

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

Asseseurs

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

Décembre 2016

N° 141

SOMMAIRE

- **Editorial**..... 3

- **Articles**
 - Prescription des antibiotiques à l' hôpital : Evaluation des pratiques et perspectives
A.Jarraya, L.Allouche, G.Benzid, M.Bouaziz, E.Zribi..... 5

 - Chimiothérapie par voie orale : Importance de l'éducation thérapeutique dans
l'observance au traitement
M.Turki, A. Ben Said, I. Harzallah, A. Hamdi, I. Limayem..... 11

 - Indications, efficacité et tolérance du Méthotrexate en Médecine Interne en Tunisie
B. Jardak, A. Ghorbel, M. Snoussi, F. Messadi Akrou, Z. Bahloul..... 17

 - Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer :
nouvelles recommandations
A. Chérif, M. Sassi, S. Zaïed Mouna Sayadi, H. Zidi, D. Guedira, F.Sakly..... 23

 - **Pharmacie clinique**
Anticoagulants oraux et interactions médicamenteuses
F.Sellami, F.Ben Mbarka..... 30

 - **Essaydali Professionnel**
Propositions des sujets de FC de la SSPT..... 35

 - **Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne**

 - Aloe vera : entre tradition et innovation
O.Dammak, H.Chaaben, K.Zribi, E.Zribi, S.Sfar..... 36

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



Clavor

Amoxicilline - Acide clavulanique 8/1

*L'argument **FORT***



Les Laboratoires SAIPH

EDITORIAL

Le pharmacien tunisien vit un malaise qui se ressent de plus en plus car il voit que la profession est soumise à des pressions de diverses origines.

Au niveau de la formation diplômante : la faculté qui a été créée le 14 novembre 1975, a œuvré depuis 40 ans à travailler dans la transparence et la rigueur, et les interférences extérieures étaient quasi inexistantes. Cette rigueur, qui lui donne une crédibilité et une justice sans faille dans la délivrance des diplômes, est la garante de sa notoriété à l'échelle nationale et internationale et nul ne peut en douter. Quel que soit le motif, propagandiste ou autre, qui tente de la déstabiliser, la faculté doit rester debout, souveraine et indépendante. Le soutien de son corps enseignant est total car il est conscient qu'il est le seul habilité à juger la valeur scientifique académique et l'attribution des diplômes, à travers des jurys et des commissions désignées. C'est une lourde tâche que nul ne peut remettre en question. Des situations nouvelles, inhabituelles, peuvent se voir certes, et c'est à la faculté, avec son conseil scientifique et son ministère de tutelle, de combler ce vide juridique et de mettre en place le cadre légal des décisions. Toute dérive à cette procédure ne peut que porter préjudice à la formation du pharmacien et à la qualité de ses prestations.

Au niveau de la profession : les pressions se ressentent également de plus en plus à plusieurs niveaux (numerus clausus, AMM, fiscalité...) poussant le pharmacien à descendre dans la rue, manifester pour se faire justice et être écouté. Ce pharmacien, au service et à l'écoute du patient au premier plan, soumis déjà à une législation drastique à tous les niveaux, mérite d'être considéré comme un partenaire conscient, avec qui il faudrait discuter et tracer la politique du médicament, dans le respect et la confiance mutuelle.

Notre profession est noble, nous ne devons pas en douter, elle doit le rester malgré toutes les pressions et tous les motifs de déstabilisation.

Mme Fendri Chedlia, Présidente de la SSPT

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 antitais - 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 antitais - Aspartam - 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 grippales. 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 sucrose-isomaltase en raison de la présence du glucose. • Fervex Sans sucre Adulte : En cas de phénylctonurie en raison de la présence de l'aspartam. **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 115 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'alcool 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 : • 4. 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, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, badoferine 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. **LIÉS 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 thrombocytopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **SURDOSAGE** : LIÉ À LA PHÉNIRAMINE : Le surdosage lié à la phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), trouble de la conscience, coma. **LIÉ 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, gâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolase hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la 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. - Evacuation 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 salve. • une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et la douleur (céphalées, myalgies). • une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **PHARMACOKINETIQUE** : 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 glucuroconjugée (60 à 80%) et sulfoconjugée (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 10ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le métabolite de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 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 voie urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION** : 03 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 : UPSA, 3, rue Joseph Monier, 92506 Ruell-Malmaison, France.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Prescription des antibiotiques à l'hôpital : Evaluation des pratiques et perspectives

A.Jarraya¹, L.Allouche¹, G.Benzid¹, M.Bouaziz², E.Zribi^{1,3}

1. Service pharmacie, CHU H.BOURGUIBA SFAX
2. Service de réanimation, CHU H.BOURGUIBA Sfax
3. Faculté de pharmacie de Monastir

Résumé

L'objectif de notre travail était d'évaluer les pratiques de prescription d'antibiotiques à l'hôpital et de proposer des mesures correctives.

Patients et méthodes : *enquête prospective sur 72h* incluant tous les patients hospitalisés dans les différents services. Les prescriptions d'antibiotiques ont été recueillies et analysées.

