

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
A. Toumi 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 Charguia I - 2035 Tunis Carthage
Tél.: +216 71 772 216 / 71 773 371
Fax: +216 71 799 266

Tous droits réservés

Juin 2016

N°139

SOMMAIRE

Editorial.....3

Articles

- Chiralité : aspects pharmacologiques et réglementaires
Dora Cherif Belaïba, Hanène Oueslati Dammak, Imen Ben Mansour Ben Mahmoud,
Mohamed Chiheb Ben Rayena..... 5

- Effets de *Sarcocornia perennis* ou de *Cakile maritima* sur le stress oxydant
au niveau des reins de rats traités par le plomb 11
Manel Gargouri, Ibtissem Ben Amara, Riadh Ksouri, Khaled Mounir Zeghal, Abdelfattah El Feki,
Christian Magné, Ahmed Hakim .

- Prévalence des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet
âgé à l'hôpital Charles Nicolle
Nesrine Hasni, Safa Said, Khoulood Ben Jeddou, Ines Fradi, Zeineb Ouahchi 21

- **Index Biannuel Essaydali de Tunisie**.....25

- Particularités des Pesticides Organophosphorés
Asma Ghorbel, Mounira Hajjeji Darouiche, Neïla Moalla Nouri, Mariem Zouari Khemakhem,
Mohamed Laarbi Masmoudi, Feriele Messadi Akrouf..... 29

- **PHARMACIE CLINIQUE**
Antirétroviraux et interactions médicamenteuses
Asma Thabti, Nesrine Hasni..... 37

Pharmacie Traditionnelle

- Usage Traditionnel des Plantes Médicinales dans la Région de siliana 43
I. Oualati, K. Boukef

- **Recommandations aux Auteurs**.....47

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

Analgan **Extra**

paracétamol-caféine

**Soulage
les douleurs**

**Maux de tête,
migraine, ...**

**Abaisse
la fièvre.**



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

*La caféine potentialise l'action analgésique du paracétamol

Analgan **Extra**

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

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



1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour

Editorial

Le 09 Juin 2016, la société des sciences pharmaceutiques de Tunisie a élu son nouveau bureau. Le bureau sortant a rappelé son rôle dans la promotion des sciences pharmaceutiques en Tunisie à travers une bonne collaboration avec tous les confrères et toutes les structures représentant la profession, en particulier avec le Conseil National de l'Ordre des pharmaciens et avec la Faculté de Pharmacie de Monastir. Il a dressé son bilan moral et financier des deux années écoulées, en souhaitant continuer à s'acquitter de son devoir tant sur le volet scientifiques que celui de l'ouverture vers une plus grande collaboration avec les confrères dans toute la république.

Trois points ont été largement discutés lors de cette AG : La revue Essaydali qui est de parution régulière depuis 1981, distribuée gratuitement aux confrères et permettant de diffuser la publicité des sponsors intéressés. Tirée à environ 6000 exemplaires tous les 3 mois, elle engendre des dépenses très importantes qui deviennent lourdes à assumer. Des propositions ont été faites lors de cette AG telles que diminuer au moins de moitié le nombre de revues tirées : réserver l'envoi aux confrères qui ont manifesté le désir de la recevoir lors des enquêtes réalisées auparavant, aux structures pharmaceutiques, aux facultés et aux membres d'honneur. Mais est-ce la solution vraiment ? La deuxième alternative serait de compter sur nos sponsors afin de leur permettre un champ publicitaire plus important, en rappelant que c'est l'unique revue pérenne de la profession. Il est aussi impératif de leur réserver une rubrique plus valorisante. Dans ce contexte, la SSPT a ouvert une rubrique à part entière, en plus des insertions publicitaires, destinée à aller retrouver l'industriel dans sa société pour la faire connaître à travers des interviews et une illustration fiable de son activité. Nous allons œuvrer à mettre en place cette rubrique dans les délais les plus brefs.

La décentralisation de ses activités à l'intérieur du pays, a été le deuxième point discuté. Pourquoi pas, d'autant plus que la collaboration entre les différentes structures en sortira grandie ? Là aussi, je tiens à rappeler que la SSPT n'a pas raté une occasion pour le proposer aux confrères responsables des structures pharmaceutiques : proposer des sujets de conférence ou des ateliers pratiques et y participer, prendre en charge entièrement certains conférenciers et le déplacement des membres de son bureau, jouer son rôle de soutien à certaines associations de jeunes comme l'ATEP qu'elle a toujours encouragée. Un appel est donc relancé à tous les confrères intéressés par cette collaboration, quelle que soit la région où ils exercent.

Enfin le dernier point discuté concerne le nombre d'adhérents qui est nettement en deçà de nos ambitions. Nous avons rappelé aux confrères que les inscriptions se font régulièrement chez la secrétaire du CNOP, que nous remercions vivement d'ailleurs, et lors de nos manifestations scientifiques. Une proposition d'inscription en ligne a été faite, nous allons tout faire pour l'adopter. D'ailleurs, toutes les questions des confrères peuvent être adressées au secrétariat de la SSPT par mail à l'adresse : contact@sciencespharmaceutiques.org.tn

Merci à tous les confrères qui étaient présents à cette AG et qui ont enrichi le débat. Bonne chance au nouveau bureau et à tous les confrères qui s'attellent à faire progresser notre profession.

Mme Fendri Chédli

EFFERALGAN®

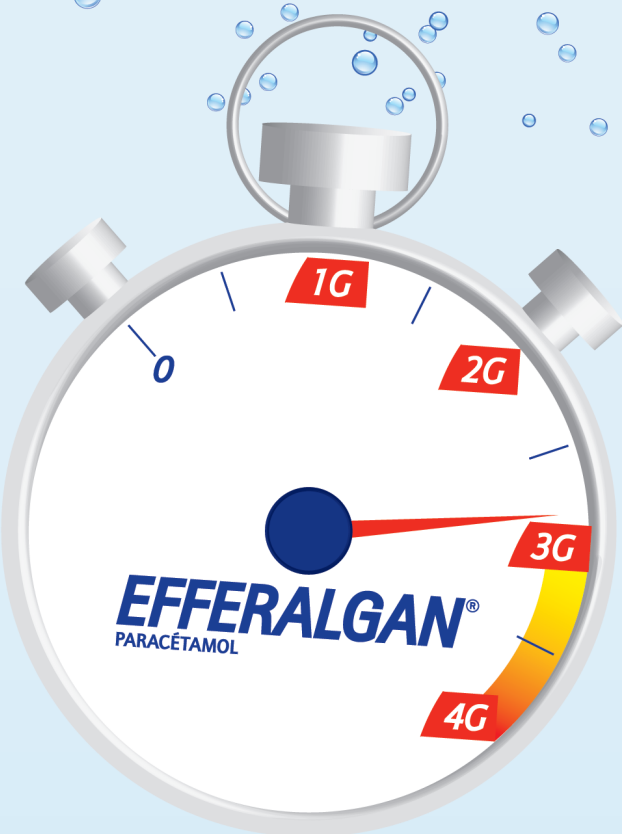
PARACÉTAMOL

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 cytolase 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. Elimination : 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 PHARMACÉUTIQUES :** Liste des excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse, 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 CHELYUS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. NUMERO DE L'AMM: 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Chiralité : aspects pharmacologiques et réglementaires

Dora Cherif Belaiba,^{1, 2} Hanène Oueslati Dammak,^{1, 2} Imen Ben Mansour Ben Mahmoud,¹ Mohamed Chiheb Ben Rayena.^{1, 2}

1- Laboratoire National de Contrôle de Médicaments

2- Faculté de Pharmacie de Monastir

Résumé

La chiralité est une propriété géométrique qui caractérise le fait qu'un objet et son image dans un miroir ne sont pas identiques. La synthèse de principes actifs chiraux conduit en général à des mélanges racémiques, constitués d'une quantité égale d'énantiomères. Depuis quelques années, la commercialisation d'un énantiomère pur, de préférence au mélange racémique, a pris un grand essor. Ainsi la séparation chirale est devenue un sujet d'intérêt croissant lors du développement des médicaments chiraux. L'interaction des molécules chirales avec les protéines plasmatiques, les enzymes et les récepteurs membranaires est énantiosélective. L'affinité différente des énantiomères peut conduire à des métabolites et à des paramètres pharmacocinétiques différents et donc à des propriétés pharmacologiques différentes. Sur le plan réglementaire, le développement des médicaments chiraux ne s'écarte pas fondamentalement des médicaments non chiraux. Toutefois, la chiralité soulève des problèmes particuliers liés non seulement à la qualité mais aussi à l'efficacité. En effet, la décision de développer un énantiomère simple ou un racémate repose sur des données scientifiques relatives à la qualité, l'innocuité et l'efficacité de chaque isomère optique.

Summary

Chirality is a geometrical property which characterizes the fact that an object and its image in a mirror are not identical. The synthesis of chiral drugs leads generally to mixtures racemic, established by an equal quantity of enantiomers. Since a few years, the marketing of a pure enantiomer, rather in the racemic mixture, took a big development. So Chiral separation became a subject of growing interest during the development of chiral drugs. The interaction of chiral molecule with proteins, enzymes and receptors are enantioselective. The different affinity from enantiomers can lead to different metabolites and to different pharmacokinetic parameters and therefore different pharmacological properties. On the regulatory plan, the development of chiral drugs does not move away fundamentally from achiral drugs. However, chirality raises particular problems bound not only to the quality but also to the efficiency. Indeed, the decision to develop a single enantiomer or a racemic mixture based on scientific data concerning quality, safety and efficiency of every optical isomer.

INTRODUCTION

La découverte de l'isomérisation et l'introduction de la notion de chiralité est le fruit d'un travail de nombreux scientifiques notamment : Biot, Pasteur, Le Bel, Van't Hoff et Lord Kelvin dans le XIX^{ème} siècle. Ces derniers ont montré que la chiralité est une caractéristique fondamentale du monde vivant permettant d'expliquer différents phénomènes observés au niveau de la réactivité biologique.

Le rôle primordial des molécules chirales en thérapeutique a été révélé et mis en évidence suite aux événements dramatiques survenus dans les années

70, dus à l'utilisation de médicaments tels que le thalidomide. En effet, il s'est avéré que l'interaction entre une molécule chirale et son récepteur est généralement stéréosélective, ce qui entraîne des différences significatives au niveau des propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. L'activité pharmacologique résulte alors d'un seul énantiomère appelé eutomère, l'autre est dit distomère.

La commercialisation de médicaments sous forme racémique a été longtemps privilégiée par l'industrie pharmaceutique car elle permettait d'abaisser le coût de production, la séparation des énantiomères

étant relativement onéreuse. Actuellement, étant donné que deux énantiomères peuvent avoir des comportements totalement différents, la séparation chirale est devenue un sujet d'intérêt croissant dans de nombreux domaines, notamment le contrôle de qualité des médicaments.

Dans ce travail, nous présentons une revue bibliographique couvrant les aspects pharmacologiques et réglementaires de la chiralité des médicaments montrant ainsi l'incidence de la chiralité aussi bien sur le plan développement que sur le plan pharmacologique [1-3].

1. Définitions [2,4]

➤ Les isomères

Les isomères sont des composés dont la formule moléculaire est identique, mais qui diffèrent par la nature de leurs liaisons ou par l'enchaînement de leurs atomes ou par l'arrangement spatial de leurs atomes. Les isomères qui se différencient par la séquence de leurs atomes sont dits isomères de constitution ou de position. Ceux pour lesquels seul l'arrangement spatial des atomes diffère sont appelés stéréo-isomères.

➤ Les énantiomères

Les énantiomères sont des stéréo-isomères. Deux stéréoisomères (non superposables par simple rotation) sont dits énantiomères, si et seulement si, ils sont l'image l'un de l'autre dans un miroir. La molécule est dite alors chirale. Les deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques (point de fusion...) et chimiques. La seule différence est l'activité optique ou pouvoir rotatoire. Ce paramètre possède la même valeur numérique pour les deux entités mais avec des signes opposés. Deux énantiomères dévient la lumière polarisée d'un même angle mais de sens opposés. Il existe deux nomenclatures pour qualifier deux énantiomères : Une nomenclature rend compte du pouvoir rotatoire des énantiomères, l'énantiomère déviant la lumière polarisée à droite est dit « dextrogyre », il est représenté par (+) ou (d) et l'isomère déviant la lumière polarisée à gauche est dit « lévogyre », il est représenté par (-) ou (l). Une autre nomenclature reflète la configuration absolue de la molécule, en ce qui concerne les centres chiraux par des préfixes R et S.

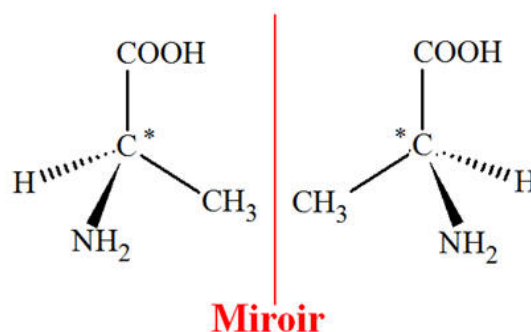


Figure 1 : Couple d'énantiomères [5]

➤ La chiralité

Le mot chiralité vient du mot grec « kheir » qui signifie main. La chiralité peut être définie comme une caractéristique structurale qui fait qu'une molécule est asymétrique et non superposable à son image dans un miroir, exactement à l'image de la main gauche et de la main droite (figure 2).

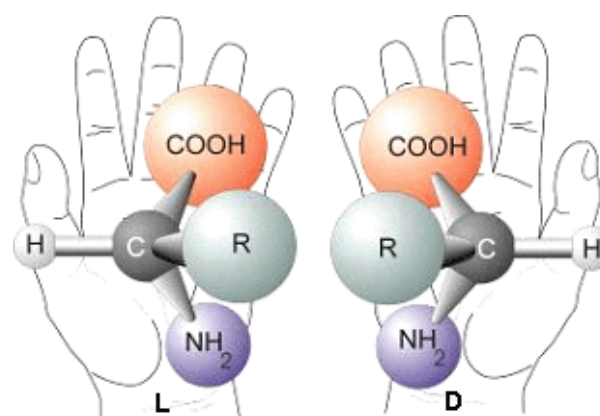


Figure 2

➤ Mélange racémique

Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique. Le mélange racémique ne dévie pas la lumière polarisée, il est représenté par (±), (dl) ou (RS).

2. Chiralité et pharmacologie

2.1 Chiralité et propriétés pharmacologiques

Sur le plan thérapeutique, un eutomère définit l'énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique est la meilleure. Par opposition, le distomère peut être dépourvu d'activité biologique responsable d'effets indésirables.



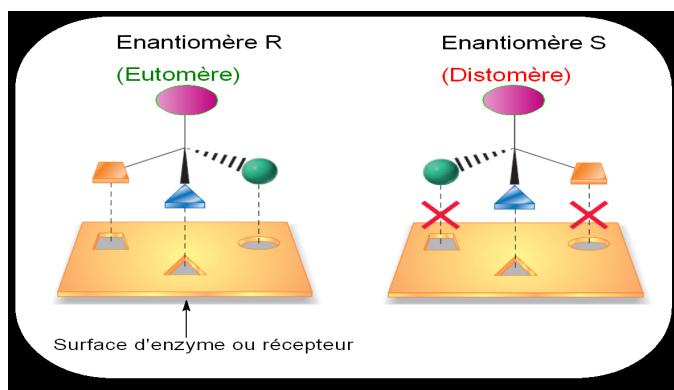


Figure 3 : Modèle de reconnaissance chirale [5].

Ainsi, plusieurs cas de figures peuvent se présenter au cours de l'étude des relations entre la chiralité et l'activité biologique d'un principe actif.

- ✓ Enantiomères présentant qualitativement et quantitativement la même activité : c'est le cas de la prométhazine (+) et (-) dont la séparation chirale ne présente aucun intérêt thérapeutique [6] ;
- ✓ Enantiomères présentant qualitativement la même activité thérapeutique mais d'intensité différente : dans ce cas le composé le plus actif correspond à celui possédant une affinité plus forte pour le récepteur. On cite l'exemple de la (R)-(-)-adrénaline qui possède 3 sites de fixation au récepteur comparativement à la (R)-(+)-adrénaline qui présente seulement 2 sites de fixation [1] ;
- ✓ Un des deux énantiomères est actif : le cas de l'ibuprofène illustre bien cet exemple puisque seule la forme R-(+) est active. Cependant la séparation énantiomérique n'a pas d'intérêt puisque le R-(-)-ibuprofène n'est pas toxique et subit également une inversion chirale en dérivé dextrogyre actif par métabolisme enzymatique [7] ;
- ✓ Un des deux énantiomères est actif alors que l'autre est toxique : une telle situation nécessite une attention particulière et ne devrait pas se présenter en raison de sa gravité potentielle. En effet, l'isomère R-(+) du lévodopa, précurseur de la dopamine utilisé dans le traitement de la maladie de parkinson, est responsable d'agranulocytose. Seul l'isomère lévogyre est retenu en thérapeutique [8] ;
- ✓ Les deux énantiomères possèdent une

activité biologique différente : le salbutamol, un agoniste bêta 2 adrénergique, est mis à profit dans le traitement de l'asthme pour ses propriétés bronchodilatatrices. Cependant, son énantiomère dextrogyre est responsable de bronchospasme et de manifestations allergiques sévères. Ainsi, l'utilisation en thérapeutique de l'énantiomère lévogyre est préférable au mélange racémique afin de bénéficier de ses effets curatifs tout en évitant d'éventuels effets secondaires [8].

2.2 Chiralité et propriétés pharmacocinétiques

L'interaction des molécules chirales avec les protéines plasmatiques, les enzymes et les récepteurs membranaires est énantiosélective. Cette interaction peut conduire à des métabolites et à des paramètres pharmacocinétiques différents pour chaque énantiomère [9,10].

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- ✓ Le vérapamil, un inhibiteur calcique de la classe de la phénylalkylamine, est métabolisé par les CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7 par N-déalkylation et N-déméthylation. Le S-(-) vérapamil est métabolisé par le CYP3A4 principalement par N-déméthylation alors que le R-(+) vérapamil est métabolisé par N-déalkylation. Le S-(-) vérapamil est 20 fois plus actif que l'énantiomère R [11] ;
- ✓ L'acénocoumarol, anticoagulant oral dérivé de la coumarine, est une pro-drogue commercialisée sous forme racémique. L'hydroxylation de l'énantiomère R en position 6, 7 et 8 donne des métabolites 6 fois plus actifs que l'énantiomère S. L'énantiomère R est à l'origine de l'activité pharmacologique [8] ;
- ✓ Par ailleurs, la clairance des énantiomères ou de leurs métabolites est différente. Une accumulation est alors possible et peut donner lieu à des effets indésirables dangereux ou à des interactions médicamenteuses. Tel est le cas pour R amlodipine ($t_{1/2} = 34,9$ heures) dont l'élimination plasmatique est plus rapide que celle de S amlodipine ($t_{1/2} = 49,6$ heures) [8] ;
- ✓ Dans les années 50, le Thalidomide est

✓ commercialisé sous sa forme racémique comme sédatif et hypnotique, il était également recommandé comme anti-nauséeux chez la femme enceinte (Allemagne de l'Ouest, Pays du Nord de l'Europe essentiellement). Ce dernier provoque de graves malformations congénitales des membres (environ 10 000 enfants touchés dans le monde, dont 3 000 en Allemagne). Il s'est avéré que cet effet tératogène est attribué au métabolite hydroxylé de l'énantiomère (S) [12].

Au-delà du problème de santé publique provoqué par le thalidomide, cette affaire a eu le mérite de mettre l'accent sur la prudence nécessaire à la commercialisation d'un médicament racémique. Aujourd'hui la législation distingue clairement un énantiomère de son mélange racémique. L'usage systématique d'un énantiomère n'est pas imposé, mais une étude biologique poussée des deux énantiomères d'un mélange racémique est exigée.

1. Aspects réglementaires

Sur le plan réglementaire, le développement des médicaments chiraux ne s'écarte pas fondamentalement des médicaments non chiraux. Toutefois, la chiralité soulève des problèmes particuliers liés non seulement à la qualité mais aussi à l'efficacité.

