

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

Senda Bahri

Secrétaire Adjoint

Hager Battikh

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseeurs

Taieb Messaoud
Zeineb Krichen

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

Tous droits réservés

Septembre 2016

N°140

SOMMAIRE

• Editorial	3
• Articles	
• Le microbiote humain Christophe Burucoa.....	5
• Rôle du Pharmacien dans la Stratégie Nationale de Lutte Contre le Cancer Abdelkrim HAMROUNI.....	13
• Homéopathie et Soins de Support Michèle BOIRON.....	15
• Le pharmacien d'officine : son rôle est central dans la gestion d'une épidémie de grippe. Elargoubi A, Essabah N, Abdi B, Haddad O, Mhalla S, Mastouri M.....	19
• Thrombopénie et grossesse Sassi M, Ben Dhia M, Cherif A, Jbali A, Grati L, Hassine M, Babba H.....	25
• Pharmacie clinique Traitements de l'hépatite et interactions médicamenteuses Hana Sakly, Dorra Jarraya, Hôpital Abderrahmen Mami Ariana.....	30
• Essaydali Professionnel	
Nos Confrères à l'Académie nationale de Pharmacie de France Amor Toumi , Chadlia Fendri.....	35
Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Apium Graveolens L. K. Boukef.....	39

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

RHUME - ÉTAT GRIPPAL

FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA
VITAMINE C



Prenez le rhume de vitesse
Conseillez Fervex dès les premiers symptômes.

Combinaison de 3 principes actifs (paracétamol, antihistaminique et vitamine C), Fervex soulage vos patients en cas de rhume ou d'état grippal.



FORMES et PRÉSENTATIONS. Granulés : Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8. **COMPOSITION** Fervex Adulte : Phéniramine (DCI) maléate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200g - Acide citrique anhydre - Arôme antitail - Gomme arabique - Saccharinate de sodium - Saccharose. Fervex Sans sucre Adulte : Phéniramine (DCI) maléate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antitail - Aspartame - Magnésium citrate - Mannitol - Polyvidone. **INDICATIONS.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Traitement symptomatique d'affections ORL aiguës : rhumes, rhinites allergiques, rhinopharyngites ; Traitement symptomatique des états grippaux. En cas d'affection bactérienne, une antibiothérapie peut être nécessaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Adultes et enfants à partir de 15 ans : 1 sachet 2 ou 3 fois par jour. Lors d'affections chroniques, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir, à l'apparition des premiers symptômes. En effet, la boisson chaude ainsi constituée favorise la diurèse et la transpiration propices à une élimination plus rapide des toxines. **CONTRE-INDICATIONS.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : • Hypersensibilité à l'un des constituants. • Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. • Glaucome par fermeture de l'angle. • Adénome prostatique. • Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Enfant de moins de 15 ans. • Fervex Adulte : Personne souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase en raison de la présence du glucose. • Fervex Sans sucre Adulte : En cas de phénylcétonurie en raison de la présence de l'aspartame. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.** Mises en garde : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. 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 grammes par jour (voir rubrique surdosage). Précautions d'emploi : - L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier), qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques, est à éviter pendant le traitement. - Fervex Adulte : Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS.** Associations déconseillées : + Alcool (liées à la présence de phéniramine). Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : + Autres médicaments sédatifs (liés à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antipresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liés à la présence de phéniramine) : Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **GROSSESSE et ALLAITEMENT.** En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu, par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES.** L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À LA PHÉNIRAMINE.** Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). • Effets neurovégétatifs : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement. • Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé. - incoordination motrice, tremblements, - confusion mentale, hallucinations, - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. • Réactions d'hypersensibilité (rare) : - érythème, prurit, eczéma, purpura, urticaire, - oedème, plus rarement oedème de Quincke, - choc anaphylactique. • Effets hématologiques : - leucopénie, neutropénie, - thrombocytopénie, - anémie hémolytique. **LIES AU PARACÉTAMOL :** - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenu impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **SURDOSAGE. LIE À LA PHÉNIRAMINE.** Le surdosage lié à la phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), trouble de la conscience, coma. **LIE AU PARACÉTAMOL.** L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes.** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant 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 en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacto-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE :** - transfert immédiat en milieu hospitalier - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol - Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale. - Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure. - Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE.** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : • une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salive ; • une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; • une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **PHARMACOCINÉTIQUE.** 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 facilement 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 deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés 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. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 11h à 13h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION :** 30 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :** Fervex adulte : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Fervex sans sucre Adulte : pas de précautions particulières de conservation. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** AMM N° : Fervex Adulte : 9133181 Fervex Sans sucre Adulte : 9133182 Fabriqués par : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus Tunisie. Sous licence de : UPISA, 3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison, France.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID

Editorial

Dans ce numéro, il est question du microbiote et de la prise en charge des patients atteints de cancers.

- Le microbiote : le séquençage à haut débit, découvert récemment en biologie moléculaire, a permis des découvertes quant aux bactéries que nous hébergeons, appelées « microbiotes ». Quelles relations y a-t-il entre les perturbations de notre microbiote et des maladies jusque-là inexpliquées. Alors que nous croyions connaître la totalité ou une grande partie de notre flore grâce aux techniques conventionnelles standards (culture, identification biochimique...), le séquençage à haut débit nous a montré que 80% des bactéries de notre microbiote sont non cultivables et uniquement détectées grâce à leur séquence génétique.

- Le plus étudié des microbiotes humains est le microbiote intestinal. Il semble qu'il y ait des liens entre le déséquilibre de ce microbiote et certaines pathologies, et on peut s'attendre à des avancées majeures dans la prise en charge de plusieurs maladies pour lesquelles la greffe de microbiote représente une nouvelle voie thérapeutique

- La prise en charge des patients atteints de cancers diffère selon le type de cancer, la zone à traiter et l'objectif à atteindre. On distingue 1/ Le traitement curatif qui vise à guérir définitivement le cancer ou, au moins, à induire une rémission. 2/ Le traitement palliatif qui vise à arrêter ou ralentir l'évolution du cancer et à offrir un confort de vie au patient. À défaut de pouvoir guérir la maladie, le traitement palliatif allonge son espérance de vie et améliore sa qualité 3/ Les traitements complémentaires ne sont pas des traitements anti-cancer à proprement parler, mais sont essentiels pour améliorer le confort de vie et le bien-être du patient. Ils ont pour but d'atténuer les troubles causés par le développement du cancer et/ou par les effets secondaires des traitements. Exemples de traitements complémentaires: les antidouleurs, les anti-infectieux, les anti-nauséeux.

Le Dr Jean-Lionel Bagot, médecin homéopathe, est intervenu dans le cadre du colloque qui s'est tenu à l'Hôpital Tenon le 20 octobre 2012 sur l'intérêt des médecines alternatives dans l'accompagnement du patient atteint d'un cancer, et plus particulièrement sur l'usage de l'homéopathie. « *Depuis quelques années, nous assistons à une modification du comportement des patients atteints de cancer qui choisissent de plus en plus souvent (60% d'après l'étude MAC-AERIO en 2010) d'associer à leurs traitements conventionnels des médecines complémentaires.* » Dans la littérature, l'usage de l'homéopathie en cancérologie a doublé ces quatre dernières années. A travers le monde, on évalue à 400 millions le nombre d'utilisateurs. Cependant, bien que l'homéopathie ne soit pas un traitement du cancer, en tant que médecine complémentaire, elle peut être efficace pour améliorer l'état général, diminuer les effets secondaires des traitements et agir sur des symptômes n'ayant pas de traitements adaptés en allopathie.

Essaydali

Pour un meilleur confort respiratoire:

BRONCHOTHIOL

Carbocystéine

Mucolytique
Mucorégulateur



Bien respirer. Mieux vivre.

Le microbiote humain

Christophe Burucoa

EA 4331 LITEC Université de Poitiers, Laboratoire de Bactériologie, Hygiène, CHU de Poitiers, France

Introduction

Le microbiote humain est un vaste sujet de découverte très récente et pour lequel les connaissances évoluent très vite suivant les progrès technologiques que vit le monde du séquençage à haut débit.

L'importance de cet univers bactérien que nous hébergeons, qui nous accompagne dans notre vie, et qui nous aide à vivre est prépondérante. De nombreux axes de recherche émergent et questionnent sur les relations entre les perturbations de notre microbiote et des maladies jusque là inexplicables.

Notre corps est une planète habitée. Quand on regarde notre planète Terre depuis l'espace, on ne nous voit pas, nous les êtres humains. Pourtant en se rapprochant, on constate que les êtres humains peuplent des endroits très différents de la planète. Et même si on ne peut pas nous voir depuis l'espace, nous sommes à peu près partout. C'est la même chose avec nos bactéries : quand on se regarde, nous les êtres humains, on ne voit pas nos bactéries. En examinant les êtres humains de plus près, on s'aperçoit que chacun de nous est peuplé d'une multitude d'êtres vivants. Chacun d'entre nous est une petite planète : notre front est une clairière où gambadent les corynébactéries, nos cheveux une forêt où s'accrochent les staphylocoques, la muqueuse vaginale des femmes est recouverte de lactobacilles et notre intestin est peuplé des créatures les plus étonnantes.

Regardez cette troupe infecte
Aux mille pattes, aux cent yeux
Rotifères, cirons, insectes
Et microbes plus merveilleux
Que les sept merveilles du monde
Et le palais de Rosemonde !
Guillaume Appolinaire, Orphée,

La découverte de la flore bactérienne humaine

Le pionnier du microbiote est Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723). Ce drapier de Delft en Hollande, ami du peintre Vermeer, scientifique amateur, fabrique en 1675 le premier microscope. C'est un tout petit microscope, il faut le tenir devant son œil, on regarde au travers d'une perle de verre qui fait lentille, on pose une goutte d'eau sur un portoir sommaire. Avec cet instrument rudimentaire il observe tout ce qui lui passe sous la main : le sperme, la salive... Quand il regarde ce qu'il y a dans sa plaque dentaire : un peu de tartre et de salive récoltés en grattant entre deux dents : il voit des formes qui bougent. Il voit pour la première fois de notre histoire des bactéries. Il dessine et décrit son observation, la traduit avec difficulté en Anglais et soumet son rapport à la Royal Society (Londres) en 1683. C'est la première preuve écrite de l'observation microscopique de bactéries. Il les appelle des « animalicules » (animaux minuscules)

(Collected Letters, vol. IV, Pl. X ; Gemeentelijke Archiefdienst). Il y discute ses observations : « Il y a plus d'animaux qui vivent dans les dépôts qui s'accumulent sur les dents dans la bouche de chacun qu'il n'y a d'êtres humains dans un royaume entier, en particulier chez ceux qui ne se lavent jamais les dents ». C'est la découverte du monde microscopique.

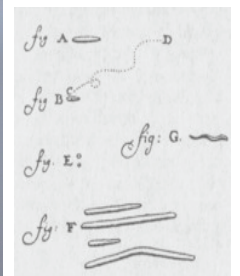
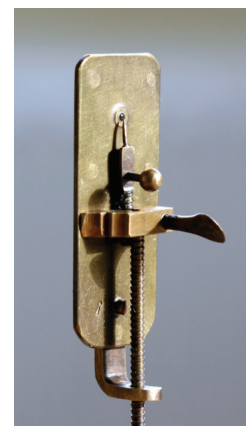


Figure 1 : Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723). Son microscope 4 cm x 2 cm. Les animalicules du rapport à l'Académie des Sciences de Londres.

Deux siècles plus tard, au XIX^{ème} siècle, les deux pères ennemis de la microbiologie, Louis Pasteur et Robert Koch ne s'intéressent pas vraiment à notre flore mais plutôt aux agents pathogènes responsables des grandes maladies infectieuses. Il faut attendre 1883 pour que Theodor Escherich découvre la plus célèbre de nos bactéries commensales : *Escherichia coli*. Elie Metchnikoff, professeur de Bactériologie à l'Institut Pasteur, prix Nobel 1908, recommande l'utilisation du premier probiotique : *Lactobacillus casei* qu'il nomme le « bacille bulgare ». Arthur Kendall de la Northwestern University of Chicago, décrit l'influence du régime alimentaire sur la composition de la flore intestinale.

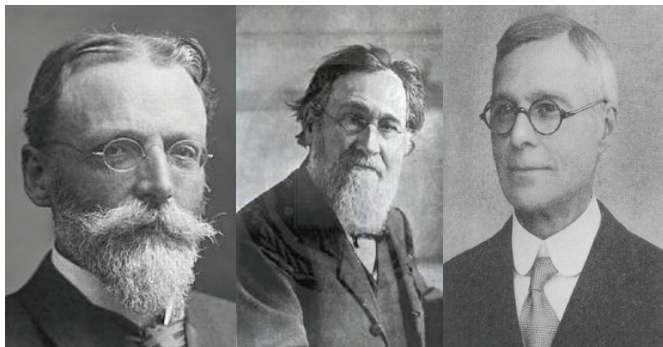


Figure 2: Theodor Escherich, Elie Metchnikoff, Arthur Kendall.

Parmi ces découvreurs du microbiote il faut rendre hommage aux chercheurs français Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau de l'INRA de Jouy-en-Josas qui ont fait beaucoup progresser les techniques de culture anaérobie avec les tubes de Raibaud permettant d'obtenir une anaérobiose presque totale en leur fond et les enceintes anaérobies permettant de manipuler les bactéries anaérobies strictes dans une atmosphère totalement dépourvue d'oxygène.

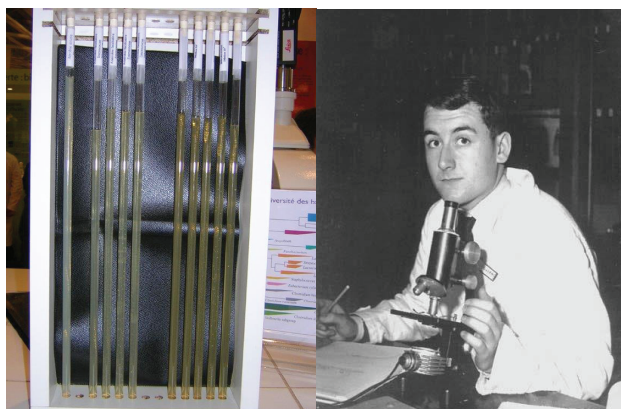
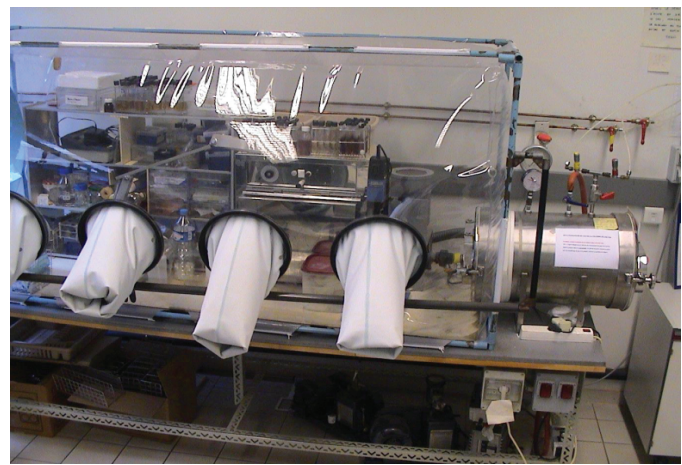


Figure 3 : R. Ducluzeau (1964), les tubes de Raibaud, enceinte anaérobie.



On pensait en cette fin de XX^{ème} siècle que notre maîtrise des conditions de culture microbienne nous permettait de bien appréhender la complexité de notre flore mais les progrès en génétique du XX^{ème} siècle ont révolutionné l'exploration de notre microbiote. La découverte en 1953 de la structure de la double hélice d'ADN par James Watson et Francis Crick (et Rosalind Franklin), l'invention en 1979 de la PCR par Kary Mullis et la mise au point en 1977 de la technique du séquençage de l'ADN par Frederick Sanger sont les étapes clés qui ont permis la mise en place des outils d'étude génétique du microbiote.

Les progrès du séquençage de l'ADN

Jusque dans les années 90 il fallait couler des gels d'électrophorèse, utiliser des bases marquées à l'iode radioactif et lire le film en déchiffrant une séquence de 150 à 200 bases quand les réactions s'étaient bien passées. Les séquenceurs à électrophorèse capillaire ont permis l'automatisation du séquençage dès 1999. Avec ces outils il a fallu 10 ans et des dizaines de séquenceurs pour déchiffrer l'intégralité du génome humain. Depuis, les séquenceurs à haut débit (SHD) sont apparus en 2006 et la nouvelle génération de séquenceurs « Next Generation Sequencing » NGS en 2012. Maintenant un appareil qui tient sur un mètre de paille permet de séquencer un génome humain entier en moins d'une semaine. On nous annonce des séquenceurs à nanopores de la taille d'une clé USB. Les séquenceurs sont de plus en plus performants, automatisés, miniaturisés et surtout abordables. Ce facteur économique est capital pour assurer la diffusion de ces techniques de séquençage à haut débit.

La loi de Moore, un des fondateurs d'Intel, nous prédisait que chaque année la capacité des ordinateurs double à prix constant. Ce n'est maintenant plus une loi, à peine une conjecture, puisque cette supposition est fautive depuis 2009. L'évolution du prix du séquençage, intimement liée aux capacités informatiques, est maintenant bien en dessous de



ces précisions. Le séquençage du génome humain a coûté 100 millions de dollars en 2000, il coûte moins de 5000 dollars aujourd'hui.

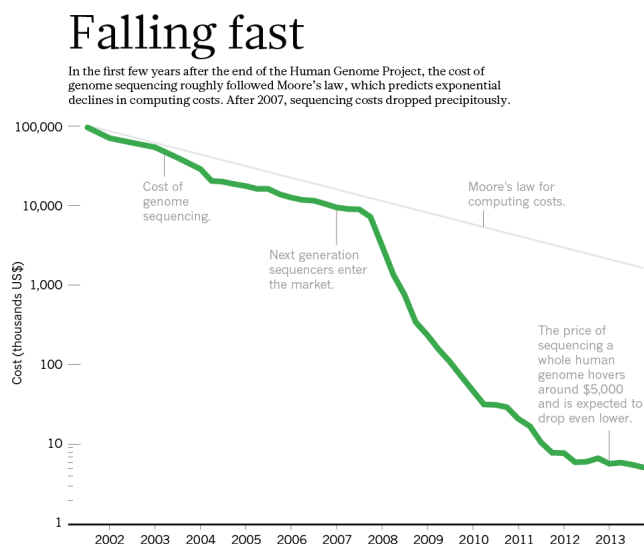


Figure 4 : prix du séquençage du génome humain

Principes du séquençage haut débit

L'étude suffisamment précise et exhaustive du microbiote n'a pu être réalisée que depuis 10 ans grâce à l'avènement du séquençage haut débit. De nombreux séquenceurs haut débit sont maintenant disponibles. Quel que soit le séquenceur utilisé, toutes les techniques ont en commun une suite d'étapes identiques.