Résultats : *170 patients ont été inclus dans notre étude, l'antibiothérapie est* curative pour 48 patients et prophylactique pour 43 patients. L'antibiothérapie curative était documentée par un antibiogramme dans 23.4% des cas seulement. L'antibiothérapie a été jugée justifiée et adaptée dans 82.22%, justifiée non adaptée dans 17.78%.

Discussion : L'usage excessif des antibiotiques favorise l'émergence de souches résistantes qui présente un problème majeur que nous devons y remédier. Nos résultats montrent que nous pouvons agir sur toutes les étapes du circuit médicament pour améliorer l'antibiothérapie.

Conclusion : *l'usage inadapté des antibiotiques favorise l'émergence de souches résistantes. De nombreuses actions sur le circuit de ces médicaments ont été mises en place pour rationaliser leur usage.*

Mots clés : Consommation des antibiotiques, évaluation, dose prescrite journalière, hôpital, circuit médicaments, ...

Abstract

Introduction : The aim of our study was to evaluate the practices and to monitor the consumption of antibiotics in the CHU hospital and in order to propose corrective actions.

Patients and Methods: This is a prospective study in different units of the hospital that was conducted over a period of 72 hours and included all those selected hospital services. Antibiotic prescriptions were collected and analyzed.

Results: 170 patients were included in our study, antibiotic therapy is curative for 48 patients and 43 patients for prophylactic. The curative antibiotic susceptibility testing was documented in 23.4% of cases. Antibiotics were found to be justified and appropriate in 82.22% and justified not suitable in 17.78% of others.

Discussion : The overuse of antibiotics encourages the emergence of resistant strains which represents a major problem that we must correct. Our results show that we can act on all stages of the drug circuit to improve antibiotic

Keywords : Consumption of Antibiotics, evaluation, daily prescribed dose, hospital circuit drug.

INTRODUCTION

De nombreuses études sont intéressées à l'évaluation de la qualité de la prescription des antibiotiques. Les résultats en France ont montré qu'il est l'un des plus grands consommateurs d'antibiotiques en Europe, avec une consommation moyenne supérieure de 30 % à la moyenne européenne. Suite à ces travaux, la France a mis en œuvre au début des années 2000, des actions favorisant un moindre et un meilleur usage des antibiotiques afin de préserver leur efficacité. L'agence nationale de sécurité du médicament de santé ANSM a constaté suite à cette action une baisse de la consommation d'antibiotiques de près de 10% entre 2002 et 2012 avec toutefois une augmentation de 3% au cours de ces cinq dernières années [1].

En Tunisie, peu de données sont actuellement disponibles concernant la qualité de prescription hospitalière des antibiotiques, sa pertinence et son impact économique.

Dans le cadre d'un suivi régulier de la qualité de prescription des antibiotiques et compte tenu de l'impact de mésusage de ces produits aussi bien sur l'émergence de résistance bactérienne que sur les dépenses de santé ; nous avons mené une enquête prospective dont les objectifs étaient :

- L'évaluation de la prescription d'antibiotiques à l'hôpital dans différents services ;
- De voir si la prescription est justifiée et /ou adaptée ;
- Proposition et mise en place de mesures correctives.

1 PATIENTS ET METHODES

Notre enquête a été menée dans le CHU Habib Bourguiba à Sfax qui est un centre hospitalo-universitaire comprenant 535 lits d'hospitalisation repartis sur 16 services médicaux et chirurgicaux.

Il s'agit d'une enquête prospective dont l'objectif était d'évaluer la prescription des antibiotiques au CHU Habib Bourguiba pendant 72h dans 6 services : la chirurgie générale, l'orthopédie, la réanimation médicale, la chirurgie cardio-vasculaire et thoracique, la réanimation chirurgicale et la chirurgie maxillo-faciale. Nous avons inclus tous les patients des 6 services sélectionnés, pendant 72 heures du 27 Mai

2014 au 29 Mai 2014. Pour chaque patient nous avons rempli une fiche de données préparée et approuvée par le groupe de travail composé d'un médecin référent en infectiologie et de trois pharmaciens. Pour les patients sous antibiotique, l'antibiothérapie a été classée en traitement prophylactique ou curatif, justifié ou non par un antibiogramme, adapté ou non adapté par la dose ou le spectre ou la durée de traitement (Figure 1).

- Une antibiothérapie est dite justifiée, lorsque la situation clinique justifie ou impose l'administration d'antibiotique (fièvre, hyperleucocytose....), elle peut être empirique ou avec antibiogramme ;
- Une antibiothérapie est dite non justifiée, lorsqu'il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie, soit parce qu'il n'y a pas de signe d'infection clinique ni bactériologique, ou que l'antibioprophylaxie est abusive ;
- Une antibiothérapie est dite adaptée, lorsque le choix de l'antibiotique, le dosage et la durée de traitement sont adaptés à l'infection présumée ou prouvée ou à la prophylaxie.