Les autorités réglementaires américaines ont été parmi les premiers à traiter la question émergente de la chiralité dans le développement des médicaments. La FDA « Food and Drug Administration » a publié en 1992 des lignes directrices sur le développement des stéréo-isomères.

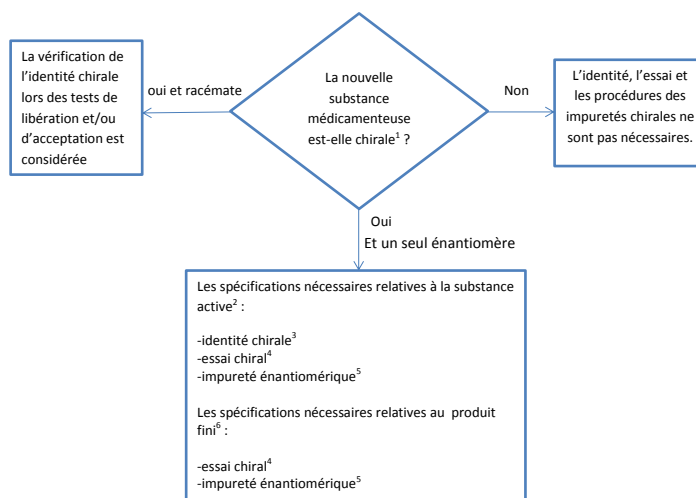
L'agence européenne de l'évaluation des produits médicaux (EMA) et la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) ont également publié, respectivement en 1994 et 1999, des lignes directrices relatives à la substance active chirale.

Santé Canada a également émis, en 2000, des recommandations relatives aux substances chirales : « Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréo-isométrie ».

Toutes les autorités réglementaires, soulignent

l'impact de la chiralité de la substance active sur la qualité du produit fini mais n'interdisent pas l'usage de médicaments racémiques.

Si une substance active est chirale, un des énantiomères est considéré comme une impureté et devrait être traité selon les principes établis par les directives des ICH : Q6A (*Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substance And New Drug Products: Chemical Substances*). L'arbre décisionnel présenté sur la figure 4 résume la nécessité ou non d'effectuer les tests d'identité ainsi que les dosages stéréosélectifs pour les nouvelles substances actives et les nouveaux produits [3, 4, 13,14].



Les substances chirales d'origine naturelle ne sont pas prises en compte dans ces lignes directrices.

2 Comme avec les autres impuretés provenant des matières premières utilisées dans la synthèse de la substance active, le contrôle de la chiralité pourrait être établi alternativement en appliquant des limites aux matières premières ou intermédiaires appropriées lorsque cela se justifie à partir de l'étude du développement. Ce sera essentiellement le cas lorsqu'il existe plusieurs centres chiraux (par exemple trois ou plus), ou lorsque le contrôle à une étape préalable à la production de la substance active finale est souhaitable.

3 Un essai chirale ou une procédure d'impureté énantiomérique pourrait être accepté à la place d'une procédure d'identité chirale.



4 Un essai achiral combiné avec une méthode de contrôle de l'énantiomère opposé est considéré acceptable à la place d'un essai chiral.

5 Le niveau de l'énantiomère opposé de la substance active peut être tiré des données de l'essai chiral ou d'une procédure de séparation.

6 Un test stéréospécifique du produit fini n'est pas nécessaire si la racémisation a été démontrée négligeable durant la fabrication du produit fini et durant la stabilité

Figure 4 : Arbre décisionnel : établissement des procédures d'identité, d'essai et d'impureté énantiomérique pour les nouvelles substances actives chirales et les nouveaux produits contenant des substances actives chirales [14].

Selon les directives de la Q6A des ICH, les tests nécessaires pour les nouvelles substances actives chirales et les nouveaux produits contenant des substances actives chirales sont les suivants :

✓ Les impuretés ou produits de dégradation :

Pour les substances actives chirales développées sous la forme d'un seul énantiomère, le deuxième énantiomère est considéré comme impureté. Pour le produit fini, la détermination est également nécessaire à moins qu'une racémisation ait été montrée comme négligeable lors de la fabrication de la forme galénique ou lors des études de la stabilité.

✓ Dosage :

Une détermination énantioselective de la substance active doit faire partie des spécifications. Pour le produit fini, un essai achiral est suffisant si la racémisation ait été montré insignifiante. Sinon un test chiral doit être réalisé.

✓ Identité :

Si la substance active est développée sous la forme d'un seul énantiomère, le test d'identité doit être capable de distinguer les deux énantiomères et le mélange racémique. S'il s'agit d'un racémate, un test d'identité stéréospécifique est nécessaire dans deux situations :

1. Possibilité significative qu'un mélange racémique puisse être substitué par un des deux énantiomères.

2. Risque avéré de cristallisation préférentielle pouvant induire la production non intentionnelle de mélange non racémique.

Les tests d'identité stéréospécifique sont plus appropriés aux spécifications de la substance active, ils ne sont pas nécessaires pour la libération du produit fini.

La détermination préalable des activités biologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques de chaque isomère optique d'un racémique constitue une étape déterminante avant toute commercialisation d'une spécialité pharmaceutique. En effet, durant les études cliniques et précliniques, le fabricant doit étudier l'impact d'une potentielle inversion chirale, évaluer les propriétés pharmacologiques notamment par la comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère par rapport à ceux du racémate, et évaluer l'innocuité de l'énantiomère.

Ainsi, la décision de développer un énantiomère simple ou un racémate repose sur des données scientifiques relatives à la qualité, l'innocuité, l'efficacité et l'évaluation finale des risques et des avantages du médicament dans les conditions d'utilisation proposées.

CONCLUSION

Depuis quelques années, la commercialisation d'un énantiomère pur, de préférence au mélange racémique, a pris un grand essor. En effet, plusieurs études ont montré que les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de deux énantiomères peuvent être différentes. D'une manière générale, les règles établies pour les principes actifs non chiraux s'appliquent également aux énantiomères. Par ailleurs, l'industriel est tenu de fournir des indications sur les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques pour chaque énantiomère et pour le racémique. Dans tous les cas, l'industriel doit justifier l'intérêt de l'emploi du racémique ou de l'un de ses énantiomères. Le nombre croissant de molécules chirales disponibles sur le marché du médicament ne peut qu'inciter les demandeurs d'AMM au développement de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique. Parallèlement, l'optimisation de méthodes d'analyse notamment, les méthodes chromatographiques et l'électrophorèse chirale, continuent de susciter l'intérêt des équipes scientifiques qui s'intéressent au domaine de chiralité [13,15].

Références bibliographiques

1. Hutt A.J., Tan S.c. *Drug Chirality and its Clinical Significance*. *Drugs* 1996; 52: 1-12.
2. Kirkiacharian S., *Chiralité et médicaments*, *Techniques de l'ingénieur*, 2005; 1, 3334.
3. FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality*. 1992 ; 4 : 338-40
4. *Investigation of Chiral Active Substances*, [en ligne]. European Medecine Agency. Disponible à l'URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002816.pdf
5. Milcent R., *Chimie organique: Stéréochimie, entités réactives et reactions*. Les Ulis : EDP sciences ; 2007.
6. Borowiecki P. *Enantiodifferentiation of promethazine using (S)-(-)-BINOL as the NMR chiral solvating agent: determination of the enantiomeric purity and performance comparison with traditional chiral HPLC*. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2015; 26:16-23.
7. Chavez-Flores D, M. Salvador J. *Facile conversion of racemic ibuprofen to (S)-ibuprofen*. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012; 23: 237-239.
8. Sumithira G, Sujatha M. *Drug chirality & its clinical significance evident, future for the development/separation of single enantiomer drug from racemates- The chiral switch*. *Int J Ad Pharm Gen Res*. 2013; 1: 1-19.
9. Urlacher VB. *Oxidation: stereoselective oxidations with cytochrome P450 monooxygenases*. In *Comprehensive Chirality*. Ed Elsevier 2012; page 275-294.
10. WANG Y, CAO J, WANG X, ZENG S. *Stereoselective transport and uptake of propranolol across human intestinal caco-2 cell monolayers*. *Chirality*. 2010 22:361-8.
11. Asensi-Bernardia L., Martín-Bioscaa Y, Escuder-Gilaberta L., Sagradoa S., Medina-Hernández M.J. *In-line capillary electrophoretic evaluation of the enantioselective metabolism of verapamil by cytochrome P3A4*. *J Chromatogr A*. 2013; 1298: 139-145.
12. Vargesson N., *Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015; 103(9):794-803.
13. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation* [en ligne]. Santé Canada. Disponible à l'URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo-fra.php>
14. Quality Guideline Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substance and New Drug Products: Chemical Substances [en ligne]. International Conference of Harmonization. Disponible à l'URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
15. Kallel K., *Médicaments chiraux sous forme d'énantiomères: pharmacologie, réglementation et analyse de la pureté énantiomérique* [thèse]. Pharmacie : Monastir ; 2013. 79p.



Effets de *Sarcocornia perennis* ou de *Cakile maritima* sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le plomb

Manel Gargouri,^{a,b,c} Ibtissem Ben Amara,^d Riadh Ksouri,^b Khaled Mounir Zeghal,^d Abdelfattah El Feki,^a Christian Magné,^c Ahmed Hakim.^d

a- Laboratoire d'Ecophysiologie Animale, Faculté des Sciences de Sfax, Route de Soukra, 3038 Sfax, Tunisie.

b- Laboratoire des Plantes Extrêmophiles, Centre de Biotechnologie de Borj-Cedria, BP901, 2050 Hammam Lif, Tunisie.

c- EA 2219 Géoarchitecture, UFR Sciences et Techniques, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue V. Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest Cedex 3, France.

d- Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Sfax, 3029 Sfax, Tunisie.

Mots clés : plantes halophytes, plomb, rat, reins, stress oxydant.

Résumé

Le plomb (Pb) est un polluant anthropique majeur reconnu comme hautement toxique. Dans cet article, nous avons étudié in vivo les effets physiopathologiques du plomb administré via l'eau de boisson chez le rat à l'âge adulte. Nous avons également tenté de mettre en évidence l'impact de certaines plantes halophytes, administrées via le régime alimentaire, contre les effets délétères du plomb au cours de cette période. Notre étude montre que le plomb induit une augmentation de la plombémie et un certain nombre de dommages (histologiques, physiologiques, biochimiques) rénaux, indiquant la présence d'un stress oxydant. La consommation de *Sarcocornia perennis* ou de *Cakile maritima* par les rats adultes intoxiqués au plomb restaure tous les paramètres précédents à des niveaux quasi-normaux.

La sarcocorne et le cakilier jouent donc un rôle protecteur très important chez l'animal en inhibant la toxicité induite par le plomb, sans doute grâce à leur richesse en composés antioxydants. Sur ce plan, la sarcocorne exerce un effet protecteur plus puissant.

Abstract

Lead (Pb) is a major anthropic pollutant known to be highly toxic. In that article, we studied the in vivo pathophysiological effects caused by lead when administered through drinking water to adult rats. We also have attempted to set out the impact of a diet supplemented with coastal plants (halophytes) against deleterious effects of lead.

Our study showed that lead induces an increase in blood lead level and a number of damages (histological, physiological, biochemical) in rat kidney, indicating the occurrence of oxidative stress. Adult rats were fed with *Sarcocornia perennis* or *Cakile maritima* enriched diet upon lead intoxication exhibited a recovery of all studied parameters. Thus, both perennial glasswort and sea rocket play an important protective role against lead-induced toxicity, that action being more likely due to their bioactive antioxidant compounds. On that point, *S. perennis* extract was found to be more powerful than *C. maritima* one.

Abréviations : TBS, tampon Tris saline; SOD, superoxyde dismutase; TBARS, substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique; MDA, malondialdéhyde; CAT, catalase; GPx, glutathion peroxydase; IMC, indice de masse corporelle.

1. Introduction

Dans sa course à la productivité et à l'efficacité, l'homme a préféré ignorer ou bien n'a pas pris

conscience que ses actes entraînaient l'émergence de nouvelles pollutions environnementales. Ainsi, l'air que l'on respire, l'eau que l'on boit ou la nourriture

que l'on mange peut insidieusement altérer notre santé, comme ce fut le cas pour l'amiante, les pesticides, les hormones, la dioxine et peut être les OGM. Outre la crainte qu'inspirent tous ces nouveaux dangers, il existe un toxique reconnu comme tel depuis l'antiquité et qui pourtant nous menace toujours : le plomb. Ce métal est encore aujourd'hui très largement utilisé et libéré dans l'environnement (1), d'où il est absorbé par l'organisme par les voies respiratoires et entérales (2,3). Parmi les organes cibles du plomb, nous pouvons citer les reins (4). Ces derniers sont considérés comme organes hautement spécialisés dans le maintien de l'environnement interne du corps, en retenant ou excréant de manière sélective diverses substances en fonction des besoins spécifiques du corps. L'exposition excessive au plomb peut causer des effets aigus ou chroniques et contribue à la néphrotoxicité chez les populations sensibles, telles que celles souffrant d'hypertension, de diabète ou d'obésité (5,6). De nombreuses études ont montré que les lésions induites par le plomb sont dues à l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), à des dommages causés à l'ADN, à l'induction de l'apoptose (2,7,8,9) et/ou à un épuisement du système de défense antioxydante cellulaire (10,11,12).

Ces dernières années, un regain d'intérêt pour le potentiel thérapeutique de diverses plantes médicinales antioxydantes a été noté afin de réduire les lésions tissulaires induites par les radicaux libres (13). Parmi les plantes potentiellement actives, les plantes halophytes ont été recueillies depuis des temps anciens pour leurs vertus médicinales (14,15). Ces plantes pourraient s'avérer très prometteuses du fait qu'elles sont naturellement adaptées à des milieux particulièrement contraignants tels que les régions côtières ou semi-arides, où règnent des conditions (salinité, sécheresse, forte luminosité, etc...) induisant un fort stress oxydant.

Cakile maritima (Cm) et *Sarcocornia perennis* (Sp) sont des espèces abondamment représentées sur le littoral méditerranéen, et reconnues à la fois halophytiques et médicinales. *Cakile maritima*, encore appelée roquette de mer ou cakilier, est une plante herbacée, spontanée, annuelle, appartenant à la famille des Brassicaceae. C'est une halophyte facultative originaire d'Amérique du Nord et d'Europe. Elle s'étend le long des côtes de l'Atlantique

nord, de la mer Méditerranée et du sud-ouest de l'Asie (16). D'après Bartoliet al. (17), cette espèce est fréquente sur tout le littoral tunisien. Cette plante présente un intérêt économique et culinaire, par ses feuilles et fleurs comestibles, ainsi qu'une utilisation thérapeutique (18). L'analyse phytochimique de cette espèce prouve sa richesse en vitamine C, qui lui confère un effet intéressant contre le scorbut. Elle est également utilisée pour ses propriétés diurétiques et purgatives (19,20). Ses graines se distinguent par une quantité importante d'huile riche en acide érucique (21). *Sarcocornia perennis*, est un sous-arbrisseau vivace appartenant à la famille des Chenopodiaceae (15), et se rencontre sur les grèves caillouteuses du littoral Atlantique et méditerranéen, parfois dans les vases salées (22,20). Plusieurs représentants du genre *Salicornia*, variante herbacée annuelle de la sarcocorne, ont été depuis longtemps introduits sur le marché alimentaire européen, non seulement pour leur goût salé (comme un légume) mais aussi pour leur valeur nutritionnelle élevée en termes de minéraux, vitamines et antioxydants (vitamine C, β -carotène) (23).

Le but de cette étude était d'étudier les effets de régimes enrichis avec la sarcocorne et le cakilier chez des rats adultes traités par le plomb, afin de mettre en évidence un possible rôle protecteur contre les effets délétères du plomb.

1. Matériel et méthodes

1.1 Produits chimiques

L'acétate de plomb a été obtenu auprès de la société allemande Merck (Ref : 107375). Tous les autres produits chimiques utilisés dans cette étude ont été achetés par l'intermédiaire des fournisseurs commerciaux standards nationaux.

1.2 Matériel végétal et préparation

Les deux plantes, *Cakile maritima* et *Sarcocornia perennis*, ont été collectées en Mai et Septembre 2009 respectivement, dans différentes localités côtières tunisiennes du Cap Bon, entre Soliman (bioclimat semi-aride supérieur) et Korba (bioclimat humide) (Figures 1 et 2). Les espèces ont été authentifiées selon la flore de la Tunisie par le Professeur Abderazek S



maoui, du Technopôle de BorjCedria. Des échantillons de ces plantes ont été déposés à l'herbarium du Technopôle de BorjCedria, Tunisie. Les échantillons des deux espèces, prélevés dans leur habitat naturel, sont rapportés immédiatement au laboratoire. Après séchage dans un lyophilisateur, les échantillons sont finement broyés à l'aide d'un broyeur à billes (Type Dangoumeau) jusqu'à l'obtention d'une fine poudre. Celle-ci est alors conservée à l'obscurité et à 4°C dans des piluliers hermétiquement fermés jusqu'aux analyses.



Figure 1: Cakilemaritima - Figure 2: Sarcocornia perennis

1.1 Animaux

Le protocole expérimental a été approuvé par le comité local des soins des animaux à l'Université de Sfax. Toutes les procédures expérimentales ont été réalisées selon les lignes directrices internationales pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire [24]. Des rats mâles adultes de souche Wistar pesant environ 180 à 200 g, provenant d'un élevage de la Pharmacie Centrale de Tunis (SIPHAT), sont placés dans une animalerie maintenue à une température de $21 \pm 1^\circ\text{C}$ avec une alternance de 14 h d'obscurité et de 10 h d'éclairement. L'humidité relative est voisine de 40%. Les rats suivent un régime normal d'aliment solide provenant de la Société Industrielle de Concentrés (SICO, Sfax), et l'eau courante de boisson est fournie à volonté. Après une semaine d'acclimatation, nous avons procédé au traitement des animaux **pendant une durée de 15 jours**.

1.2 Protocole expérimental : Traitements

Les animaux sont répartis en six groupes de huit rats chacun : Le 1er groupe (**T**) **est constitué par des rats témoins** soumis à un régime normal d'aliment solide. Les 2ème et 3ème groupes (**Cm** et **Sp**) **sont constitués par des rats recevant une alimentation enrichie avec Cakilemaritima ou de Sarcocornia perennis à raison de 30 et 50 g de poudre / kg de concentré, respectivement. Cette dose a été choisie suite à**

mes travaux d'effet des doses croissantes de plante réalisées dans mon laboratoire. Le 4ème groupe (Pb) est composé de rats qui reçoivent de l'eau contaminée à l'acétate de plomb (0,6%). Le 5ème groupe (**Cm Pb**) **est constitué par des rats** qui reçoivent de l'eau renfermant de l'acétate de plomb (0,6%) et une alimentation enrichie avec Cakilemaritima à raison de 30 g / kg d'aliment. Enfin, le 6ème groupe (**Sp Pb**) **est constitué par des rats** qui reçoivent de l'eau renfermant de l'acétate de plomb (0,6%) et une alimentation enrichie avec Sarcocornia perennis à raison de 50 g / kg d'aliment.

1.3 Sacrifice et prélèvement des organes

A la fin de la période de traitement, des échantillons sanguins sont prélevés sans anticoagulant sur des rats décapités (afin d'éviter le stress dû aux anesthésiques) appartenant aux six groupes étudiés. Après centrifugation pendant 10 mn à une vitesse de $2200 \times g$, les échantillons de sérum sont prélevés et conservés à -30°C jusqu'à analyses de certains paramètres biochimiques. Parallèlement, les reins sont prélevés et broyés à 4°C dans 2 ml de TBS à l'aide d'un homogénéiseur Ultra-turax. Le broyat est alors centrifugé à 9000 tours/mn à 4°C durant 20 mn afin de récupérer le surnageant qui est conservé à -30°C pour le dosage des protéines, des TBARS tels que le MDA (malondialdéhyde) et des activités des enzymes antioxydantes : superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPx). Des échantillons de rein destinés aux études histologiques sont fixés rapidement dans une solution de Bouin alcoolique.