- L'ADN extrait est fragmenté physiquement ou enzymatiquement.
- Des adaptateurs sont ajoutés aux extrémités des fragments. Ces petites séquences spécifiques permettent de réaliser le reste des étapes en poolant différents échantillons ou différentes cibles, l'analyse finale de la séquence permettra de reconnaître l'échantillon grâce à son adaptateur spécifique. Ces regroupements en bibliothèques permettent une diminution des coûts. La préparation des bibliothèques est longue et répétitive à moins de disposer d'un automate.
- L'amplification clonale est une PCR qui amplifie les fragments fixés sur un support pour ne pas les mélanger. L'émulsion-PCR s'effectue dans une émulsion qui crée des bulles qui servent de microréacteurs (séquenceurs Roche et Ion Torrent). Pour la bridge-PCR, les fragments ADN sont immobilisés sur une phase solide (séquenceurs Illumina). L'amplification clonale crée jusqu'à 1000 copies identiques (cluster), on obtient jusqu'à 10 millions de cluster au cm^2 .
- Le séquençage génère des signaux (luminescent ou fluorescent) qui sont convertis en séquence

Pour le séquençage et l'analyse, chaque plateforme possède sa propre méthode : Pyroséquençage – Roche 454, Reverse Dye Terminator (RDT) – Illumina, Séquençage par ligation- 5500 series SOLiD sequencers (Life Tech), ou séquençage par mesure ionique – Ion Torrent (Life Tech).

Chaque séquenceur est caractérisé par un grand nombre de paramètres dont les plus importants sont la taille des fragments séquencés, la profondeur de séquençage, c'est-à-dire le nombre de bases séquencées et le temps de séquençage. Chaque appareil a ses avantages et ses inconvénients en fonction des différents objectifs que l'on peut avoir.

Méthodes d'étude du microbiote

Deux méthodes d'analyse métagénomiques permettent l'étude du microbiote : le séquençage 16S et le séquençage des génomes présents par « shotgun sequencing ».

L'analyse métagénomique par séquençage 16S amplifie et séquence des fragments de l'ADNr16S qui code l'ARNr 16S, constituant des ribosomes présents en 1 à 6 copies dans le chromosome bactérien. Cet ADNr 16S est un outil taxonomique majeur qui permet l'identification de toutes les espèces vivantes. Des amorces sont choisies pour s'hybrider dans des régions très conservées que l'on retrouve chez toutes les bactéries. Ces amorces « universelles » vont permettre d'amplifier des régions variables de l'ADNr16S dont la séquence est spécifique d'espèce. Les très nombreuses copies amplifiées sont ensuite séquencées. L'analyse bioinformatique des séquences obtenues est réalisée à l'aide de plusieurs logiciels permettant l'alignement des fragments, leur classification, l'analyse des unités taxonomiques puis l'analyse phylogénétique par confrontation avec des bases de données regroupant les séquences de toutes les espèces bactériennes connues. L'utilisation séquentielle des différents logiciels ou « pipeline » permet la détermination des différentes espèces bactériennes présentes dans l'échantillon étudié et la fréquence relative de ces différentes espèces permettant de caractériser un microbiote.

L'analyse métagénomique par séquençage shotgun consiste à fragmenter les ADN présents dans l'échantillon, à constituer une bibliothèque avec des adaptateurs, et à séquencer l'ensemble des fragments (reads). L'analyse bioinformatique comprend l'affectation fonctionnelle des

reads, l'identification de la fonction des gènes séquencés, le tri (exclusion des gènes humains présents dans l'échantillon pour ne quantifier que les gènes bactériens. La profondeur de séquençage des séquenceurs dernière génération permet une analyse quantitative des différentes bactéries présentes.

Pour ces deux méthodes, comme souvent à l'issus d'un séquençage haut débit, le travail de bio-informatique est capital. Il est dédié à un bio-informaticien ayant reçu une formation spécifique de niveau bac+5. Le bio-informaticien utilise, pour analyser les séquences sorties du séquenceur, des suites de logiciels commercialisés ou créés à façon que l'on appelle un pipeline. On commence à voir des pipelines commercialisés qui permettent l'automatisation de l'analyse bio-informatique quand l'objectif est bien standardisé. La complexité de l'analyse bio-informatique, la nécessité de recourir à de nombreux logiciels souvent créés « à façon » par les bio-informaticien et la longueur de cette analyse sont des freins important à la diffusion du séquençage haut débit. Il faut parfois plusieurs semaines pour analyser les résultats bruts sortis du séquenceur. En attendant des logiciels commerciaux accessibles et performants, le recours aux compétences d'un bio-informaticien est actuellement indispensable.

En conséquence, on comprend que, en fonction des séquenceurs, des choix stratégiques, des techniques et des logiciels utilisés et de la compétence de son ou de ses bio-informaticiens, les résultats puissent varier. Cette complexité explique en partie les différences, voire les contradictions des études publiées.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de ces outils extraordinaires nous permet aujourd'hui de nous rendre compte que les études du 20^{ème} siècle basées sur la culture, même en optimisant au maximum les conditions de culture, ne permettaient d'explorer que 20% des bactéries qui nous colonisent. Les données issues du séquençage haut débit nous montrent que nous n'observions que la partie émergée de l'iceberg bactérien et que 80% des bactéries de notre microbiote sont non cultivables et uniquement détectées grâce à leur séquence : un monde s'ouvre à nous et à notre curiosité scientifique.

Du coup le vocabulaire change, on ne parle plus de flore bactérienne mais de microbiote du grec mikros : petit, et bios : la vie. Le microbiote de l'organisme humain, anciennement dénommé flore microbienne de l'organisme humain, est l'ensemble des bactéries,

champignons et autres micro-organismes que le corps humain contient en grand nombre.

Chacun des sites corporels correspond à une niche écologique spécialisée et caractérisée par ses propres consortia microbiens, des dynamiques communautaires différentes et des interactions étroites avec les tissus. Le plus étudié des microbiotes humains est le microbiote intestinal.

Du vocabulaire :

Microbiote: ensemble des microorganismes (bactéries, levures/champignons, archea, virus) présents au sein d'un écosystème particulier

Microbiome: ensemble du matériel génétique d'une communauté microbienne séquencé en bloc

Métagénomique: analyse génomique de l'ADN extrait directement d'un échantillon clinique ou environnemental, donc représentatif d'un écosystème.

Pan-génome: collection de gènes trouvés chez l'ensemble des membres d'une espèce

Les microbiotes humains occupent de nombreuses niches de notre corps : la cavité orale compte 108 bactéries par ml de salive, la peau 105 par cm², la cavité vaginale 108 par ml de sécrétion, et notre intestin 1011 par gramme de selles. Nous sommes donc des êtres bactériens : notre corps compte 1013 cellules humaines et 1014 bactéries. Nous sommes 10 fois plus bactériens qu'humains. Nos cellules humaines comprennent 22 000 gènes et nos cellules bactériennes plus de 3,3 millions nous offrant une capacité fonctionnelle bien plus vaste que celles, limitées, que nous apporte notre patrimoine génétique. Malgré leur nombre, nos bactéries sont petites et ne pèsent pas lourd.

Tableau 1 : poids des différentes communautés bactériennes associées aux différents sites anatomiques humains.

organe	Poids de bactéries en gramme
œil	1
nez	10
bouche	20
poumons	20
vagin	20
peau	200
intestins	1000-2000



Le microbiote intestinal est notre microbiote le plus important. Il est caractérisé par un gradient oro-anal : plus on avance dans le tube digestif et plus les bactéries sont nombreuses. En avançant dans le tube digestif, en descendant, le pH augmente, la pression partielle d'oxygène baisse pour atteindre une anaérobiose totale dans le colon et la vitesse de transit diminue.

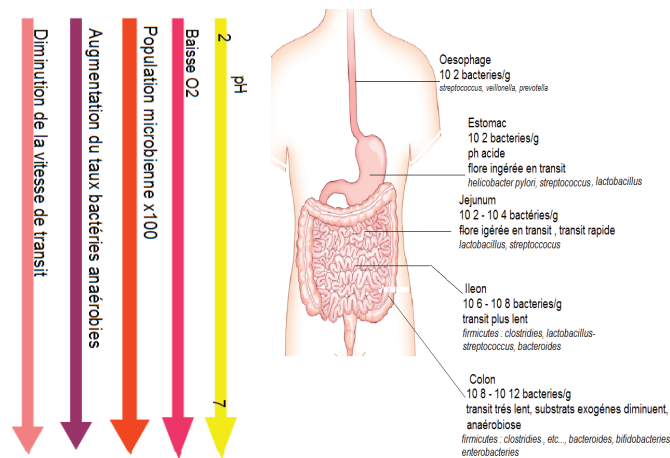


Figure 5 : gradient oro-anal du microbiote

Constitution du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est constitué de plus de 1000 espèces bactériennes que nous hébergeons dans notre colon. Pour visualiser et analyser le microbiote intestinal les résultats du séquençage haut débit sont présentés sous forme de regroupements d'espèces. Les espèces sont regroupées en genres, les genres en familles, les familles en classes, et les classes en phylums (on devrait écrire phyla). Ces regroupements en remontant la classification taxonomique permettent de mieux appréhender la complexité de notre microbiote. L'ensemble des bactéries connues sur terre sont réparties dans 50 phylums. Dans notre microbiote digestif 3 phylums sont prépondérants :

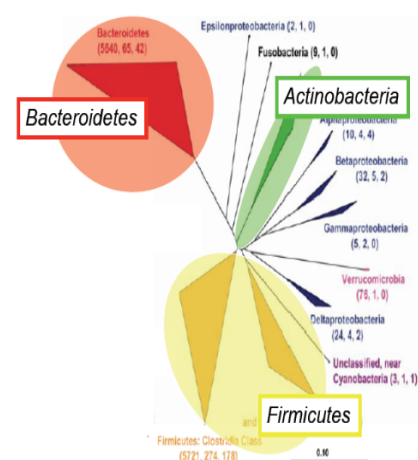
- Les Firmicutes qui comprennent les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Butyrivibrio* et *Faecalibacterium*
- Les Bacteroidetes qui comprennent les genres *Bacteroides*, *Prevotella*, et *Porphyromonas*
- Et les Actinobacteria comprenant les *Bifidobacteria*

Les Proteobacteria avec le genre *Escherichia* viennent loin derrière. Ce microbiote est constitué de 99,9% de bactéries anaérobies.

Même si la répartition des 3 phylums majoritaires reste très stable d'un individu à l'autre, on observe

une grande diversité entre individus. On peut parler d'identité métagénomique.

On distingue au sein du microbiote une flore dominante, une flore sous dominante et une flore de transit. La flore dominante est constituée de 10 à 20 espèces avec un niveau de population élevé, de l'ordre de 10⁹ à 10¹¹ UFC/g de selles, composée de bactéries anaérobies, surtout des bacilles Gram négatifs non sporulés (*Bacteroides*) et des bacilles Gram positifs (*Eubacteria*, *Clostridia*), des *Bifidobacterium* et *Catenabacterium* et des cocci Gram positifs. La flore sous dominante est constituée de 10⁵ à 10⁸ bactéries aéro/anaérobies facultatives (*Enterobacteries*, *Streptococcus*). La flore de transit est présente en faible quantité, inférieure à 10⁵ UFC/g de selles, constituée d'Entérobactéries (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*), et de levures. Seules la flore dominante est active.



Eckburg et al. 2005

Figure 6 : répartition des principaux phyla du microbiote digestif

Malgré la présence quasi universelle des 3 principaux phylums, leurs proportions varient d'un sujet à l'autre. L'étude d'une cohorte de 242 volontaires sains américains dans le cadre du projet du microbiome humain montre que la proportion de Firmicutes/Bacteroidetes peut varier. On peut définir 3 entérotypes avec prédominance de *Bacteroides* ou *Prevotella* (phylum des Bacteroidetes) ou de *Ruminococcus* (phylum des Firmicutes).

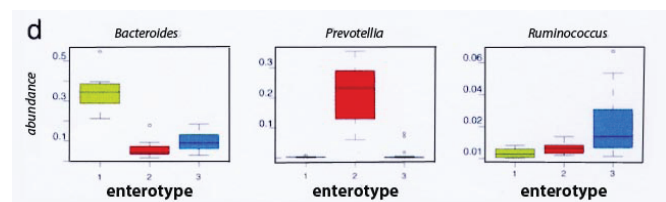


Figure 7 : les trois entérotypes dominants (Human Microbiome Project, Nature 2012).

Les rôles de l'intestin et du microbiote intestinal

L'intestin, tout le monde le sait, est le site de la digestion. C'est aussi un véritable organe de l'immunité : 70% de nos cellules immunitaires sont intestinales. L'intestin comprend 100 millions de neurones, c'est notre deuxième cerveau. Il développe une surface de muqueuse considérable : 400 m², c'est la taille de deux terrains de tennis. Cette surface importante est au contact de notre microbiote. Dans l'intestin, le microbiote est responsable de trois fonctions capitales à notre vie :

- La conversion des aliments indigestibles en nutriment et en énergie. On estime que 10% des calories apportées par les aliments sont digérés par les bactéries du microbiote intestinal.
- Le microbiote exerce un effet barrière pour nous protéger des bactéries pathogènes.
- Il a un rôle majeur dans la maturation du système immunitaire.

Pour illustrer son rôle dans la digestion, il faut rappeler que l'homme, constitué de 10¹³ cellules avec 22 000 gènes, ne code que pour moins de 17 enzymes de digestion, essentiellement pour le lactose, le saccharose et l'amidon. Le microbiote intestinal, avec 1014 bactéries de 1000 espèces et 3,3 millions de gènes code plus de 56 000 enzymes de digestion.

Peut-on vivre sans microbiote ?

Pour répondre à cette question, on dispose d'un modèle animal capital dans l'étude du microbiote : les souris axéniques. Ce sont des souris sans bactéries. Elles sont nées par césarienne, stérilement, et sont tout de suite placées dans un incubateur où une atmosphère stérile est maintenue (filtres). Leur nourriture est stérile, l'eau est stérile, la litière est stérile.

Chez ces animaux, on observe une diminution de :

- La vascularisation intestinale
- des activités enzymatiques digestives
- de l'épaisseur des muscles
- de la production de cytokines
- du niveau des Ig sériques
- des plaques de Peyer

- du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux

Et une augmentation

- de la susceptibilité aux infections
- de la couche de mucus
- et des besoins caloriques des souris (20 à 30 % supérieurs)

Alors peut-on vivre sans microbiote? : Oui, on a réussi à créer des animaux axéniques, mais... tous ne sont pas viables, certains ne peuvent pas se reproduire et des modifications importantes de certains organes et tissus apparaissent.

L'effet barrière du microbiote qui protège des pathogènes a été bien démontré dans ce modèle de souris axénique. Quand on infecte des souris axéniques, sans microbiote, et des souris conventionnelles, avec microbiote, avec une salmonelle, 3 semaines après l'introduction de la salmonelle la plupart des souris conventionnelles hébergent 10³ à 10⁴ salmonelles par gramme de selles et les souris axéniques 10¹⁰. Le microbiote maintient la salmonelle à un niveau moindre de contamination. Cet effet barrière du microbiote est la conjonction de :

- Un phénomène de compétition
- L'effet de la production de bactériocines (substances antimicrobiennes produites par certaines bactéries),
- De la stimulation de la réponse immunitaire à l'infection.

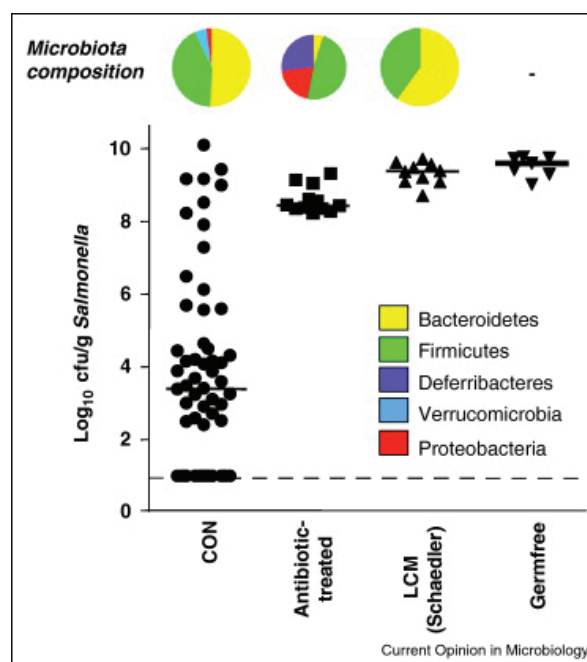


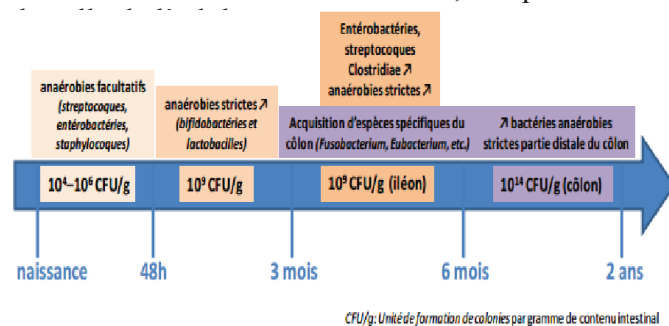
Figure 8 : effet barrière du microbiote

De nombreux travaux ont mis en évidence un axe de communication neurologique entre l'intestin et le cerveau. Ce réseau de communication est bidirectionnel : Le cerveau influence les activités motrices, sensibles et sécrétrices du tube digestif et l'intestin et son microbiote sont capables de sécréter des substances neurostimulantes, des neuromédiateurs.

D'où vient notre microbiote ?

Dans l'utérus de notre maman, nous sommes un peu comme une souris axénique dans un incubateur : nous n'hébergeons aucune bactérie et nous sommes à l'abri de toute contamination. La naissance est un chamboulement microbiologique. Dès la naissance nous sommes massivement colonisés par la flore vaginale et digestive de notre maman. Ensuite, les contacts cutanés nous apportent d'autres bactéries, les baisers une flore orale et l'allaitement nous transmet et favorise le développement des bactéries lactiques.