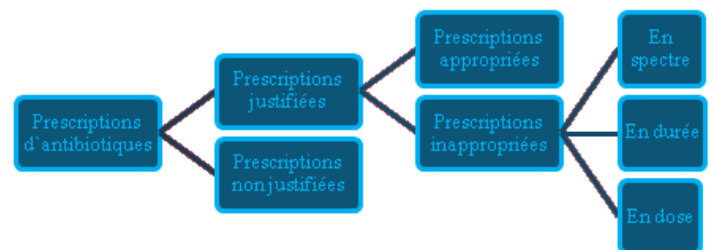


Figure 1 : Classification des prescriptions d'antibiotiques

Le recueil de données a été réalisé par 10 internes en pharmacie répartis en 5 groupes. Toutes les fiches ont été validées par le groupe de travail.

2 RESULTATS

1.1. Epidémiologie

Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

La répartition des patients selon les services d'hospitalisation a montré une prédominance des patients en chirurgie générale 54%, puis l'orthopédie 18% et la réanimation médicale 13%. (Figure 2)



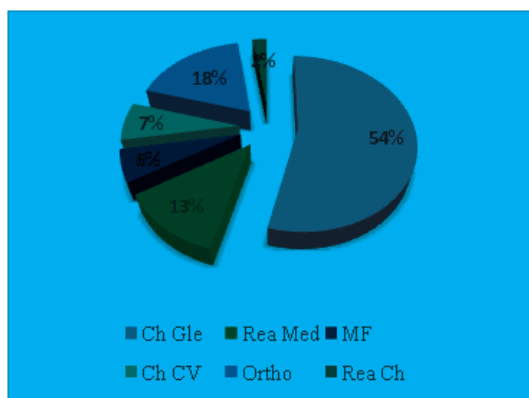


Figure 2 : Répartition des malades selon les services

Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Les patients hospitalisés ont été classés en deux groupes, ceux qui ont subi une chirurgie ou en attente d'une chirurgie 52.35% et ceux qui n'ont pas subi de chirurgie 47.65%.

Abréviations : (Rea Med=réanimation médicale, CV=cardiovasculaire, MF=maxillo-faciale, REA CH=réanimation chirurgicale, Ch Gle=chirurgie générale, Ortho=orthopédie).

1.2. Antibiothérapie prescrite durant l'étude

Quatre vingt et onze patients (53.53%) étaient sous antibiotiques pendant les 3 jours de l'étude. Elle est présentée dans la Figure 3.

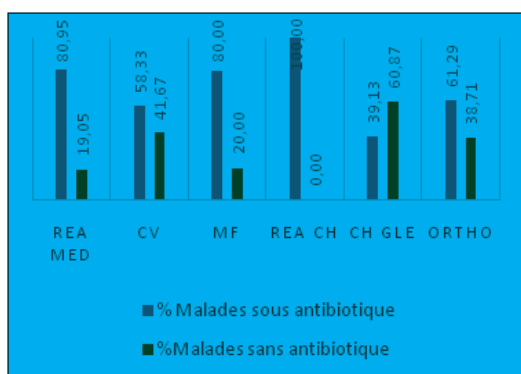


Figure3: Pourcentage des malades sous / sans antibiothérapie selon le service

Type de l'antibiothérapie (prophylactique /curative)

L'antibiothérapie(ATB) en cours pendant les jours de l'étude était prescrite dans un but curatif chez 48 patients (52.75%) et prophylactique chez 43 patients (47.25%) (Figure 4).

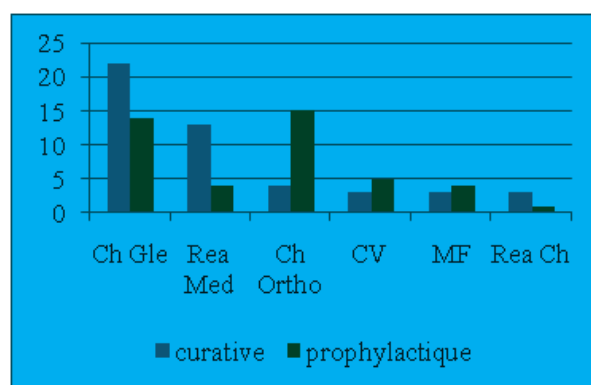


Figure 4: Répartition de l'antibiothérapie dans chaque service en fonction du caractère prophylactique ou curatif

Type de l'antibiothérapie curative (empirique / sur antibiogramme)

L'antibiothérapie curative était basée sur un antibiogramme (ATBG) chez 11 patients (23.4%). Dans 76.6% des cas elle était empirique.

L'antibiothérapie en cours durant les 3 jours de l'étude était justifiée dans 98.90% des cas (90 patients). Chez les patients ayant reçu une antibiothérapie justifiée, celle-ci n'était adaptée que dans 82.22% des cas (Figure 5).