1.4 Paramètres biochimiques

2.6.1. Evaluation de la teneur en plomb

La minéralisation du sang a été effectuée à 200°C sur le dispositif de Kjeldahl dans des tubes contenant un mélange acide nitrique / acide perchlorique (2:1 v/v). Les teneurs en plomb sont ensuite déterminées dans le minéralisat en utilisant un spectromètre d'absorption atomique (modèle 220 FSAA, Varian).

1.1.2 Etude de la fonction rénale

2.6.2.1 Dosage de la créatinine sérique

Le dosage de la créatinine est réalisé par la méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation à l'aide d'un kit provenant de Biomaghreb, Tunisie (Réf. 20172).

2.6.2.2 Dosage de l'urée sérique

Ce dosage est réalisé avec un kit provenant de Biomaghreb, Tunisie (Réf 20186). Il s'agit d'une méthode de dosage enzymatique basée sur l'hydrolyse de l'urée en acide carbonique sous l'action de l'uréase (aminohydrolase).

1.1.3 Examen histologique rénal

Des petits morceaux de reins sont fixés dans le mélange de Bouin, inclus dans la paraffine et sectionnés. Les sections sont ensuite colorées avec l'hémaroxyline-éosine (25) pour examiner la constitution des tissus.

1.1.4 Détermination des activités des enzymes antioxydantes et du niveau de peroxydation lipidique

Le niveau de peroxydation lipidique au niveau des reins est estimé en mesurant la formation de substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) selon la méthode de Yagi (26). L'activité de la SOD est déterminée dans le rein selon la méthode de Beyer et Fridovich (27). Celle de la CAT est mesurée en utilisant la méthode d'Aebi (28), et l'activité de la GPX est déterminée selon la méthode de Flohe et Günzler (29).

2.6.5. Quantification des protéines

Le taux de protéines des extraits d'organe étudié (reins) est mesuré par la méthode de Lowry (30).

2.7. Présentation des résultats et analyses statistiques

Toutes les données sont exprimées en tant que moyennes suivies d'erreur moyenne standard (EMS). L'étude statistique est réalisée avec le programme Stat view 5 de Windows (SAS institute, Berkeley, CA). L'analyse statistique consiste en une comparaison des différents traitements par le test ANOVA suivi du test t de Student. Les différences sont jugées significatives pour une probabilité $p \leq 0,05$ (*), très

significatives à $p \leq 0,01$ (**) et hautement significatives à $p \leq 0,001$ (***).

1. Résultats

3.1 Effets des traitements sur le poids corporel et l'indice de masse corporelle (IMC)

L'administration par voie orale d'une dose de 0,6% d'acétate de plomb à des rats mâles adultes pendant 15 jours (groupe Pb) provoque chez ces animaux une diminution de 20% de leur poids corporel, accompagnée d'une diminution de l'indice de masse corporelle de l'ordre de 29,6% comparativement à des rats témoins (Tableau I). Une alimentation solide additionnée de *Cakilemaritima* ou de *Sarcocornia perennis* permet une récupération partielle du poids corporel et totale de l'IMC. Toutefois, la chute de poids et d'IMC provoquée par le plomb est moins améliorée par le cakilier que par la sarcocorne, cette dernière permettant de rétablir des niveaux témoins pour les deux paramètres.

Tableau I :

Groupes	Poids corporel	Indice de masse corporelle
Témoins (T)	181,75±0,94	45,65±2,27
Cakile (Cm)	179,98±0,09	44,10±2,45
Sarcocornia (Sp)	178,63±3,50	44,53±1,59
Plomb (Pb)	157,00±3,14***	32,13±3,12***
Cakile + plomb (CmPb)	168,16±2,00***+	41,81±0,68**
Sarcocornia + plomb (Sp Pb)	177,71±1,13*++	45,35±1,86**

Variations du poids corporel (g) et de l'indice de masse corporelle (IMC, Kg/m²) des rats témoins (T), nourris avec 0,3% de *Cakile* (Cm) ou 0,5% de *Sarcocornia* (Sp), traités par l'acétate de plomb (Pb) seul ou avec une alimentation riche en *Cakile* (Cm Pb) ou en *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours.

Nombre de déterminations (n = 8).

Des différences significatives entre les groupes sont mentionnées comme suit :

Rats traités au plomb (Pb) par rapport aux témoins (T): * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Rats traités au plomb (Pb) par rapport aux groupes contaminés et supplémentés (Cm Pb ou Sp Pb) : + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$



3.2 Plombémie

La figure 3 montre que la concentration de plomb dans le sang des rats traités par le plomb pendant 15 jours est 4 fois plus importante que celle des rats témoins. L'ajout de *Cakile* ou de *Sarcocornia* dans l'alimentation des rats témoins n'a aucun effet sur le niveau de plomb dans le sang. En outre, l'addition de sarcocorne dans le régime alimentaire des rats traités 15 jours au plomb réduit de manière significative l'accumulation de plomb dans la circulation sanguine des rats (de 43%, $P < 0,01$) alors que la cakilier réduit légèrement la plombémie des rats intoxiqués.

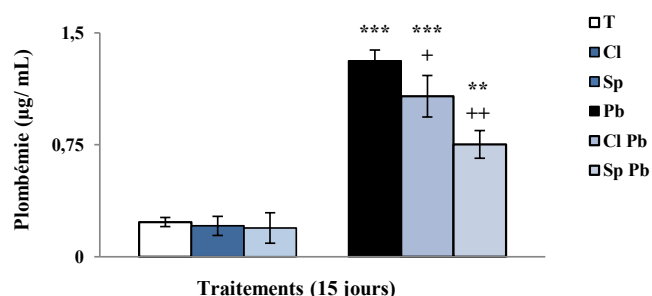


Figure 3 : Effet des traitements sur la plombémie (µg/ml de sang) chez les rats. Les rats mâles témoins (T), nourris avec 0,3% de *Cakile* (Cm) ou 0,5% de *Sarcocornia* (Sp), traités par le plomb (0,6%) seul (Pb) ou avec une alimentation riche en *Cakile* (Cm Pb) ou en *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours sont analysés.

Nombre de déterminations (n = 4).

Les différences significatives entre les groupes sont mentionnées comme suit :

Rats traités au plomb par rapport aux témoins : ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Rats supplémentés avec Cm (Cm Pb) ou Sp (Sp Pb) par rapport aux rats traités au plomb (Pb) : + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$.

1.3 Effets des traitements sur la fonction rénale

3.3.1 Action sur le poids et le contenu en protéines des reins

Après ingestion d'eau renfermant 0,6% d'acétate de plomb pendant 15 jours, on observe une augmentation hautement significative du poids absolu et relatif des reins chez les rats, de 21% et 27,71% respectivement (**Tableau II**). Cette augmentation est accompagnée par une augmentation de 40% de la teneur en protéines rénales. L'addition de 0,5% de sarcocorne dans

l'alimentation des rats traités par le plomb permet de diminuer les dommages induits par ce métal sur les reins, puisque les valeurs des poids et des contenus en protéines rénales retrouvent celles des témoins.

Le tableau II montre que l'effet protecteur ducakilier contre l'effet du plomb sur les poids absolu et relatif des reins n'est que partiel, alors qu'il est total pour le contenu protéique rénal.

Tableau II :

Traitements	Poids absolu (g)	Poids relatif (g)	Protéines (mg/g)
Témoins (T)	0,75±0,02	4,94±0,34	22,55±0,99
Cakile (Cm)	0,72±0,02	4,24±0,18	21,84±2,07
Sarcocornia (Sp)	0,73±0,02	4,87±0,25	20,97±1,88
Plomb (Pb)	1,01±0,06***	6,31±0,20***	36,94±0,54***
Cakile + plomb (Cm Pb)	0,90±0,03*+	5,50±0,07*+	19,27±1,61*+
Sarcocornia + plomb (Sp Pb)	0,82±0,03**	4,82±0,30***	21,94±0,98***

Effets des traitements sur le poids absolu (PA, en g) et relatif (PR, en mg/g PC) ainsi que le contenu en protéines (mg/g d'organe) des reins. Les rats témoins (T), nourris avec 0,3% de *Cakile* ou 0,5% de *Sarcocornia*, ou traités par l'acétate de plomb (Pb) et ayant reçu une alimentation riche en *Cakile* (Cm Pb) ou en *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours sont analysés.

Nombre de déterminations (n = 4).

Les différences significatives entre les groupes ont été mentionnées comme suit :

Rats traités au plomb par rapport aux témoins : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Rats supplémentés avec Cm (Cm Pb) ou Sp (Sp Pb) vs. rats traités au plomb (Pb): + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$

3.3.2 Paramètres sériques

L'exposition chronique à l'acétate de plomb par voie orale induit une augmentation significative des taux sériques en créatinine et en urée, de l'ordre de 9,2% et 61,8%, respectivement (**Tableau III**). Le traitement par *Sarcocornia* ou *Cakile* rétablit d'une façon significative les paramètres sériques au niveau rénal. Cette récupération est plus accentuée chez les rats traités par *Sarcocornia* que par *Cakile*.

Tableau III :

Traitements	Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)	Urée plasmatique (mmol/L)
Témoins (T)	74,51 $\pm$ 5,58	7,39 $\pm$ 1,36
Plomb (Pb)	82,08 $\pm$ 6,85*	11,97 $\pm$ 2,31**
Cakile + plomb (Cm Pb)	79,46 $\pm$ 4,88*	10,73 $\pm$ 1,56*
Sarcocornia + plomb (Sp Pb)	75,39 $\pm$ 3,10**	7,80 $\pm$ 1,50**

Taux des paramètres sériques (créatinine et urée) chez les rats mâles témoins (T), traités par l'acétate de plomb (0,6%) seul (Pb) ou avec une alimentation riche en *Cakile* (Cm Pb) ou en *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours.

Nombre de déterminations (n = 4).

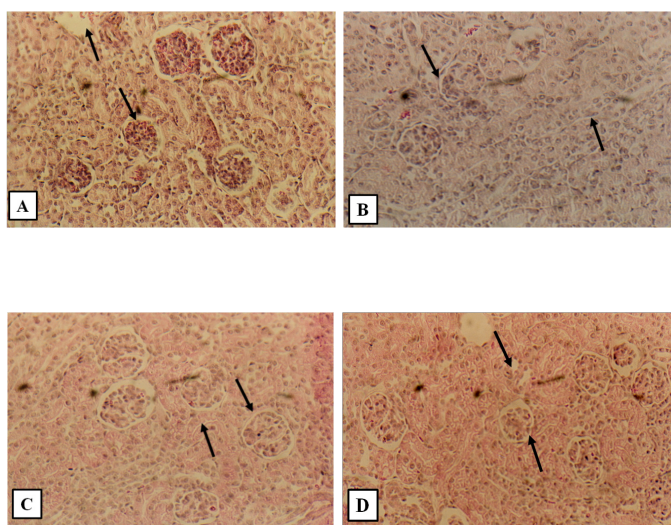
Les différences significatives entre les groupes ont été mentionnées comme suit :

Rats traités au plomb par rapport aux Témoins : *p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Rats supplémentés avec Cm (Cm Pb) ou Sp (Sp Pb) vs. rats traités au plomb (Pb): + p < 0,05 ; ++ p < 0,01.

3.3.3 Histologie du rein

L'étude histologique montre de nombreuses anomalies rénales chez les rats intoxiqués par le plomb (**Planche 2, B**). Ces dernières sont détectées au niveau des glomérules et des tubules contournés, comparativement au groupe témoin (**Planche 2, A**). Le rein des rats contaminés par le plomb présente un rétrécissement de l'espace de Bowman et des



congestions vasculaires à l'intérieur des glomérules (**Planche 2, B**). De plus, nous remarquons une hypertrophie des tubules rénaux, qui sont fermés ou ouverts, montrant la formation de vacuoles qui indiquent un début de nécrose. L'examen histologique des reins montre que la supplémentation des rats par la sarcocorne ou le cakilier entraîne une amélioration de la constitution anatomique du tissu rénal, ressemblant à celui des rats témoins (**Planche 2, C et D**).

Planche 2 : Structure anatomique des reins de rats témoins (A) et traités par l'acétate de plomb (0,6%) seul (Pb) ou avec une alimentation additionnée de *Cakile* (Cm Pb) ou de *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours. Coloration : hématoxyline-éosine. (x 250).

(A) : Groupe témoin montrant une anatomie rénale normale

(B) : Groupe de rats traités par le plomb montrant une réduction de l'espace de Bowman et de la lumière tubulaire.

(C et D) : Groupe de rats traités par le plomb et *Sarcocornia* (C) ou *Cakile* (D), indiquant une réduction des dégâts.

Les flèches indiquent la réduction des chambres urinaires des capsules de Bowman et de la lumière tubulaire.

3.3.4 Impact sur la peroxydation lipidique et les systèmes enzymatiques antioxydants au niveau rénal

Le traitement des rats mâles pendant 15 jours par l'acétate de plomb entraîne une augmentation de l'ordre de +63% des taux des TBARS au niveau rénal par rapport aux rats témoins (**Tableau IV**). Le **tableau IV** montre aussi que l'ajout de *Sarcocornia* ou du *Cakile* dans l'alimentation des rats traités par le plomb fait diminuer d'une façon significative la peroxydation lipidique induite par le plomb au niveau des reins. L'administration de plomb à raison de 0,6 % pendant 15 jours provoque une diminution significative des activités SOD, CAT et GPx rénal chez les rats mâles, de l'ordre de -40% ; -51% et -25%, respectivement. Le traitement par *Sarcocornia* ou *Cakile* rétablit l'activité des enzymes antioxydantes au niveau rénal (**Tableau IV**) sans toutefois atteindre la valeur des témoins.



Tableau IV:

Groupes	Peroxydation lipidique	Activités enzymatiques antioxydantes		
	TBARS	SOD	CAT	GPx
Témoins (T)	1,36±0,14	14,32±1,27	27,61±3,15	2,39±0,08
Cakile (Cm)	1,21±0,04	15,89±1,75	28,09±3,03	2,06±0,20
Sarcocornia (Sp)	1,36±0,28	15,44±1,99	27,95±3,71	2,45±0,18
Plomb (Pb)	2,25±0,32***	8,47±1,49***	13,33±0,66***	1,79±0,079***
Cakile + plomb (CmPb)	1,96±0,50*++	11,82±1,32**	19,11±2,75**	1,97±0,01**
Sarcocornia + plomb (SpPb)	1,77±0,06***	13,82±1,60***	22,32±1,45***	2,22±0,08***

Peroxydation lipidique (nmol TBARS/mg de protéines) et activités antioxydantes (SOD en U/mg de protéines, CAT en µmol de H₂O₂/mg de protéines/mn et GPx en nmol GSH réduit/mg de protéines/mn) au niveau rénal chez les rats mâles témoins (T), nourris avec 0,3% de *Cakile* ou 0,5% de *Sarcocornia*, traités par l'acétate de plomb (0,6%) seul (Pb) ou ayant reçu une alimentation additionnée de *Cakile* (Cm Pb) ou de *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours.

Peroxydation lipidique (nmol TBARS/mg de protéines) et activités antioxydantes (SOD en U/mg de protéines, CAT en µmol de H₂O₂/mg de protéines/mn et GPx en nmol GSH réduit/mg de protéines/mn) au niveau rénal chez les rats mâles témoins (T), nourris avec 0,3% de *Cakile* ou 0,5% de *Sarcocornia*, traités par l'acétate de plomb (0,6%) seul (Pb) ou ayant reçu une alimentation additionnée de *Cakile* (Cm Pb) ou de *Sarcocornia* (Sp Pb) pendant 15 jours.

Nombre de déterminations (n = 4).

Les différences significatives entre les groupes sont mentionnées comme suit :

Rats traités au plomb par rapport aux témoins : *p <0,05 ;*** p <0,001.

Rats supplémentés avec Cm (Cm Pb) ou Sp (Sp Pb) vs. rats traités au plomb (Pb):+ p <0,05 ; ++ p <0,01 ; +++ p <0,001.

3 Discussion

L'exposition professionnelle ou accidentelle au plomb entraîne des effets néfastes sur la santé. Elle affecte les différents organes ou tissus, incluant les voies respiratoires, la peau, les tissus hématopoïétiques, le myocarde, la glande thyroïde, les reins et les foies.

Notre étude expérimentale est basée sur le traitement des rats mâles adultes avec l'acétate de plomb à raison de 0,6% dans l'eau de boisson pendant 15 jours. Cette étude montre que ces rats présentent une diminution significative du poids corporel sous l'effet de l'intoxication par le plomb. Ce résultat est en accord avec plusieurs travaux antérieurs(31,32), et confirme que le ralentissement de la croissance est dû à la réduction de la consommation alimentaire causée par l'intoxication. Suite à l'ingestion orale, le plomb est transporté dans les érythrocytes sous forme de complexe plomb-diphosphate à destination

des tissus mous (33). Cela est confirmé par l'augmentation de la concentration du plomb dans le sang suite au traitement. De plus, la plombémie ne varie pas en fonction de la durée du traitement, conformément à la littérature (34). Sur ce plan, il est bien connu que le plomb affecte la morphologie et la survie des érythrocytes, en interférant avec la synthèse de l'hème et de l'hémoglobine (35). Ainsi, les altérations des paramètres sériques servent souvent de premiers indicateurs de toxicité des tissus. Le rein est un organe hautement spécialisé qui maintient constant le milieu intérieur de l'organisme par excrétion ou rétention sélective des différentes substances en fonction des besoins spécifiques de l'organisme. Cet organe est vulnérable aux dommages dus à la perfusion et à l'augmentation de la concentration des composés excrétés qui se produisent dans les cellules tubulaires rénales (36). La concentration de créatinine est un indicateur plus puissant que la concentration d'urée dans les premières phases de la maladie rénale. Selon **Gilbert et al.**(37), la concentration d'urée commence à augmenter seulement après une blessure des tissus parenchymateux. Nos résultats montrent que le taux de ces bio-indicateurs rénaux commence à augmenter dès le 15ème jour de traitement. Ainsi, l'augmentation de la créatinine plasmatique et de l'urée sont en faveur d'un diagnostic d'insuffisance rénale(38). Ceci est confirmé par les altérations histologiques observées suite à l'intoxication des rats par le plomb, comme il a été rapporté par d'autres chercheurs (39). De plus, nos travaux montrent que le plomb cause un stress oxydatif dans le rein des rats, caractérisé par une diminution des activités enzymatiques antioxydantes et le phénomène de peroxydation lipidique, avec pour conséquence vraisemblable une surproduction de ROS, confirmant ainsi des observations récentes (40). Nous avons étudié dans un second temps le possible rôle antagoniste de plantes halophytes (*Sarcocornia perennis* et *Cakile maritima*), administrées par voie orale chez les rats adultes, contre les effets toxiques du plomb au niveau rénal. La consommation de *Sarcocornia*, dans une moindre mesure, de *Cakile* réduit nettement la toxicité induite par le plomb chez les rats, en restaurant la croissance corporelle, la plombémie, la structure anatomique et le poids des reins. De manière très intéressante, l'ingestion de *Cakile* ou de *Sarcocornia* contrecarre remarquablement la néphrotoxicité induite par le plomb, et ceci par la limitation du stress oxydant au niveau de cet organe. Il est bien connu que les flavonoïdes contenus chez

les halophytes sont en mesure d'inhiber la production de ROS, notamment en séquestrant les métaux de transition (41). Dans notre étude, les plantes entraînent une inhibition de l'accumulation des TBARS, donc de la peroxydation lipidique, chez les rats traités par le plomb, qui peut être due à l'activité antioxydante de ces plantes(40,42,43,44). Nos résultats suggèrent que ces plantes pourraient au moins en partie atténuer le stress oxydatif en diminuant les niveaux de peroxydation des lipides au niveau rénal chez les rats traités par le plomb, tout comme elles le font *in vitro* sur des cellules en culture (43,44).