L'établissement du microbiote se fait par paliers successifs : stérile avant la naissance, nous sommes colonisés par des germes anaérobies facultatifs qui s'installent en petite quantité. Ces bactéries aérotolérantes vont vite consommer l'oxygène présent et les conditions anaérobies vont permettre l'installation de bactéries anaérobies strictes en plus grand nombre. Ensuite l'alimentation orale entraîne un nouveau palier vers 3 mois. La composition du microbiote se stabilise vers 2-3 ans, très proche alors



(d'après (Langhendries, 2006))

Figure 9 : établissement du microbiote par paliers

Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

Nous avons déjà souligné la grande diversité interindividuelle du microbiote intestinal. Le nombre

de facteurs influençant la composition du microbiote est très important :

- Le mode de naissance : césarienne ou voie basse
- L'allaitement maternel ou artificiel
- L'âge d'introduction des aliments
- Le régime alimentaire : un régime riche en protéines et en graisses animales favorise le phylum des Bacteroidetes, un régime riche en fibres et en glucides favorise le phylum des Firmicutes
- Les traitements antibiotiques sont capables de perturber fortement et parfois durablement le microbiote digestif d'autant qu'ils sont précoces dans les premières années de vie et itératifs.
- des conditions d'hygiène trop strictes peuvent diminuer la diversité du microbiote
- la génétique de l'hôte influence vraisemblablement le microbiote.

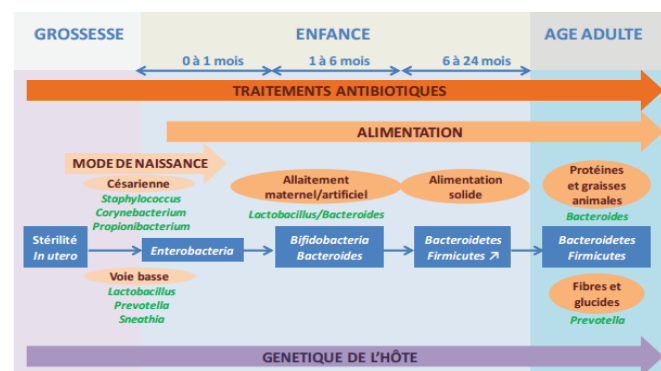


Figure 10 : facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est donc un écosystème dynamique dont la composition peut varier

- au cours du temps
- selon les états physiologiques
- selon les régimes alimentaires

Cette grande variabilité complique la compréhension de ce système complexe. On peut imaginer la relation microbiote-hôte comme le résultat d'une coévolution.

Variations pathologiques du microbiote : la dysbiose

d'être à l'origine de plusieurs pathologies jusque là inexpliquées. C'est le passage d'un paradigme à un autre : d'un pathogène unique à la dysbiose. La vision classique «un pathogène-une maladie» (théorisée par les postulats de Koch) ne recouvre pas l'ensemble des maladies liées à un conflit hôte-microbes. Elle en est un sous-ensemble. Il y a donc nécessité d'une vision plus large où des anomalies de l'hôte (génétiques ou environnementales) amènent à la constitution d'une flore déséquilibrée pathogène, ou à une rupture de la tolérance au microbiote causant en retour ce déséquilibre (effet de l'inflammation et d'autres facteurs). De telles flores peuvent donner lieu à des pathologies de nature variable, locales ou systémiques: maladies allergiques, inflammatoires, voire cancer, obésité, et autres... Dans ce contexte, on remplace la notion de pathogène unique par celle de communauté de microorganismes représentant collectivement une entité pathogène : la dysbiose.

Ce nouveau concept c'est : « quand ça va mal chez nos microbes, ça se passe mal chez nous ». Depuis quelques années, de nombreuses pathologies sans cause précise ont été identifiées comme causées par une dysbiose. Ainsi, Obésité, diabète, dénutrition, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome de l'intestin irritable, allergie, asthme, troubles du spectre autistique : anxiété, stress, hyperactivité, activité sociale seraient liés à une dysbiose.

Les travaux scientifiques qui permettent d'incriminer une dysbiose comme cause d'une pathologie ont souvent une approche scientifique similaire.

Elles s'appuient au début sur l'étude du microbiote intestinal (selles) de malades et de témoins. La pertinence des résultats de ces études va dépendre du nombre de patients étudié, de la structure génétique de la population étudiée, de la technique d'étude du microbiote : séquençage 16S, shotgun, séquenceur, logiciels (pipeline). Ensuite une étape de modélisation est réalisée dans un modèle de souris axénique dans lequel on arrive à reproduire une maladie ressemblant à la maladie humaine étudiée. A cette étape la valeur des résultats va dépendre de la pertinence du modèle. Un avantage de ce modèle est que le microbiote de souris est proche de celui de l'homme dans les proportions des différents phylums présents dans l'intestin. Cette modélisation permet d'observer chez la souris rendues malade expérimentalement le déséquilibre du microbiote observé chez les malades humains. Un

composé produit par les bactéries ou même parfois une bactérie peut être mise en évidence avec des propriétés expliquant la maladie. Dans ce modèle murin des expériences de transplantation fécale peuvent être tentées pour rétablir le microbiote et observer la guérison des symptômes de la maladie étudiée.

L'étape suivante est un retour chez l'homme avec des essais cliniques de transfert de flore chez l'homme.

On peut illustrer cette démarche avec les travaux qui relient l'obésité et déséquilibre du microbiote. De nombreuses études ont démontré que le microbiote des personnes obèses présentait un déséquilibre avec une modification du rapport firmicutes/bacteroidetes en faveur des firmicutes. Dans le modèle murin, les souris axéniques accumulent moins de graisse pour un même apport alimentaire. Le transfert de microbiote de souris rendues minces ou obèses induit la minceur ou l'obésité chez les souris axéniques greffées. On observe chez ces souris une modification du rapport firmicutes/bacteroidetes qui passe de 90/10 à 99/1 chez les souris obèses. Ce microbiote assure une meilleure absorption des glucides et des lipides favorisant le stockage de graisses. Chez les personnes obèses un régime pauvre avec perte de poids entraîne un retour au microbiote « normal » et on observe les mêmes conséquences après chirurgie bariatrique type by-pass. Des expériences de transfert de flore sont en cours pour tenter de diminuer l'obésité en modifiant le microbiote.

Conclusion

Chaque microbiote intestinal individuel est un écosystème complexe dont les composantes microbiennes sont en équilibre dynamique. Les liens de causalité entre composition/structure microbienne du microbiote intestinal et pathologies sont souvent suggérés, pas encore vérifiés et les résultats sont parfois contradictoires. La dysbiose doit-elle être considérée comme la cause ou le témoin de la maladie.

Quelle que soient nos interrogations actuelles, le monde du microbiote s'ouvre à nous : les séquenceurs sont de moins en moins chers, les techniques de plus en plus accessibles. Ces opportunités vont permettre le développement de la recherche clinique dans ce domaine et on peut s'attendre à des avancées majeures dans la prise en charge de plusieurs maladies pour lesquelles la greffe de microbiote représente une nouvelle voie thérapeutique.



Role du Pharmacien dans la Strategie Nationale de Lutte Contre le Cancer

Abdelkarim Hamrouni, ancien président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie

Conférence donnée lors des journées du CROPT à Tunis, 6 Février 2016

INTRODUCTION

LES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LE CANCER

La Tunisie est à son 3^{ème} plan de lutte contre le cancer, les 2 premiers étant ceux de 2006-2010 et 2010-2014 avec leurs points positifs et négatifs.

Les principaux acquis enregistrés : la couverture des soins ambulatoires par la CNAM, l'amélioration de la loi de prescription et de dispensation des médicaments morphiniques qui a facilité l'accès des malades à ces médicaments, sont très importants pour le tunisien. Dans la prévention primaire, la lutte anti-tabac a vu une révision de la loi en 2010 et une campagne nationale destinée à la lutte contre les IST a été mise en place. Il a été instauré le dépistage précoce du cancer du sein (examen clinique et mammographie) et du cancer du col de l'utérus (frottis cervical). A ceci s'ajoute la création d'un tissu associatif actif, œuvrant pour la lutte contre le cancer (ATCC, AMC, ATAMCS, autres).

Les insuffisances qui restent à améliorer :

La liste des interventions prises en charge par la CNAM est très limitée. Les structures actuelles de soins sont insuffisantes et les rendez vous pour la radiothérapie restent encore assez longs. Dans le secteur public, les hôpitaux où une prise en charge est réalisée sont insuffisants (2 services seulement et 1 en cours). D'autre part, les rendez-vous pour la chimiothérapie sont aussi à améliorer ainsi que le nombre du corps médical car il reste nettement insuffisant, sans oublier les disparités géographiques, le manque de coordination entre les secteurs privés et publics, l'appareillage insuffisant donc un manque de dépistage et de diagnostics. Enfin, il est à rappeler le manque de coordination entre les différents secteurs santé - agriculture et la lutte contre les cancers professionnels pour lesquels les connaissances sont souvent limitées avec une insuffisance de suivi due souvent aux départs à la retraite.

STRATÉGIE DE LUTTE CONTRE LE CANCER (PERIODE 2015-2019) :

Principes directeurs : consolider les acquis, remédier aux insuffisances, renforcer les actions de prévention et de détection précoce ainsi que la prise en charge des malades cancéreux. Il faudrait également œuvrer au respect des droits des patients, accorder de l'aide à leur famille et lutter contre la stigmatisation (il est à rappeler la charte de Paris contre le cancer), réduire les inégalités de santé liées au cancer et renforcer le développement des ressources humaines qualifiées.

Enfin, il est important de développer la recherche et de renforcer les registres du cancer en mettant en œuvre un système de suivi et d'évaluation.

Les buts souhaités : réduire l'exposition aux principaux facteurs de risque, améliorer la qualité de vie des patients et préserver leurs droits, réduire le nombre de personnes qui développent un cancer et le nombre de personnes qui en meurent.

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Dans la prévention primaire : Education des patients et principalement ceux qui sont atteints de maladies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires, respiratoires, etc...) à mener un mode de vie sain.

✓ **Lutte anti-tabac :** continuer et renforcer les campagnes commencées il y a quelques années et qui consistent en : la formation des Pharmaciens, l'information et la sensibilisation des citoyens (danger du tabac), l'aide au sevrage : information et conseil des moyens (substituts nicotiniques, médicaments homéopathiques), incitation des jeunes

✓ à ne pas commencer à fumer.

✓ **Promotions des habitudes alimentaires saines :** consommation des légumes et des fruits (la consommation d'une façon régulière de cinq légumes et fruits/ jour peut entraîner une réduction de 20% des cancers), réduire la consommation d'acides gras saturés et le sel, consommation d'aliments riches en fibres.

✓ **Promotion de l'activité physique:** une demi-heure à une heure de marche par jour (régulièrement) et éviter la sédentarité.

✓ **Lutte contre les infections :** vaccination contre l'hépatite B, le *Papilloma* virus et l'usage des préservatifs pour prévenir les infections sexuellement transmises.

✓ **Lutte contre l'exposition solaire prolongée :** information sur les dangers des rayons UVA et UVB et les moyens de protection (Ecrans totaux /indice de protection, lunettes solaires, casquettes, limitation de la durée de baignade et d'exposition solaire (à éviter entre 12h et 16h), éviter la photosensibilisation en cas de prise de certains médicaments.

✓ **Réduction de l'exposition aux substances cancérogènes** telles que les pesticides

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA DETECTION PRECOCE DU :

✓ **Cancer du sein :** Sensibiliser et éduquer les femmes entre 30 et 74 ans à consulter (examen clinique) et mammographie en particulier pour les femmes à haut risque.

✓ **Cancer du col de l'utérus :** sensibilisation et incitation des femmes de 25 à 65 ans à pratiquer des frottis tous les trois ans (réduction de l'incidence du cancer de 84%).

✓ **Cancers colorectaux :** sensibilisation des hommes et des femmes entre 50 et 70 ans au dépistage (recherche du sang dans les selles) et à la consultation (coloscopie).

✓ **Autres cancers :** chez les personnes à risque (tabac) en cas de symptômes persistants, consulter le médecin.

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS :

✓ Dispensation des soins palliatifs (antalgiques morphiniques), préparations des médicaments anticancéreux, intervention dans les référentiels qui devraient privilégier les médicaments génériques.

✓ Dans le développement des HAD : prévoir des Pharmaciens dans les équipes mobiles de soins palliatifs.

✓ Education thérapeutique des patients sous chimio par voie orale et accompagnement des patients pendant le traitement afin de réduire les effets indésirables (ex:médicaments homéopathiques).

FORMATION DU PHARMACIEN :

Il est important d'assurer la formation continue des pharmaciens dans le domaine de la cancérologie, de la préparation des anticancéreux, de la dispensation et la sécurisation du circuit de distribution des médicaments anti cancéreux (certificat de formation). Il faudrait prendre en compte le recrutement de Pharmaciens dans les services de carcinologie et créer d'autres services à l'intérieur du pays dans les années à venir.

Enfin, il faudrait initier les étudiants en pharmacie aux médicaments anticancéreux et les faire participer au développement des essais cliniques ainsi qu'à la recherche fondamentale.

CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

Les médicaments anticancéreux échappent complètement aux Pharmaciens actuellement. Les cliniques de la CNSS et la CNAM délivrent des bons directement aux citoyens qui vont chercher leurs médicaments à la PCT. Ceci est à exclure dans l'avenir (pour des raisons de sécurité, de conservation et de monopole). Il est important de respecter le circuit légal de distribution pharmaceutique à savoir la PCT, le Grossiste Répartiteur, le Pharmacien d'officine et enfin le Patient. Une solution globale pourrait être envisagée dans le cadre d'une concertation entre toutes les parties concernées (CNOP, Syndicats, CNAM, MSP et Ministère du commerce) à condition bien sûr que le circuit légal de distribution soit respecté et que tout le monde trouve son compte.

CONCLUSION

La lutte contre le cancer est l'affaire de tous et ne peut réussir que par le biais d'une équipe pluridisciplinaire composée du corps médical, des psychologues, des assistantes sociales, des ONG, des pouvoirs politiques et des citoyens. Mais l'extraordinaire maillage territorial, la disponibilité jour et nuit, la proximité et le contact direct avec la population, font des pharmaciens d'officine des partenaires privilégiés dans la lutte contre toutes les pathologies en général, et contre le cancer en particulier.



Homéopathie et Soins de Support

Michèle BOIRON

Conférence donnée lors des journées du CROPT à Tunis, 6 Février 2016

Définition des soins de support (2004):

Il s'agit de l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, tout au long de la maladie, *conjointement* aux traitements oncologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ». (Krakowski I, Wagner J-Ph. et Col : Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves : proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés – Oncologie, 2004 ; 6 :7-15)

La mission du pharmacien change aujourd'hui partout dans le monde. Il devient un conseiller de la santé et son rôle s'étend même de plus en plus à une possibilité de prescription dans certains pays faisant de lui « le professionnel de santé de premiers recours ». Il intervient dans des domaines divers grâce à sa Proximité, sa Disponibilité, l'Expertise des médicaments et la Connaissance du patient qui lui procure une certaine légitimité.

Place de l'homéopathie dans l'accompagnement en oncologie :

60 % des patients atteints de cancer ont recours aux médecines complémentaires et 46 % n'en ont jamais parlé à leur médecin. L'homéopathie est le traitement complémentaire le plus utilisé par les patients, soit environ 33% des cas, bien qu'elle ne soit pas un traitement du cancer lui-même.

Points forts de l'homéopathie :

L'homéopathie est une chance pour le patient en raison de son efficacité avec peu ou pas d'effets secondaires, des résultats rapides, et une facilité d'utilisation. C'est aussi une chance pour le pharmacien qu'elle valorise en raison de son efficacité associée à peu d'effets secondaires, correspondant ainsi à une attente des clients et permettant de les fidéliser.

Place de l'homéopathie dans l'accompagnement en oncologie :

L'homéopathie ne soigne pas le cancer mais possède un grand intérêt dans les traitements complémentaires. Elle réduit certains effets secondaires des traitements conventionnels, en particulier :

- L'Absence d'interaction médicamenteuse

connue avec le traitement conventionnel

- Elle contribue à améliorer la qualité de vie du patient
- Aide le patient à mieux comprendre sa maladie et ses traitements pour améliorer l'observance et à Développer une dynamique personnelle de guérison en renforçant la confiance en soi et aux autres. Ainsi, elle peut lui permettre de poursuivre son traitement.

En cas de Biopsie diagnostique :

❖ Avant la biopsie :

ARNICA 15 CH : 1 dose 1 heure avant la biopsie

Action anti-ecchymotique et anti-traumatique limite les hématomes et les douleurs consécutives après la biopsie.

LEDUM PALUSTRE 9 CH: 5 granules 3 fois par jour pendant 1 semaine, indiquée dans les plaies par instruments piquants.

ARNICA MONTANA 9 CH BELLIS PERENNIS 9 CH: 5 granules 3 fois par jour pendant 1 semaine, indiquée dans tous les cas et si biopsie du sein.

Mucites : Inflammation de la muqueuse, souvent de la bouche, liée au traitement de chimiothérapie et radiothérapie.



KALIUM BICHROMICUM 9 CH (Bichromate de potassium), dans toutes les ulcérations de la cavité buccale à bords nets douloureuses.

MERCURIUS CORROSIVUS 9 CH : 5 granules de chaque 3 à 5 fois par jour, à dissoudre de préférence dans un peu d'eau. Indiquée dans les gingivites ulcéro-hémorragiques avec brûlures intenses.

Troubles anxieux :

En cas d'anxiété avec inhibition : *GELSEMIUM* 15 CH et en cas de colère, *NUX VOMICA* 15 CH 5 granules matin et soir à renouveler en cas de besoin. En cas de sentiment d'injustice : *STAPHYSAGRIA* 15 CH, si hypersensibilité : *IGNATIA* 15 CH et en cas de crise de panique : *ACONITUM NAPELLUS* 30 CH, 1 dose à renouveler ½ heure après si besoin. En cas de Sidération et tremblements, de suites de mauvaises nouvelles, de crainte de son parcours de soin, de besoin d'explication et d'être rassurer : *GELSEMIUM*



Lorsque le patient réclame les moyens de se battre, qu'il est en colère contre les médecins et qu'il veut participer au traitement : *NUX VOMICA*



En cas d'asthénie et de chagrin silencieux suite à un deuil, d'anxiété, pleurs et rires : *IGNATIA*



Si le patient présente un sentiment d'injustice, une forte contrariété, une culpabilité et une humiliation : *STAPHYSAGRIA*



En cas d'un sentiment de peur qui agite, d'un sentiment de mort imminente, le patient se sait condamné et prédit la date de sa mort, d'une crise d'angoisse intense : *ACONITUM NAPELLUS*



Dans tous les cas : *SEDATIF PC*, 2 comprimés à sucer 3 fois par jour pendant 1 semaine

ACONITUM NAPELLUS 6 CH : Agitation, anxiété, insomnie avec réveils angoissants

BELLADONNA 6 CH : Agitation anxiété douleurs spasmodiques réveils nocturnes



CALENDULA OFFICINALIS 6 CH : Anxiété fatigue nerveuse, Agitation nocturne



CHELIDONIUM MAJUS 6 CH : Dysfonctionnements vésiculaires, migraines insomnies avec agitation



VIBURNUM OPULUS 6 CH : Crampes abdominales, céphalées, Nervosité irritabilité



ABRUS PRECATORIUS 6 CH : Sensation de malaise, douleurs dans les membres, irritabilité instabilité émotionnelle



Enquête consommateur quantitative :



- 82% des utilisateurs de SEDATIF PC déclarent le médicament efficace
- 73% des utilisateurs de SEDATIF PC le trouvent efficace dès le premier jour
- Pour 64% des consommateurs le 1^{er} critère de choix d'un médicament pour lutter contre le stress est l'absence d'effets secondaires.