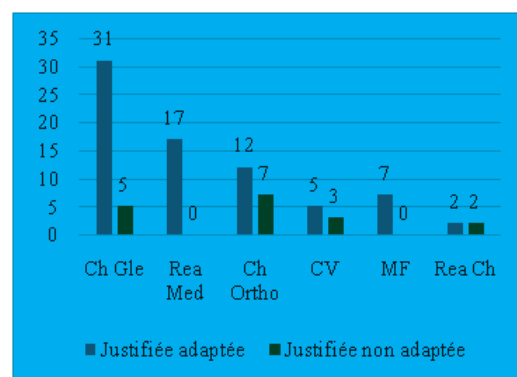


Figure 5: Répartition de l'antibiothérapie par service en fonction de la prescription justifiée adaptée (JA) ou justifiée non adaptée (JNA)

La classification de l'antibiothérapie non adaptée (17.78%) est présentée selon la cause comme le montre la Figure 6.

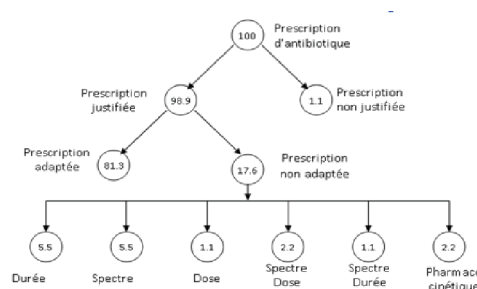


Figure 6 : Répartition des antibiotiques selon la description adaptée/non adaptée et justifiée/non justifiée (en pourcentage sur une population de 91 prescriptions)

3 DISCUSSION

Notre étude nous a permis d'évaluer la qualité de la prescription d'antibiotiques dans 6 services de l'hôpital de Sfax.

1.3. Evaluation de la qualité de prescription des antibiotiques

De nombreux travaux rapportent que les prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées dans 20 à 50% des cas en ville comme à l'hôpital [2,3].

Dans l'étude qui a été faite en 2005 à Londres [3] l'antibiothérapie était jugée justifiée dans 96.9% des cas et inappropriée dans 53.9% des situations ; celle de Goulet H. et al 2011[4], l'antibiothérapie était justifiée dans 92.17% et inappropriée dans 56.61% ; dans notre étude, elle est justifiée dans 98.9% et adaptée dans 82.22%.

Une étude sur la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne montre que 54% des prescriptions étaient jugées adéquates, 31% discutables et 15% non acceptables [4].

Toutefois, dans le travail de Natsch et al. [5], il était établi que 16% des antibiothérapies prescrites aux urgences étaient non conformes aux recommandations établies par l'hôpital pour le traitement des infections bactériennes sévères, et dans celui de Mortensen et al [6], le taux d'antibiothérapies non conformes était de 23% pour le traitement des pneumopathies communautaires chez les patients hospitalisés à partir des urgences.

L'étude menée par Roger et al. Au sein du SAMU du Nice [7] a montré que, en absence d'un référentiel disponible, l'antibiothérapie était inadéquate dans 32% des cas, tous diagnostics confondus.

Dans notre étude la prescription d'antibiotique est justifiée non adaptée : en durée (31.25%), en spectre (31.25%), en spectre et en dose (12.5%), en pharmacocinétique (12.5%), en dose (6.25%) et en spectre et en durée (6.25%).

Une étude menée à Grenoble en France, dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général [8] portée sur 211 patients, la prescription était justifiée dans 53%, justifiée et adaptée dans 34% des cas.

1.4. Mesures prises pour le bon usage des an-

tibiotiques

La prise de conscience de mésusage des antibiotiques, de ces conséquences économiques et de l'évolution des Résistances bactériennes a conduit depuis plusieurs années, à promouvoir des méthodes concernant l'organisation du circuit des médicaments à l'hôpital [9].

Selon l'*Institute of Medicine*, les recommandations de pratique clinique sont définies comme «des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques précises» [10]. Idéalement, les recommandations de pratique doivent être élaborées par des groupes multidisciplinaires, reposer sur de données scientifiquement prouvées plutôt que simplement sur des avis d'experts, elles doivent être reproductibles, applicables et adaptables aux situations cliniques rencontrées [11].

Les protocoles doivent faire l'objet d'un support écrit, être réévalués périodiquement et actualisés au vu de l'évolution des connaissances scientifiques [12].

L'application de protocoles de prise en charge des pneumonies communautaires est associée à une diminution des hospitalisations et à des traitements plus souvent appropriés [13].

L'infectiologue a un rôle d'éducateur auprès des autres médecins, ce qui est plus facilement accepté que les mesures restrictives [14].

Suite à ce travail, des actions ont été mises en place au sein de notre hôpital visant à rationaliser l'usage des antibiotiques :

- La mise à disposition de recommandations de pratiques clinique ou guidelines élaborées à partir de conférences de consensus ou d'experts, concernant la prise en charge diagnostique et les choix thérapeutiques ;
- la dispensation contrôlée de certains antibiotiques : validation pharmaceutique de prescriptions nominatives spécifiques avec justification par antibiogramme dans les 48 heures pour certaines antibiothérapies curatives
- Suivi pharmaceutique de l'antibioprophylaxie : vérification de l'adaptation et de la durée.