4 Conclusion

Dans l'ensemble, les données actuelles montrent que l'intoxication au plomb des rats mâles adulte induit des changements histopathologiques au niveau des reins, une stimulation de la peroxydation lipidique et une perturbation de la défense antioxydante. L'ajout

de *Cakile* ou de *Sarcocornia* à l'alimentation des rats empoisonnés par le plomb minimise la toxicité de ce métal. L'administration de plantes a également réduit le stress oxydatif induit par le plomb et a aidé à retrouver les valeurs normales (témoins) pour toutes les activités des enzymes antioxydantes testées (glutathion peroxydase, catalase et superoxydedismutase). A cet égard, l'activité anti-oxydante de *Sarcocornia* semble être plus forte que celle de *Cakile*. Cette différence pourrait être attribuée au fait que la supplémentation avec *Sarcocornia* est plus importante que celle avec *Cakile* (5% contre 3%, respectivement) en lien avec la comestibilité supérieure de la salicorne pérenne. Elle peut aussi être liée à la nature et/ou l'abondance des antioxydants chez les deux espèces. Quoiqu'il en soit, notre étude suggère qu'un régime alimentaire supplémenté par des plantes telles que *Sarcocornia*, et à un degré moindre *Cakile*, est une alternative intéressante dans le traitement d'une intoxication chronique de Pb.

Références bibliographiques

- (1) Wang L, Wang Z, Liu J.: Protective effect of N-acetylcysteine on experimental chronic lead nephrotoxicity in immature female rats. *Human and Experimental Toxicology* 2010; 29: 581–591.
- (2) Pande M, Flora SJS.: Lead induced oxidative damage and its response to combined administration of α -lipoic acid and succimers in rats. *Toxicology* 2002; 177: 187–196.
- (3) Verstraeten SV, Aimo L, Oteiza PI.: Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Archives Toxicology* 2008; 82: 789–802.
- (4) Sharma RP, Street JC.: Public health aspects of toxic heavy metals in animal feeds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1980; 177: 149–153.
- (5) Loghman-Adham M.: Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 928–938.
- (6) Ekong E, Akinlade O, Uwah A, Grant-Isibor I.: The Nigerian accelerated antiretroviral drug initiative-evaluation of combination of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC), and stavudine (d4T) in antiretroviral naive patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003.
- (7) Franco R, Sánchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI.: Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutation Research* 2009; 674: 3–22.
- (8) Kiran Kumar B, Prabhakara Rao Y, Noble T, Weddington K, McDowell VP et al.: Lead-induced alteration of apoptotic proteins in different regions of adult rat brain. *Toxicology Letters* 2009; 184: 56–60.
- (9) Dai W, Fu L, Du H, Liu H, Xu Z.: Effects of montmorillonite on Pb accumulation oxidative stress, and DNA damage in *Tilapia* (*Oreochromis niloticus*) exposed to dietary Pb. *Biological Trace Element Research* 2010; 136: 71–78.
- (10) Farmand F, Ehdaie A, Roberts CK, Sindhu RK.: Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. *Environmental Research* 2005; 98: 33–39.
- (11) Shalan MG, Mostafa MS, Hassouna MM, Hassab El-Nabi SE, El-Refaie, A.: Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology* 2005; 206: 1–15.
- (12) El-Ashmawy IM, Ashry KM, El-Nahas AF, Salama OM.: Protection by turmeric and myrrh against liver oxidative damage and genotoxicity induced by lead acetate in mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; 98: 32–37.
- (13) Koleva II, Van Beek TA, Linssen JP, De Groot A, Evstatieva LN.: Screening of plant extracts for antioxidants activity: a comparative study on three testing methods. *Phytochemical Analysis* 2002; 13: 8–17.
- (14) Lieth H.: Cash crop halophytes for future halophyte growers. Concerted action project IC 18CT96-0055, final meeting at the beginning of the EXPO2000. Institute of Environmental Systems Research, University of Osnabrück, Germany, 2000: ISSN 09336-3114, No. 20.
- (15) Davy AJ, Bishop GF, Costa CSB.: Biological flora of the British Isles: *Salicornia* L. (*Salicornia pusilla* J. Woods, *S. ramosissima* J. Woods, *S. europaea* L., *S. obscura* P.W. Ball and Tutin, *S. nitens* P.W. Ball and Tutin, *S. fragilis* P.W. Ball and Tutin, and *S. dolichostachya* Moss). *Journal of Ecology* 2001; 89: 681–707.
- (16) Cody ML, Cody TWD.: Morphology and spatial distribution of alien sea-rocket (*Cakile* spp.) on south Australian and western Canadian beaches. *Australian Journal of Botany* 2004; 52: 175–183.



- (17) Bartoli F, Boivin A, Schiav M.: Water and herbicide transient flow transport in field dried topsoils during controlled infiltration: I. Water capillary and gravity-driven transient flows: A preliminary examination. *Geoderma* 2006: 135: 269-283.
- (18) Ksouri R, Megdiche W, Debez A, Falleh H, Grignon C, Abdelly C.: Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry* 2007: 45: 244-249.
- (19) Guil-Guerrero JL, Torija Isana ME, Gimenez Martinez JJ.: Composicion nutricional del hinojamarino (*Crithmum maritimum* L.). *Alimentaria* 1996: 34: 65-72.
- (20) Davy AJ, Bisho GF, Mossman H, Redondo-Gomez S, Castillo MJ, et al.: Biological Flora of the British Isles: *Sarcocornia perennis* (Miller A.J.) Scott. *Journal of Ecology* 2006: 94: 1035-1048.
- (21) Zarrouk M, El Almi H, Ben Youssef N, Sleimi N, Smaoui A, et al.: Lipid composition of local halophyte seeds: *Cakile maritima*, *Zygophyllum album* and *Crithmum maritimum*. In: Lieth H. (ed), *Cash Crop Halophytes: Recent Studies. 10 years after the Al Ain*, Kluwer Academic Publishers, 2003: pages: 121-126.
- (22) Martinez-Correa HA, Magalhães PM, Queiroga CL, Peixoto CA, Oliveira AL, Cabral FA.: Extracts from pitanga (*Eugenia uniflora* L.) leaves: influence of extraction process on antioxidant properties and yield of phenolic compounds. *Journal of Supercritical Fluids* 2011: 55: 998-1006.
- (23) Lu Z, Hodges RM, Mota-Urbina CJ, Gallawa PL, Chaturvedi R, et al.: *Salicornia bigelovii* (Chenopodiaceae), a seawater irrigated crop with versatile commercial products. In: *The 5th New Crops Symposium, Atlanta, Georgia, 2001*: page 69.
- (24) Council of European Communities, Council Instructions about the Protection of Living Animals Used in scientific Investigations. *Official Journal of the European Communities (JO 86/609/CEE)*, 1986: L358:1-18.
- (25) Gabe M.: *Technique histologiques*. Ed. Masson, Paris, 1968: pages: 331-332.
- (26) Yagi K.: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochemical Medicine* 1976: 15: 212-216.
- (27) Beyer WF, Fridovich I.: Assaying for superoxide dismutase activity: Some large consequences of minor changes in conditions. *Analytical Biochemistry* 1987: 161: 559-566.
- (28) Aebi H.: Catalase. In: H.U. Bergmeyer, *Methods of Enzymatic Analysis*, vol. 2, Ed. Academic Press, New York, 1974: pages: 673-684.
- (29) Floke L, Gunzler R.: Assays of glutathion peroxidase. *Methods in Enzymology* 1984: 105: 114-121.
- (30) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randal RJ.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Biological Chemistry* 1951: 193: 265-275.
- (31) Hammond PB, Minnema DJ, Shukla R.: Lead lowers the set point for food consumption and growth in weanling rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1990: 106: 80-87.
- (32) Minnema, D.J., Hammond, P.B., 1994. Effect of lead exposure on patterns of food intake in weanling rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 16, 623-629.
- (33) Freeman R.: Chronic lead poisoning in children: a review of 90 children diagnosed in Sydney, 1948-67. II. Clinical features and investigations. *Medical Journal of Australia* 1970: 1: 648-651.
- (34) Duc M, Kaminsky P, Klein M.: Intoxication par le plomb et ses sels. *Toxicologie – Pathologie professionnelle* 16-007– A-10. Ed techniques. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris – France, 1994: pages: 10.
- (35) Jacob B, Ritz B, Heinrich J, Hoelscher B, Wichmann HE.: The effects of low-level blood lead on hematologic parameters in children. *Environmental Research* 2000: 82: 150-159.
- (36) Mohamed M, Abdellatif MD, Sabar A, Elglammal MD.: Sodium fluoride ion and renal function after prolonged sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2003: 19: 78-83.
- (37) Gilbert DN, Wood CA, Kohlepp PW, Houghton DC, Finkbeiner HC, et al.: Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *Journal of Infectious Diseases* 1989: 159: 945-953.
- (38) Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, Bianchi C.: Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function, kidney. *International Supplementary* 1997: 63: 166-168.
- (39) Soudani N, Sefi M, Ben Amara I, Boudawara T, Zeghal N.: Protective effects of Selenium (Se) on Chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2010: 73: 671-678.
- (40) Liu CM, Ma JQ, Sun YZ.: Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by Lead. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2010: 30: 264-271.
- (41) Fraga GC, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI.: Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine* 2010: 31: 435-445.
- (42) Renugadevi J, Milton Prabu S.: Quercetin protects against oxidative stress related renal dysfunction by cadmium in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2010: 62: 471-481.
- (43) Gargouri M, Magné C, Dauvergne X, Ksouri R, El Feki A, Giroux-Metges MA, Talarmin H.: Cytoprotective and antioxidant effects of the edible halophyte *Sarcocornia perennis* L. (swampfire) against lead-induced toxicity in renal cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2013: 95: 44-51.
- (44) Gargouri M, Talarmin H, Ksouri R, Giroux-Metges MA, Magné C.: Fractions of *Sarcocornia perennis* extract protect human kidney cells against lead-induced oxidative stress and apoptosis. In: *Lead exposure and poisoning: Clinical symptoms, medical management and preventive strategies*. L. Horton (Ed.), Nova Science Publishers, Inc, 2015: pages 101-119. ISBN: 978-1-63482-699-0.

Ciapius[®]

Tadalafil

*Enfin à
votre
disposition*



adwya

Prévalence des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé à l'hôpital

Charles Nicolle

Nesrine Hasni¹, Safa Said¹, Khouloud Ben Jeddou¹, Ines Fradi², Zeineb Ouahchi¹

1- Service de pharmacie, CHU Charles Nicolle

2- Direction de la pharmacie et du médicament

Mots clés : sujet âgé ; prescription inappropriée, iatrogénie médicamenteuse, gériatrie

Résumé :

Pré-requis: Certains médicaments sont considérés potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées en raison de leur potentiel risque iatrogène et doivent être évités. L'objectif de ce travail est d'évaluer la prévalence de la prescription de ces MPI chez des sujets âgés en utilisant les critères de Beers. Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective sur des patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés à l'hôpital Charles Nicolle. Tous les médicaments pris par le patient ont été analysés selon les critères de Beers 2012. Résultats : Cette étude a comporté 42 hommes et 58 femmes, d'âge moyen de 74 ans. Le nombre moyen de médicament consommé est de 7. La prévalence de la prescription des MPI est de 52%. L'insuline est le MPI le plus prescrit, avec une prévalence de 36.2%, suivie par les antihypertenseurs (27.5%) Conclusion: Notre étude a montré que la prévalence de la prescription des MPI est élevée chez les personnes âgées. Ceci souligne le rôle du pharmacien dans la détection des MPI et l'optimisation du traitement chez le sujet âgé afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse.

Abstract: Potentially inappropriate medications (PIM) should be avoided by the elderly because their significant high risk for this population. the aim of this study was to assess the prevalence of prescription of inappropriate medications in elderly patients using beer's criteria. Materials and methods: This is a prospective study of patients aged 65 and older, hospitalized at Charles Nicolle hospital. all medications taken by patients were analyzed using Beer's criteria 2012. Results: This study included 42 men and 58 women, mean age of 74 years. The average number of consumed drug is 7. The prevalence of prescription PIM is 52%. Insulin is the most prescribed PIM, with a prevalence of 36.2%, followed by antihypertensives (27.5%) Conclusion: Our study showed that the prevalence of prescription PIM is high among the elderly. This emphasizes the role of the pharmacist in the detection of PIM and optimization of treatment in the elderly to prevent iatrogenic drug.

Introduction

La prescription chez le sujet âgé est un acte complexe en raison des changements physiologiques qui accompagnent le vieillissement : des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

De plus, la polypathologie dans cette population est souvent responsable de polymédication. Ceci expose le sujet âgé au risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux et à des problèmes d'observance (1).

Ceci a conduit à définir la notion de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez les sujets âgés.

➤ Les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie

Certains médicaments sont considérés comme potentiellement inappropriés chez les sujets âgés quand le rapport avantages/risques est défavorable et/ou dont l'efficacité est jugée douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres (2,3).

Les MPI ne sont pas contre indiqués mais doivent être évités dans la mesure du possible chez les sujets âgés de plus de 75 ans.

Plusieurs listes de MPI ont été établies dans un but épidémiologique d'estimation de la qualité des prescriptions médicamenteuses en gériatrie (2,4,5).

Ces listes tendent à limiter la prescription des médicaments ayant un risque iatrogénique grave chez la population gériatrique (2).

Objectifs: L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence de la prescription des MPI chez des sujets âgés de 65 ans ou plus à l'hôpital Charles Nicolle en se basant sur la liste de Beers 2012.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective descriptive incluant des personnes âgées de 65 ans et plus hospitalisés aux services de médecine interne, cardiologie, gastrologie et urologie sur une période de 6 mois à l'hôpital Charles Nicolle. Tous les médicaments prescrits au cours de l'hospitalisation ont été relevés et analysés selon les critères de Beers 2012.

Le recueil des informations a été fait grâce à une fiche de recueil. Les renseignements sur le patient, le motif de son admission, son traitement antérieur et au cours de l'hospitalisation ont été relevés pour chaque patient.

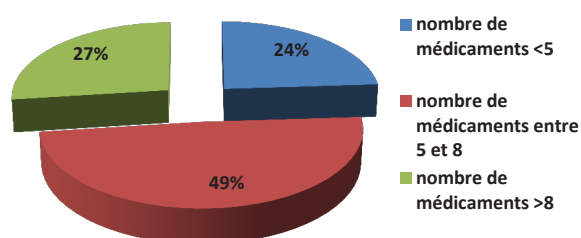
Les médicaments ont été analysés selon la liste établie par Beers en 2012 et l'analyse des résultats a été réalisée à l'aide du tableur Excel (Microsoft Office Excel 2007®).

Résultats

Cette étude a porté sur 100 patients dont 42 hommes et 58 femmes, d'âge moyen de 74 ans. La durée moyenne d'hospitalisation était de 17 jours. 76% des patients ont consommé plus de 4 médicaments par jour (figure 1).

Le nombre moyen de médicaments consommés par patient a augmenté de façon significative au cours de l'hospitalisation : en moyenne 3 médicaments à l'admission et 7 au cours de l'hospitalisation.

Figure 1 : Nombre moyen de médicaments pris par les patients



✓ Détection des médicaments potentiellement inappropriés

Au cours de l'hospitalisation, 657 médicaments ont été prescrits, parmi lesquels 69 médicaments sont considérés comme inappropriés chez le sujet âgé, soit 10.5% des médicaments prescrits (tableau II).

La proportion des personnes âgées qui ont consommé au moins un MPI est de 52%.

Tableau II :

Détection des MPI selon les critères de Beers 2012

Les MPI	Nombre de prescriptions	Pourcentage(%)
Antidiabétique : Insuline	25	36,2
Antihypertenseurs	19	27,5
Antiarythmiques	9	13,1
Digitaliques	5	7,2
Antiagrégants plaquettaires	4	5,8
Anxiolytiques	3	4,4
Antidépresseurs imipraminiques	2	2,9
AINS : diclofenac, aspirine	2	2,9
Total des MPI	69	100

Discussion

Dans notre étude, afin d'estimer la prévalence de la consommation des MPI chez 100 personnes âgées de 65 ans et plus, à l'hôpital Charles Nicolle, nous nous sommes basés sur la liste établie par Beers, réactualisée en 2012.

Le nombre total de médicaments prescrits au cours de l'hospitalisation chez la population étudiée est de 657 parmi lesquels 69 sont inappropriés ce qui correspond à 10,5% du total des prescriptions.

Les 3 classes de MPI les plus prescrits sont : l'insuline, les antihypertenseurs et les antiarythmiques.

➤ L'insuline

La prescription de l'insuline concerne la majorité de la population étudiée soit 25% des personnes âgées. Elle représente 36% des MPI prescrits.

Selon Beers, elle est considérée comme un médicament inapproprié car elle augmente le risque d'hypoglycémie (4). Ce risque a été évalué dans



une étude prospective menée sur 50 sujets tunisiens diabétiques âgés traités par insuline. Les résultats ont montré que 42 % des patients ont rapporté des épisodes hypoglycémiques symptomatiques significativement plus fréquents chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance rénale et d'insuffisance cardiaque (6).

L'insuline est donc un médicament à utiliser avec précaution chez le sujet âgé vu le risque hypoglycémique. Toutefois, elle reste la seule alternative thérapeutique dans le traitement du diabète type 1 et le diabète type 2 insulino-requérant.

➤ *Les antihypertenseurs*

-Dans notre étude, la spironolactone représente 25% de tous les MPI. L'utilisation de ce médicament à une dose supérieure à 25 mg par jour est à éviter chez le sujet âgé et surtout chez les insuffisants cardiaques et les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min (4).

Dans ce contexte, une étude menée chez 210 sujets âgés, a démontré que la spironolactone représente 11,9% de toutes les prescriptions inappropriées détectées (7).

-Le methyldopa est prescrit seulement chez deux patients, soit 2,9% des tous les MPI. La consommation de ce médicament est à éviter chez la personne âgée en raison du risque élevé d'effets indésirables au niveau du système nerveux central, en plus de risques de bradycardie et d'hypotension orthostatique (4).

Nos résultats concordent avec ceux d'une étude Irlandaise menée chez 1329 patients âgés de plus de 65 ans et qui a mis en évidence une faible prescription de methyldopa (0.5% de tous les MPI selon Beers 2003) (8).

L'alternative thérapeutique proposée par Laroche et al est le recours à d'autres antihypertenseurs, en dehors des inhibiteurs calciques à libération immédiate et la réserpine (2).

➤ *Les antiarythmiques*

Dans notre étude, les antiarythmiques représentent 13% de tous les MPI. Nous retrouvons, principalement l'amiodarone chez 8% des patients. Le flecainide est prescrit pour un seul patient.

Plusieurs études ont mis en évidence une utilisation très importante des antiarythmiques, notamment l'amiodarone. En effet, selon l'étude de Napolitano et al, l'utilisation de l'amiodarone représente 19,1% de toutes les prescriptions inappropriées (9).

Une étude française de Prudent et al a montré que plus d'un tiers des prescriptions inappropriées selon la liste de Beers 2003 correspondait à l'utilisation des antiarythmiques (34%) (10).

En effet, la prescription de l'amiodarone est à éviter car il comporte plusieurs effets toxiques, dont l'atteinte pulmonaire, les troubles thyroïdiens et l'allongement de l'intervalle QT (4).

➤ *Les digitaliques*

La digoxine, à une dose supérieure à 0.125 mg/j est prescrite chez 5% des sujets âgés de notre population. Elle représente 7% de toutes les prescriptions inappropriées.

Nos résultats se rapprochent à l'étude menée par Momin et al qui ont montré que la digoxine représente 9% de tous les médicaments inappropriés (7).

Laroche et al proposent de prescrire la digoxine à une posologie inférieure ou égale à 0.125 mg par jour (2).

➤ *Les antiagrégants plaquettaires*

Dans notre étude, un seul antiagrégant plaquettaire inapproprié a été prescrit, il s'agit du dipyridamole. Ce médicament est prescrit chez 4% des patients et représente 3% des prescriptions inappropriées. La prescription de cette molécule est à éviter car elle augmente le risque d'hypotension orthostatique (4).

Laroche et al proposent la prescription d'autres antiagrégants plaquettaires sauf la ticlopidine (2).

➤ *Les psychotropes*

Dans la population étudiée, nous remarquons une faible prescription des psychotropes (5%) : le méprobamate et les antidépresseurs imipraminiques sont prescrits chez deux patients et le lorazepam chez un seul patient. Ainsi, les psychotropes prescrits représentent 7% des MPI.