❖ Interventions chirurgicales

- **Avant l'intervention** : l'objectif est de limiter les hématomes

ARNICA 9 CH : 5 granules par jour la semaine précédente

PHOSPHORUS 15 CH : 1 dose la veille

- **Prévention des hématomes**

ARNICA : Médicament de l'inflammation du sein après contusion, 5 granules dès que possible après l'intervention à prendre 3 fois par jour pendant 8 jours

- **Après l'intervention** : l'objectif est de résorber les hématomes, limiter l'œdème et la douleur

APIS MELLIFICA 15 CH : 1 dose au réveil dès que possible et ensuite : *ARNICA 9 CH*, *APIS 15 CH* et *HYPERICUM 15 CH* : 5 granules de chaque toutes les 2 heures le 1^{er} jour puis 3 fois par jour pendant 1 semaine

- **Médicament spécifique des traumatismes du sein**



BELLIS PERENNIS 5 CH : 5 granules matin et soir pendant 10 jours

Pâquerette, famille : asteracees , Partie utilisée : la plante entière

- **Traumatismes du sein** : *CONIUM MACULATUM 9CH*

❖ TROUBLES DIGESTIFS

- **DIARRHÉES**
- antirétroviraux (VIH)

- sels de platine (chimiothérapies)

ARSENICUM ALBUM 15 CH : 1 DOSE DÈS QUE POSSIBLE À RÉPÉTER SI NÉCESSAIRE

CHINA 9 CH : 5 GRANULES TOUTES LES DEMI-HEURES, ESPACER SELON AMÉLIORATION

- **Nausées des chimiothérapies**

COCCULUS 4 CH, *TABACUM 4 CH*, *NUXVOMICA 4 CH*, *PETROLEUM 4 CH*, 2 COMPRIMÉS 3 FOIS PAR JOUR, LA VEILLE ET LE JOUR DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

COCCULUS INDICUS : SYNDROME ASSOCIANT DES VERTIGES, NAUSÉES, PÂLEUR, SENSATION DE VIDE, DOULEURS SPASMODIQUES

NUX VOMICA : EMBARRAS GASTRIQUE, DYSPEPSIE, NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

PETROLEUM : TROUBLES DIGESTIFS AGGRAVÉS PAR LES ODEURS ET LES MOYENS DE TRANSPORT

TABACUM : SYNDROME AVEC NAUSÉES, SUEURS FROIDES, VERTIGES, AGGRAVATION PAR LE MOINDRE MOUVEMENT

❖ Recherche Clinique

Évaluer COCCULINE® dans les nausées et les vomissements liés à une chimiothérapie pour le traitement d'un cancer du sein en complément des antiémétiques habituels.

Patientes incluses : tumorectomie + radiothérapie + chimiothérapie préventive

Essai clinique de phase III - Institut Paoli Calmettes Marseille – 2002, Randomisé, tirage au sort à 2 groupes de 40 patientes en Double aveugle.

Ni les médecins ni les patientes ne connaissaient la nature du produit utilisé, COCCULINE® comparé à un placebo

Résultats :

Les patientes ayant présenté des nausées lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie :

COCCULINE® : 61,5 % versus placebo : 87,5 %

La *COCCULINE®* était significativement plus efficace que le placebo

Posologie :

Commencer la veille de la chimiothérapie, 2 comprimés 3 fois par jour pendant 3 jours, renouveler à chaque chimiothérapie.

Lymphoedème après curage ganglionnaire : *APIS MELLIFICA 15 CH, BRYONIA 9 CH, BOVISTA GIGANTEA 9 CH*
5 granules de chaque matin et soir



• Radiothérapie, Prévention des radiodermites

APIS MELLIFICA 15 CH, BELLADONNA 9 CH : 5 GRANULES DE CHAQUE AVANT ET APRÈS CHAQUE SÉANCE DE RADIOTHÉRAPIE

+ *RADIUM BROMATUM 15 CH : 5 GRANULES PAR JOUR PENDANT TOUTE LA DURÉE DE LA RADIOTHÉRAPIE À POURSUIVRE 1 MOIS APRÈS LA FIN DE LA RADIOTHÉRAPIE.*

• Douleurs musculo-squelettiques :

Douleurs rhumatismales améliorées par le mouvement lent et progressif, aggravées par l'humidité et améliorées par la chaleur : *RHUS TOXICODENDRON 9 CH*, 5 granules matin et soir.
À renouveler si besoin

Douleurs musculo-tendineuses localisées principalement aux poignets, aux chevilles et à la colonne vertébrale, amélioration par le mouvement et la chaleur : *RUTA GRAVEOLENS 9 CH* : 5 granules matin et soir, à renouveler si besoin.

Douleurs rhumatismales aggravées au début du mouvement et améliorées par sa continuation, aggravées la nuit : *RADIUM BROMATUM 15 CH*, 5 granules matin et soir, à renouveler si besoin

• Pathologies intercurrentes : intérêt d'une réponse adaptée aux problèmes des patients pour lesquels une pathologie supplémentaire et gênante est souvent qualifiée de «mineure». Nous notons une absence d'interaction médicamenteuse et efficacité de la thérapeutique homéopathique. Les

médicaments à utiliser sont :

- En cas de complication locale des perfusions : *LEDUM PALUSTRE 9 CH* dans les douleurs importantes au niveau du point de perfusion, *VIPERA 9 CH* en cas de sensibilité persistante, de veine bleue et sensible : 5 granules matin, midi et soir
- Réaction aux gants réfrigérants: pendant la séance en alternance toutes les 15-20 minutes, 5 granules de chaque : *AGARICUS MUSCARIUS 9 CH*
- Grand médicament de l'engelure : *SECALE CORNUTUM 9 CH*, engelure, phénomène de Raynaud, sensation de chaleur.
- Aide au sevrage tabagique : *LOBELIA 5 CH*, 5 granules à chaque envie de fumer, *CALADIUM 5 CH* : 5 granules matin et soir, *SEDATIF PC*: 2 comprimés à sucer 3 fois par jour, *STAPHYSAGRIA 15 CH* : frustration, sentiment d'injustice: 5 granules 2 fois par jour, *NUXVOMICA 15 CH* : colère, besoin d'excitants, 5 granules 2 fois par jour.

CONCLUSION

NE PAS AVOIR PEUR :

- La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer répond aux mêmes règles que le traitement des autres maladies.
- L'homéopathie reste active même en cas de chimiothérapie associée
- Ne pas avoir peur de s'immiscer dans le cortège des soignants du cancer
- La qualité de vie du patient est devenue un des éléments essentiels dans l'évaluation des traitements anti-cancéreux, l'homéopathie y a toute sa place
- Au vu des résultats obtenus sur la meilleure observance des traitements lourds mais indispensables, les oncologues évoluent et certains recommandent même de plus en plus souvent la consultation d'un médecin homéopathe.
- Cela aide à changer les mentalités vis à vis de l'homéopathie.



Le pharmacien d'officine : son rôle est central dans la gestion d'une épidémie de grippe

Elargoubi A, Essabah N, Abdi B, Haddad O, Mhalla S, Mastouri M.
Laboratoire de microbiologie. CHU Fattouma Bourguiba. Monastir

Résumé

Les virus de la grippe ne cessent de causer des épidémies toutes les années et tous les dix à vingt ans, émerge un nouveau virus, causant alors une pandémie et engendrant une morbi-mortalité importante. A l'origine de ces épidémies, des mécanismes propres aux influenza virus mais également une démarche de gestion non adaptée. L'absence d'une éducation sanitaire appropriée associée à un flux d'informations reçues en est une autre cause. Mis à part son rôle dans la détection des premiers cas et du déclenchement d'une épidémie grippale, le pharmacien d'officine se trouve en première ligne pour prendre en charge ces malades et rappeler l'importance de la vaccination. Ayant conscience de ce rôle, nous venons par cette revue, rappeler les principales notions concernant la grippe, son épidémiologie, son traitement et sa prévention permettant au pharmacien d'apporter sa contribution dans l'éducation en matière de prévention et de maîtrise des épidémies de grippe

Mots clés : grippe, diagnostic, épidémiologie, traitement, vaccin

Abstract

Influenzaviruses continue to cause annual outbreaks and every ten to twenty years emerges a new virus, causing a pandemic and generating significant morbidity and mortality. In the origin of these epidemics, mechanisms related to influenza viruses but also a central role of a non-adaptive management approach. The lack of an appropriate health education, associated to a flow of received information is an another cause. The pharmacist, apart from its role in the detection of the first cases and the flu outbreak is on the front line to support these patients and highlight the importance of immunization. Aware of this role, we aim by this review to recall the main notions about flu, its epidemiology, treatment and prevention enabling pharmacists to contribute in education for flu outbreak prevention and management.

Keywords: Flu, diagnosis, epidemiology, treatment, immunization

Introduction

Des épidémies de grippe ne cessent de survenir toutes les années et tous les dix à vingt ans, émerge un nouveau virus grippal, causant alors une pandémie et engendrant une morbi-mortalité importante [1]. A l'origine de ces épidémies, des mécanismes propres aux influenza virus mais également une démarche de gestion non adaptée. L'absence d'une éducation sanitaire appropriée associée à un flux d'informations reçues en est une autre cause [1,2].

De point de vue sociétal, il existe un hiatus important entre la vision académique de la grippe et celle du grand public. Il existe un amalgame entre le rhume, la grippe et tout autre type de manifestation respiratoire survenant pendant l'hiver [3]. Dans un contexte ordinaire, n'importe quel type de ces affections ne va pas empêcher d'une façon systématique le patient de poursuivre ses activités ou l'emmener à consulter un médecin [3]. Cependant, cette perception peut se voir modifiée dès qu'une autre composante intervient qui est la médiatisation.

L'exemple type étant la pandémie de 2009 au virus H1N1 ou encore l'épidémie du printemps 2016 quand les médias ont annoncé des cas de décès par la grippe parmi les tunisiens [4]. Dans ce contexte, la grippe devient une maladie spécifique, se revêtant de ses signes les plus caractérisant (une affection très contagieuse et fatigante empêchant toute activité professionnelle et pouvant être très grave).

De profondes divergences peuvent être notées même chez les professionnels de la santé menant à des attitudes parfois très éloignées de la vision académique. Le pharmacien d'officine, mis à part son rôle dans la détection des premiers cas et du déclenchement d'une épidémie grippale, se trouve en première ligne pour prendre en charge ces malades et rappeler l'importance de la vaccination [2]. Ayant conscience de ce rôle, nous venons par cette revue, rappeler les principales notions concernant la grippe, son épidémiologie, son traitement et sa prévention permettant au pharmacien d'apporter sa contribution dans l'éducation en matière de prévention et de maîtrise des épidémies de grippe.

1- Savoir reconnaître la grippe

En période épidémique, le pharmacien est capable d'identifier les cas de grippe parmi ses patients car le diagnostic est essentiellement clinique. La grippe dans son tableau le plus commun, débute brutalement par des signes généraux : frissons, fièvre élevée à 39-40°, myalgies, asthénie, céphalées, anorexie pendant un à cinq jours. Une régression spontanée peut être décelable en 24h puis les signes vont reprendre sous forme de "V" grippal. Des symptômes locaux comme une pharyngite, une conjonctivite, un écoulement nasal clair peuvent survenir mais ils sont inconstants. Les signes respiratoires sont tout d'abord dominés par une toux sèche et douloureuse, puis productive qui persiste en moyenne sept à dix jours. Le tableau est marqué par une asthénie s'installant durant quelques jours, voire plusieurs semaines [5].

En dehors de la période épidémique, le diagnostic est plus difficile. Il se base sur les examens virologiques (d'autres virus pouvant être à l'origine des mêmes symptômes) [1]. Dans les deux cas, il importe d'être vigilant et de procéder à un interrogatoire minutieux, d'évaluer le risque de survenue de complications et enfin de savoir adresser le patient à consulter quand il y a besoin [3,5].

2- Savoir évaluer la gravité et les complications de la grippe

La grippe est une maladie bénigne mais des complications peuvent survenir se caractérisant alors par une morbi-mortalité élevée. Dans le cas d'une grippe saisonnière survenant chez une personne saine, le pharmacien doit expliquer à ses patients qu'il n'y a pas vraiment de raison d'être inquiet [2]. Toutefois, il doit rester vigilant devant certaines formes atypiques. Des symptômes extra-respiratoires, notamment des troubles digestifs (diarrhée) et des douleurs abdominales peuvent s'associer au tableau commun. Dans de rares cas, la grippe peut évoluer vers des formes plus graves type méningite ou encéphalite accompagnées de convulsions et de troubles de la conscience. Des complications cardiaques peuvent, par ailleurs, se rencontrer, sous forme de péricardite ou de myocardite. Les formes de grippe maligne sont rares mais surviennent surtout pendant les épisodes pandémiques, caractérisées par un œdème aigu du poumon et des complications cardiaques et neurologiques [5].

Le terrain du patient est en grande partie responsable du tableau clinique. Il est important au pharmacien d'identifier ces personnes à risque par un interrogatoire minutieux. On distingue dans la liste:

- Les personnes âgées de plus de 65 ans,
- Les femmes enceintes,
- Les nourrissons de moins de 6 mois,
- Les personnes obèses (IMC > 40),
- Les adultes et enfants atteints de pathologie broncho-pulmonaire chronique, de maladies cardiovasculaires, d'affections neurologiques invalidantes, d'affections chroniques (diabète, insuffisance rénale...), d'hémopathies, de maladies hépatiques chroniques,
- Personnes atteintes d'un déficit immunitaire (traitements immunosuppresseurs, chimiothérapies, patients transplantés...),
- Personnes infectées par le VIH [3,5, 6].

En dehors des patients à risque, le pharmacien doit reconnaître l'avènement des complications par de simples questions sur la durée de persistance de la fièvre ou sur l'apparition d'une expectoration



purulente. Ces complications peuvent prendre la forme d'une pneumopathie ou d'une atteinte des voies aériennes supérieures type otite, sinusite ou laryngite, notamment chez l'enfant. Les surinfections bactériennes étant la cause la plus fréquente. Les germes le plus souvent responsables sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*. Une prescription médicale d'antibiotique s'impose alors [5,7].

3- Savoir expliquer l'épidémiologie de la grippe

Il est important que le pharmacien explique certains aspects sur l'épidémiologie des affections grippales (modes de transmission, mécanisme d'évolution des virus de la grippe...) pour rappeler l'extrême contagiosité de cette maladie et convaincre ses patients des moyens de prévention recommandés [2,5].

3-1 Comment attrape-t-on la grippe ?

Le virus se transmet par voie aérienne, d'un individu à un autre par projection de sécrétions respiratoires *via* la toux ou les éternuements. Les enfants et les personnes âgées constituent la source de virus (les sécrétions respiratoires étant plus riches en virus et le portage étant plus prolongé). Les professionnels de la santé, particulièrement en contact avec les patients fragiles, peuvent constituer à la fois des personnes exposées et une source de propagation du virus [5].

Le contact avec les mains ou surfaces contaminées par les sécrétions de personnes malades (poignées des portes, linge de toilette, jouets) est un autre mode de transmission du virus [1].

3-2 Comment évoluent les virus grippaux ?

Le pharmacien doit avoir les connaissances nécessaires quant à l'évolution des virus grippaux et leurs mécanismes de variabilité pour répondre aux patients voulant s'informer sur la nécessité du rappel vaccinal toutes les années [2].

Les épidémies de grippe surviennent toutes les années dans les pays tempérés, comme le notre, pendant la saison froide et durent 6 à 8 semaines. Elles sont d'intensité variable en fonction des années et on ne peut prévoir la date de leur début [1]. Il est à noter que dans notre pays, on assiste de plus en plus

à des épidémies décalées survenant en fin de saison hivernale [8].

Les pandémies par contre surviennent à intervalles irréguliers à raison de trois ou quatre par siècle. A l'origine de cette circulation, des variations génétiques de type dérive ou cassures touchant les glycoprotéines de surface des virus grippaux (l'hémagglutinine HA et la neuraminidase et NA) et exigeant l'actualisation annuelle de la composition vaccinale [1].

4- Expliquer les moyens de prévention de la grippe

Par de simples conseils sur les mesures d'hygiène, le pharmacien joue un rôle important dans la prévention de la grippe et dans la limitation d'une épidémie. Il assure également son rôle par l'approvisionnement en vaccin aux délais optimaux avant le déclenchement d'une épidémie et par le relais des informations scientifiques et sûres à propos du vaccin et son intérêt [2, 5].

4-1 Mesures générales

Les conseils d'hygiène se résument à : la restriction des contacts entre les personnes grippées et leur entourage, à la protection par des masques chirurgicaux ou en couvrant la bouche ou le nez à chaque toux ou éternuement, l'utilisation de mouchoirs en papier à usage unique et le lavage des mains [3,5].

Le pharmacien doit rappeler l'utilité des solutions et des gels hydro-alcooliques lorsque le lavage à l'eau et au savon n'est pas possible. Il importe de préciser certaines consignes aux patients tel que se frotter les mains durant au moins trente secondes afin que le produit fasse effet et d'appliquer ces produits uniquement sur des mains non souillées. [9]

Il est nécessaire que les pharmaciens d'officine s'organisent correctement. Les stocks de masque chirurgicaux et de solutions hydro-alcooliques doivent être bien appropriés au contexte notamment pandémique. Les produits de désinfection choisis doivent répondre à la norme NF EN 14476, ou avoir été testés sur un virus de la grippe. Ces informations figurent sur l'étiquette de la solution ou du gel hydro-alcoolique. Si le produit ne possède pas de référence à cette norme, des produits à base d'alcool éthylique, d'alcool propylique, ou d'alcool isopropylique et dont la concentration idéale est comprise entre 60%

et 70% peuvent être utilisés [2, 9].

Les locaux des officines peuvent être des lieux à haut risque de contamination. Dans un contexte épidémique, les patients présentant des signes évocateurs de la grippe doivent être pris en charge rapidement par un personnel de l'officine afin de limiter le temps de contact avec les autres patients. La désinfection des surfaces ayant été touchées par ces patients (poignées des portes, paillasse, mains ...) doit être conduite dès que possible.

