le 2,4- diméthoxytoluène extraites des spathe représentent des répulsifs antimoustiques notamment contre *Aedes aegypti* (18)

Feuilles

Le traitement par un extrait de feuille de *P. dactylifera* L. augmente l'insulinémie chez les rats qui ont subi une induction du diabète par l'alloxane.

Les feuilles possèdent des propriétés anti-oxydantes. Par ailleurs les activités suivantes ont été mises en évidence : antimicrobienne, antifongique, anti-inflammatoire, antidiabétique et antimutagène (18).

Bourgeon apical

Un effet cytotoxique a été démontré par l'inhibition



de la croissance de deux lignées cellulaires de cancer humain *in vitro*(18).

USAGES TRADITIONNELS TUNISIE

Les populations oasiennes ont su, depuis l'ère des temps, mettre au point des recettes médicinales dans un but préventif et curatif. Ainsi, la consommation de la datte permet de stimuler la lactation chez les femmes, d'améliorer la vue et de réguler la tension artérielle. La datte peut également être utilisée dans le traitement de l'anémie et de la déshydratation.

La datte calcinée et réduite en cendres mélangées à du vin de palme donne un collyre pour traiter les blépharites. La datte est aussi utilisée comme produit de beauté.

On reconnaît au pollen d'importantes vertus thérapeutiques. C'est ainsi qu'utilisé seul, il favorise la coagulation du sang en cas d'hémorragie nasale. Mélangé avec le miel, il est utilisé dans le traitement de la stérilité du couple et de l'impuissance masculine. Il semble également posséder des vertus aphrodisiaques.

Le *legmi* (Sève du palmier dattier consommée sous forme de jus.) frais passe également pour avoir des vertus dépuratives. C'est ainsi qu'il est utilisé dans le traitement des parasitoses intestinales notamment les vers comme l'ascaris, l'ulcère de l'estomac et les troubles digestifs. Il est cependant contre-indiqué aux femmes durant les trois premiers mois de la grossesse.

D'autres sous-produits sont également utilisés. Le fibrillum est utilisé dans le traitement de la stérilité. La racine est utilisée par les femmes dans le traitement des cheveux. Quant à la spathe, appliquée à chaud, elle permet de guérir les plaies. Les noyaux de datte sont utilisés pour le nettoyage des yeux. (18)

ALGERIE

Non signalée par Brette (11) ni par Beloued (3) ni par Mohamed Ait youssef (26)

La datte est utilisée pour faciliter l'accouchement et pour fortifier les femmes après accouchement.

Utilisée également contre l'anémie, le venin de scorpion, et comme anxiolytique chez les enfants. Elle favorise la croissance des enfants, facilite la digestion (stomachique) et traite les calculs rénaux, le coup de soleil et la déshydratation.

La datte est utilisée en compresse pour le rétablissement des fractures. Il existe aussi des masques de beautés à base de dattes.

Le pollen est préconisé pour le traitement des problèmes de stérilité chez l'homme et la femme. Il est utilisé par la femme allaitante pour son effet galactogène et il est aussi utilisé en cas d'épistaxis.

La graine est utilisée dans le traitement du diabète. Le patient avale la poudre de noyaux de dattes avec de l'eau. Pour soigner les brûlures et les douleurs causées par le rhumatisme, cette même poudre est traitée à chaud avec de l'huile d'olive et utilisée comme cataplasme.

Les noyaux sont, également, utilisées dans les affections rénales, l'obésité et comme fortifiants.

Les spathes sont utilisées pour le traitement du diabète.

Le lif contre les troubles dermatologiques chez les enfants et le stipe est utilisé, principalement, pour traiter les brûlures et les plaies.

L'utilisation en médecine traditionnelle des pennes, se limite, en ophtalmologie, aux traitements des conjonctivites et du trachome et en podologie pour le traitement des gerçures du talon.

La sève (*Lagmi*) est utilisée contre les maux d'estomac, comme fortifiant et désintoxiquant.

Le tronc : Le bois du palmier réduit en poudre, sert à traiter les brûlures et les plaies, et comme vulnérable.

Le cœur du palmier est utilisé essentiellement comme dépuratif, soigne la constipation, l'estomac, les reins, le cœur et serait comme fortifiant. Préconisé pour fortifier la dentition et la vue chez les enfants (18).