Ceci ne concorde pas avec les données de l'HAS de 2007 qui montrent qu'une personne sur 2 de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France. Au total, 20% des 10 millions de personnes âgées

consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques (11).

Au contraire, La prescription des antidépresseurs chez le sujet âgé réellement dépressif est souvent insuffisante en termes de mise sous traitement, de dose ou de durée, ce qui augmente le risque suicidaire, aggrave les troubles somatiques, augmente la consommation de soins et accroît la mortalité (11).

➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Dans la population étudiée, nous constatons que seulement deux patients consomment les AINS ; le diclofenac et l'aspirine à une dose >325mg/j. Ces deux derniers représentent 3% des prescriptions inappropriées.

Les résultats trouvés dans notre étude ne concordent pas avec ceux des autres études. En effet, une étude menée sur 1921 malades, a montré une prescription plus importante de l'ordre de 10 à 20% des patients de plus de 65 ans (12), c'est le cas aussi d'une autre étude qui a montré que les AINS représentent 25% des tous les médicaments inappropriés (13).

Les AINS augmente le risque d'ulcère ou de l'hémorragie gastroduodénale chez le sujet âgé. Le patient peut prendre en parallèle les inhibiteurs de la pompe à protons ou le misoprostol pour réduire ces risques (4).

Conclusion

Cette étude portant sur une population hospitalisée dans des différents services à l'hôpital Charles Nicolle tend à confirmer l'importance de l'acte de prescription chez les sujets âgés.

Certains médicaments apparaissent inappropriés chez la personne âgée et sont tout de même prescrits, ces MPI sont fréquents en milieu hospitalier et très souvent responsables des événements iatrogènes.

Pour ces raisons, le bon usage du médicament est un véritable enjeu de santé publique. Il est, ainsi, nécessaire de trouver des outils d'optimisation de la prescription du médecin, principal prescripteur du sujet âgé et de disposer d'une liste des MPI adaptée à la pratique médicale tunisienne, élaborée en collaboration entre les pharmaciens et les médecins ; spécifiquement conçue pour les sujets âgés et proposant des alternatives thérapeutiques.

Références Bibliographiques

1. Agence nationale de sécurité du médicament. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé [En ligne]. ANSM [consulté le 28/01/2015]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
2. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 :592-601
3. Duchesneau AA, Dostie C. Règles d'or pour prescrire des médicaments aux aînés. *Le Médecin du Québec* 2010 ; 45 : 63-66
4. Campanelli CM. American Geriatrics society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60(4) :616-631.
5. Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *Journal de pharmacie clinique* 2011 ; 30 : 167-173.
6. Fendi O, Ben Mani F, Demnati C, Gaigi I, Trimèche A et al. Le diabète du sujet âgé tunisien insulino-traité. *Diabetes&Metabolism* 2010 ; 36 :S32-S39.
7. Momin TG, Pandya RN, Rana DA, Patel VJ. Use of potentially inappropriate medications in hospitalized elderly at a teaching hospital : A comparaison between Beers 2003 and 2012 criteria. *Indian J Pharmacol* 2013 ; 45 : 603-607.
8. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Brit J Clin Pharmacol* 2009 ; 68 :936-947.
9. Napolitano F, Izzo MT, Diggiuseppe G, Angelillo IF. Frequency of inappropriate Medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. *Plos One* 2013 ; 8 :1-7
10. Prudent M, Dramé M, Jolly D, Trenque T, Parjoie R et al. Potentially inappropriate use of psychotic medications in hospitalized elderly patients in France. *DrugsAging* 2008 ; 25 :933-946.
11. Haute autorité de santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé [En ligne]. HAS [consulté le 24/02/2015]. Disponible à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_court.pdf
12. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT et al. Gastrointestinal tract complications of non steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid artheritis : a prospective observational cohort study. *ArchIntern Med* 1996 ; 156 :1530-1536.
13. Matanovic SM, Vlahović-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparaison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(4): 483-490



INDEX biannuel d'ESSAYDALI de TUNISIE

par thèmes

Du n° 130 (Mars 2014) au n° 137 (Déc. 2015)

Etabli par Rached Besbes

Thème	1er auteur	Titre de la publication	n°	Mois	Page
Antibiotiques	Kamoun D.	Antibiorésistance chez l'animal et risques pour l'homme	131	juin-14	13
Antibiotiques	Jarraya S.	Etude de la sensibilité des bactéries urinaires aux quinolones - CHU La Rabta	131	juin-14	21
Antibiotiques	Jaouadi T.	Evolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis entre 2008 et 2010	131	juin-14	15
Antiseptique	Turki M.	Evaluation de la prescription et de l'utilisation des antiseptiques en chirurgie pédiatrique dans un centre hospitalier	135	juin-15	11
Antituberculeux	Jarraya Kamoun D.	Les effets indésirables des antituberculeux : revue bibliographique	135	juin-15	21
Bactériologie	Arioua A.	Les probiotiques, des aliments médicaments	135	juin-15	16
Bactériologie	Smaoui Fourati S.	La vaginose bactérienne	133	déc.-15	31
Biochimie	Mahdouani K.	Surveillance biochimique de la grossesse	130	mars-14	7
Conseil à l'officine		Cas de comptoir: un patient demande un médicament pour sa toux sèche (toux d'irritation)	134	mars-15	42
Conseil à l'officine		Cas de comptoir: " je veux un répulsif anti-moustiques" "je vais à la plage ... et il paraît qu'il y a plein de méduses et même des vives !!!"	135	juin-15	33
Endocrinologie	Essaïdi M.	Diabète gestationnel : comparaison de deux stratégies de dépistage	134	mars-15	13
Hématologie	Bouatay A.	Evolution d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée en un myélome multiple	137	déc.-15	21
Hématologie	Garraud O.	Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ?	136	sept-15	
Histoire de la Phie	Besbes R.	42ème Congrès International de l'Histoire de la Pharmacie (Istanbul)	137	déc.-15	33
Infectieux	Ammari L.	Fièvre hémorragique à virus Ebola : Prise en charge et prévention	134	mars-15	5
Infectieux	Fekih A.	Les hépatites virales B et C : diagnostic, évolution, complications et traitement	133	déc. 14	5
Infectieux	Kacem S.	La maladie à virus Ebola : actualité épidémiologique	134	mars-14	9
Infectieux	Memmi M.	Transmission des virus à hépatites B et C en milieu de soin	133	déc.-14	17
Infectieux	Pozetti B.	Infection à virus Ebola en Afrique de l'ouest : les leçons d'une épidémie	134	mars-14	3
Infectieux	Trabelsi A.	Les hépatites virales à transmission parentérale : diagnostic biologique	133	déc.-14	11
Infectieux	Zaouali Abdelati R.	Les accidents d'exposition au sang	134	mars-15	35
Microbiologie	Battikh H.	Infection à Pasteurella multocida au CHU la Rabta	136	sept-15	23
Microbiologie	Jaouadi T.	Les salmonelles non typhoïdiques à l'Hopital Militaire Principal d'Instruction de Tunis	137	déc.-15	13
Nutrition	Bejaoui B.	Les compléments alimentaires	137	déc.-15	5
Oncologie	Masmoudi S.	Le rôle du pharmacien dans la prévention du cancer colorectal	136	sept-15	25
Ophtalmologie	Benzarti-Chayata L.	Pathologies oculaires : rôle du pharmacien	136	sept-15	5
Parasitologie	Dridi K.	Profil épidémiologique et clinique de l'oxyurose infantile dans la région de Tunis	130	mars-14	19
Pharmacie	Trabelsi A.	40ème anniversaire de la Faculté de Pharmacie de Monastir	137	déc.-15	32
Pharmacie clinique	Abbassi A.	Antiépileptiques et interactions médicamenteuses	136	sept-15	40
Pharmacie clinique	Abbassi A.	Le fractionnement des comprimés : pratique rationnelle ou acte risqué ?	137	déc.-15	27

Pharmacie clinique	Bahri S.	Standardisation de la préparation des anti-infectieux dans une unité de réanimation néonatale	131	juin-14	5
Pharmacie clinique	Ben Mbarka F.	Anti tuberculeux et interactions médicamenteuses	132	sept.-14	31
Pharmacie clinique	Ben Mbarka F.	Diurétiques et interactions médicamenteuses	135	juin-15	31
Pharmacie clinique	Harki O.	Macrolides et interactions médicamenteuses	131	juin-14	27
Pharmacie clinique	Ouelhazi M.A.	Neuroleptiques et interactions médicamenteuses	137	déc.-15	34
Pharmacie clinique	Sakly H.	Antifongiques azolés et interactions médicamenteuses	130	mars-14	33
Pharmacie clinique	Sakly H.	Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses	133	déc.-14	38
Phcie clinique	Thabti A.	Inhibiteur calciques et interactions médicamenteuses	134	mars-15	39
Phcie clinique	Zaouali Abdelati R.	La gestion de la chaine de froid des vaccins	132	sept.-14	28
Phcie hospitalière	Jarraya D.	Audit des pratiques de préparation et d'administration des médicaments dans une unité de soins	130	mars-14	27
Phcie hospitalière	Hassairi A.	Mise en place d'un système d'assurance qualité dans le préparatoire d'une pharmacie hospitalière	132	sept-14	5
Phcie hospitalière	Mhiri A.	Standardisation des préparations pédiatriques d'antibiotiques	132	sept-14	5
Pharmacologie	Khrouf M.	Système de classification biopharmaceutique (BCS) Synthèse des requis réglementaires	136	sept-15	33
Pharmacologie	Khrouf M.	Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine en néonatalogie	135	juin-15	26
Pharmacop. traditio.	Boukef K.	Foeniculum Officinale All	130	mars--14	37
Pharmacop. traditio.	Boukef K.	Allium Sativum L.	131	juin-14	33
Pharmacop. traditio.	Boukef K.	Artemisia Herba Alba Asso.	132	sept.-14	34
Pharmacop. traditio.	Boukef K.	Cynara scolymus L.	133	déc.-14	42
Pharmacop. traditio.	Gandouz H.	Phoenix dactylifera L. Palmier dattier	137	déc. 15	38
Pharmacop. traditio.	Haddar R.	Plantes à activité anti-ulcéreuse et anti-Helicobacter pylori	135	juin-15	34
Pharmacop. traditio.	Sdiri A.	Usage traditionnel des plantes médicinales dans la région de Zarzis	136	sept-15	43
Pharmacop. traditio.	Hamdi A.	Etude monographique de Cleome Arabica L.	134	mars-15	44
Sérologie	Battikh H.	Surveillance sérologique au cours de la grossesse	130	mars-14	11
Toxicologie	Gorbell A.	Buprénorphine : médicament et/ou substance toxicomano-gène ?	134	mars-14	21
Toxicologie	Saidi M.	Etude des saisies du cannabis au laboratoire de toxicologie de l'hôpital F. Hached à Sousse avant et après la révolution	135	juin-15	5

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.



INDEX biannuel d'ESSAYDALI de TUNISIE

par auteur (le 1er auteur)

Du n° 130 (Mars 2014) au n° 137 (Déc. 2015)

Etabli par Rached Besbes

1er auteur	Thème	Titre de la publication	n°	Mois	Page
Abbassi A.	Phcie clinique	Antiépileptiques et interactions médicamenteuses	136	sept-15	40
Abbassi A.	Phcie clinique	Le fractionnement des comprimés : pratique rationnelle ou acte risqué ?	137	déc.-15	27
Ammari L.	Infectiologie	Fièvre hémorragique à virus Ebola : Prise en charge et prévention	134	mars-15	5
Arioua A.	Bactériologie	Les probiotiques, des aliments médicaments	135	juin-15	16
Bahri S.	Phcie clinique	Standardisation de la préparation des anti-infectieux dans une unité de réanimation néonatale	131	juin-14	5
Battikh H.	Sérologie	Surveillance sérologique au cours de la grossesse	130	mars-14	11
Battikh H.	Microbiologie	Infection à Pasteurella multocida au CHU la Rabta	136	sept-15	23
Bejaoui B.	Nutrition	Les compléments alimentaires	137	déc.-15	5
Ben Mbarka F.	Phcie clinique	Anti tuberculeux et interactions médicamenteuses	132	sept.-14	31
Ben Mbarka F.	Phcie clinique	Diurétiques et interactions médicamenteuses	135	juin-15	31
Benzarti-Chaya	ophtalmologie	Pathologies oculaires : rôle du pharmacien	136	sept-15	5
Besbes R.	Histoire Phcie	42ème Congrès International de l'Histoire de la Pharmacie (Istanbul)	137	déc.-15	33
Bouatay A.	Hématologie	Evolution d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée en un myélome multiple	137	déc.-15	21
Boukef K.	Phcop. traditio.	Foeniculum Officinale All	130	mars--14	37
Boukef K.	Phcop. traditio.	Allium Sativum L.	131	juin-14	33
Boukef K.	Phcop. traditio.	Artemisia Herba Alba Asso.	132	sept.-14	34
Boukef K.	Phcop. traditio.	Cynara scolymus L.	133	déc.-14	42
Essaidi M.	Endocrinologie	Diabète gestationnel : comparaison de deux stratégies de dépistage	134	mars-15	13
Dridi K.	Parasitologie	Profil épidémiologique et clinique de l'oxyurose infantile dans la région de Tunis	130	mars-14	19
Fekih M.	Infectiologie	Les hépatites virales B et C : diagnostic, évolution, complications et traitement	133	déc. 14	5
Gandouz H.	Phcop. traditio.	Phoenix dactylifera L. Palmier dattier	137	déc. 15	38
Garraud O.	Hématologie	Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ?	136	sept-15	
Ghorbel A.	Toxicologie	Buprénorphine : médicament et/ou substance toxicomanogène ?	134	mars-14	21
Haddar R.	Phcop.traditio.	Plantes à activité anti-ulcéreuse et anti-Helicobacter pylori	135	juin-15	34
Hamdi A.	Phcop.traditio.	Etude monographique de Cleome Arabica L.	134	mars-15	44
Harki O.	Phcie clinique	Macrolides et interactions médicamenteuses	131	juin-14	27
Hassairi A.	Phie hospitalière	Mise en place d'un système d'assurance qualité dans le préparatoire d'une pharmacie hospitalière	132	sept-14	5
Hassairi A.	Phie hospitalière	optimisation de l'administration des formes orales sèches chez l'enfant	132	sept.-14	18

Kacem S.	Infectiologie	La maladie à virus Ebola : actualité épidémiologique	134	mars-14	9
Kamoun D.	Antibiotiques	Antibiorésistance chez l'animal et risques pour l'homme	131	juin-14	13
Jaouadi T.	Microbiologie	Les salmonelles non typhoïdiques à l'Hopital Militaire Principal d'Instruction de Tunis	137	déc.-15	13
Jarraya D.	Phie hospitalière	Audit des pratiques de préparation et d'administration des médicaments dans une unité de soins	130	mars-14	27
Jarraya S.	Antibiotiques	Etude de la sensibilité des bactéries urinaires aux quinolones - CHU La Rabta	131	juin-14	21
Jarraya Kamoun D.	Antituberculeux	Les effets indésirables des antituberculeux : revue bibliographique	135	juin-15	21
Jaouadi T.	Antibiotiques	Evolution de la consommation des antibiotiques à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis entre 2008 et 2010	131	juin-14	15
Khrouf M.	Pharmacologie	Système de classification biopharmaceutique (BCS) Synthèse des requis réglementaires	136	sept-15	33
Khrouf M.	Pharmacologie	Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine en néonatalogie	135	juin-15	26
Mahdouani K.	Biochimie	Surveillance biochimique de la grossesse	130	mars-14	7
Mahmoudi S.	Oncologie	Le rôle du pharmacien dans la prévention du cancer colorectal	136	sept-15	25
Memmi M.	Infectiologie	Transmission des virus à hépatites B et C en milieu de soin	133	déc.-14	17
Mhiri A.	Phie hospitalière	Standardisation des préparations pédiatriques d'antibiotiques	132	sept.-14	17
Ouelhazi M.A.	Phcie clinique	Neuroleptiques et interactions médicamenteuses	137	déc.-15	34
Pozzetti B.	Infectiologie	Infection à virus Ebola en Afrique de l'ouest : les leçons d'une épidémie	134	mars-14	3
Sakly H.	Phcie clinique	Antifongiques azolés et interactions médicamenteuses	130	mars-14	33
Sakly H.	Phcie clinique	Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses	133	déc.-14	38
Saidi M.	Toxicologie	Etude des saisies du cannabis au laboratoire de toxicologie de l'hôpital F. Hached à Sousse avant et après la révolution	135	juin-15	5
Sdiri A.	Phcopée traditio	Usage traditionnel des plantes médicinales dans la région de Zarzis	136	sept-15	43
Smaoui Fourati S.	Bactériologie	La vaginose bactérienne	133	déc.-15	31
Trabelsi A.	Infectiologie	Les hépatites virales à transmission parentérale : diagnostic biologique	133	déc.-14	11
Trabelsi A.	Pharmacie	40ème anniversaire de la Faculté de Pharmacie de Monastir	137	déc.-15	32
Turki M.	Antiseptiques	Evaluation de la prescription et de l'utilisation des antiseptiques en chirurgie pédiatrique dans un centre hospitalier	135	juin-15	11
Thabti A.	Phcie clinique	Inhibiteur calciques et interactions médicamenteuses	134	mars-15	39
Zaouali Abdelati R.	Infectiologie	Les accidents d'exposition au sang	134	mars-15	35
Zaouali Abdelati R.	Phcie clinique	La gestion de la chaîne de froid des vaccins	132	sept.-14	28
	Conseil à l'officine	Cas de comptoir: un patient demande un médicament pour sa toux sèche (toux d'irritation)	134	mars-15	42
	Conseil à l'officine	Cas de comptoir: "Je veux un répulsif anti-moustiques" "Je vais à la plage ... et il paraît qu'il y a plein de méduses et même des vives !!!"	135	juin-15	33



Particularités des Pesticides Organophosphorés

Asma Ghorbel,¹ Mounira Hajjeji Darouiche,² Neila Moalla Nouri,¹ Mariem Zouari Khemakhem,¹ Mohamed Laarbi Masmoudi,² Feriele Messadi Akrouit.¹

¹ laboratoire d'hygiène chu hédi chaker sfax, tunisie

² service de la médecine du travail, chu hédi chaker sfax, tunisie.

Résumé. Les pesticides organophosphorés, fréquemment utilisés en milieu professionnel, présentent une menace réelle pour la santé de l'Homme et l'environnement. Les intoxications chroniques par ces produits sont devenues exceptionnelles dans les pays développés grâce à une réglementation rigoureuse et une maîtrise de leurs procédures de commercialisation, distribution et d'utilisation, alors qu'elles représentent en Tunisie un vrai problème de santé publique mal connu et non reconnue comme maladie professionnelle responsable d'un tableau clinique évocateur suite à une inhibition des cholinestérases de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central. Elles sont le reflet des insuffisances réglementaires, économiques et éducatives d'un pays.

Mots clés : pesticides, organophosphorés, intoxications, professionnelles, cholinestérases

Introduction

Les pesticides sont utilisés en raison de leurs propriétés toxiques envers les espèces cibles. Le développement et l'application de pesticides sont les exemples les plus importants de l'utilisation de produits chimiques dans l'histoire de l'humanité. D'importants progrès ont été réalisés dans le développement de pesticides contre les vecteurs de maladies et les ravageurs agricoles. Ils permettent ainsi de tirer le meilleur parti de nos ressources alimentaires et augmentent le rendement agricole.

Cependant, les pesticides constituent une arme à double tranchant. Ils peuvent causer un préjudice à des espèces non-cibles dont l'espèce humaine. Quand un pesticide est actif, il peut être aussi dangereux pour ses manipulateurs que pour l'environnement. Les travailleurs sont souvent portés à croire que les responsables de la préparation ou de l'application de pesticides peuvent être exposés de façon significative [1].