4-2 Vaccination

Le rôle du pharmacien réside dans l'éducation de ses patients quant à l'efficacité du vaccin et son innocuité. Le vaccin reste le moyen le plus efficace pour prévenir une grippe (80%). Il permet d'atténuer la gravité de la maladie chez les sujets fragiles (56 % des maladies respiratoires, 48 % des hospitalisations et de 68 % des décès). Toutefois, des facteurs comme l'âge de la personne vaccinée, son état immunitaire et le degré de parenté entre les souches qui circulent et celles contenues dans le vaccin peuvent impacter l'efficacité du vaccin [5,6].

Il est nécessaire de renouveler sa vaccination contre la grippe tous les ans. Le vaccin prend généralement 2 semaines avant d'être pleinement efficace et la protection dure au moins 6 à 12 mois [10]. La composition du vaccin antigrippal est revue chaque année à partir des recommandations de l'organisation mondiale de la santé en fonction des données de la surveillance épidémiologique. Les vaccins qui ont été utilisés pendant l'année 2015-2016 contenaient les antigènes des souches suivantes : A/California/7/2009(H1N1) pdm09, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) et la souche B/Phuket/3073/2013 [11].

La stratégie vaccinale adoptée dans les pays développés inclut tous les groupes à risque et les femmes enceintes. La liste peut être consultable sur le site du haut conseil de la santé publique [13]. La campagne vaccinale est lancée toutes les années avant la saison hivernale (Octobre-Novembre). Le schéma vaccinal repose sur l'injection d'une dose (0,5 ml) chez les sujets âgés de plus de 9 ans. Chez les bébés de plus de 6 mois et jusqu'à l'âge de 8 ans, la primo-vaccination se base sur 2 doses de 0,5 ml à un mois d'intervalle. En cas de rappel, une seule dose de 0,5 ml suffit [11].

Différents types de vaccins grippaux sont disponibles

sur le marché:

- **les vaccins à sous-unités**, composés de neuraminidase et d'hémagglutinine (Agridal®, Influvac®) ;

- **les vaccins fragmentés**, composés de neuraminidase, d'hémagglutinine et d'enveloppe protéique fragmentée (Immugrip®, Vaxigrip®...).

Ce sont tous des vaccins inactivés, purifiés sans adjuvant et ayant une efficacité plus au moins équivalente. [5,12]. Des adjuvants de type, émulsions lipidiques sont présents dans d'autres spécialités telle que le Fluarix® ou le Gripguard®. L'adjuvant permet de réduire d'un facteur 2 à 4 la quantité d'antigène nécessaire permettant ainsi de vacciner plus de sujets avec la même quantité d'antigènes produite. De plus, il a été montré in vitro mais aussi in vivo sur des modèles animaux que ces adjuvants permettaient d'élargir la protection à des virus grippaux de sous-types différents de celui contenu dans le vaccin [14].

D'autres essais ont été également proposés : un vaccin orale recombinant à base d'hémagglutinine exprimée dans un adénovirus offrant une facilité d'administration et d'utilisation pendant les pandémies, un vaccin administré par voie nasale mimant l'infection naturelle et ou encore un vaccin à base d'une souche vivante atténuée offrant une réponse immune plus forte [10].

Il est important de rappeler que les vaccins commercialisés ne peuvent absolument pas donner de grippe car ils sont préparés à partir de souches inactivées. Les effets indésirables sont généralement bénins et transitoires tels réaction au site d'injection, céphalée, myalgie, fièvre et malaise [5]. Le risque de Guillain Barré attribué au vaccin saisonnier est très faible. Il est estimé à un cas pour un million de vaccinés contrairement à 4 à 7 personnes pour 100.000 personnes après une infection grippale [15]. Les contre-indications de la vaccination antigrippale sont l'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou aux protéines d'œuf [5,12].

1- Guider le traitement la grippe

Le rôle du pharmacien consiste à sensibiliser et guider le patient dans le traitement de son affection et à maintenir un stock suffisant en médicaments spécifiques antigrippaux.



5-1 Traitement symptomatique

L'automédication est une pratique courante dans le traitement des états grippaux. Elle semble être la règle pour faire face aux premiers signes de la maladie [3]. Il importe alors de guider le patient dans le choix de son traitement symptomatique. Les patients grippés doivent se reposer dans des espaces bien aérés et arrêter le travail dès que les premiers signes apparaissent. L'hydratation par des boissons chaudes, des soupes et de l'eau reste une règle de base [2]. Les antipyrétiques antalgiques type paracétamol ou ibuprofène peuvent être prescrits afin de combattre la fièvre et les multiples douleurs [2].

La prescription de l'aspirine doit être évitée. L'implication de l'aspirine dans la génération du syndrome de Reye lors des infections virales a été largement débattue. Le CDC, a mis en garde contre cette association possible devant les cas d'encéphalite lors de l'épidémie de H1N1 en 2009 chez l'enfant et l'adulte jeune. En effet, des consignes ont été émises quant à la réduction de la prescription de ce médicament notamment lors des épisodes grippaux [16].

Les décongestionnants nasaux ainsi que des antihistaminiques peuvent être prescrits afin de stopper l'écoulement nasal. Des antitussifs sont indiqués en cas de toux sèche et des muco-régulateurs en cas de toux productive. La vitamine C peut aussi être conseillée pour accélérer le rétablissement. Un traitement homéopathique peut trouver sa place dans le traitement d'une grippe commune notamment chez la femme enceinte [2,5].

5-2 Le traitement antibiotique

La sur-prescription d'antibiotiques reste le plus gros problème dans la gestion des affections grippales. Elle reste une pratique courante malgré le risque d'effets indésirables et l'impact négatif sur la flore microbienne [7,17,18]. Une recommandation négative a été émise par la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) quant à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique vis-à-vis des pneumonies bactériennes. L'absence de moyen clinique permettant de reconnaître les sujets à risque de faire une pneumonie bactérienne, l'absence de bénéfice démontré pour les infections à virus pneumotropes non grippaux, les effets indésirables ainsi le risque écologique en sont les raisons [19].

Même devant les complications bactériennes

respiratoires de la grippe (pneumonie, exacerbations aiguës de bronchite chronique, décompensation de BPCO et d'une fréquence élevée d'hospitalisation), le recours aux antibiotiques reste limité aux cas de sur-infection bactérienne avérée [19].

5-3 Traitement anti-viral

Des inhibiteurs spécifiques de la neuraminidase (zanamivir (Relenza®) et oseltamivir (Tamiflu®) sont destinés à empêcher la réplication du virus de type A et B empêchant la libération de nouveaux virions. Ils doivent être prescrits uniquement chez les sujets fragilisés ou présentant une infection sévère. Le bénéfice individuel est d'autant plus important que le médicament est administré précocement (>48h après le début des signes cliniques). Ils réduisent ainsi la durée d'évolution de la grippe de 1,5 jour en moyenne, l'intensité des symptômes de 30%, la quantité de virus circulant dans l'organisme, le risque de complications graves et de contagion [2,5].

Par ailleurs, les antiviraux sont efficaces en traitement préventif, lorsqu'un membre de la famille ou de la communauté est atteint. Ils représentent une arme de santé publique contre une pandémie en réduisant, lorsqu'ils sont utilisés massivement, la circulation du virus dans la population [3].

Correctement prescrits, les inhibiteurs de la neuraminidase, permettent, également de réduire l'incidence des complications bactériennes et du recours aux antibiotiques [20].

Ces médicaments sont administrés à raison de deux prises par jour pendant 5 jours. Ils sont généralement bien tolérés et ne présentent pas d'effets indésirables majeurs à l'exception de dyspnée et de bronchospasme pour le zanamivir qui doivent conduire rapidement à l'arrêt de son utilisation [3,5].

Cependant, l'acquisition de ces médicaments pose un problème en Tunisie puisqu'ils ne figurent ni dans la nomenclature officinale ni celle hospitalière et leur acquisition demande la formulation d'une commande ferme.

Conclusion

La grippe, véritable charge sanitaire, financière et sociale nécessite une collaboration de tous les acteurs de la santé. L'investissement dans l'éducation et la prévention de la maladie est une priorité. Les pharmaciens d'officine, meilleurs

réseaux de proximité en matière de santé, constituent la source la plus susceptible d'apporter une connaissance sûre sur la vaccination afin de maîtriser les épidémies, minimiser les coûts/risques et préserver les antibiotiques. Toutefois, une logistique, des programmes de surveillance

et de recensement des cas restent indispensables pour tracer notre épidémiologie locale et établir une politique santé appropriée en matière de prévention d'infections grippales. Dans de tel programme, la place du pharmacien est également centrale car par son officine passent la majorité des cas de grippe.

Références

- 1- Naffakh N, Van Der Werf S. Orthomyxoviridae. In *Traité de virologie médicale*. Estem. Paris, 2003 :439-455.
- 2- Flahault A. Pandémie de grippe A (H1N1) : les pharmaciens seront en première ligne. *Actualités Pharm.* 2009 ; 488 : 4-6.
- 3- Carrat F, Avouac B, Cedraschi C, Duru G, Greppo G et al. Grippe, syndrome grippal : de la théorie à la Pratique. *Presse Med.* 2014 ; 43: 240–246
- 4- Grippe porcine : 10 décès en Tunisie depuis janvier 2016. <http://radiomedtunisie.com/grippe-porcine-10-deces-en-tunisie-depuis-janvier-2016ropu/> (consulté le 31/05/2016)
- 5- Berthelemy S, Prévention et traitement de la grippe. *Actual Pharm.* 2015 ; 542 :36-39.
- 6- Launay O. Grippe A/H1N1v : de l'utilité de la vaccination. *Presse Med.* 2010; 39: 6–9.
- 7- C. Chidiac, L. Maulin. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. *Med Mal Infect.* 2006 ;36 : 181–189
- 8- Direction de la santé de base et de soins. 3ième bulletin de la grippe de la saison 2015-2016. <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/index.php/actualites/585-dssb-3ieme-bulletin-de-la-grippe-de-la-saison-2015-2016-> (consulté le 31/05/2016)
- 9- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de désinfectants pour les mains à peau saine (produits hydro-alcooliques ; PHA) par le grand public, dans le cadre de l'épidémie de la grippe A(H1N1)v <file:///C:/Users/Toshiba/Downloads/Avis-desinfection-H1N1.pdf> (consulté le 07/06/2016)
- 10- Weil Olivier C. Vaccins contre la grippe, durée de l'immunité. *Arch Pediatr* 2011;18:164-165
- 11- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. <https://www.bing.com/search?setmkt=frFR&q=Calendrier+des+vaccinations+et+recommandations+vaccinales+2016> (consulté le 31/05/2016)
- 12- Y.-M. D. Grippe 2014-2015 : le vaccin nouveau est arrivé. *OptionBio* 2014 ;516-516
- 13- Haut Conseil de la santé publique relatif à l'actualisation de la liste des sujets éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière. Dec 2010 (consulté le 31/05/2016)
- 14- Leroux-Roels I¹, Borkowski A, Vanwolleghe T, Dramé M, Clement F et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9587):580-9
- 15- Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, Destefano F. Vaccines and Guillain Barre Syndrome. *Drug Saf.* 2009 ;4 :309-323
- 16- Selves A, Ruiz S, Crognier L, Conil JM, Bonneville F et al. L'aspirine et ses dangers : syndrome de Reye chez un adulte jeune. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2013 ;32 : 814–816.
- 17- Y.M.D. Brève : Antibiotiques contre grippe : même aux USA. *OptionBio* 2014 ;25 : 5-5
- 18- Y.M.D. L'Europe : autoprescription d'antibiotiques=superbactéries épidémiques. *OptionBio* 2012 ;23 :6-6.
- 19- Mouton Y, et le groupe de travail « grippe ». Recommandations du Groupe de travail « grippe » face à une pandémie grippale due à un virus non inclus dans le vaccin. *Rapport d'experts. Med Mal Infect* 2000; 30:71–9
- 20- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667–72.



Thrombopénie et grossesse

Sassi M¹*, Ben Dhia M², Cherif A³, Jbali A⁴, Grati L⁴, Hassine M⁵, Babba H¹

1-Laboratoire de Biologie, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir.

2-Service de Pharmacie, Hôpital de Circonscription de Souassi.

3-Service de Pharmacie, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir.

4-Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir.

5-Laboratoire d'Hématologie, EPS Fattouma Bourguiba de Monastir.

*-Auteur Correspondant.

RESUME

Au cours de la grossesse, la thrombopénie est l'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme après l'anémie. Elle touche 7 à 10% des femmes enceintes. Les étiologies sont multiples, spécifiques ou non de la grossesse. Certaines sont graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus alors que les autres sont bénignes ne nécessitant qu'une simple surveillance quotidienne. Pour cela, les données de l'anamnèse, les signes cliniques ainsi que les caractéristiques de la thrombopénie (intensité, cinétique et terme de survenue) jouent un rôle important dans l'orientation étiologique et diagnostique. En fonction de l'étiologie, des précautions particulières seront prises afin de garantir le bon déroulement de la grossesse et par la suite la délivrance en dehors de tout risque hémorragique fœtal ou maternel. Par ailleurs, une valeur seuil des plaquettes est requise pour réaliser une éventuelle anesthésie locorégionale.

Mots clés : thrombopénie, grossesse, étiologies, anesthésie.

ABSTRACT

During the pregnancy, the thrombocytopenia is the most commonly defect of hemogram. It affects from 7 to 10 % of pregnant women. The causes are numerous related or not to the gestation. Some cases of thrombocytopenia are threatening the life of both the mother and the fetus live, the others are benign that require only daily simple monitoring. For these purposes, the anamnesis s' data, the clinical signs and the thrombocytopenia s' features (intensity, kinetic and the appearance term) play a crucial role in the diagnostic orientation and etiology. Depending on the etiology, particular precautions will be taken to guarantee the pregnancy s' good progress and the deliverance without any risk of bleeding to the fetus or the mother. A platelet count threshold is required to practice a possible locoregional anesthesia.

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, etiology, anesthesia.

Introduction

la thrombopénie est la deuxième anomalie de l'hémogramme la plus fréquente chez la femme enceinte. elle est d'étiologies multiples. la découverte d'une thrombopénie au cours de la grossesse est un sérieux problème dans la mesure que la thrombopénie peut être strictement isolée amenant à discuter plusieurs possibilités. le pronostic et la conduite à tenir devant cette thrombopénie lors de la grossesse dépendent étroitement de l'étiologie en cause, du terme de la grossesse à sa découverte ainsi que l'intensité de la thrombopénie [1]. nous nous proposons à travers ce travail, de faire une revue bibliographique actualisée sur la thrombopénie au cours de la grossesse. nous insisterons sur les principales étiologies des thrombopénies et sur les

moyens biologiques et cliniques permettant de les différencier. nous évoquerons aussi les précautions à prendre au moment de la délivrance ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique.

definition de la thrombopénie au cours de la grossesse

la grossesse s'accompagne de plusieurs modifications physiologiques [2]. la diminution du nombre des plaquettes ou thrombopénie est une anomalie plus communément rencontrée chez la femme enceinte. en effet, après l'anémie, la thrombopénie est la deuxième anomalie de l'hémogramme la plus fréquente. elle touche 7 % à 10% des femmes enceintes [1,3]. en plus du risque hémorragique que fait encourir la thrombopénie à une femme enceinte au cours de la grossesse et la délivrance, elle expose

aussi le fœtus à des complications qui peuvent être fatales. un taux de plaquettes inférieur à 150 000/mm³ définit une thrombopénie chez l'adulte. le même critère de définition est retenu pour définir la thrombopénie chez la femme enceinte. la limite inférieure du chiffre plaquettaire est controversée. en effet, certains diminuent le seuil à 115 000/mm³ au troisième trimestre mais par précaution le seuil de 150 000/mm³ est retenu par la plupart des auteurs. généralement, la numération plaquettaire diminue approximativement de 10 % chez une femme enceinte lors de sa grossesse, mais sans variation significative au cours des différents trimestres [4]. toutefois, toute thrombopénie au cours de la grossesse doit être considérée comme potentiellement pathologique et doit conduire à un contrôle de l'hémogramme, une analyse du frottis sanguin et un examen clinique avant d'envisager des explorations biologiques complémentaires [4,5].

circonstances de découverte de la thrombopénie

la découverte d'une thrombopénie est souvent fortuite, à la suite d'un examen de routine au cours de la grossesse ou lors de l'exploration d'une anémie. selon les recommandations de la haute autorité de santé (has), il n'y a pas d'obligation à contrôler la numération plaquettaire lors de la 1^{ère} consultation de grossesse. la seule indication d'une numération de la formule sanguine (nfs) est le dépistage d'une anémie en cas de facteurs de risque. l'hémogramme complet n'est recommandé qu'avant la consultation d'anesthésie pour péridurale, ce qui est tardif au cours de la grossesse pour découvrir une thrombopénie [6].

la thrombopénie peut être révélée par un syndrome hémorragique qui peut se manifester par des saignements cutanéomuqueux type pétéchies (petites taches cutanées rouges violacées), des ecchymoses spontanées ou apparaissant suite à des petits traumatismes, des bulles hémorragiques intra-buccales, des épistaxis prolongées bilatérales, des gingivorragies ou encore des ménorragies ou méno-métrorragies. de façon plus rare et lorsque la numération plaquettaire descend en dessous de 10 000/mm³, le syndrome hémorragique se manifeste par des hémorragies viscérales telles que des hématuries, des hémorragies digestives, des hémorragies rétinienues, des hémorragies méningées et/ou cérébrales. bien qu'elles soient rares, ces hémorragies sont signes de gravité car elles mettent en jeu le pronostic vital [5,7,8].

principales étiologies

la thrombopénie au cours de la grossesse est

d'étiologies multiples. certaines de ces étiologies sont spécifiques à la grossesse. ces pathologies sont alors définies par leur apparition liée à l'état gravidique et leur disparition après accouchement [9]. c'est le cas de la thrombopénie gestationnelle (tg), la pré-éclampsie, le hellp syndrome et la stéatose hépatique aigue gravidique (shag). d'autres pathologies peuvent être préexistantes bien connues ou révélés par la grossesse. a ce propos on peut citer le purpura thrombopénique immunologique (pti), le syndrome hémolytique et urémique (shu) et le purpura thrombopénique thrombopathique (ptt) [3].

le tableau i illustre les principales étiologies de la thrombopénie chez la femme enceinte et regroupe les caractéristiques cliniques et biologiques de ces dernières.

les thrombopénies isolées posent le problème de diagnostic différentiel entre un pti de pronostic parfois redoutable pour le nouveau-né et les grossesses ultérieures et une tg bénigne sans conséquences maternelles ni fœtales [1,3]. le tableau ii regroupe les caractéristiques permettant de différencier le pti et tg.

le pronostic et la conduite à tenir devant une thrombopénie au cours de la grossesse dépendent étroitement de l'étiologie en cause, du terme de la grossesse à sa découverte ainsi que de son intensité [10,11].