LIBYE

Le pollen est utilisé en inhalation pour soigner l'hémicrânie et les maux de tête (34).

MAROC

La consommation de dattes préserve l'équilibre et le bon fonctionnement de l'organisme. Les dattes vertes sont toniques et aphrodisiaques. Elles sont employées pour fortifier les gencives et l'estomac et combattre la diarrhée. Dans le « Draa » les noyaux torréfiés et réduits en poudre sont utilisés comme anti diarrhéique. Dans le Sahara, le sirop de dattes « Rob » est utilisé comme pectoral et comme reconstituant.

A « Tinssit » l'infusion de palm (Jrid), est administré comme vomitif en cas d'intoxications. En hygiène buccale les sahariens utilisent comme brosse à dents un petit bout de bois de palm mâché à une extrémité (7).

Une recette à base d'*Allium sativum* L. (Ail), consiste à faire cuire à la vapeur, de dattes sans noyaux et avec de l'huile d'olive, cette recette est préconisée contre la pyélonéphrite à raison de deux cuillères par jour (matin et soir).

Le noyau en poudre est efficace en cas de diabète, les gens disent qu'il diminue le taux du sucre au bout d'une demi-heure. La racine de *Phoenix dactylifera* L en décoction dans l'eau est également utilisée contre le diabète. (18)

PALESTINE (19)

Non signalé

EGYPTE (6)

Non signalé

ARABIE SAOUDITE (37)

La datte est nutritive, analgésique, expectorante, tonique, laxative. Utile dans les maladies pulmonaires, la fièvre et la variole.

Le jus frais est laxatif, expectorant, diurétique, fébrifuge.

La sève, est fébrifuge, diurétique, anti diarrhéique, soigne, les maladies de l'appareil urogénital.

La poudre de la graine est utile en cas d'hémorroïdes.

MAURITANIE

Les dattes vertes avec du miel et du lait facilite la lactation. On fait sucer une datte au nourrisson pour

faciliter l'évacuation des premières selles. La variété « tigidirit » à grosses dattes jaunes est appréciée sur le plan médicinal : mal de ventre, gastrites, constipation dans ce cas on utilise le macérât du fruit ; elle est également bonne pour le cœur. La variété « el himar » de couleur noire aurait les mêmes vertus. (25)

YEMEN

Non signalée (16)(21)

La datte serait antitussive. (15)

IRAQ

Le fruit frais est laxatif, la gomme est utile en cas de diarrhée et dans les affections de l'appareil génito-urinaire. Le fruit est expectorant, laxatif, aphrodisiaque ; utile en cas d'asthme, de toux, de douleurs thoraciques ou en cas de gonorrhée (5).

AFGHANISTAN

La datte est un tonique (12)

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ

Les propriétés tannantes sont évoquées par l'auteur. Le jus de spathe sert à soigner les blessures infectées. C'est aussi un analgésique.

Le noyau des dattes serait utile dans les affections ophtalmiques et pour soigner les ulcérations (32).

IHYAA ATTADHKIRA

Aucune indication en médecine traditionnelle n'est rapportée. (33)

AL MOOTAMAD

IBN AL BAYTAR : Les dattes seraient difficiles à digérer et en cas d'excès entraînent des céphalées et seraient mauvaises pour le foie.

La datte immature possède des propriétés tannantes pour l'estomac et entraîne la constipation. Elle est mauvaise pour les dents et les gencives.

Les dattes sont bonnes pour l'appareil respiratoire et seraient aphrodisiaques.



IBN JAZLA :

Augmente la spermatogénèse et entraîne des céphalées.

ATTAFLISSI

Bonnes pour le foie et augmente la spermatogénèse.

Les noyaux soignent les ulcérations y compris celles ophtalmiques. Le décocté est utile en cas de calculs. (31)

HADIKAT AL AZHAR (36)

Les dattes avant maturité « balah » possèdent des propriétés tannantes ; estomac bouche, gencives.

Ces fruits seraient mauvais pour les poumons et leur consommation provoque des céphalées. Le fruit cuit serait fébrifuge.