- Initiation de l'informatisation de la prescription dans le cadre de la mise en place du dossier médical informatisé

4 CONCLUSION

Cet état des lieux a permis de mettre en évidence que malgré l'amélioration de la qualité de la prescription des antibiotiques dans notre établissement comparé aux enquêtes précédentes,

Une politique de bon usage des antibiotiques

permettra de :

- Réduire le volume des traitements antibiotiques et obtenir une réduction des résistances bactériennes qui sont les objectifs à atteindre ;
- Promouvoir une meilleure qualité implique que les missions de chacun soient bien définies dans le cadre de procédures identifiées et contrôlables.

La gestion de l'antibiothérapie est multidisciplinaire, les mesures correctives à mettre en place doivent impliquer le microbiologiste, le pharmacien, les cliniciens ainsi que toute l'équipe de soins.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Endnotes)

- 1 . ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. [enligne].[06/2013].Disponible à l'URL : http://www.egora.fr/sites/default/files/Rapport_Antibiotiques-%202012 Consulté le 20/06/2014.
- 2 . Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. Clin Infect Dis. 1987; 9(6):1065-1078.
- 3 . House of Lords, Select committee on science and technology. Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents. Session 1997-1998. Seventh Report. London : The stationery office, 1998.
- 4 . Goulet H, Daneluzzi V, Dupont C, Heym B, Page B, Almeida K, Auvert B, Elkharrat D, Rouveix E. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. MED MALADIES INFECT. 2009; 39(1):48-54.
- 5 . Natasch S, Kullberg BJ, Vander Meer JW, Meis JF. Delay in administering the first dose of antibiotics in patients admitted to hospital with serious infections. Eur J Clin Microbiol infections Dis. 1998; (17):681-684.
- 6 . Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J, Effects of guideline –concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community –acquired pneumonia. Am j Med. 2004; 117(10):726-731.
- 7 . Roger PM, Martin C, Fournier JP, Nicole I, Carles M et al. Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice. Presse Med. 2002 ; 31:58-63
- 8 . Gennai S, Pavese P, Vittoz JP, Decouchon C., Remy S, Dumont O, Carpentier F, François P. Evaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général. Presse Med. 2008; 37(1):6-13.
- 9 . Kunin CM. Problems of antibiotic usage : Definitions, causes and proposed solutions. Ann Int Med. 1978 ; 89(5):802-805.
- 10 . Field MJ, Lohr KN, Guidelines for clinical practice : From development to use. Washington : National Academy Press. 1992; pp426.
- 11 . NHS Centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effective Health care. 1999; 5(1):1-16.
- 12 . Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice : a systematic review of rigorous evaluations. Lancet. 1993; 342:1317-1322.
- 13 . Marie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. J Am Med Assoc. 2000; 283:749-755.
- 14 . Fraser GGL, Stogsdill P, Dickens JD, Wennberg DU, Smith RP, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. Arch Intern Med 1997; 157:1689-1694.

Ciaplus[®]

Tadalafil

*Enfin à
votre
disposition*



adwya

Chimiothérapie par voie orale : Importance de l'éducation thérapeutique dans l'observance au traitement

Maroua Turki^{1,2}, Azza Ben Said^{1,2}, Ines Harzallah^{1,3}, Adel Hamdi^{1,2}, Imène Limayem^{1,2}

1 Faculté de pharmacie Monastir

2 Institut Salah Azaiez

3 Centre National des Grands Brûlés

Résumé :

La chimiothérapie orale a bénéficié, ces dernières années, d'un développement important dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Elle constitue une avancée en termes de qualité de vie des patients, de simplicité d'administration et de gain économique. Toutefois, cette voie, souvent préférée par les patients, les expose à plusieurs défis tels que la gestion des effets secondaires, la durée prolongée du traitement et les problèmes d'adhésion. En effet, l'adhésion au traitement est un élément essentiel de la prise en charge du patient et de la réussite du traitement. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer l'adhésion des patients au traitement tels que les facteurs liés au traitement, au système de soin et les facteurs démographiques. L'éducation thérapeutique du patient qui cible ces facteurs est considérée comme une base pour la réussite d'un traitement anticancéreux par voie orale. Cet article résume les conséquences d'une non-adhésion au traitement et l'impact de l'éducation thérapeutique sur l'amélioration de l'adhésion du patient cancéreux à son traitement par voie orale.

Mots clés : chimiothérapie par voie orale, adhésion, éducation thérapeutique

Abstract :

Oral chemotherapy has benefited of a significant development in the treatment of cancer pathology in recent years.

This is a step forward in terms of patient quality of life, ease of administration and economic gain.

However, this path often preferred by patients, outlines several challenges such as managing side effects, prolonged treatment duration and compliance issues. Indeed, adherence to treatment is an essential part of patient care and successful treatment. Several factors may influence patient adherence to treatment such as factors related to treatment, care system, and demographic factors. Therapeutic patient education is considered as a basis for the success of an oral cancer treatment. This article summarizes the consequences of non-adherence and impact of patient education on improving the adhesion of the cancer patient in oral treatment.