	Diagnostic	Terme de survenue de la thrombopénie	Signes cliniques	Signes biologiques
Les principales étiologies spécifiques à la grossesse	TG	3 ^{ème} trimestre	Pas de risque hémorragique associé ou complication maternofoetale	-Thrombopénie modérée > 75000/mm ³ - Bilan de coagulation normal
	Pré-éclampsie	Après la 20 ^{ème} semaine d'aménorrhée	Hypertension artérielle œdèmes	Thrombopénie souvent modérée Protéinurie > 0,3 g/24h
	HELLP	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse	Hypertension artérielle Atteinte rénale et neurologique	taux de plaquettes < 100000/mm ³ hémolyse cytolyse hépatique
	SHAG	Le plus souvent chez des primipares au 3 ^{ème} trimestre	Hypertension artérielle	Taux de plaquettes normal CIVD Elévation des transaminases et de bilirubine



Les principales étiologies non spécifiques à la	PTI	Le plus souvent antérieure à la grossesse	signes hémorragiques dans les formes sévères	Thrombopénie parfois sévère Bilan de coagulation normal
	SHU	Le plus souvent en post-partum	Insuffisance rénale aiguë	Anémie hémolytique Thrombopénie
	PTT	Le plus souvent au 3 ^{ème} trimestre	Fièvre Atteinte neurologique	Anémie hémolytique thrombopénie
TG : thrombopénie gestationnelle ; HELLP: hemolysis elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, SHAG : Stéatose hépatique aiguë gravidique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique- PTT : purpura thrombopénique thrombopathique; SHU : syndrome hémolytique et urémique ;				

tableau i : caractéristiques cliniques et biologiques des principales étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse [3].

tableau ii: caractéristiques permettant de différencier le pti et la tg [1].

Caractéristiques de la thrombopénie	TG	PTI
Importance	Modérée 75000/mm ³	Modérée à sévère
Mode de survenue	3 ^{ème} trimestre	Antérieur à la grossesse le plus souvent
Correction	Spontanée en post-partum	Non spontanée
Manifestations Hémorragiques	Aucune	Oui, selon la profondeur de la thrombopénie
Thrombopénie néonatale	Aucune	10%
TG : thrombopénie gestationnelle – PTI : purpura thrombopénique immunologique		

précautions particulières en fonction de la sévérité de la thrombopénie et la voie d'accouchement

lorsque la découverte de la thrombopénie est fortuite, isolée et sans signe hémorragique, c'est l'allure

évolutive et le bilan étiologique qui permettront d'évaluer au mieux le risque hémorragique [7]. la sévérité de la thrombopénie ne permet pas à elle seule d'apprécier le risque hémorragique. d'autres facteurs doivent être pris en compte comme :

- le mécanisme de la thrombopénie (les thrombopénies centrales exposent à un risque hémorragique plus élevé que les thrombopénies immunologiques).

- l'âge et le terrain de survenue de la thrombopénie.

- l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation.

- le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple) [5].

les experts de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps) ont retenu en 2003 comme valeur seuil des plaquettes 50 000/mm³ pour une rachianesthésie et 80 000/mm³ pour une péridurale et ceci dans le contexte périopératoire et obstétrical en l'absence d'anomalies de coagulation associées [7].

par ailleurs, le seuil de 50 000/mm³ est recommandé pour la pratique d'une césarienne et un seuil de 30 000/mm³ est le minimum pour un accouchement par voie basse sans recours à une péridurale [7].

une thrombopénie sévère (< 50 000/mm³) n'est pas donc une contre-indication à la voie basse, l'indication de la voie d'accouchement est plutôt purement obstétricale [11-13]. cependant, les thrombopénies modérées ou sévères peuvent augmenter le risque hémorragique en cas d'acte invasif. la réalisation d'une anesthésie locorégionale (alr) expose au risque de survenue d'un hématome intrarachidien compressif. cette complication est potentiellement grave car elle peut toucher les structures nerveuses et entraîner un déficit neurologique définitif notamment si elle est prise en charge avec retard. la présence d'un trouble de l'hémostase est un facteur de risque retrouvé chez environ 60 % des patients en cas de survenue de cette complication [14].

selon les dernières recommandations de la société française d'anesthésie réanimation (sfar) éditées en 2006, ce seuil est porté à 75 000/mm³ si la patiente souhaite bénéficier d'une alr [10]. en plus, ce seuil était assorti de certaines restrictions : l'intervalle entre la numération plaquettaire et le geste doit être le plus court possible, il faut s'assurer de l'absence de trouble de coagulation associé, que le geste ne doit pas être pratiqué par un praticien en formation et il doit être associé à une surveillance neurologique [1,15]. en dessous de cette valeur seuil, le risque hémorragique est inconnu et la décision de réaliser l'alr doit se faire en fonction de l'évaluation de la balance bénéfice risque pour chaque patiente [1]. le

tableau iii résume le risque hémorragique maternel et l'attitude concernant la réalisation d'une alr pour chaque pathologie.

une collaboration étroite entre l'équipe obstétricale et l'équipe médicale en charge de la patiente pour décider de la date de mise en route d'un traitement visant à faire remonter le chiffre de plaquettes pour atteindre ces seuils avant l'accouchement est indispensable [10].

tableau iii: risque hémorragique maternel et attitude concernant la réalisation d'une anesthésie locorégionale [1]

Pathologies	Risque hémorragique maternel	Attitude vis-à-vis de l'anesthésie locorégionale
PTI	Oui, si thrombopénie $< 50000/\text{mm}^3$	Anesthésie péridurale possible si thrombopénie $> 75000/\text{mm}^3$
Syndrome des anticorps anti phospholipides	Non, risque thrombotique Patientes fréquemment sous aspirine et/ou héparine	Anesthésie péridurale possible si thrombopénie $> 75000/\text{mm}^3$ et après arrêt de l'héparine
Willebrand type 2B	Oui	Anesthésie péridurale contre-indiquée
Prééclampsie/HELLP syndrome	Oui, si thrombopénie $< 50000/\text{mm}^3$ Thrombopathie associée Importance de la cinétique parfois brutale Importance de la cinétique des signes associés : CIVD, hémolyse, cytolysé hépatique, signes neurologiques	Anesthésie péridurale possible si thrombopénie $> 80000/\text{mm}^3$ et rachianesthésie possible si thrombopénie $> 50000/\text{mm}^3$, à condition que : -Thrombopénie stable sur plusieurs numérations successives -Anesthésie locorégionale réalisée par un opérateur entraîné -Surveillance neurologique en post-partum -Pas de prise d'aspirine au cours des trois derniers jours
Microangiopathie thrombotique	Oui si thrombopénie $< 50000/\text{mm}^3$ et/ou CIVD associée Thrombopénie parfois brutale	Anesthésie péridurale contre-indiquée
TG Jamais Anesthésie péridurale possible si thrombopénie $> 75000/\text{mm}^3$		

TG : thrombopénie gestationnelle – PTI : purpura thrombopénique immunologique – HELLP syndrome : hemolysis elevated liver enzymes and low platelets count – CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

Prise en charge thérapeutique

la prise en charge thérapeutique est fonction du risque hémorragique immédiat et du contexte étiologique. elle vise principalement à contrôler le risque hémorragique maternel pendant la période gestationnelle et au moment de la délivrance [12].

le traitement de la thrombopénie maternelle ne permet pas la correction de la thrombopénie fœtale lorsqu'elle existe [1].

de ce fait, deux types de prise en charge sont possibles:

l'abstention thérapeutique quand la thrombopénie est modérée et la planification d'un rythme de surveillance régulière adaptée en fonction de la pathologie.

traitement de la thrombopénie elle-même, si elle est menaçante [7].

L'abstention thérapeutique

en effet, il existe un consensus pour ne pas traiter une patiente qui ne présente pas de signes hémorragiques, ayant un chiffre de plaquettes supérieur à $30.000/\text{mm}^3$. un suivi de près de l'évolution des numérations plaquettaires à un rythme adapté, sera suffisant [9,10,12].

Traitement de la thrombopénie

au cours des deux premiers trimestres, les indications seront discutées. l'existence de manifestations hémorragiques, un taux de plaquettes inférieur à $20.000/\text{mm}^3$ ou la nécessité d'un geste invasif peuvent être en faveur de la mise en route d'un traitement [1,10].

au troisième trimestre, en particulier lorsque la période du terme se rapproche, un traitement est souhaitable en vue d'une préparation à l'accouchement [1,13]. le traitement de la thrombopénie vise à faire remonter la numération plaquettaire. de façon générale, on peut avoir recours à la corticothérapie, la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses, les immunoglobulines anti-d, les échanges plasmatiques ou plasmathérapie et la transfusion des plaquettes.

La transfusion plaquettaire

l'afssaps a émis des recommandations de bonnes pratiques en obstétrique [6]. le tableau iv précise les valeurs seuils pour la transfusion plaquettaire.



tableau iv : recommandation de l'afssaps concernant le seuil transfusionnel pendant la grossesse [6].

Situation clinique	Seuil transfusionnel (plaquettes en G/L)
Péridurale	80
Thrombopénie en fin de grossesse	Pas d'indication à la transfusion
Thrombopénie + HELLP syndrome ou éclampsie,	30
Avant accouchement par voie basse	50
Avant césarienne	

le pti ne justifie pas en première intention une transfusion plaquettaire car les plaquettes sont détruites immédiatement. cependant, en cas de risque hémorragique immédiat, il peut être justifié de réaliser une transfusion de plaquettes chez un sujet atteint de pti ; il faut alors administrer de manière

associée des ig iv et des corticoïdes à fortes doses pour éviter la destruction immédiate des plaquettes. toute transfusion à répétition est illusoire en raison du processus de consommation plaquettaire, voire dangereuse vu le risque thrombotique [14].

Conclusion

la découverte d'une thrombopénie au cours de la grossesse est une situation fréquente, nécessitant un suivi particulier. les données de l'anamnèse, les signes cliniques ainsi que les caractéristiques de la thrombopénie (intensité, cinétique, terme de survenue) jouent un rôle important dans l'orientation étiologique et diagnostique. en fonction de l'étiologie, des précautions particulières et une prise en charge adaptée seront mises en route afin de garantir le bon déroulement de la grossesse et par la suite la délivrance en dehors de tout risque hémorragique fœtal ou maternel.

References bibliographiques

- [1] schaala j, fischerb c, boyerc k, mercier f-j. thrombopénie et grossesse. *praticien anesth réanim* 2012; 16: 323–34.
- [2] boyer-neumann c. hémostase et grossesse. *emc hématologie* 13-040-a-10, 2010, 9p.
- [3] perepu u, rosenstein l. maternal thrombocytopenia in pregnancy. *proc obstet gynecol* 2013; 3(1):1-15.
- [4] jallades l, dupuis o, magaud j-p. hémogramme et grossesse. *rev fr lab* 2010; 421: 33–41.
- [5] godeau b, bierling p. thrombopénies. *emc traité de médecine akos* 2012; 7(1): 1-9[article 4-0080].
- [6] carole e. grossesse et risques : numération plaquettaire au cours de la grossesse. *optionbio* 2011; 464 :9-11.
- [7] philippe p. conduite à tenir devant une thrombopénie. *rev med interne* 2010; 31: 324–8.
- [8] carniel a. la place des nouvelles molécules dans la prise en charge du purpura thrombopénique idiopathique. [thèse]. université de lorraine: faculté de pharmacie, 2013.
- [9] pourrat o, pierref. que faire en pratique à la découverte d'une thrombopénie en cours de grossesse ? *rev méd int*. 2008; 29: 808–14.
- [10] khellafa m, loustau v, bierling p. thrombopénie et grossesse. *rev méd int* 2012; 33: 446–52.
- [11] boehlen f, samii k, epiney m. prise en charge des thrombopénies au cours de la grossesse. *rev med suisse* 2011; 7: 340–4.
- [12] federici l, serraj k, maloisel f, andrès e. thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. *presse med* 2008; 37(9): 1299–1307.
- [13] coppo p, veyradier a. microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *réanimation* 2005; 14 : 594–603.
- [14] société française d'anesthésie et de réanimation. gestion d'une thrombopénie en anesthésie. in : sfar, editor. conférences d'actualisation. congrès national d'anesthésie et de réanimation. paris : elsevier; 2006 : 95–112.
- [15] société française d'anesthésie et de réanimation. les blocs périmédullaires chez l'adulte. in : sfar, editor. recommandations pour la pratique clinique. 47ème congrès national d'anesthésie et de réanimation ; paris : elsevier; 2006 : 1-56.
- [16] jeremy r-d, roshan f, stephen p-h. hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (pfa-100) and thromboelastograph. *anesth analg* 2007

Traitements de l'hépatite et interactions médicamenteuses

Sakly H, Jarraya D

Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Introduction :

Les hépatites virales représentent un problème majeur de santé publique [1]. Le traitement des hépatites C repose sur l'interféron- α pégylé en association à la ribavirine. Cette bithérapie a évolué vers des trithérapies associant de nouveaux inhibiteurs de la protéase (bocéprévir, télaprévir, simeprevir) et de la RNA-polymérase virale (sofosbuvir, lédipasvir, dasabuvir, daclatasvir) ce qui permet des thérapies s'affranchissant de l'usage de l'interféron [1] [2] [3]. Pour l'hépatite B, le ténofovir et l'entécavir sont les médicaments recommandés de préférence dans les lignes directrices de l'OMS. Les analogues nucléosidiques (lamivudine, adéfovir, telbivudine) ont une faible barrière de résistance et ne sont pas recommandés [4].

Ces antiviraux sont généralement prescrits chez des patients polymédiqués. Ainsi, il serait intéressant d'évaluer les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments.

Ce travail ne s'intéressera qu'aux antiviraux ayant l'AMM en Tunisie dans le traitement de l'hépatite C. Les traitements de l'hépatite B ont un faible potentiel d'interaction médicamenteuse.

En effet, la probabilité d'interactions métaboliques de la lamivudine est faible en raison du métabolisme réduit, de la faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination rénale. Egalement, les interactions médicamenteuses de l'entécavir sont faibles vu qu'il n'est ni substrat, ni inducteur, ni inhibiteur des enzymes

du cytochrome P450. De même, la probabilité d'interaction avec l'adéfovir est minime [5].

Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :

Interactions médicamenteuses par majoration des effets de : [5] [6]

L'interféron alfa :

-Addition de risque de dépression et d'idées suicidaires : l'interféron alfa (pégylé ou non) entraîne des dépressions. Son association à un autre médicament ayant ce même effet majore le risque. On cite à titre d'exemple : les épileptiques, les neuroleptiques, les corticoïdes, les fluoroquinolones, etc.

-Addition de risque d'anxiété : l'interféron alfa expose à une anxiété. Son association avec d'autres médicaments ayant cet effet majore le risque (Les antidépresseurs, la pseudoéphédrine, les corticoïdes, la théophylline, la caféine, la terbinafine...).

-Majoration de risque de convulsions : ce risque se manifeste en cas d'associations à des médicaments qui donnent des convulsions tels que : les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques,

les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les atropiniques, les antimigraineux (les triptans, l'ergotamine), etc.

-Addition d'effets ralentisseurs de la conduction intracardiaque : l'interféron alfa ralentit la conduction intracardiaque en allongeant l'intervalle PR de l'électrocardiogramme. Son association à des médicaments ayant cet effet augmente ce risque. On cite à titre d'exemple : les antiarythmiques (la quinidine, l'amiodarone...), les bêtabloquants, la digoxine, la lidocaïne, les inhibiteurs calciques bradycardisants (le diltiazem, le vérapamil), etc.

-Addition de risque de neuropathie optique : ce risque augmente en cas d'associations à des médicaments qui causent cet effet : les anticancéreux (le paclitaxel, le docétaxel...), les immunodépresseurs anti-TNF- α (influximab...), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le sildénafil, etc.

-Addition de risque hématologique : l'interféron alfa entraîne des neutropénies voire des agranulocytoses. Ce risque est majoré en cas d'association à des médicaments ayant ce même effet : les anticancéreux cytotoxiques, les immunodépresseurs (l'azathioprine...), le méthotrexate, la colchicine, etc.



-Majoration de risque d'insuffisance cardiaque : l'interféron alfa expose à une insuffisance cardiaque. Ce risque est augmenté en cas d'association à des médicaments ayant cet effet. On cite : les médicaments qui causent une rétention hydrosodée (les AINS, les corticoïdes...), les médicaments qui diminuent la contractilité du muscle cardiaque (les Bêtabloquants, les anesthésiques locaux, les inhibiteurs calciques bradycardisants...) et les médicaments qui altèrent le muscle cardiaque (les cytotoxiques, les interférons...)

-Augmentation du risque d'hypotension : l'hypotension artérielle est l'un des effets indésirables de l'interféron. Son association à des médicaments hypotenseurs majore ce risque (les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC, les alfabloquants...).

-Majoration de risque d'Hyperglycémie : l'interféron alfa cause une hyperglycémie. La co-prescription avec d'autres médicaments hyperglycémiantes comme les corticoïdes aggrave cet effet.

-Addition de risque d'hyperlipidémie : en cas d'association de l'interféron alfa à des médicaments hyperlipidémiantes tels que les contraceptifs estroprogestatifs, les anticancéreux, les immunodépresseurs (la ciclosporine, le tacrolimus...), etc.

-Augmentation du risque d'insuffisance rénale : l'interféron alfa est à l'origine d'insuffisance rénale :

*fonctionnelle en cas d'associations à des médicaments causant ce même effet tels que les AINS (par inhibition de la synthèse des prostaglandines ce qui diminue la perfusion rénale) et les diurétiques (par hypovolémie).

*organique en cas de co-prescription avec les aminosides, le voriconazole ou l'amphotéricine B, etc. Ainsi, si ces associations sont indispensables, il est nécessaire de surveiller la fonction rénale notamment chez les sujets à risque.

-Addition du risque d'hypocalcémie : en cas d'association de l'interféron alfa à des médicaments hypocalcémiantes comme les diphosphonates, les diurétiques de l'anse, etc.

-Majoration du risque de pneumopathie interstitielle : l'interféron alfa peut engendrer une pneumopathie interstitielle lors d'une association avec des médicaments causant cet effet tels que l'amiodarone, le méthotrexate, l'ergotamine, etc.

-Augmentation du risque de dysthyroïdie: l'interféron alfa expose à des dysthyroïdie. L'association avec un médicament ayant ce même effet accentue le risque. On cite à titre d'exemple: l'amiodarone, le lithium, le bocéprévir, l'octréotide, etc.

La ribavirine :

-Majoration des effets hématologiques : en cas d'association de la ribavirine à des médicaments qui exposent à des anémies, à des neutropénies et à des thrombopénies tels que le ganciclovir, l'interféron alfa, la zidovudine, le cotrimoxazole, etc.