Généralités sur les pesticides

Les pesticides sont des produits d'origine naturelle comme les extraits de végétaux ou souvent des produits chimiques de synthèse. Différentes sortes de pesticides sont distinguées selon leur cible qui peut être : des insectes, des limaces et des escargots, des vers nématodes, des acariens, des rongeurs, de mauvaises herbes, des moisissures, des bactéries ou

des virus. Ces produits peuvent être appliqués avant et pendant la croissance de la plante ou sur la récolte stockée. Nous citons l'exemple des fumigants qui sont utilisés pour tuer les parasites infestant le grain entreposé. Les produits chimiques utilisés pour traiter les parasitoses animales ne sont pas inclus, ils sont considérés comme des médicaments vétérinaires [2].

Un produit pesticide peut comprendre dans sa composition une ou plusieurs matières actives (responsables de l'efficacité biologique), un diluant liquide ou une charge solide (confère au produit fini un aspect déterminé), des adjuvants (améliorent la qualité physico-chimique et l'efficacité du produit), des dénaturants, odorants et colorants et encore des stabilisants (protègent chimiquement le produit au cours du stockage et de la reconstitution).

Actuellement 600 pesticides naturels et synthétiques sont comptés. L'utilisation mondiale annuelle de pesticides est importante, estimée de 2,5 millions de tonnes avec un coût d'au moins 25 milliards de dollars [1]. En Tunisie, les insecticides occupent la première place, suivis par les fongicides puis les herbicides. Cependant, nous ne pouvons pas parler de vraies usines puisqu'elles se limitent à la formulation et/ou la fabrication.

Classification des pesticides

Dans la plupart des pays, les pesticides sont classés en fonction de leur toxicité aiguë pour les mammifères,

comme suggéré par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (voir tableau I).

Tableau I : Catégories de menace présentées par un produit selon l'OMS [3]

Niveau de classification	Intitulé du niveau	Dose Létale (DL) 50 pour le rat (mg/kg de poids corporel)	
		voie orale	voie cutanée
Ia	extrêmement dangereux (ED)	< 5	< 50
Ib	fortement dangereux (FD)	5 – 50	50 – 200
II	modérément dangereux (MD)	50 – 2 000	200 – 2 000
III	légèrement dangereux (LD)	> 2000	
U	non connu comme présentant un danger aigu (ND)	5 000 ou plus	

La classification dépend de la nature de la composition et pour chaque ingrédient actif, elle peut varier en fonction de la formulation. Différents critères sont utilisés lorsque ni la voie orale ni la voie cutanée n'est la voie la plus pertinente de l'absorption (par exemple: fumigènes) [1]. Cette classification est utile pour identifier les pesticides qui présentent un risque d'intoxication aiguë, qui reste un problème majeur dans les pays en voie de développement. Toutefois, si le principe actif produit des dommages irréversibles (comme les tumeurs), s'il est volatile, s'il provoque des effets nettement cumulatifs, ou si après observations, il peut être particulièrement dangereux ou sensiblement allergisant pour l'homme, des ajustements seront faits en plaçant le composé dans une classe qui indique un risque plus élevé. Les pesticides peuvent également être classés en fonction de leur structure chimique (voir tableau II) ou encore en fonction de la cible (voir tableau III)

Tableau II : Classification chimique de certains pesticides [1]

Groupe chimique	Principaux composés du groupe
Carbamates (herbicides et insecticides)	Aldicarbe, aminocarbe, carbosulfan, formetanate, furathiocarbe, mecarbam, oxamyl, pirimicarbe, propoxur, etc.
Dérivés coumariniques (rodenticides)	Brodiafacoum, bromadiolone, difenacoum, flocoumafène, coumachlore, warfarine, etc.
Dithiocarbamates (fongicides)	Ferbam, nabam, mancozeb, maneb, thirame, zineb, ziram, etc.
Composés inorganiques (herbicides et insecticides)	Arsenic, cuivre, soufre, etc.
Composés organochlorés, aliphatiques et aromatiques (herbicides and insecticides)	Chlordane, DDT, dibromopropane, dieldrine (aldrine), heptachlore, lindane, metoxychlore, pentachlorophenol, dibromopropane

Composés organophosphorés (herbicides et insecticides)	Acephate, chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, dimephox, dimethoate, fenclorophos, fenitrothion, glyphosate, malaoxon, malathion, mevinphos, parathion, parathion-methyl, phorate, trichlorphon, etc.
Acide phénoxylylé (phytohormones de synthèse) et herbicides organiques	2,4-D, 2,4,5-T, MCPA, fenoprop, dichlorprop, 2,4-B, mecoprop, etc.
Ammonium quaternaires (herbicides)	Diquat, paraquat, difenzoquat
Pyréthrinoïdes de synthèse (insecticides et acaricides), etc.	Cyhalothrine, cyfluthrine, deltaméthrine, fenvalérate, flucythrinate, perméthrine, tefluthrine, a-cyperméthrine, etc.

Tableau III : Classification des pesticides selon la cible ravageuse [3]

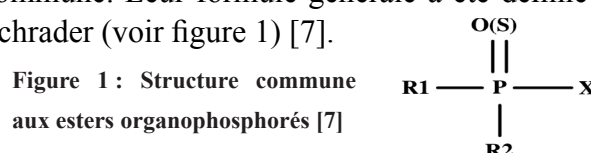
Acaricides	Larvicides
Attractants	Miticides
Défoliants	Molluscicides
Desiccants	Nematocides
Fongicides	Régulateurs de croissance
Herbicides	Repellents
Insecticides	Rodenticides

Les pesticides organophosphorés

C'est la famille des composés organiques du phosphore découverte pendant la 2^{ème} guerre mondiale dont le 1^{er} fût le parathion, elle regroupe de nombreux insecticides, nématicides et acaricides [4]. Les OP sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois millions d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an. En Tunisie, l'intoxication aux OP représente 11 % de l'ensemble des intoxications aiguës vues aux urgences d'un centre de référence en toxicologie à Tunis (Centre d'assistance médicale urgente et de réanimation CAMUR). La prise en charge essentiellement symptomatique et antidotique, reste parfois difficile en raison de la non-disponibilité des moyens de réanimation dans certains pays ou encore du manque de preuves concernant les différentes thérapies utilisées [4-6].

Formule chimique et classification

Les composés OP ont une structure chimique commune. Leur formule générale a été définie par Schrader (voir figure 1) [7].



Le substituant X est celui qui sera soumis à l'hydrolyse, selon sa valeur, quatre classes principales d'importance variable peuvent être définies :

- ❖ la classe I où X contient un ammonium quaternaire. Les OP de cette classe possèdent un puissant pouvoir toxique et ne sont pas utilisés en agriculture ;
- ❖ la classe II : $X = F$. Les OP de la classe II sont aussi toxiques que ceux de la classe I, ils possèdent, en outre, une forte tension de vapeur. Ces deux propriétés expliquent leur utilisation prédominante comme gaz de combat (tabun) tandis que peu d'entre eux ont été utilisés en agriculture tels que le diméthoate et le fenthion, responsables de la majorité des décès [8], et le dichlorvos (DDVP) qui est à l'origine de la plupart des intoxications aiguës dans notre pays ;
- ❖ la classe III : $X = CN, OCN, SCN$ ou un halogène autre que F. Les OP de la classe III ont une toxicité intermédiaire entre les classes II et IV. Certains, comme le sarin, ont été également utilisés comme gaz de combat ;
- ❖ la classe IV : $X =$ autre substituant. Les OP de la classe IV regroupent la plupart des produits en agriculture.

Dans la plupart des cas, le substituant X est fixé par une liaison $P-O$ ou $P-S$, plus rarement $P-N$ ou $P-C$. Les produits de cette classe possèdent des composés R-diéthyl (2 C_2H_5), diméthyl (2 CH_3) ou isopropyl ($S-C_3H_7$).

Métabolisme des pesticides organophosphorés

La liposolubilité, la solubilité dans les solvants organiques et la volatilité des OP leur permettent une pénétration facile et rapide par toutes les voies : cutanée, digestive et respiratoire. Ils sont rapidement absorbés, liés et transportés par les protéines sanguines et tissulaires. Leur durée de vie dans les milieux biologiques (sang, tissu adipeux, muscle, cerveau, foie...) peut atteindre trente jours [4]. Le métabolisme se fait pour la plupart au niveau du foie par dégradation oxydative suivie d'une hydrolyse. L'excrétion des métabolites est souvent rénale [4]. La dégradation des pesticides les rend, en majorité, moins toxiques (exemple Malathion). Cependant, pour certains les métabolites sont plus toxiques que le produit initial [6] (exemple Parathion).

Mécanisme d'action des pesticides organophosphorés

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases (ChE) de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central, non dosables en pratique courante [7]. Ils se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires et aux pseudocholinestérases ou butyrylcholinestérases du foie et du plasma. Ces dernières sont très sensibles mais peu spécifiques, renseignant généralement sur une exposition à un inhibiteur des ChE [8]. Même si une faible quantité franchit la barrière hématoencéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité acétylcholinestérasique [9,10]. Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les OP viennent occuper, en le phosphorylant, le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. Soixante-quinze grammes d'acétylcholine sont normalement hydrolysables en une heure par 1mg d'enzyme [10]. La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'OP est très lente; dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation ; c'est le phénomène d'« *aging* » ou vieillissement de l'enzyme qui devient, d'une part, non fonctionnelle et, d'autre part, non réactivable [7,11]. Dans ce cas, c'est la synthèse de nouvelles ChE qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Le résultat de l'inhibition des ChE est l'accumulation d'acétylcholine ; ce dernier est le médiateur chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau des ganglions du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire (récepteurs nicotiniques), des fibres postganglionnaires du système parasympathique (récepteurs muscariniques, inhibés par l'atropine) et du système nerveux central. Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la « *neuropathy target esterase* » (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie postintervalle [11,12].

Effets toxiques des pesticides organophosphorés Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë

- **Le syndrome muscarinique**

Le syndrome muscarinique associe des signes oculaires avec myosis, troubles de l'accommodation, photophobie, douleurs oculaires en cas de contact direct avec l'œil [13,14]; des signes respiratoires avec bronchospasme, hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique pouvant entraîner un véritable œdème pulmonaire, des signes digestifs avec spasmes gastro-intestinaux et coliques, incontinence fécale, nausées et vomissements, des signes cardiovasculaires avec hypotension artérielle par vasoplégie, bradycardie, puis arrêt cardiaque [8,11,15,16].

- **Le syndrome nicotinique**

Le syndrome nicotinique associe des fasciculations musculaires et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés et l'arrêt respiratoire. Ces signes sont d'apparition plus tardive et signent la gravité de l'intoxication [9,16]. Une mydriase par excitation du ganglion cervical supérieur, si le toxique n'a pas été en contact avec l'œil, peut être observée. Une hypertension artérielle avec tachycardie peut s'observer au début de l'intoxication.

- **Le syndrome central**

Enfin, le syndrome central associe des troubles du comportement avec ataxie, des crises convulsives intenses de type tonico-clonique, une encéphalopathie avec coma contemporaine de la dépression respiratoire. Ces différents symptômes sont diversement associés en fonction des caractéristiques du produit et du mode d'intoxication [9,15,16]. Ces signes sont corrélés au degré de baisse de l'AChE et apparaissent en général lorsque celle-ci s'abaisse au dessous de 50 % ; une inhibition de plus de 90 % est à l'origine d'intoxications graves [8,16-18].

Complications neurologiques

- **Le syndrome intermédiaire**

Il s'agit d'une atteinte neuromusculaire survenant 24 à 96 heures après l'intoxication aiguë. Elle survient habituellement sans que ce soit la règle après rétrocession des signes d'imprégnation cholinergique. Il s'agit d'une atteinte paralytique caractéristique avec des paralysies survenant au niveau des muscles proximaux des membres, des muscles fléchisseurs de

la nuque, des muscles à innervation céphalique et des muscles respiratoires. L'atteinte diaphragmatique est à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'un retard du sevrage du respirateur chez le patient ventilé. La pathogénie de l'atteinte neuromusculaire du syndrome intermédiaire paraît relever d'un trouble de la transmission neuromusculaire. Au plan électrophysiologique, l'électromyogramme d'importance capitale met en évidence une diminution du potentiel d'action en réponse à une stimulation rapprochée et la disparition de ces anomalies pour des fréquences plus basses. Les anomalies électrophysiologiques précèdent leur expression clinique. Il est également discuté dans la pathogénie de ce syndrome une toxicité prolongée des produits lipophiles ou un traitement antidotique insuffisant par les régénérateurs des cholinestérases lequel reste un sujet de controverse [19].

- **La neuropathie tardive**

Il s'agit d'une polyneuropathie survenant une à trois semaines après l'intoxication initiale. Il s'agit d'une atteinte sensitivomotrice, prédominante au niveau des membres inférieurs avec des crampes musculaires douloureuses d'évolution centripète, fatigabilité progressive des membres, hypotonie, troubles sensitifs modérés, syndrome pyramidal d'installation secondaire et une diminution des réflexes ostéotendineux pouvant évoluer dans les cas les plus graves vers une paralysie flasque. Ce syndrome évolue sur une période d'une année avec possibilité de séquelles [7].

- **Le syndrome extrapyramidal**

Il associe une hypertonie de type extrapyramidal, un tremblement de repos avec exagération des réflexes ostéotendineux. La richesse du système extrapyramidal en synapses cholinergiques pourrait expliquer cette complication. Il s'agit d'une complication spontanément résolutive au bout de quelques jours. La bromocriptine a été essayée chez certains patients avec des résultats intéressants [20].

Législation

Au niveau mondial, les premières dispositions législatives sur le contrôle des pesticides datent de 1943 (loi n°525 du 2 novembre 1943). En France, le décret d'application (décret 74/682 du 1^{er} août 1974) a créé «la commission d'étude de la toxicité des produits anti-parasitaires à usage agricole et assimilés». La transcription en droit français (décret



94-359 du 5 mai 1994) de la directive 91/414/CE, visant à harmoniser les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), a fait évoluer les principes et les modalités de contrôle des pesticides commerciaux ou produits phytosanitaires. L'article 7 stipule ainsi que l'AMM d'un produit phytosanitaire est délivrée si ces substances actives sont inscrites sur une liste communautaire spécifique et si l'innocuité du produit pour la santé publique, l'environnement ainsi que son efficacité et sa sélectivité, indiquées par le fabricant, sont vérifiées par des études agronomiques, toxicologiques et écotoxicologiques. Régie depuis 1993 par la directive européenne 91/414/CEE, l'évaluation des produits et substances phytopharmaceutiques a évolué en juin 2011 avec l'entrée en vigueur du règlement (CE) N°1107/2009. Ce règlement fait partie du «Paquet pesticide» adopté en Octobre 2009. La Commission européenne a adopté, en juillet 2002, une communication dans laquelle elle expose une nouvelle stratégie visant à réduire l'impact des pesticides sur l'environnement et la santé humaine. La communication est intitulée «Vers une stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides». En France, à la suite du Grenelle de l'environnement, le plan Ecophyto 2018 a été mis en place en 2008 et prévoit, dans le cadre de huit axes de travail, de réduire de 50 % l'usage des pesticides au niveau national dans un délai de dix ans. En complément du retrait du marché des produits phytopharmaceutiques comprenant les substances actives les plus préoccupantes, le plan d'action Ecophyto 2018 a prévu dans son 5ème axe de renforcer les réseaux de surveillance sur les bio-agresseurs et sur les effets indésirables de l'utilisation des pesticides sur les cultures et l'environnement et de réduire et sécuriser l'usage des produits phytopharmaceutiques en zone non agricole (Axe 7). En Tunisie, le secteur des pesticides est très pauvre en matière de réglementation. Le seul texte existant est le décret n° 2002-3469 qui fixe simplement les modalités et les conditions d'obtention de l'homologation et de l'autorisation de vente des pesticides [21,22].

Traitement

Décontamination

Consiste en premier lieu à soustraire l'individu de l'atmosphère toxique si l'intoxication s'est produite par voie pulmonaire. Si la voie d'introduction est transcutanée, il faut laver les surfaces cutanées

contaminées et les muqueuses par une solution bicarbonatée à 5%, dont l'alcalinité accélère l'hydrolyse des OP. En cas d'atteinte oculaire, le rinçage abondamment avec l'eau doit être réalisé pendant au moins 15 minutes [6]. Lors d'une ingestion de produits et avec les précautions inhérentes à l'état de conscience, au besoin sous couvert d'une intubation orotrachéale, un lavage gastrique est à pratiquer, en proscrivant toute substance lipidique qui du fait de la grande liposolubilité de pesticides favorise leur absorption, et administrer du charbon activé pour absorber le toxique [15].

Maintenir les fonctions vitales

Il est nécessaire de l'effectuer en milieu de réanimation. Il faut : Une intubation orotrachéale, une bonne oxygénation, une surveillance hémodynamique et de la fonction rénale, une équilibration hydro-électrolytique et acido-basique, une surveillance de l'état neurologique, une surveillance scopique permanente, un traitement aux benzodiazépines en cas de convulsions et un traitement précoce des complications secondaires en cas de leur survenue.

Traitement antidotique

Le sulfate d'atropine, qui n'a aucun effet sur le syndrome nicotinique, bloque de façon compétitive l'action de l'AChE sur les récepteurs muscariniques. Selon l'OMS, il est recommandé de l'utiliser par voie intraveineuse à la dose de 0,5 à 2mg (0,03 mg/kg), à répéter toutes les cinq à dix minutes jusqu'au tarissement des sécrétions bronchiques, ensuite toutes les une à quatre heures en fonction de la réapparition des signes muscariniques. Il n'est pas besoin de provoquer l'apparition de signes anticholinergiques comme une mydriase, une sécheresse des muqueuses et/ou une tachycardie qu'il faut plutôt considérer comme des signes de surdosage. Le méthyl sulfate de pralidoxime (2-PAM ou Contrathion®) permet la réactivation de la cholinestérase et doit être administré avec le plus rapidement possible, avant les 24 heures post intoxication.

Il doit être utilisé précocement avant le vieillissement de l'enzyme survenant pour certains produits en quelques minutes, en complément du traitement par l'atropine car il se lie passagèrement lui-même aux cholinestérases. Le 2-PAM doit être utilisé à des doses adéquates comme il est recommandé par l'OMS et selon les études animales : un bolus de 30 mg/kg suivi d'une dose d'entretien supérieure à 8 mg/kg par heure.

Prévention

Les intoxications aux pesticides résultent parfois de mauvaises techniques de travail ou de négligence. Afin de limiter le plus possible les niveaux d'exposition aux pesticides, un certain nombre de règles souvent simples et peu coûteuses doivent être respectées.

Contrôle à la source

Mettre fin à l'utilisation des pesticides constituerait le moyen ultime pour éviter toute forme d'exposition ou d'intoxication à ces produits. Or, dans certains milieux, comme l'agriculture conventionnelle, il s'avère difficile de cesser complètement l'utilisation de ces substances. Certaines techniques ou pratiques alternatives permettent toutefois de diminuer les besoins en pesticides. Les nouvelles approches de lutte intégrée permettent d'optimiser la lutte contre les organismes nuisibles en favorisant une utilisation plus rationnelle des pesticides et l'emploi de moyens alternatifs de lutte [23].

Equipements de protection individuelle (EPI) recommandés

Les EPI recommandés sont illustrés dans le tableau IV.

Tableau IV: EPI et symbole [24]

Équipements de protection individuelle recommandés		Symbole sur l'étiquette du produit			
					Aucun symbole
	Vêtements de protection imperméables aux pesticides	✓	✓	✓	✓
	Gants et bottes imperméables aux pesticides	✓	✓	✓	✓
	Chapeau à large rebord et imperméable	✓	✓	Nécessaire si l'application se fait vers le haut	
	Lunettes antibuée	✓	✓	Nécessaire si irritant pour les yeux	
	Masque respiratoire approuvé pour le type de produit utilisé	✓	✓	Nécessaire en espace clos	

Hygiène personnelle

Il faut toujours se laver les mains et le visage après avoir manipulé des pesticides et avant de manger, boire, fumer ou aller aux toilettes. À la fin d'une période de travail avec des pesticides, il faut prendre une douche et mettre des vêtements propres.

Décontamination des vêtements de travail et des EPI à la suite de l'utilisation de pesticides

Entreposage des pesticides

L'entrepôt devrait être toujours fermé à clef et la présence de produits toxiques doit être indiquée de façon très visible de l'extérieur.