Key words: oral chemotherapy, adherence, therapeutic education

Introduction:

Le cancer est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique dans le monde entier. En effet, les dernières données mondiales sur l'incidence et la mortalité par le cancer s'élèvent à 14,1 millions de nouveaux cas et à 8,2 millions

de décès en 2012 [1]. La Tunisie a connu également au cours des dernières décennies une transition démographique puis **épidémiologique** caractérisée par une régression des maladies transmissibles contre l'émergence des maladies non transmissibles tel que le cancer [2,3].

Selon les données qui figurent dans le registre des cancers du Nord de la Tunisie l'incidence du cancer chez les hommes passerait de 143,3 pour 100 000 individus durant la période de 2004-2008 à 184,2 durant celle de 2019-2024. Chez les femmes, elle progresserait de 106,8 pour 100 000 individus de 2004 à 2008 contre une incidence de 120,3 pour la période 2019-2024 [3,4].

Pendant plusieurs décennies, les oncologues avaient recouru à la voie intraveineuse dans le traitement de la majorité des patients atteints de cancer [5]. Cependant, les cinq dernières années ont été caractérisées par une croissance de la disponibilité des agents anticancéreux oraux avec plus de vingt médicaments antinéoplasiques sous forme orale actuellement approuvés aux États Unis et en Europe [5-7].

Toutefois, l'emploi de la forme orale dans le traitement du cancer expose les patients à plusieurs défis tels que la gestion des effets secondaires, la durée prolongée du traitement et les problèmes d'adhésion. En effet, la non adhésion au traitement médicamenteux présente jusqu'à ce jour un problème assez important qui ne cesse de croître notamment en oncologie [8-11].

L'objectif de ce travail est de démontrer l'importance de l'éducation thérapeutique du patient cancéreux afin d'améliorer son adhésion à la chimiothérapie par voie orale.

L'observance thérapeutique :

Terminologie et définitions

Dans la littérature anglophone et francophone, il n'existe pas de consensus ni sur la terminologie à utiliser, ni sur la signification d'adhésion et d'observance. Mais, les auteurs s'accordent sur le fait qu'il existe au moins deux composants dans la notion d'adhésion :

- La prise du traitement exactement tel qu'il est prescrit
- La poursuite du traitement dans le temps, dénommée "persistance" [12].

Les terminologies utilisées varient selon les auteurs. Dans ce contexte, l'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*)

attribue une définition à l'observance thérapeutique (synonyme adhésion) qui se réfère au degré de conformité du comportement du patient au jour le jour aux recommandations du professionnel de santé tout en respectant le temps, le dosage et la fréquence des prises [13,14]. Quant à la persistance, elle a été définie comme la durée du temps qui sépare l'instauration et l'arrêt du traitement [12].

D'autres terminologies voient également le jour et abordent la différence entre adhésion et *compliance*. Ces terminologies prennent en compte la complexité du phénomène et expliquent que l'adhésion thérapeutique implique la volonté et l'approbation du patient dans la prise en charge de son traitement alors que la *compliance* est représentée par la conformité thérapeutique au traitement [15].

Les déterminants de l'adhésion

Un certain nombre de facteurs est susceptible d'influencer l'adhésion et la persistance des patients au traitement. Ces facteurs ont été classés en 2003, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 5 dimensions :

- les caractéristiques sociales et économiques
- les caractéristiques du système des professionnels de santé
- les caractéristiques de l'état de santé
- les caractéristiques de la thérapie
- les caractéristiques liées au patient [16]

Cette classification a été utilisée par Verbrugge et al. dans une revue récente sur les facteurs influençant l'adhésion et la persistance des patients aux médicaments anticancéreux destinés à la voie orale. Cette revue unissant 25 études, démontre que l'âge extrême (très jeune ou âgé) ainsi que les effets secondaires des traitements, constituent des facteurs prédominants vis-à-vis de l'adhésion et de la persistance [16].

D'autres rapports sur l'adhésion et la persistance chez des patients atteints de cancer montrent que l'adhésion varie de 16 à 100% chez ces patients et dépend de plusieurs facteurs tels que la nature du traitement, la méthode de la mesure employée et la



définition accordée à l'adhésion.

Outre les facteurs liés au traitement et les facteurs démographiques, la satisfaction avec les soins reçus à l'instauration du traitement ainsi que la perception de la nécessité du traitement, sont des facteurs qui revêtent dans la plupart du temps une influence importante sur l'adhésion.

Par conséquent, l'éducation thérapeutique du patient qui cible ces deux facteurs est considérée comme une base pour la réussite d'un traitement anticancéreux par voie per os. Les études qui ont porté sur le rôle des professionnels de santé dans la prise en charge de ces patients soutiennent l'idée qu'une approche multidisciplinaire est nécessaire pour apporter le maximum de bénéfices pour le patient et pour l'ensemble du système de santé [8].

Les conséquences d'une non adhésion au traitement

Plusieurs conséquences peuvent résulter d'une adhésion non optimale au traitement médicamenteux. D'une part, il semble qu'une faible adhésion et persistance puissent ralentir significativement l'efficacité du traitement [17,18].