AUTRES

Le bourgeon terminal (djoummar) est utilisé contre les hémorragies intestinales, les diarrhées et l'ictère. Les noyaux pilés sont utilisés en cataplasme contre les ulcères des organes génitaux. Les cendres servent comme collyres contre les blépharites. L'auteur cite par ailleurs deux variétés qui servent à préparer un sirop « rob » utile dans les affections pulmonaires (10).

Pour Le floc'h, les noyaux des dattes, pilés sont employés pour soigner les ulcères des organes génitaux. Calcinés et réduits en cendres et mélangés à du vin de palme sont utilisés en collyre contre les blépharites. Les affections pulmonaires sont soignées avec le sirop « Rob ». Les bourgeons terminaux « Djoummar » soignent les hémorragies intestinales, la diarrhée et l'ictère. Les fleurs males seraient aphrodisiaques (23).

BIBLIOGRAPHIE

1) Abdelaziz DH, Ali SA.

The protective effect of Phoenix dactylifera L. seeds against CCl4-induced hepatotoxicity in rats. J Ethnopharmacol. 2014 Aug 8;155(1):736-43.

2) Abdelaziz DH, Ali SA, Mostafa MM.

Phoenix dactylifera seeds ameliorate early diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats. Pharm Biol. 2015 Jun;53(6):792-9.

3) Abdelkader Beloued

Plantes médicinales d'Algérie

Office des publications universitaires 2003 - Algérie

4) Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes

Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981 Beirut Lebanon

5) Ali Al Rawi , HL Chakravarty

Medicinal Plants of Iraq

Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces research.

National Herbarium second edition Baghdad 1988

6) Batanouny K. H.

Wild medicinal plant in Egypt

Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999

7) Bellakhdar J.

La pharmacopée marocaine Traditionnelle

Editions Ibis Press 1999 Paris.

8) Boukouada M, Ghiaba Z, Gourine N, Bombarda I, Saidi M, Yousfi M.

Chemical composition and antioxidant activity of seed oil of two Algerian date palm cultivars (Phoenix dactylifera).

- 9) *Borochov-Neori H, Judeinstein S, Greenberg A, Volkova N, Rosenblat M, Aviram M.*
Antioxidant and antiatherogenic properties of phenolic acid and flavonol fractions of
fruits of 'Amari' and 'Hallawi' date (Phoenix dactylifera L.) varieties.
J Agric Food Chem. 2015 Apr 1;63(12):3189-95.
- 10) *Bouquet J*
Matiere medical indigène d'Afrique du Nord (sans date)
- 11) *Brette JP.*
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.(sans date)
- 12) *Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier,*
Jean Marie Pelt
Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan
Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290
- 13) *Elberry AA, Mufti ST, Al-Maghrabi JA, Abdel-Sattar EA, Ashour OM, Ghareib SA, Mosli HA.*
Anti-inflammatory and antiproliferative activities of date palm pollen (Phoenix
dactylifera) on experimentally-induced atypical prostatic hyperplasia in rats. J Inflamm
(Lond). 2011 Dec 23;8(1):40. doi: 10.1186/1476-9255-8-40.
- 14) *Fanny Michel-Dansac et Annie Caubet, « L'iconographie et le symbolisme du palmier dattier dans l'Antiquité (Proche-*
Orient, Égypte, Méditerranée orientale) »,
Revue d'ethnoécologie [En ligne], 4 | 2013, mis en ligne le 07 janvier 2014, consulté le 03 décembre 2015. URL : <http://ethnoecologie.revues.org/1275> ; DOI : 10.4000/ethnoecologie.1275
- 15) *Fleurentin J, Pelt JM*
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982 , 85-108
- 16) *Fleurentin J.*
Guerisseurs et plantes médicinales au Yemen
Edt Karthala 2004 - Paris
- 17) *Fourment et Roques*
Repertoire des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie
Direction de l'économie algérienne. Inspection générale de l'agriculture
Documents et renseignements agricoles Bulletin N°61 Alger 1942
- 18) *Gandouz hanna*
Phoenix dactylifera L. : Etude monographique. Thèse en vue de l'obtention du diplôme
de doctorat en pharmacie Faculté de pharmacie de Monastir 2015
- 19) *Ghannam Mouna*
Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine
Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, 2012 Faculté de
Pharmacie de Monastir
- 20) *Habib HM, Platat C, Meudec E, Cheynier V, Ibrahim WH.*
Polyphenolic compounds in date fruit seed (Phoenix dactylifera): characterisation and
quantification by using UPLC-DAD-ESI-MS. J Sci Food Agric. 2014 Apr;94(6):1084-9.
- 21) *Kamel Abdullftah AL Shameri*
Atlas of Medicinal plants in Yemen