Transport des pesticides

Il est important de transporter les pesticides concentrés dans leur contenant d'origine ou dans un contenant sécuritaire portant un fac-similé de l'étiquette du produit. Les contenants doivent être immobilisés adéquatement et ne doivent jamais être transportés dans l'habitacle du véhicule. Les véhicules servant au transport de pesticides doivent être équipés du matériel nécessaire pour faire face à un déversement (pelle, matière absorbante) ou à un incendie (extincteur) [24].

Précautions à prendre avec les contenants vides de pesticides

Il est important d'effectuer un triple rinçage ou un rinçage sous pression des contenants vides avant de les éliminer. Les eaux de rinçage devraient être déversées dans le réservoir du pulvérisateur. Une fois nettoyés, les contenants vides de pesticides doivent être rangés dans un endroit inaccessible aux enfants, aux travailleurs qui n'ont pas à manipuler ces produits et aux animaux, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient retournés dans un site de récupération. Les contenants vides de pesticides, même bien rincés, ne doivent pas être utilisés à d'autres fins. Il ne faut jamais accumuler de contenants et encore moins les brûler [24].

Respect des délais de réentrée

Il a souvent été démontré que les travailleurs, qui doivent effectuer des tâches sur un site qui a fait l'objet d'un traitement préalable avec des pesticides, peuvent être exposés de façon significative à ces produits. Par exemple, les travailleurs qui effectuent le désherbage manuel ou le suivi des cultures peuvent être exposés par la voie cutanée, et ce, suffisamment pour que se produisent des effets systémiques tant aigus que chroniques en plus d'effets dermatologiques possibles.

Conclusion

L'utilisation des pesticides en milieu professionnel a rapidement évolué et leurs méfaits sur la santé des travailleurs sont de plus en plus étudiés.



En Tunisie, leur utilisation est réglementée. Mais, l'impact des pesticides sur l'écologie est difficile à évaluer. Le nombre des ouvriers exposés à ces produits est difficile à cerner et la surveillance de leur état de santé reste difficile.

Aujourd'hui, la surveillance des sujets exposés au

pesticides OP est possible et réalisable par l'étude de l'AChS et l'AChE et par la détection de ces produits et/ou de leurs métabolites dans le milieu biologique. Mais il existe une large variation interindividuelle de l'activité cholinestérasique rendant difficile la détection d'une dépression précoce.

Références Bibliographiques

1. Saltmarsh M. Food safety : Pesticides. Dans: Novotny JA, Baer DJ. *Encyclopedia Hum Nutr*; 2e éd. Elsevier; 2013. p. 347-52.
2. Faouel N. Exposition professionnelle aux pesticides en milieu agricole : aspects cliniques, d'hygiène et de sécurité [Thèse en médecine]. Médecine de travail : Monastir ; 2000. 105p.
3. Colosio C, Moretto A. Pesticides. Dans: Heggenhougen K, Quah S. *Int Encyclopedia of Public Health*. Elsevier; 2008 Amsterdam. p. 59-66.
4. Chowdhary S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Acute organophosphorus poisoning. *Clinica Chimica Acta* 2014; 431:66-76.
5. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *Br Med J* 2004; 328: 42-4.
6. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD005085.
7. Thabet H, Brahmi N, Kouraichi N, Elghord H, Amamou M. Organophosphorus poisoning: New concepts. *Réanimation* 2009; 18: 633-9.
8. Roberts DM, Karunaratna A, Buckley N, Manuweera G, Rezvi Sheriff MH, Eddleston M. Influence of pesticide regulation on acute poisoning death in Sri Lanka. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 789-98.
9. Biljana A, Milos PS. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res* 2007; 5:71-82.
10. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinicz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology*. 2005; (214):182-9.
11. Bismuth C. Armes chimiques, description et risques toxiques. *Reanim Urg*. 1993; 2 :625-33.
12. Worek F, Thiermann H, Szinicz L, Eyer P. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68:2237-48.
13. Lockridge O. Noncholinesterase Protein Targets of Organophosphorus Pesticides. *Adv Mol Toxicol*. 2013; 7:179-205.
14. Emerick GL, DeOliveira GH, Dos Santos AC, Ehrich M. Mechanisms for consideration for intervention in the development of organophosphorus-induced delayed neuropathy. *Chem-Biol Interact*. 2012; 199(3):177-84.
15. Richardson JR. Anticholinesterase Insecticides. Dans :Mc Queen CA. *Comprehensive Toxicol*. 2e éd. Elsevier; 2010. p. 433-44.
16. Benslama A, Moutaouakkil A, Charra B, Menebhi L. Le syndrome intermédiaire des intoxications aiguës par les insecticides organophosphorés. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004; 23 :353-6
17. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008 Jun 28-Jul 4; 371(9631):2170-1.
18. Jokanović M, Stojiljković MP. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol*. 2006; 553(1-3):10-7.
19. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem-Biol Interact*. 2005; 157-158: 345-7.
20. Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blél Y, Thabet H et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006; 24:822-7.
21. Abdollahi M, Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 258(3):309-14.
22. Shahar E, Bentur Y, Bar-Joseph G, Cahana A, Hershtman E. Extrapyramidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Pediatr Neurol* 2005; 33(5): 378-82.
23. Plan d'Action National de la Tunisie pour la mise en oeuvre de la Plan d'Action National de la Tunisie pour la mise en oeuvre de la Convention de Stockholm sur les POPs. Ministère de l'Environnement et du Développement Durable. 2007 disponible sur l'URL http://www.pops.int/documents/implementation/nips/submissions/Plan_action_national_Tunisie.pdf
24. AMARA A. Evaluation de la toxicité de pesticides sur quatre niveaux trophiques marins : microalgues, échinoderme, bivalves et poisson. [thèse en vue de l'obtention du titre docteur en biologie-santé]. Cotutelle entre Université de Tunis El-Manar et université de Bretagne occidentale ;2012.213p.

AnaSpasm
Phloroglucinol

Oro[®]
80 mg

LUTTER CONTRE LE SPASME



- . En gastro-entérologie
- . En gynéco-obstétrique
- . En pédiatrie
- . En urologie

Antirétroviraux et interactions médicamenteuses

Asma Thabti, Nesrine Hasni

Service de pharmacie, CHU Charles Nicolle

Introduction

L'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) est devenue de plus en plus considérée comme une maladie chronique, incurable bien évidemment (1,2,3). Grâce à l'association des antirétroviraux (ARV) et la prise en charge précoce, la longévité des patients sidéens s'est améliorée considérablement. Cependant, les pathologies secondaires comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'hépatite C ont émergé ce qui rend la prise en charge encore plus complexe. Le risque des interactions médicamenteuses graves et de la majoration des effets indésirables doit être pris en considération (4,5). Les conséquences de telles interactions peuvent aggraver le profil d'observance et de tolérance.

Différents mécanismes ont été décrits comme responsables des interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les autres médicaments.

On va s'intéresser aux principales interactions médicamenteuses décrites pour les inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP).

1. Interactions d'ordre pharmacocinétique :

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

• Altération de l'absorption

-L'association des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-H2 avec les ARV peut affecter l'absorption gastro-intestinale de ces derniers soit par modification de l'acidité gastrique, soit en interférant avec les voies de métabolisme de la molécule (2,5,6).

-La co-administration de ces molécules avec les IP diminue les concentrations plasmatiques avec un risque d'inefficacité. En effet, une réduction de l'aire sous la courbe d'atazanavir allant de 76% à 94% à été rapportée avec le lansoprazole et l'omeprazole. Des résultats similaires sont observés avec le nelfinavir et le rilpivirine (2,5). Cependant, les IPP et les anti-H2 améliorent l'absorption digestive du saquinavir (2,5).

-Les formulations à base de didanosine comportent un tampon antiacide à savoir le carbonate de calcium et l'hydroxyde de magnésium pour la forme comprimé ou bien le citrate phosphate pour la forme sachet. Ainsi, la didanosine peut affecter la biodisponibilité de l'indinavir dont l'absorption est optimale à pH

acide. Dans ce cas particulier, les deux médicaments doivent être espacés d'une heure (7).

-La clarithromycine diminue l'absorption digestive de zidovudine (ZDV). Le patient doit être informé qu'il doit espacer les prises de 2 heures (6).

• Effet inducteur enzymatique sur les ARV

-L'association des ARV avec des inducteurs enzymatiques (exemples : phenobarbital, carbamazepine, phénytoïne, meprobamate, rifampicine... (5,7)) peut entraîner une réduction de la suppression virale avec un risque accru d'installation de résistance au traitement antirétroviral.

Tous les IP (sauf nelfinavir) ainsi que les INNTI sont des substrats et des inhibiteurs de CYP 3A4. En revanche, les INTI sont éliminés, majoritairement, par voie urinaire sous forme inchangée, sauf pour l'abacavir et la ZDV qui subit en partie une glucurono-conjugaison (2, 5, 6) (Tableaux 1 et 2)

-Il a été démontré que la co-administration de la rifampicine réduit les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI (efavirenz) de 80% et 26% respectivement [2]. La rifabutine est un inducteur moins puissant des CYP450 et un substrat de CYP3A4. Son administration chez des patients

traités par des IP boostés a entraîné une réduction de la concentration des IP (2,8).

-Une réduction des concentrations plasmatiques de lopinavir/ritonavir de 33 et 31% a été rapportée en association avec la phénytoïne. L'utilisation de la levetiracetam est recommandée chez les patients épileptiques traités par les IP et/ou INNTI. Cette molécule ne subit pas de métabolisme oxydatif et son élimination est plutôt rénale (2).

-De la même façon, la dexaméthasone et certains corticoïdes induisent le métabolisme des IP (5).

Tableau N°1 : les voies métaboliques des inhibiteurs de la protéase (2,6,9)

Molécule	Enzyme métabolisme du	E f f e t inducteur	Effet inhibiteur
Ritonavir	CYP3A4, CYP2D6	CYP1A2	CYP3A4, CYP2D6
Lopinavir	CYP3A4	Pgp, CYP1A2	CYP3A4, 2D6
Nelfinavir	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	U G T , C Y P 1 A 2 , CYP2C9	CYP3A4

Tableau N°2 : les voies métaboliques des inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse (2,6,9)

Molécule	Enzyme métabolisme du	E f f e t inducteur	Effet inhibiteur
Efavirenz	CYP2B6, CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9/19
Nevirapine	CYP2B6, CYP3A4	C Y P 2 B 6 , CYP3A4	CYP3A4
Etravirine	CYP2C9, CYP2C9, CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9, CYP2C9, Pgp

1.2. Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques et majoration des effets indésirables des antirétroviraux

• Par diminution de la filtration rénale

-Les INTI sont éliminés surtout sous forme inchangée par voie rénale. Les médicaments néphrotoxiques sont susceptibles de diminuer la filtration glomérulaire et par la suite entraîner une accumulation des INTI avec risque accru des effets indésirables dose-dépendants. Ainsi, l'association avec des médicaments néphrotoxiques (exemples : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aminosides, ciclosporine) nécessite une surveillance de la fonction rénale (6).

• Par diminution de l'excrétion tubulaire

-La lamivudine, didanosine, emtricitabine, zidovudine, stavudine, ténofovir subissent une excrétion tubulaire rénale. La compétition avec d'autres médicaments excrétés également par

voie tubulaire (exemples : les céphalosporines, la benzylpénicilline, le méthotrexate, les statines...) peut engendrer une accumulation avec majoration des effets indésirables (6).

• Par inhibition enzymatique

-L'association des IP et INNTI avec des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 peut être à l'origine de l'augmentation de leurs concentrations plasmatiques avec risque de majorer leurs effets indésirables dose dépendants. Exemples de médicaments inhibiteurs de CYP3A4 : antibiotiques (macrolides sauf la spiramycine, acide fusidique...), antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole...), fluoxétine, antiH2...

-L'association de la névirapine avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2B6 (clopidogrel, sorafénib...) peut entraîner une diminution du métabolisme de cet ARV (6).

-L'acide valproïque inhibe la réaction de glucurono-conjugaison de la zidovudine et conduit à l'augmentation de sa concentration plasmatique (10, 11). De même, une étude a montré que la co-administration d'efavirenz avec la zidovudine augmente la concentration de cette dernière d'environ 22%. Le mécanisme semble être une compétition au niveau de l'iso-enzyme UGT2B7 (11).

• Autres mécanismes

-La didanosine est métabolisée par la xanthine oxydase (XO). Ainsi, l'association avec l'allopurinol, un inhibiteur de la XO, conduit à l'accumulation de la didanosine avec augmentation de sa toxicité (6).

2.3. Effet des antirétroviraux sur les autres médicaments pris simultanément

2.3.1. Risque d'accumulation et de majoration de la toxicité des médicaments associés

-L'inhibition des voies du métabolisme est responsable de la majoration de l'effet des médicaments et de la toxicité d'autant plus s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

• Effet inhibiteur de la Pgp

-Les IP sont soit des substrats de la Pgp (exemples : Amprenavir, Fosamprenavir et Nelfinavir) soit des inhibiteurs comme le Ritonavir (2,7).

-L'association des ARV inhibiteurs de la Pgp avec des médicaments substrats de cette molécule (digoxine, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus,



colchicine, dabigatran, rivaroxaban, erlotinib, nilotinib, paclitaxel, doxorubicine...) peut entraîner l'accumulation du médicament associé. Ceci peut favoriser leurs effets thérapeutiques ainsi que leur toxicité surtout s'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite.

En effet, une augmentation de 29% de la concentration de la digoxine co-administrée avec le ritonavir a été notée (2).

-Le sofosbuvir qui est un inhibiteur de la polymérase de l'hépatite C est métabolisé dans le foie en son métabolite actif GS-461203. La molécule mère est un substrat de la Pgp et de la BCRP (breast cancer resistance protein) alors que son métabolite actif ne l'est pas. Ainsi, l'association avec le ritonavir qui est un inhibiteur de la Pgp peut augmenter la concentration et par conséquent la toxicité du sofosbuvir mais pas son activité (5).

Une surveillance clinique et biologique étroite est obligatoire chez ces patients avec nécessité de chercher les signes de toxicité.

• Effet inhibiteur enzymatique

-Les IP et la delavirdine inhibent le CYP3A4 et peuvent être à l'origine d'accumulation des médicaments substrats de cette enzyme surtout : les cytotoxiques (paclitaxel, vicristine...), les inhibiteurs de tyrosine kinase, les hypoglycémisants (répaglinide, sitagliptine, saxagliptine...), les antagonistes dopaminergiques (bromocriptine...) (4,6), les benzodiazépines (2,4,6,12), la colchicine, les antibiotiques (rifabutine, clarithromycine, erythromycine...)... (4,6)

-Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) sont des immunosuppresseurs substrats du CYP3A4 hépatiques et intestinales ainsi que la Pgp. L'association de ces médicaments avec les IP conduit à une majoration importante de leur concentration nécessitant une diminution de 5 fois la dose initiale de la ciclosporine et de 7 fois la dose de tacrolimus (13).

-Certains corticoïdes comme la triamcinolone, la fluticazone et le budésonide sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec des ARV inhibiteurs de CYP3A4 (Tableaux 1 et 2) peut être à l'origine d'accumulation. Plusieurs cas d'hypercorticisme iatrogène ou syndrome de cushing de gravité variable ont été rapportés (2,5,14). Les corticoïdes incriminés dans l'interaction ont été administrés par la voie intraveineuse ainsi que par inhalation. Certains suggèrent que le beclométhasone

inhalé peut être indiqué en toute sécurité chez les patients traités par IP car son métabolisme fait appel à des estérases pulmonaires seulement (2).

-L'association des IP avec les statines métabolisées exclusivement par le CYP3A4, à savoir la simvastatine et la lovastatine est contre indiquée (2, 5). Des cas de rhabdomyolyses mortelles ont été rapportés (2). La prescription de l'atorvastatine à faible dose, de la pravastatine et de la rosuvastatine chez les patients traités par IP boostés ou pas nécessite une surveillance particulière du risque de myotoxicité et de rhabdomyolyse (2).

-Des cas d'interactions entre des médicaments antimigraineux (ergotamine et dihydroergotamine) et les IP ont été rapportés avec une toxicité à type de vasoconstriction ou ergotisme. D'autres molécules dont le métabolisme ne fait pas intervenir le CYP3A4 telles que sumatriptan et zolmitriptan peuvent être utilisées (2).

-Les bêtabloquants tels que le propranolol, le carvedilol et le metoprolol sont métabolisés par le CYP 2D6. Ainsi, une interaction médicamenteuse est possible avec le ritonavir et (5,6) et efavirenz (5) qui sont des inhibiteurs de cette isoenzyme.

2.3.2. Risque de diminution de l'efficacité des médicaments associés

-Les INNTI (sauf delavirdine) et le nelfinavir sont des inducteurs de CYP3A4. Cette isoenzyme est impliquée dans le métabolisme d'une grande majorité des médicaments (2,6).

La conséquence est une diminution de la concentration plasmatique des médicaments associés avec risque d'inefficacité thérapeutique :

-L'association de la ciclosporine avec l'efavirenz a entraîné une augmentation de 45% de la dose initiale de la ciclosporine (5).

-Une diminution significative des concentrations de ketoconazole et de l'itraconazole a été notée chez les patients recevant des INNTI. Le fluconazole qui est métabolisé en partie par CYP2D6 et 1A2 constitue, ainsi, le traitement de choix des infections fongiques sensibles chez les patients sidéens (2,7).

-Le voriconazole est métabolisé majoritairement par le CYP2C19 et en partie par les CYP2C9 et 3A4. Une réduction de 39% de l'aire sous la courbe a été rapportée en association avec une forte dose de ritonavir (100 mg*2/jour). D'où la nécessité d'une bithérapie antifongique jusqu'à l'obtention de valeurs dans l'intervalle thérapeutique (2).

-La réaction de bioactivation du clopidogrel en son métabolite actif est catalysée principalement par l'isoenzyme 2C9. Ainsi l'association avec l'efavirenz, qui est un inhibiteur, de cette dernière peut réduire l'efficacité de l'antiagrégant plaquettaire (5, 15).

-Le ritonavir étant un inhibiteur de l'isoenzyme 2D6, les médicaments métabolisés par cette isoenzyme en leurs métabolites actifs seront moins efficaces. C'est le cas du tamoxifène et de la rispéridone (6).

-Le lopinavir et le nelfinavir sont des inducteurs de l'enzyme Uridine Diphosphate Déshydrogénase Glucuronyl Transférase (UGT) qui est impliquée dans la voie de métabolisme de nombreux médicaments (2,6). Parmi ces médicaments, on cite : les hormones thyroïdiennes, les benzodiazépines, les contraceptifs hormonaux, les opioïdes. Ceci peut être à l'origine d'une diminution de l'efficacité de ces médicaments.

2. Interactions d'ordre pharmacodynamique

***Majoration de la toxicité mitochondriale des INTI :** Cette toxicité comprend 4 types à savoir : la myopathie, la neuropathie, la lipoatrophie et l'acidose lactique (4).

Une vigilance particulière est nécessaire en cas d'association avec des médicaments qui peuvent majorer ces risques.

Exemples de médicaments qui peuvent induire une neuropathie périphérique : cisplatine, docetaxel, paclitaxel, vincristine, sorafénib, thalidomide, metformine, ciclosporine...

Exemples de médicaments qui peuvent induire une neuropathie optique : amiodarone, isotrétinoïne, vigabatrine, diphosphonate, linézolide, voriconazole, ethambutol...

Exemples de médicaments qui peuvent induire une myopathie : cochlécine, ciclosporine, rifampicine, IPP, chloroquine, carbamazépine...(6)

***Toxicité hématologique de la ZDV :** le risque d'anémie et de neutropénie associé à la ZDV peut être majoré en cas d'association avec un autre médicament myélotoxique comme par exemple : ganciclovir, interféron alpha, cotrimoxazole, pyriéthamine... (4,6)

Conduite à tenir : surveillance de l'hémogramme.