-Augmentation du risque de neuropathie périphérique : la ribavirine expose à des neuropathies périphériques. Ce risque est accentué en cas de co-prescription avec d'autres médicaments ayant ce même effet. On cite à titre d'exemple: les cytotoxiques (le cisplatine, le docétaxel...), l'interféron alfa, etc.

-Addition d'effets photosensibilisants : en cas d'association à des médicaments ayant cet effet tels que les psoralènes, les cyclines, les fluoroquinolones, etc.

-Majoration de risque d'hyperuricémie : la ribavirine est hyperuricémiant. Son association à d'autres médicaments hyperuricémiantes majore ce risque. On cite : les diurétiques de l'anse, le pyrazinamide, l'amphotéricine B, etc.

Le bocéprévir :

-Augmentation du risque d'anémie : le bocéprévir expose à une anémie. Son association à des médicaments anémiantes accentue ce risque. Ces médicaments agissent soit par diminution de la production des hématies (exemple : les cytotoxiques, les immunodépresseurs...), soit par augmentation de la destruction des hématies (l'amiodarone, les céphalosporines, la ribavirine...), soit par hémorragie (les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires...).

-Majoration du risque de neutropénie : en cas d'association du bocéprévir à des médicaments ayant ce même effet soit par mécanisme myélotoxique (les anticancéreux cytotoxiques et la colchicine...) soit par mécanisme immunoallergique (l'allopurinol...).

-Addition de risque d'arythmie : le bocéprévir expose à des troubles du rythme en allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. L'association à des médicaments ayant cet effet majore le risque tels que : les antiarythmiques, les fluoroquinolones, les macrolides, les neuroleptiques, etc.

-Addition d'effets hypokaliémiants : en cas d'association du bocéprévir à des médicaments hypokaliémiants comme les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les laxatifs, etc.

Interactions Médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique : [5] [6]

La demi-vie d'élimination de la forme pégylée de l'interféron est plus longue que la forme non pégylée, ce qui permet d'espacer les injections sous-cutanées. Une injection hebdomadaire est suffisante.

Le métabolisme de la ribavirine ne fait pas intervenir les enzymes du cytochrome P450 donc le risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique est minime.

Augmentation des effets des antiviraux de l'hépatite:

2.1.1. La ribavirine :

La ribavirine est éliminée par voie rénale. Son association à des médicaments qui entraînent une insuffisance rénale (AINS, diurétiques, IEC...) augmente la fréquence de ses effets dose-dépendants [5].

2.1.2. Le bocéprévir :

Les médicaments inhibiteurs des isoenzymes CYP 3A4 ou CYP 3A5 et de la glycoprotéine P diminuent le métabolisme du bocéprévir induisant ainsi son accumulation et une augmentation de ses effets dose-dépendants. On cite à titre d'exemple : les antifongiques azolés, l'amiodarone, etc [6].

2.1.3. Le sofosbuvir/ le lédirasvir :

Les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein : la protéine de résistance du cancer du sein) peuvent augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir et du lédirasvir [5].

2.1.4. Le daclatasvir :

Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 peuvent augmenter les taux plasmatiques de daclatasvir métabolisé par cette même isoenzyme [5].

2.1.5. Le dasabuvir :

Les inhibiteurs du CYP 2C8 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de dasabuvir. Cette association est contre-indiquée [5].

Augmentation des effets des médicaments co-administrés avec:

L'interféron alfa : [5] [6]

L'interféron alfa est inhibiteur de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 notamment l'isoenzyme CYP 1A2. De ce fait, il augmente l'effet des médicaments co-administrés tels que :

-la théophylline : l'interféron alfa inhibe le métabolisme de la théophylline par le CYP 1A2. Et comme la théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite, il est recommandé d'adapter les doses en fonction des concentrations sanguines.

-La fluorouracile : l'interféron alfa diminue l'élimination de la fluorouracile augmentant ainsi ses effets dose-dépendants.

-L'antivitamine K : l'effet de l'AVK est augmenté, une surveillance de l'INR est alors recommandée.

La ribavirine : [5] [6]

La ribavirine augmente l'efficacité de l'interféron alfa en inhibant la polymérase virale ce qui entraîne l'inhibition de la transcription et par la suite une diminution la charge virale de virus de l'hépatite C.

La ribavirine inhibe la phosphorylation in vitro de la zidovudine et de la lamivudine conduisant ainsi à une augmentation de la virémie VIH plasmatique. De ce fait, il est recommandé de surveiller étroitement les taux plasmatiques d'ARN du VIH [5].

La co-administration de la ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. La ribavirine augmente l'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif et expose à une insuffisance hépatique fatale, une neuropathie périphérique, une pancréatite et une hyperlactatémie symptomatique ou acidose lactique [5].

Le bocéprévir :

Le bocéprévir est un inhibiteur des isoenzymes CYP 3A4 et CYP 3A5 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P. Il expose à une accumulation des médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes et par la suite une augmentation de leurs effets dose-dépendants tels que le docétaxel, l'étoposide, l'amiodarone, etc [6].

Le lédirasvir :

Le lédirasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. En cas de co-administration, il augmente l'absorption intestinale des médicaments substrats de ces transporteurs. Egalement, le lédirasvir est un inhibiteur des



isoenzymes CYP 3A4 et UGT 1A1 intestinaux. Il augmente la concentration des médicaments co-administrés notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite. Ainsi, une surveillance étroite est recommandée [5].

Le daclatasvir :

Le daclatasvir est un inhibiteur de la P-gp, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP), des transporteurs des cations organiques (OCT1) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Son association avec des médicaments substrats de ces mêmes transporteurs augmentent leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables [5].

Le dasabuvir :

Le dasabuvir est un inhibiteur de la protéine BCRP. La co-administration du dasabuvir et de ritonavir avec des médicaments substrats de la BCRP (statines, imatinib) peut augmenter les concentrations plasmatiques nécessitant ainsi un ajustement posologique [5].

Diminution des effets des anti-viraux de l'hépatite:

La ribavirine :

La biodisponibilité de la ribavirine est diminuée lors d'une coadministration d'un antiacide contenant un sel d'aluminium ou de magnésium. Cette interaction est expliquée par un retard de distribution de la ribavirine ou à une modification du pH [5].

Le bocéprévir :

Les inducteurs enzymatiques diminuent les effets de bocéprévir qui est métabolisé par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 3A5. On cite par exemple : les épileptiques, la rifampicine, le millepertuis, etc [6].

Le sofosbuvir/le lédipasvir :

Le Sofosbuvir et le lédipasvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Ainsi, les médicaments qui sont des puissants inducteurs de P-gp (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et de lédipasvir réduisant son effet thérapeutique [5].

Le daclatasvir :

Le daclatasvir est un substrat du CYP 3A4, de la P-gp et des OCT1. Ainsi, les inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp diminuent les taux plasmatiques et l'effet

thérapeutique de daclatasvir. La co-administration de daclatasvir avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp est contre-indiquée alors qu'une adaptation posologique est recommandée en cas de co-administration avec les inducteurs modérés [5].

Diminution des effets d'autres médicaments par les anti-viraux :

Le bocéprévir diminue la biodisponibilité des inhibiteurs de la protéase du HIV exemple : le lopinavir, le darunavir, etc [6].

Conclusion :

Les traitements de l'hépatite constituent une avancée dans le domaine de la santé. Néanmoins ces traitements sont sujets à plusieurs interactions médicamenteuses ce qui nécessite une vigilance et une surveillance étroite de part les cliniciens.

Le meilleur traitement des hépatites virales reste avant tout préventif par une vaccination pour le virus de l'hépatite B et par un respect des règles d'hygiène universelles pour le virus de l'hépatite C [7].

Références :

- [1] Chantal Bertholom. *Les hépatites virales. Option Bio. Décembre 2015 ; 26 (536): 13-14*
- [2] Pierre Dalibon. *Traitements médicamenteux de l'hépatite C. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2016 ; (552): p 25-29*
- [3] Pierre Dalibon. *Stratégies thérapeutiques dans l'hépatite C. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2016 ; (552): p 30-32*
- [4] *Lignes directrices pour la prévention, les soins et le traitement en faveur des personnes atteintes d'une infection à hépatite B chronique, Organisation Mondiale De La Santé, Avril 2016*
- [5] *www.Thériaque.org. Consulté en Septembre 2016*
- [6] *Revue prescrire, Guide des interactions médicamenteuses ; Edition 2015, N°374, Tome 34*
- [7] *Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C chez l'insuffisant rénal chronique. Anaïs Vallet-Pichard, Stanislas Pol. Néphrol Thér. 2015 : 1769-7255*

Ciapius[®]

Tadalafil

*Enfin à
votre
disposition*



adwya

Nos Confrères à l'Académie Nationale de Pharmacie de France

Professeur Amor Toumi, membre correspondant étranger de l'Académie Nationale de Pharmacie de France, a présenté le 4 mai 2016 un exposé consacré à

« **Mondialisation et brevets des médicaments : le vécu des pays du sud à partir de l'expérience tunisienne** »



La mondialisation du Commerce a, de tout temps, été une préoccupation des nations dominantes et dominées. Cette mondialisation a évolué au cours de l'histoire. Au départ c'était les conquêtes de territoire puis les colonisations pour aboutir durant nos deux derniers siècles à des accords perpétuant le même état d'esprit à savoir s'étendre et limiter les obstacles. Parmi les accords de l'ère moderne nous trouvons celui du GATT (General Agreement for trade and tariffs) né en 1947 et qui a régi le commerce dans les zones à économie non socialiste jusqu'en 1995 année de naissance de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC). Les accords de l'Organisation Mondiale du Commerce sont au nombre de quatre connus à travers leurs abréviations SPS (Accord Sanitaire et Phyto-Sanitaire), OTC (Obstacles Techniques liés au Commerce), AGCS (Accord Général pour le Commerce des Services) et l'accord ADPIC ou TRIPs (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce ou trade-related aspects of intellectual property rights).

Les brevets en Tunisie La loi tunisienne jusqu'à 2000 reconnaissait uniquement les brevets de procédés. C'est-à-dire que, si vous montrez que votre brevet était obtenu à travers un procédé de fabrication ou de purification différent de celui qui est protégé vous êtes en droit de l'exploiter. Cette situation était semblable à celle de la plupart des pays du monde. Elle donnait lieu à des abus de part et d'autre. En effet l'inventeur ne décrivait pas l'intégralité de son invention de peur d'être copié alors que les copieurs s'ingéniaient à décrire des méthodes nouvelles souvent impossible à reproduire.

L'adhésion à l'OMC obligeait la Tunisie à changer sa législation pour se conformer aux ADPIC dans les cinq années qui suivent cette adhésion, ce qui a été fait en 2000. En effet, la loi du 2000-84 du 24 Août 2000 a permis à la Tunisie d'être en conformité avec ses engagements au sein de l'OMC.

Nos Confrères à l'Académie Nationale de Pharmacie de France

Professeur Chadlia Fendri, membre correspondant étranger de l'Académie Nationale de Pharmacie de France a participé à la séance pour « La Présentation du Dictionnaire électronique ». Elle continue à rédiger les taxonomies bactériennes restantes.



Compte rendu de la Séance du 25 mars 2015 consacrée à « La Présentation du Dictionnaire électronique de l'Académie nationale de Pharmacie »

[http : //dictionnaire.acadpharm.org](http://dictionnaire.acadpharm.org)

Cette séance a été intitulée «Les mots en fête»

Accueil par Jean-Luc DELMAS, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

- Le Président Jean-Luc DELMAS présente cette séance exceptionnelle consacrée au dictionnaire électronique de l'Académie nationale de Pharmacie.

« Nous sommes ensemble aujourd'hui pour fêter notre Dictionnaire, pour lancer des pistes, pour le faire connaître et surtout pour dire un grand merci à ceux qui lui ont donné naissance ». Notre chance à nous, c'est que les spécialistes de notre Académie se soient penchés sur tous les mots de la pharmacie contemporaine, au sens large, pour en donner les clefs à tous ! Alors, ces spécialistes, nous allons les fêter aujourd'hui et je passe aussitôt la parole à leur grand guide, Francis PUISIEUX, *Président de la Commission du Langage – Responsable de la 3ème édition (format numérique) du Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie* « **Cinq années d'une belle aventure collective** »

« **Le dispositif d'enrichissement de la langue française, place du domaine de la santé et du domaine social** ».

-Catherine DESMARES, *Haut fonctionnaire chargé de la terminologie et de la néologie au Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, invitée à l'occasion*, a insisté sur la volonté de l'État de mettre en oeuvre une politique d'enrichissement de la langue française qui s'est traduite par la mise en place d'un dispositif qui s'est achevé par le décret 96-602 du 3 juillet 1996.



Ce dispositif offre un cadre permettant de concrétiser les conditions d'exercice du « droit au français » reconnu par la Constitution et fixées par la loi « TOUBON » du 4 août 1994 : « La langue française est la langue de l'enseignement, du travail, des échanges et des services publics ».

Ainsi, il répond aux besoins terminologiques des Pouvoirs Publics et fournit une terminologie de référence facilitant l'usage du français dans les organisations internationales.

-Table ronde animée par Martine PEREZ, Médecin, Journaliste au Figaro, Jean-Luc DELMAS, les concepteurs-rédacteurs... Marcel ASSICOT, Geneviève DURAND, Alain GOUYETTE, membres de l'Académie nationale de Pharmacie et Ludovic STRAPPAZON, Chef de projet à l'Université de Strasbourg (UNISTRA), les utilisateurs et Les universitaires Pr. Dominique PORQUET, Président de la Conférence des Doyens, La francophonie Pr. Chedlia FENDRI (microbiologie), Tunisie et Pr. Yahya BENSOUA, (pharmacie galénique), Maroc, Les officinaux Alain DELGUTTE, Président du Conseil Central de la Section A (officine) de l'Ordre national des Pharmaciens, Le numérique Manuel GEA, Président de Centrale-Santé - Vice-Président du Comité Biotech du LEEM, Les étudiants Lauranne DUBOIS, Vice-Président de l'Association Nationale des Étudiants en Pharmacie

Le Président Jean-Luc DELMAS présente les différents membres de la table ronde constituée, pour permettre un dialogue, des concepteurs-rédacteurs et des utilisateurs. Marcel ASSICOT précise comment utiliser le dictionnaire. Geneviève DURAND explique que sous un seul terme de nombreuses disciplines sont représentées : la synthèse et la fusion sont le grand apport du dictionnaire. Pour le Professeur Dominique PORQUET, la valeur ajoutée du dictionnaire de l'Académie est sa grande spécialisation, son écriture par d'éminents collègues ainsi que son illustration. Martine PEREZ interroge le Professeur Chedlia FENDRI. Pour cette collègue, c'est d'abord le dictionnaire des pharmaciens, complet, accessible notamment pour l'aide à la rédaction d'articles. Par ailleurs, son accès est gratuit et en ligne. Il faut le faire vivre, le compléter et c'est à nous tous d'y contribuer. Pour Alain DELGUTTE, c'est un outil pour le pharmacien d'officine au comptoir. Martine PEREZ, retient le caractère factuel du dictionnaire. Lauranne DUBOIS explique ce que représente l'outil pour les étudiants en pharmacie. Il est vécu comme très complet et c'est une source fiable. Une enquête a été conduite auprès des étudiants et 326 réponses (étudiants en pharmacie de 2ème à 6ème année) ont été analysées. Les étudiants travaillent avec l'accès Internet », à trouver une définition à 80 %, à une traduction pour 13 % d'entre eux. Quelle note moyenne attribuez-vous au dictionnaire électronique de l'Académie : 7,5/10. « Fait-il double emploi avec un document déjà existant ? », non à 85 %. C'est un outil qui manquait pour 74 % d'entre eux. Pour le Professeur Yahya BENSOUA, ce dictionnaire est d'abord une utilité. Dans un cours technique, il y a 96 % de mots de langage courant et 4 % de termes techniques. Il fallait bien un dictionnaire spécifique pour ces termes techniques. Il est aussi un symbole, c'est celui de la langue. La francophonie est le point commun entre la France et le Maroc.

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.

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.



Apium Graveolens L.

K. BOUKEF.

FAMILLE : APIACEAE (ombelliferae)

SYNONYMES : Apium sativum L.

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE (11) : Klafez كلافس

ALGERIE (33) : Kerfess el Ma كرفس الماء

LIBYE (21) (44) : Krafess كرافس

MAROC (7) : Krafess berri كرافس برى krafess كرافس

YEMEN (16) : Hinan هنان

IRAK (4) : Karawez كرواز Krafus كرافوس

NOMS ARABES (3):

Karfess	كرفس	Kathaâ	قثاء
Attarajil	اترجيل	Karfess nabati	كرفس نباتي
Karfess boustani	كرفس بستانى		

NOM FRANCAIS : ache des marais, céleri, ache odorante, ache puante,
persil des marais, persil odorant, céleri d'Italie

HISTOIRE (38) (39)

La plante est originaire de la région méditerranéenne, ou elle poussait à l'état sauvage.

Dans l'Antiquité, la plante est connue sous le nom de « **Selenon** », ou « **plante de la lune** ». À approcher de Séléné, la déesse grecque de la Lune.

Dans l'Iliade Homère mentionne que les chevaux des Mirmidons, paissaient l'ache des marais autour de Troie.

Aux Jeux Isthmiques près de Corinthe et aux jeux Néméens en Argolide, les vainqueurs recevaient

des couronnes d'ache des marais, censées les élever au niveau de commensaux des rois couronnés. Les couronnes de feuilles d'ache symbolisaient une jeunesse triomphante et joyeuse. Pindare disait : « Les vertes tiges de l'ache d'orient couronnent le front de ce vainqueur heureux ». Selon Horace, l'ache avec son feuillage très élégant était l'ornement des festins.

A l'époque, la plante était considérée comme une plante lunatique stimulant le système nerveux, d'où le nom de sélénion, de Séléné, la Lune, que lui avait donné les grecs. Les anciens lui reconnaissent de multiples vertus, entre autre, on disait « qu'il pouvait calmer les maux de dents, éviter les états



Pl. 138. Cèleri odorant. Apium graveolens L.

mélancoliques ». Hippocrate recommandait le céleri comme un excellent diurétique, plus tard on retrouve le céleri dans la composition du sirop des cinq racines, sirop diurétique composé de racines de céleri, d'asperge, de persil, de fenouil sauvage, et de fragon épineux ou petit houx. Le céleri était surtout consommé, pour ses vertus aphrodisiaques. On retrouve ainsi un vieux proverbe qui dit : « si les femmes savaient ce que le céleri vaut à l'homme, elles en feraient chercher jusqu'à Rome ». Et l'adage « Le céleri rend vigueur aux vieux maris ».