En effet, si le médecin n'est pas informé que le patient n'est pas entrain de prendre son traitement comme prescrit, il pourrait attribuer la progression de la maladie à l'inefficacité du médicament, ce qui n'est pas vrai. Dans ce cas, le médecin opérerait pour un changement de traitement qui semble ne pas être utile [18,19].

D'autre part, la non adhésion est associée à une augmentation des dépenses pour les soins, y compris plus de visites médicales, un taux plus important d'hospitalisations et une prolongation des durées de séjour à l'hôpital [17,22-24].

Sur le plan toxicité du médicament, elle pourrait s'accroître surtout quand les doses administrées sont très rapprochées dans le temps ou quand la prise du médicament se fait au mauvais moment [17].

Pour chercher une éventuelle relation entre l'observance et la mortalité, une méta-analyse élargie a été établie par Simpson et al [24] en 2006, portant sur 21 études et regroupant

46847 individus. Cette étude a montré l'existence d'une corrélation cohérente entre l'observance des patients et le taux de mortalité. En effet, chez les

participants qui présentent une bonne observance à un placebo ou à un médicament bénéfique, le taux de mortalité est équivalent à la moitié de celui observé chez des patients non observant.

En oncologie, très peu de publications évoquent les effets qui résultent d'une pauvre adhésion et persistance aux traitements. Ces résultats varient vraisemblablement selon la substance en question. Par exemple, pour les molécules dotées d'une demi-vie plus longue, les effets qui découlent de l'omission d'une dose seraient moins graves qu'avec d'autres molécules dont la demi-vie est plus courte. De son côté, le tamoxifène et ses métabolites possèdent une demi-vie de 7 à 14 jours contrairement aux létrozole et l'anastrozole pour qui les demi-vies sont approximativement égales à deux jours alors que celle de l'exemestane ne dépasse pas les 27 heures. Bien évidemment, les conséquences d'une dose oubliée seront plus importantes chez un sujet traité par une anti-aromatase que chez un autre recevant du tamoxifène [17, 25,26].

L'éducation thérapeutique des patients :

Définition:

Selon l'Organisation mondiale de la santé, « l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

Elle s'adresse aux patients qui sont atteints d'une maladie chronique et leur permet de mieux comprendre leur traitement et leur maladie et d'avoir un rôle essentiel dans la prise en charge de leur pathologie.

Impact de l'éducation thérapeutique sur l'observance :

Il n'existe pas de plan standard pour surmonter les problèmes liés à l'adhésion des patients à leurs traitements car les actions à mettre en place doivent être multifactorielles [16]. Elles peuvent inclure l'amélioration de la relation patient-clinicien, l'emploi d'une stratégie d'éducation, l'utilisation des informations écrites accompagnées d'une explication verbale, l'utilisation des rappels, inciter la famille à soutenir le patient, adapter le traitement au mode de vie du patient et l'impliquer dans la discussion qui traite les objectifs de son traitement [27].

L'éducation apportée par les médecins, les infirmiers, les pharmaciens et tous les professionnels de santé pourrait aider significativement le patient.

En effet, Lee et al [17] ont effectué un essai multiphasique, prospectif, randomisé et contrôlé au centre médical Walter Reed Army afin de démontrer que les soins intensifs délivrés par la pharmacie multidimensionnelle (individualisation de l'éducation thérapeutique, le distributeur de blister, et le suivi avec un pharmacien tous les 2 mois) améliorent l'adhésion chez les hommes âgés traités pour 4 pathologies chroniques au minimum.

Dans le cas idéal, les patients devraient être convoqués pour une séance réservée à l'éducation qui va les aider à l'assimilation des informations reçues [16,28].

Références :

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
- [2] Ben Romdhane H, Khaldi R, Oueslati AM, Skhiri Aounallah H. La transition épidémiologique en Tunisie, ses déterminants et son impact sur les systèmes de santé. Options méditerranéennes, la surveillance nutritionnelle en Tunisie 2002 ; Série B, Études et recherches (41):7-28.
- [3] Gobrane Heger Lazaar-Ben, Hajjem Said, Aounallah-Skhiri Hajer, Achour Noureddine, Hsairi Mohamed, « Mortalité par cancer en Tunisie : calcul des années de vies perdues », Santé Publique 1/2011 (Vol. 23) , p. 31-40
- [4] Registre des Cancers Nord Tunisie (Données 1999-2003, Évolution 1994-2003, Projections à l'horizon 2024). Ministère de la Santé Publique. Tunisie.
- [5] Banna GL, Collova E, Gebbia V et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. Cancer Treat Rev 2010; 36(8): 595-605.
- [6] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin 2009; 59:56-66.
- [7] Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN task force report: oral chemotherapy. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6(Suppl. 3):S1-S14.
- [8] Foulon V1, Schöffski P2, Wolter P2. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. Acta Clin Belgica. 2011; 66-2 Scale. American Journal of Clinical Oncology. 2016;:1.
- [9] M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. Cancer Treatment Reviews. 2013; 39(6):610-621.
- [10] Gebbia V, Bellavia G, Ferraiu F, Valerio M. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. Expert Opinion on Drug Safety. 2011; 11(sup1):S49-S59.
- [11] Partridge A. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. Cancer Spectrum Knowledge Environment. 2002; 94(9):652-661.
- [12] Huiart L, Bardou V, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein. Bull Cancer . 2013; 100(10):1007-15.