***Majoration des effets indésirables métaboliques :**

-Addition des effets hyperglycémiant : les INTI

ainsi que les IP exposent à une augmentation de la glycémie. L'association avec des médicaments hyperglycémiant (corticoïdes, neuroleptiques, diurétiques thiazidique et de l'anse, ciclosporine, tacrolimus, isoniazide, hormones thyroïdiennes...) impose une surveillance de la glycémie (4,6).

-Addition d'effets hyperuricémiant de la didanosine : de nombreux médicaments sont responsables d'une hyperuricémie iatrogène. On cite : les cytotoxiques, diurétiques thiazidiques et de l'anse, les antituberculeux (ethambutol et pyrazinamide), les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...) (4,6).

-Addition d'effets hyperlipémiants : les INTI ainsi que les IP induisent une augmentation des concentrations plasmatiques du cholestérol et des triglycérides. Cette hyperlipidémie peut être aggravée par l'association avec des médicaments tels que : les androgènes, l'interféron alpha, la ciclosporine, le sirolimus, le tacrolimus, les corticoïdes, le fluconazole, la pioglitazone...(4,6).

***Addition de risque de pancréatite :** les INTI ainsi que les IP (notamment la didanosine et la stavudine) exposent à un risque de pancréatite. L'association avec d'autres médicaments susceptibles de donner des pancréatites aiguës peut majorer ce risque. Exemples de ces médicaments : hypoglycémiant (pioglitazone..), cotrimoxazole, azathioprine, pentamidine, acide valproïque...(4,6).

***Risque de majoration de la toxicité cardiaque :**

-Une addition d'effets dépresseurs de la conduction intracardiaque a été décrite pour le **ritonavir**, **lopinavir** et **saquinavir** en cas d'association avec d'autres médicaments qui peuvent allonger l'intervalle PR de l'électrocardiogramme ou causer ou aggraver les blocs auriculo-ventriculaires. Exemples de médicaments : les antiarythmiques (flécaïnide, cibenzoline, amiodarone..), bêtabloquants, digoxine, inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem, anti-épileptiques (carbamazépine..) (4,6).

-Le **lopinavir** allonge l'intervalle QT et expose à des troubles du rythme ventriculaire et des torsades de pointes en particulier. L'association avec des médicaments susceptibles de donner une hypokaliémie ou une bradycardie peut majorer ce risque. Exemples de médicaments : les anti-arythmiques, les fluoroquinolones, les macrolides, les antihistaminiques H1, les antifongiques, les antidépresseurs, les anti-émétiques (ondansétron, granisetron), les



neuroleptiques (dompéridone, cisapride...) (4,6).

***Addition de risques de dépression et d'idées suicidaires de l'efavirenz:** l'association avec les médicaments exposant à ce même effet indésirable (exemple : antiépileptiques, baclofen, corticoïdes, montélukast, interféron alpha, chloroquine...(4,6)) peut majorer ce risque.

***Addition de risque de convulsions : l'efavirenz** expose à un risque de convulsion. L'association avec des médicaments qui abaissent le seuil de convulsion (neuroleptiques, anti-histaminiques H1, anxiolytiques, nefopam, baclofen, triptans, quinolones, carbapénèmes, Amphotéricine B...) peut majorer ce risque (4,6).

Conclusion

Les antirétroviraux sont impliqués dans des interactions médicamenteuses avec une grande variété de traitements. Ces interactions impliquent plusieurs voies métaboliques et une multitude d'enzymes. D'où l'importance de la vigilance lors de la prescription d'un nouveau traitement. Le risque concerne l'efficacité antivirale et/ou la toxicité.

Des nouvelles classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'intégrase ou les antagonistes des récepteurs CCR5 ont émergé et d'autres formulations sont en cours de développement pour palier à la faible disponibilité et améliorer la tolérance de ces traitements.

Références Bibliographiques

1. Levy-Chavagnat D. Deux impératifs contre le VIH : traiter plus vite et toujours puissamment. *Actualités pharmaceutiques*. 2009 ;48(485) :12-5.
2. Stolbach A, Piaziana K, Heveling H, Pham P. A review of the toxicity of HIV medications II : interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. *J Med Toxicol*. 2015 ;11(3) :326-41.
3. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals : an update. *Antiviral Res*. 2010 ;85 :176-89.
4. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol*. 2014 ;10 :26-39.
5. Foy M, Sperati CJ, Lucas GM, Estrella MM. Drug interactions and antiretroviral drug monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 ;11 :212-22.
6. Revue Prescrire : Guide des interactions médicamenteuses 2015
7. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. 1996 ;23(4) :685-93.
8. Semvua HH, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, Burger DM, Aarnoutse R. Pharmacological interactions between rifampicin and antiretroviral drugs : challenges and research priorities for resource-limited settings. *Therap Drug Monitor* 2015 ;37(1) :22-32.
9. Minuesa G, Huber-Ruano I, Pastor-Anglada M, Koepsell H, Clotet B, Martinez-Picado J. Drug uptake transporters in antiretroviral therapy. *Pharmacol Ther*. 2011 ;132 :268-79.
10. Lertora JL, Rege ABR, Greenspan DL, Akula Shiva, George WJ, Hyslop NE, et al. Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Therap*. 1994 ;56 :272-82.
11. Belanger AS, Caron P, Harvey M, Zimmermann PA, Mehlotra RA, Guillemette C. Glucuronidation of the antiretroviral drug efavirenz by UGT2B7 and an in vitro investigation of drug-drug interaction with zidovudine. *Drug Metab Disp*. 2009 ;37(9) :1793-6.
12. Executive summary of the consensus document on psychiatric and psychological aspects in adults and children with HIV infection. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2016 ;34(1) :54-60.
13. Frassetto LA, Browne M, Cheng A. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007 ;7 :2816-20.
14. Dupont C, Giraud U, Laporrier L, Greffe S, Rouveix E, Chinet T. Syndrome de Cushing induit par la prise concomitante de fluticasone et de ritonavir. 2009 ;26(7) :779-82.
15. Dansette PM, Rosi J, Bertho G, Mansuy. Cytochrome P450 catalyse both steps of the major pathway of clopidogrel bioactivation whereas paraoxonase catalyses the formation of a minor thiol metabolite isomer. *Chem Res Toxicol*. 2012 ;25(2) :348-56

RAZON[®]

PANTOPRAZOLE 40 mg



... Le soulagement



Usage Traditionnel des Plantes Médicinales dans la Région de Siliana

I. Ouaslati, k. Boukef

INTRODUCTION

L'utilisation des plantes médicinales occupe une place importante en médecine traditionnelle.

Selon l'OMS, en Afrique, jusqu'à 80 % de la population a recours à la médecine traditionnelle.

Nous nous sommes intéressé à la région de Siliana, pour mener une enquête ethnobotanique en vue de:

- Compléter d'autres études.
- Constituer une base de données relative aux plantes utilisées en médecine populaire dans cette région.

LA REGION DE SILIANA

Le gouvernorat de Siliana se situe en plein cœur de la Tunisie, dans la région du Tell supérieur du Nord-Ouest de la Tunisie et jouit d'un emplacement géographique spécifique. En effet, la région est une zone de passage entre les gouvernorats du nord-ouest et le centre du pays. De plus, elle occupe une position centrale limitrophe à sept gouvernorats : Kairouan à l'est, Béja et Jendouba au nord, le Kef et Kasserine à l'ouest et Sidi Bouzid au sud. Situé à 127 Km, le Gouvernorat comprend 11 délégations et s'étend sur une superficie de 4642 km² soit 3% de la superficie totale du pays. La continentalité est l'un des traits qui marquent le plus le climat du Gouvernorat, ceci apparaît à travers la fluctuation des températures et la fréquence des vents. La pluviométrie annuelle moyenne est de 550 mm dans les hauteurs et 350 mm dans les plaines. La région est caractérisée par une alternance de monts de la dorsale tunisienne séparant le nord de la Tunisie des Hautes Steppes Centrales (dont les plus importants sont ceux du djebel Bargou, Djebel Serj...) et des plaines ou hauts plateaux localisés dans les bassins des affluents de la Medjerda (Oued Tessa, oued Siliana)

Ain Dhab berceau de la spéléologie en Tunisie, représente l'un des sites les plus renommés par

son état naturel. La plupart des spéléologues la considèrent comme la plus belle grotte au monde. Il est à noter également, que plus de 80% des grottes naturelles de la Tunisie se trouvent dans le gouvernorat de Siliana et précisément à Jbel Essarj et Jbel Kesra.

Population

- Nombre d'habitants : 236 300
- Taux de croissance démographique : 0,68%
- Taux d'urbanisation : 38,1 %
- Population active : 71 800
- Taux de scolarisation : 6 à 14 ans : 93,6 %

Richesse : parmi les principaux produits agricoles (en tonnes/an) :

- Huile d'olive : 4880
- Huile de romarin : 23
- Fruits de pin d'alep (zgougou) : 140

I- MATERIELS ET METHODES

Pour collecter les données de notre étude sur le terrain, nous avons utilisé un questionnaire d'enquête adressée à une trentaine de personnes dont certains herboristes mais également des personnes ayant recours aux plantes médicinales. Le questionnaire comporte des données sur l'informateur ainsi que les données, sur les plantes utilisées (noms vernaculaires, partie utilisée, mode de préparation, voie d'administration et maladies traitées).

L'enquête a été réalisée pendant les mois de mai et juin 2014.

I- RESULTATS

Les résultats de l'enquête sont donnés dans les tableaux suivants

Tableaux récapitulatifs

<i>Nom latin (Famille)</i>	<i>Nom français</i>	<i>Nom vernaculaire</i>	<i>Partie utilisée</i>	<i>Préparation</i>	<i>Usages traditionnels/indications</i>
<i>Pistacia lentiscus L.</i> (Anacardiaceae)	lentisque pistachier, arbre à mastic	الضرو	Feuille	Décoction Infusion Huiles essentielles	Affections intestinales Gastrites Anti rhumatismal
<i>Ferula assa-foetida L.</i> (Apiaceae)	Ase fétide	الحنثينة	Fruit	Cru	Laxatif
<i>Ammi visnaga L.</i> <i>Visnaga daucoides</i> <i>Gaertn. (Apiaceae)</i>	Herbe aux cure- dents	النوخة	Feuille Tige	Décoction Infusion	Tropisme rénal : anti- inflammatoire, anti infection
<i>Artemisia helba alba</i> <i>Asso.</i> (Asteraceae)	armoise herbe blanche,	الشيخ	Feuille et Fleur	Décoction	Anti hypertenseur Vermifuge Antiparasitaire
<i>Atractilys gummifera</i> <i>L.</i> (Asteraceae)	Chardon à glu	الداد	rhizome	Décoction En association avec le henné	Anti allergique Anti eczéma <i>Nb</i> : Plante très toxique
<i>Matricaria recutita L.</i> (Asteraceae)	Camomille sauvage	البابونج	Fleurs	Infusion	Antistress Purification et nettoyage de la peau
<i>Othonna cheirifolia L.</i> (Asteraceae)	Othonne	كرشون	Feuilles	Cataplasme	Anti rhumatismale
<i>Silybum marianum</i> <i>Gaertn. (Asteraceae)</i>	chardon-Marie	البك	Graines	Cru	Détoxification du foie Hepatoprotecteur
<i>Sonchus oleraceus L.</i> (Asteraceae)	laiteron maraîcher	التيفاف	Plante entière	Cru	Détoxification rénale et hépatique
<i>Capparis spinosa L.</i> (Capparaceae)	Le câprier commun ou câprier épineux	الكبار	Fruit	Cru	Anti rhumatismale
<i>Juniperus phoenicea</i> <i>L.</i> (Cupressaceae)	Genévrier de Phénicie	العرعار	Tige Feuille Fleurs	Broyat Cru	Anti diarrhéique Carminatif
<i>Globularia alypum L.</i> (Globulariaceae)	La globulaire	الزريقة	Feuille	Décoction Cru Cataplasme	Hypoglycémiant Hypotensive Antiallergique Anti inflammatoire Anti rhumatismale Antispasmodique Anticancéreuse Affection stomatologique



Tableaux récapitulatifs

<i>Nom latin (Famille)</i>	<i>Nom français</i>	<i>Nom vernaculaire</i>	<i>Partie utilisée</i>	<i>Préparation</i>	<i>Usages traditionnels/indications</i>
<i>Ajuga iva L.(Schreb)</i> (Lamiaceae)	Ivette musquée	الشندقورة	Feuille	Cru Décoction	Antiulcéreux Inflammation et infection rénale Stérilité féminine
<i>Lavandula dentata L.</i> (Lamiaceae)	Lavande française	خزامى	Sommité fleurie	Compresse par voie vaginale Décoction Macération	Antiseptique vaginal Stérilité féminine Antistress
<i>Lavandula stoechas L.</i> (Lamiaceae)	Lavande stéchade	الحلال	Feuilles Fleurs	Décoction Infusion	Laxatif Antispasmodique Affections rénales, calculs rénaux Affections gastriques
<i>Marrubium vulgare L.</i> (Lamiaceae)	Marrube blanc	ام الروبية	Feuille Tige	Décoction Huile essentielle	Hypoglycémiant Anti chute de cheveux Dysménorrhée Toxicité : compresse par voie vaginale : avortement
<i>Origanum majorana L. (Lamiaceae)</i>	Marjolaine des jardins	مردقوش	Tige feuillée	Infusion	Pectoral pour toux sèche
<i>Rosmarinus officinalis L.</i> (Lamiaceae)	Romarin	اكليل	Fleur feuille	Décoction Huile essentielle	Anti inflammatoire Anti bronchite Anti rhumatismale
<i>Teucrium polium L.</i> (Lamiaceae)	Germandrée blanc-grisâtre	قطابة الجراح	Feuilles Tige	Poudre Cataplasme	Plaies et brûlures : Anti inflammatoire Cicatrisante
<i>Thymus capitatus L.</i> (Lamiaceae)	Thym	زعرور	Fleurs Feuilles	Huile essentielle	Antirhumatisme Angine, Bronchite
<i>Malva sylvestris L.</i> (Malvaceae)	Grande mauve	خبيزة	tige	Cataplasme	Panaris Anti inflammatoire
<i>Eucalyptus globulus L. (Myrtaceae)</i>	Eucalyptus commun	كلاتوس	Feuille	Décoction/ inhalation	Affections respiratoires
<i>Myrtus communis L.</i> (Myrtaceae)	Myrte	ريحان	Feuille	Décoction	Laxatif, Colopathie, Anti ulcéreux, Anti spasmodique

Tableaux récapitulatifs

Nom latin (Famille)	Nom français	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Préparation	Usages traditionnels/indications
<i>Olea europaea</i> L. (Oleaceae)	Olivier	الزيتون	Feuille Fruit	Décoction	Anti hypertenseur Anti inflammatoire Anti chute de cheveux
<i>Rhamnus lycioides</i> L. (Rhamnaceae)	Nerprun faux lyciet	عود الشر	Rhizome tige	Décoction Bain	Hépatite Ictère
<i>Ruta graveolens</i> L. (Rutaceae)	La Rue des jardins ou Rue fétide	الفجل	Feuille	Décoction	Atteintes auriculaires
<i>Tamarix articulata</i> Vahl. (Tamaricaceae)	Tamaris	الطرف	Rhizome		Hépatite
<i>Aloysia triphylla</i> (L'Her.) (Verbanaceae)	Verveine odorante	طرنجية	Feuille	Infusion	Antistress

IV. DISCUSSIONS

a) Informateur

Les personnes interrogées appartiennent à des niveaux intellectuels différents âgés de 35 ans à 70 ans avec une prédominance des gens âgés analphabètes. L'interrogatoire montre que ce sont les femmes qui ont le plus recours à l'usage des plantes pour se soigner, avec un pourcentage de 73(%)

b) Etude floristique

L'enquête a permis de recenser 28 espèces réparties en 14 familles botaniques représentées surtout par la famille des Lamiaceae (8 espèces 26%), les Asteraceae (6 espèces 21%), les Apiaceae (2 espèces 7%) les Myrtaceae (2 espèces 7,14%) et les autres sont minoritaires (9 espèces pour 9 familles 39%).

c) Parties utilisées et mode de préparation

Les feuilles sont les plus utilisées avec un pourcentage de 53,23% et puis tige et fleurs (14,28%), la plante entière (7,8%), le rhizome (6,5%) et enfin fruit (2,6%) et graines (1,3%).

La décoction aqueuse est le mode de préparation le plus utilisé, (47,94%) puis l'infusion et le broyage avec des pourcentages respectivement (16,44% ; 15,07)

d) Voie d'administration :

Principalement par voie orale avec un pourcentage de (69%) ensuite la voie locale (14%) enfin sous forme de cataplasme et par massage (5%)

e) Pathologies traitées

On note que les affections digestives occupent la première place avec un pourcentage de (27,84%) suivi par les pathologies infectieuses (10,12%) viennent

ensuite les affections cardiologiques, dermatologiques et rhumatologiques avec des pourcentages similaires (8,86%) ; même pour les maladies tumorales les gens ont recours aux plantes médicinales.

V. Conclusion

La Tunisie, vu son emplacement stratégique, est caractérisée par sa biodiversité végétale.

Dans notre étude ethnobotanique on a choisi, la région de Siliana comme zone d'étude. Celle-ci est guidée par une enquête orientée par un questionnaire. Les résultats montrent que familles de Lamiaceae et Asteraceae sont les plus représentées avec un pourcentage de 47% (parmi 14 familles recensées). Du point de vue ethnobotanique, les feuilles constituent la partie la plus utilisée et la décoction est le mode de préparation le plus pratiqué et la voie orale constitue la voie principale d'administration.

L'étude a révélé que les pathologies digestives sont les maladies les plus citées.

Certaines activités pharmacologiques sont prouvées scientifiquement d'autres restent de simples usages traditionnels non démontrés, ce qui nous pousse à encourager la recherche scientifique dans ce domaine pour évaluer l'intérêt des plantes d'une part et pour éviter les effets indésirables et la toxicité de certaines plantes d'une autre part.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- 1) Oueslati Leila ; les plantes utilisées en médecine traditionnelle dans la région de Siliana, Thèse de Doctorat en Pharmacie, 6 novembre 2014, Faculté de Pharmacie de Monastir



RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

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

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

- L'adresse pour la demande de tirés à part

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemples :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

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

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

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المؤسس: محمد المنصف الزمرلي
المدير المسؤول: زينب كريشان

عدد 139

جوان 2016

الفهرس

■ الإفتتاحية

■ المتماثلين سوريا : الجوانب الدوائية والتنظيمية

د. شريف بلعابيه، ح. وسلاطي دمي، إ. بن منصور بن محمود، م. شهاب بن ريانة..... 5

■ تأثير *sarcocornia perennis* أو *cakile maritima* بشأن الأكسدة على مستوى

كلي الفئران المعالجة بالرصاص

م. قرقوري، إ. بن عمارة، ر. كسوري، خ.م. زغل، ع. الفقيه، ك. ماني، أ. حكيم 11

■ دليل فترة السنتين لمجلة الصيدلي التونسي 25

■ خصوصيات المبيدات الفسفورية العضوية

أ. غربل، م. حجاجي درويش، ن. معلى نوري، م.زوارى خاتم، م.ع. مصموي، ف. مسعدي..... 29

■ الصيدلة السريرية

مضادات الفيروسات العكسية والتفاعلات الدوائية

أ. ثابتي، ن. حسني 37

■ الصيدلة التقليدية التونسية

الإستعمال التقليدي للنباتات الطبية في منطقة سليانة

أ. وسلاطي، ك. بوكاف 43

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

زينب كريشان

أمين عام مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أمين مال

مختار بالعبية

أمين مال مساعد

الطيب مسعود

أعضاء

نادية منقعي فنيحة
سهيل الكسراوي

هيئة التحرير

س. كسراوي
م. الزمرلي
ز. كريشان

ك. بوكاف
ر. الجازي
ف. العسلي
ش. الفندري

العنوان

دار الصيدلي

56، نهج ابن شرف - 1002 تونس - البليدي

الهاتف : 71 795 722 / الفاكس : 71 790 847

الواب : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

مطبعة

مطبعة المغرب للنشر: 15 نهج 8602 الشرقية I

الهاتف : 216 71 772 216 / 71 773 371

الفاكس : 216 71 799 266

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

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