Les feuilles et la racine ont été employées dans les cas de fièvres intermittentes, de faiblesse nerveuse, dans les affections rhumatismales et gouteuses : en raison de son action contre les douleurs articulaires, on appelait l'ache « balai des rhumatismes ».

L'eau de cuisson du céleri ferait un excellent shampoing propre à faire disparaître les pellicules et à fortifier le cuir chevelu.

Le céleri servait aussi à soigner les engelures. On en préparait une décoction dans laquelle on trempait les doigts malades. Les femmes qui souffraient de seins douloureux s'appliquaient des cataplasmes de feuilles. « L'ache de tous les maux détache » dit le proverbe.

Par décoction, on obtient un sirop efficace contre la toux.

LEGENDES ET SYMBOLES (38) (39)

Un jour, dit-on, un serpent caché dans des feuilles d'ache odorante, tua le fils du roi de Némée, et dès lors l'ache eut sa place dans le monde gréco-romain et en Egypte comme ornement dans les banquets funéraires. Ainsi dans la Grèce ancienne, le céleri est un symbole chtonien, associé aux divinités qui habitaient les profondeurs de la terre et au culte de la mort, probablement du fait qu'ils faisaient des couronnes pour les morts avec les feuilles. A Rome, on disait facilement d'un moribond : « Il n'a plus besoin que d'ache. » L'utilisation du céleri pour les célébrations des cultes des morts se retrouve également chez les pharaons, en effet dans le tombeau de Toutankhamon on a retrouvé des guirlandes de d'inflorescences et de feuilles de céleri. Toujours verte, elle était un symbole d'éternité et de félicité. C'était une façon de signifier l'état d'éternelle jeunesse auquel le défunt venait d'accéder.

ETHYMOLOGIE

Le nom *Apium graveolens* signifie, « odeur intense » du latin (gravis : intense et olens: sentir). Le nom céleri dérive du dialecte Lombard « seleri » dérivé lui-même du bas latin selenon lui-même dérivé du

nom grec de la plante selenon

MAGIE ET CROYANCES (37)

Les données suivantes sont rapportées à titre anecdotique, retrouvés sur différents sites internet sans aucune référence scientifique

Ainsi pour certains, mâcher les graines de céleri facilite la concentration, alors que, placées sous l'oreiller elles facilitent le sommeil, et quand elles sont brûlées avec les rhizomes d'iris elles augmenteraient le pouvoir psychique. Quant à l'effet aphrodisiaque, il est obtenu avec les graines et les tiges.

L'huile magique céleri : stimule les sensations érotiques. On l'utilise dans un brûle parfum en mélangeant une dizaine de gouttes dans un peu d'eau, 15 ml.

De nature mercurienne et aqueuse, elle nettoie profondément sur le plan émotif, calme les angoisses et chasse la tristesse en tonifiant le système nerveux.

BOTANIQUE

Plante bisannuelle, glabre, luisante et aromatique, présente une tige creuse, sillonnée très rameuse. Les feuilles inférieures sont pennatiséquées, les supérieures à 3 segments plus petits et plus étroits. Les ombelles courtement pédonculées sont composées de fleurs blanchâtres. Les fruits sont petits, subglobuleux, presque didymes, comprimés par le côté glabre.

On distingue quatre grandes variétés dans cette espèce, dont trois sont couramment cultivées :

- *Apium graveolens* var. *graveolens* : l'ache des marais ;
- *Apium graveolens* var. *dulce* : le céleri-branché ou céleri à côtes ;
- *Apium graveolens* var. *rapaceum*, le céleri-rave ou céleri-navet ;
- *Apium graveolens* var. *secalinum* : le céleri à couper, ou céleri chinois.

CHIMIE : (5) (9) (10) (24) (31) (34) (40)

Fruit

Contient :

- Huile essentielle (2 %) dans sa composition on trouve :
 - D-limonène (60 %)
 - Silinène (sesquiterpène) (10-20%)
 - Cependant, les constituants importants, responsables de l'arôme typique sont des phtalides



○ dont le 3-n-butyl-4-5-dihydrophthalide (sedanenolide), et le 3-n-butyle, le sédanolide, et sedanonic anhydride l'ensemble présents à des taux très faibles (1- 3%).

○ neocnidilide et neophytadiene (25)

On a également isolé

○ β -pinene, camphene, cumene, limonene, α -thuyene, α -pinene, β -phellendrene, p-cymene, γ -terpinene, sabinene and terpinolene. (5)

- p-(2-Aminoethyl)phenol, acide 3-(3,4-dimethoxybenzyl) propionique et p-heptylphenol.

- 5 sesquiterpénoides glucosides (celeroside A-E)

- 3 phthalide glycosides (celephthalide A-C)

- 6 glucosides aromatiques : 2 norcaroténoïdes glucosides et 1 lignane glucoside (20)

- Huile grasse (15% avec les acides gras:

○ pétrosélinique (64,3%), acide oléique (8,1%), linoléique (18%), acide linoléique (0,6%), et palmitique, et stéarique

- Flavonoides : isoquercitrine, apigénine-7-apiosylglucoside, luteoline

- Acides phénol : caféique

- Coumarines et glucosides coumariniques.

- Celeroside, celeroïne, celerine, celeroside

- Sucres: mannitol

- Chrome, cobalt, cuivre, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, sélénium

Feuille

- Flavonoides : l'apioside, apigénine-7-bêta-apiosyl-glucoside, kaempferol, lutéoline

- Acides phénols : caféique, gentisique,

- Acide citrique

- Coumarines et furocoumarines : bergaptène, 5-méthoxy-psoralène.

- Phtalides : 3-n butylphtalide et son dérivé anhydre en 4,5

- Vitamines: B-6, thiamine, alpha-tocophérol, acide ascorbique, carotène et niacine.

- Acides gras: caprique, acide oléique, linoléique, palmitique, palmitoléique,

- Cobalt, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, zinc

Plante

- Acides phénols : caféique, p-coumarique, férulique

- Flavonoides : apigénine, lutéoline, et kaempferol, apiine, lutéoline, lutéoline-7-O-apiosyl-glucoside, lutéoline-7-O-bêta-glucoside, lutéoline glucoside, quercitrine et ses glucosides, rutine

- Acides organiques : fumarique, isobutyrique

- Acides gras ; Linoléique, oléique, palmitique, stéarique

- Coumarines, Furanocoumarines

- Sucres : fructose, galactose, xylose

- Vitamines : acide pantothénique, riboflavine, vit U (chlorure ethylmethioninesulfonium)

- Acide dehydroascorbique

- bergaptène

- Sucres : arabinose, glucose, mannitol

- Acides aminés : histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, méthylamine, tryptophane, tyrosine, valine

- Calcium, cuivre, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, zinc

- Mucilage

Racine

- Acides phénols : chlorogénique, férulique, para-coumarique

- Acides: citrique, fumarique

- Aluminium, chrome, cobalt, cuivre, magnésium, manganèse, mercure, molybdène, nickel, phosphore, potassium, sélénium, soufre, zinc

PHARMACOLOGIE (9) (10) (29)

les feuilles et les racines sont dépuratives, diurétiques, carminatives, stomachiques, toniques, et fortement stimulantes. La plante est également censée être aphrodisiaque.

Toute la plante est diurétique, la racine comme celle de l'asperge, du fenouil, du persil, et du petit houx entre dans la composition du sirop diurétique ou sirop des 5 racines

Les phthalides sont doués de propriétés sédatives et spasmolytiques.

Des fruits ont été isolés 2 composés à activité anti convulsivante le 3-n butylphthalide et son dérivé anhydre en 4,5.

L'extrait de céleri provoque chez le lapin une diminution brutale de la tension artérielle.

L'activité anti hypertensive serait due au n-butylphthalide (NBP),(27)

L'huile essentielle des fruits est un anticonvulsivant (rat et souris). Cette action serait due aux phthalides et à l'alcool sesquiterpénique.

Le jus pourrait être utilisé pour traiter l'ulcère.

Les graines de céleri soulagent l'obstruction des voies biliaires

Elles ont un effet hépato protecteur par inactivation des métabolites toxiques dans le foie, également, anti hépato carcinogène, antioxydant. L'activité cyclo-oxygénase et de la topo isomérase-inhibitrice anti-inflammatoire, ainsi que des propriétés anti-hypertensives ont été observées avec des extraits de graines de céleri. (2)

Une étude indienne a montré qu'un extrait alcoolique de graines de céleri s'est révélé comme analgésique, anti inflammatoire, antiarthritique, antiulcéreux (30), l'extrait méthanoïque ainsi que l'extrait aqueux ont montré une activité antiulcéreuse (5) et une activité vis-à-vis d'*Helicobacter pylori* a été également démontrée (30), (36). L'huile essentielle possède une activité antimicrobienne. (5)

D'autres activités ont été démontrées : antifongique (25) (24), contre le stress oxydatif hépatique chez le rat (32).

TOXICITE (10)

Les furcoumarines sont responsables de dermites par contact et après exposition aux U.V. de grande longueur d'onde (photo toxicité)

AUTRES

Les graines de céleri contiennent 2% d'huile volatile qui trouve une application pour l'assaisonnement des aliments et aussi dans l'industrie de la parfumerie

EMPLOI EN MÉDECINE TRADITIONNELLE

TUNISIE (11)

Le décocté est utilisé en bain de pieds et des mains pour traiter les engelures. A Jouza on préconise l'emploi d'un onguent à base de céleri et de graisse de chèvre pour traiter la rougeole.

ALGERIE (1) (8) (14) (17) (28)

Non signalé par Ben Merabet ni par Brette, ni par Ait Youssef ni par Fourment .

Pour le Floc'h (23), les fumigations à base de céleri soignent les migraines. Le jus de la tige est employé en usage externe pour soigner les cas d'ophtalmie

LIBYE (21)(44)

Usage externe : le décocté chaud des feuilles est utilisé en gargarisme, celui à base de fruits et de feuilles mélangé à du vinaigre et du sel est utilisé en lavage (tout le corps 1/jour) pour lutter contre les démangeaisons.

Usage interne : l'huile essentielle est un tranquillisant, fortifiant général, diurétique carminative et antispasmodique, on l'utilise à raison d'une cuillerée au moment des douleurs. Les racines fraîches sont consommées pour soigner les rhumatismes, la goutte, la dépression, l'asthme et l'hypotension. On peut utiliser les feuilles et les fruits en décoction (30 gr / l en faisant bouillir 5 mn) comme tranquillisant et fortifiant.

MAROC (7)

A oued Mallah le décocté est utilisé comme diurétique, la plante entière hachée est utilisée comme cataplasme résolutif.

A Marrakech le décocté des fruits est utilisé comme diurétique et dans les maladies rénales.

A Rabat et Salé la poudre de fruits est diurétique et indiquée dans les maladies de l'estomac et comme aphrodisiaque. Le carvi est un galactogène, emménagogue, diurétique, apéritif, sialagogue et aphrodisiaque.

YEMEN (16)

Pour la poussée dentaire

IRAQ (4)

Les racines sont diurétiques, les graines possèderaient des propriétés stimulante, carminative, aphrodisiaque, sédative, et tonique. La plante est utilisée dans le traitement des rhumatismes. Elle agit probablement comme antiseptique intestinal. Le céleri serait utéro-tonique.

ARABIE SAOUDITE (46)

Les graines sont apéritives, carminatives, purgatives, vermifuges, soignent l'asthme, les perturbations du foie et de la rate, utiles pour soigner les rhumatismes. Les racines seraient dépuratives et antispasmodiques



MAURITANIE (26)

Non signalée

PALESTINE (18)

Non signalée

EGYPT(6)

Non signalée

EMPLOI EN MÉDECINE TRADITIONNELLE DANS LES ÉCRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (42)

Cite la plante sans donner aucune indication.

IHYAA ATTADHKIRA (43)

La plante est préconisée comme aphrodisiaque, diurétique, emménagogue, carminatif. Elle facilite la digestion et diminue la sécrétion lactée chez les nourrices. Le jus des feuilles est antipyrétique.

AL MOOTAMED (41)

IBN AL BAYTAR : la plante est emménagogue, antispasmodique et carminative. Les fruits sont carminatifs et soignent les ballonnements. En cataplasme avec du pain la plante passe pour soigner l'inflammation oculaire.

Le céleri est aphrodisiaque, il diminue la sécrétion lactée, utile pour le foie et facilite la sécrétion biliaire. La feuille soigne les maladies de l'estomac et celles du foie et dissout les calculs.

Le jus de feuilles est antipyrétique. Le jus mélangé

à l'huile de rose et du vinaigre est utilisé en usage externe contre les démangeaisons et dans le traitement de la gale (traitement pendant 7 jours).

IBN JAZLA : cite quant à lui les propriétés suivantes : carminative, analgésique, diurétique, emménagogue et aphrodisiaque.

La plante soigne les teignes, l'onychoschizie, l'asthme, la sciatique et dissout les calculs

ATTAFLISSI : cite quant à lui les maladies du foie et de la rate. Il rappelle que la plante est contre indiquée chez la femme enceinte et les épileptiques.

HADIKAT AL AZHAR(45)

Le céleri est carminatif, analgésique. Il soigne les teignes du cuir chevelu, l'onychoschizie, la gale, l'impétigo, la sciatique les douleurs hépatiques et spléniques, les maladies du foie et de la rate le rhume, l'asthme. Il est emménagogue, aphrodisiaque, diurétique utile en cas d'anurie.

AUTRES SOURCES

Leclerc (22), écrit que « cette plante passait dans l'antiquité et au Moyen Age pour bannir la mélancolie et pour exonérer le rein » il ajoute que la plante constituait, un moyen infailible de s'assurer du sexe d'un enfant à naître. La plante suspendue au bras du même côté que la dent malade soigne l'odontalgie. Fraîche elle est diurétique. Le céleri guérit les engelures ulcérées. Non signalée par Bouquet ni par Rocher (35)

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie - Office des publications universitaires 2003 – Algérie
- 2) Aghili Khorasani MH. Tehran: Tehran University of Medical Sciences Press; 2009. *Drugs Reservoir (Makhzan ol Advieh)* p. 52.
- 3) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes - Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981 Beirut Lebanon
- 4) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq - Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces - research. - National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 5) Baananou S, Bouftira I, Mahmoud A, Boukef K, Marongiu B, Boughattas NA *Antitumorogenic and antibacterial activities of Apium graveolens essential oil and extract. - Nat Prod Res. 2013;27(12):1075-83*
- 6) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt - Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland 1999
- 7) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle - Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 8) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.
- 9) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.Maloine S.A. 1980 Paris.
- 10) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes dans la thérapeutique moderne. - Maloine S.A. 2ème ed. 1986 Paris.
- 11) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne - Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris
- 12) Boukef K.
Apium graveolensL. Essaydali de Tunisie 2001, 78, 41-42
- 13) Bouquet J
Matiere medical indigène d'Afrique du Nord (sans date)
- 14) Brette JP.
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle - Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes Faculté de Médecine Cochin Port Royal.(sans date)
- 15) Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier;

- Jean Marie Pelt - Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan
Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290
- 16) Fleurentin J, Pelt JM
Additional information for repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
Journal of ethnopharmacology, 8 (1983), 237-243
- 17) Fourment et Roques
Repertoire des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie - Direction de l'économie algérienne. Inspection générale de l'agriculture - Documents et renseignements agricoles Bulletin N°61 Alger 1942
- 18) Ghannam Mouna
Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine - Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, 2012 Faculté de pharmacie de Monastir
- 19) Kamel Abdullfitah AL Shameri
Atlas of Medicinal plants in Yemen - WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 20) Kitajima J, Ishikawa T, Satoh M.
Polar constituents of celery seed. - Phytochemistry. 2003 Nov;64(5):1003-11.
- 21) Kotb F.
Medicinal plants in Libya - Encyclopedia House Beirut 1985 – Liban
- 22) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie - 5ème édition Masson – Paris 1994
- 23) Le Floch E.
Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne - Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983 - J Sci Food Agric. 2013 Aug 15;93(10):2494-501
- 24) Liu T, Liu FG, Xie HQ, Mu Q.
Phytopathogenic fungal inhibitors from celery seeds. - Nat Prod Commun. 2012 Jul;7(7):889-90.
- 25) Marongiu B, Piras A, Porcedda S, Falconieri D, Maxia A, Frau MA, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L Isolation of the volatile fraction from *Apium graveolens* L. (Apiaceae) by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation: chemical composition and antifungal activity.
Nat Prod Res. 2013;27(17):1521-7
- 26) Michel Thouzery Abdellahi ould Mohamed Vall
Les plantes médicinales de Mauritanie Association Plantes et Nomades le Paquetayre F09300 Montferrier 2011, Imprimerie 34 Toulouse France
- 27) Moghadam MH¹, Imenshahidi M, Mohajeri SA Antihypertensive effect of celery seed on rat blood pressure in chronic administration.
J Med Food. 2013 Jun;16(6):558-63, Mohamed Aït Youssef - Plantes médicinales de Kabylie Ibis Press 2006 Paris
- 28) Paris R.R. Moyse M.
Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris
- 29) Powanda Mc, Whitehouse Mw, Rainsford Kd.
Celery Seed and Related Extracts with Antiarthritic, Antiulcer, and Antimicrobial Activities. Prog Drug Res. 2015;70:133-53.
- 30) Sowbhagya HB.
Chemistry, technology, and nutraceutical functions of celery (*Apium graveolens* L.): an overview.
Crit Rev Food Sci Nutr. 2014;54(3):389-98
- 31) Sukketsiri W, Chonpathompikunlert P, Tanasawet S, Choosri N, Wongtawachai T Effects of *Apium graveolens* Extract on the Oxidative Stress in the Liver of Adjuvant-Induced Arthritic Rats.
Prev Nutr Food Sci. 2016 Jun;21(2):79-84 Trabut L. Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 32) Yao Y¹, Sang W, Zhou M, Ren G. Doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01392.x. Phenolic composition and antioxidant activities of 11 celery cultivars.
J Food Sci. 2010 Jan-Feb;75(1):C9-13
- 33) Yves Rocher
100 Plantes 1000 usages_ 1976 Paris, Editions de la Forêt Neuve / Librairie Hachette.
- 34) Zhou Y¹, Taylor B, Smith TJ, Liu ZP, Clench M, Davies NW, Rainsford KDA novel compound from celery seed with a bactericidal effect against *Helicobacter pylori*. J Pharm Pharmacol. 2009 Aug;61(8):1067-77.
- 35) <http://magie.alliance-magique.com/sujet-1714.php> (consulté le 15/9/2016)
- 36) http://www.boitearecettes.com/epices/epice_celeri.htm (consulté le 15/9/2016)
- 37) http://www.dulcerodrigues.info/plantas/fr/aipo_fr.html (consulté le 15/9/2016)
- 38) <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show/160?et=> (consulté le 15/9/2016)

41 المعتمد في الأدوية

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

42 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

43 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

44 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

45 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

46 النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الع