- 22) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
5ème édition Masson – Paris 1994
- 23) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
J Sci Food Agric. 2013 Aug 15;93(10):2494-501
- 24) Margareta Tengberg, Claire Newton et Vincent Battesti, « « L'arbre sans rival ». Palmiers dattiers et almeraies au Moyen-Orient et en Égypte de la préhistoire à nos jours », *Revue d'ethnoécologie* [En ligne], 4 | 2013, mis en ligne le 07 janvier 2014, consulté le 03 décembre 2015. URL : <http://ethnoecologie.revues.org/1575>
- 25) Michel Thouzery Abdellahi ould Mohamed Vall
Les plantes médicinales de Mauritanie Association Plantes et Nomades le
Paquetayre F09300 Montferrier 2011, Imprimerie 34 Toulouse France
- 26) Mohamed Aït Youssef
Plantes médicinales de Kabylie
Ibis Press 2006 Paris
- 27) Muriel Gros-Balthazard, Claire Newton, Sarah Ivorra, Margareta Tengberg, Jean-Christophe Pintaud et Jean-Frédéric Terral,
« Origines et domestication du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) », *Revue d'ethnoécologie* [En ligne], 4 | 2013, mis en ligne le 19 novembre 2013, consulté le 03 décembre 2015. URL : <http://ethnoecologie.revues.org/1524> ; DOI : 10.4000/ethnoecologie.1524
- 28) Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Rahimi R
The Role of Date Palm (Phoenix dactylifera L) Pollen in Fertility: A Comprehensive Review of Current Evidence. J Evid Based Complementary Altern Med. 2015 Oct 4. pii: 2156587215609851. [Epub ahead of print]
- 29) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 30) <https://krapoocarboricole.wordpress.com/2010/12/02/la-fuite-en-egypte-le-miracle-du-palmier/>

31 المعتمد في الأدوية

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

32 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

33 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

34 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

36 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

37 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المؤسس: محمد المنصف الزمرلي
المدير المسؤول: زينب كريشان

عدد 137

ديسمبر 2015

الفهرس

■ الإفتتاحية

■ المقالات العلمية

المتنمات الغذائية

ب. بجاوي، هـ. إدريس قويعه، و. دريسي تقيا، ز. جمالي حرزالله 3

السلمونيات اللادرقيه في المستشفى العسكري بتونس

ت. جواي، ك. قاره، م. س. أصلي، ف. برقليل 13

تطور غلوبييني وحيد النسيلة إلى نقيوم بسيط

أ. بوعطلي، س. حزام، م. خياط، ي. بن يوسف، م. قرطاس 21

تجزئة الأقراص : طريقة منطقية أم خطيرة

أ. عباسي، خ. بن جله 27

■ ومضات إخبارية

الذكرى الأربعون لتأسيس كلية الصيدلية بالمنستير

العميد الأستاذ عبد الحليم الطرابلسي 32

المؤتمر العالي 42 لتاريخ الصيدلة

رشاد بسباس 33

■ الصيدلة السريرية

مضادات النهار والتدخلات الدوائية

م. أ. ولهازي، ن. حسني 34

■ الصيدلية التقليدية التونسية

تمر الدقة

ح. قندوز، ك. بوكاف 38

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

سندة. بحري

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أعضاء

الطبيب مسعود
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 - البليدير
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. بيا، س. بن ريانة، ك. بوكاف، ن. بوجعفر، ع. بوراوي، أ. بوسلامة، أ. شاكر، ر. شملي، ن. شوشان، ن. فنيحة، ش. فندري، ر. جازي، ف. جنحاني، ن. كعباشي، ع. هذيلي، م. قلل، س. كسراوي، م. كرتاس، ع. ميلاد، ت. مسعود، ف. صفطة، م. ر. سلامي، ف. صفار، س. صفر، سليم، ع. تومي، ن. ف. تومي، م. زربيبي، م. زيلي.