Par ailleurs, certaines études ont considéré les visites en groupe ou les sessions d'éducation, des pratiques qui font gagner du temps, néanmoins, il est essentiel que le patient exprime son intérêt pour cette méthode éducationnelle [16].

Conclusion :

Pour garantir l'efficacité des traitements anticancéreux oraux et pallier les problèmes d'observance auxquels sont exposés les patients, la place de l'éducation thérapeutique dans le système de soin se révèle indispensable. De plus, la qualité de l'éducation thérapeutique aura une influence directe sur l'observance. Par conséquent, elle va améliorer les résultats et la qualité de vie du patient et devient ainsi un élément clé dans la réussite d'un traitement par une chimiothérapie orale [16].



- [13] Cramer J, Roy A, Burrell A, Fairchild C, Fuldeore M, Ollendorf D et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44-47.
- [14] Ziller V, Kyvernitakis I, Knöll D, Storch A, Hars O, Hadji P. Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment - the COMPAS study. *BMC Cancer*. 2013;13(1).
- [15] A. Lamouroux, A. Magnan, D. Vervloet. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;22(1):31-34.
- [16] Dusanka Tadic, Ivana Bozovic Spasojevic, Zorica I. Tomasevic, Slavica Djukic Dejanovic Oral administration of antineoplastic agents: the challenges for healthcare professionals. *JBUON*. 2015; 20(3): 690-698
- [17] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2009;59(1):56-66.
- [18] Bedell C. A Changing Paradigm for Cancer Treatment: The Advent of New Oral Chemotherapy Agents. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2003;7(0):5-9.
- [19] Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn R, Monane M, Mogun H et al. Persistence of Use of Lipid-Lowering Medications. *JAMA*. 1998;279(18):1458.
- [22] Lebovits A, Strain J, Messe M, Schleifer S, Tanaka J, Bhardwaj S. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer*. 1990;65(1):17-22.
- [23] Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW, et al. Manipulation of the therapeutic regimen to improve compliance: conceptions and misconceptions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 22: 125-130.
- [24] Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther*. 1984; 6: 592-599.
- [24] Simpson S. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15-0.
- [25] Wood A, Smith I, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2431-2442.
- [26] Wood A Osborne C. Tamoxifen in the Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(22):1609-1618.
- [27] Kav S, Johnson J, Rittenberg C, Fernandez-Ortega P, Suominen T, Olsen P et al. Role of the nurse in patient education and follow-up of people receiving oral chemotherapy treatment: an International survey. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1075-1083.
- [28] Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *European Journal of Oncology Nursing*. 2012;16(4):432-438.

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.

Calmatux



ADULTES

ENFANTS

NOURRISSONS



Tous contre la toux sèche



Indications, efficacité et tolérance du Méthotrexate en Médecine Interne en Tunisie

Indications, effectiveness and tolerance of Methotrexate in Internal Medicine in Tunisia

B. Jarak¹, A. Ghorbel¹, M. Snoussi², F. Messadi Akrou¹, Z. Bahloul².

1 Laboratoire d'Hygiène/Toxicologie, CHU Hédi Chaker de Sfax, Tunisie

2 Service de Médecine Interne, CHU Hédi Chaker de Sfax, Tunisie

Résumé

Objectif Initialement commercialisé comme anticancéreux, le méthotrexate (MTX) est actuellement très utilisé dans le traitement de certaines maladies systémiques. L'objectif de ce travail est d'évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients hospitalisés et traités par le MTX à faibles doses.

Méthode Une étude rétrospective a été menée auprès de patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU Hédi Chaker de Sfax entre 2012 et 2014 et ayant reçu un traitement au MTX.

Résultats Notre étude a inclus 34 patients dont 8 hommes et 26 femmes. La moyenne d'âge était de 50,1 ± 13,2 ans. Trente cas de polyarthrite rhumatoïde, 3 cas de dermatomyosite et un cas de rhumatisme psoriasique ont été recensés. L'évolution était favorable dans 46% des cas de polyarthrite rhumatoïde, 66% des cas de dermatomyosite et 100% des cas de rhumatisme psoriasique. Des effets indésirables ont été relevés dans 14,7% des cas. Les principaux effets indésirables relevés étaient l'intolérance digestive à 80% et la thrombopénie dans 20% des cas. Ils étaient à l'origine d'un arrêt du traitement dans 8,8% des cas. Seule l'insuffisance rénale chronique a été retenue comme facteur de risque statistiquement significatif ($p=0.0003$).

Conclusion L'apport du MTX dans le traitement de fond de plusieurs pathologies auto-immunes est considérable. Son utilisation devrait cependant être rationalisée par ses effets indésirables potentiellement graves, mais relativement peu fréquents.

Abstract

Objectif Primarily used as Cytostatic, methotrexate is nowadays widely used to treat some systemic diseases. The purpose of our study was to describe the place occupied by MTX in the treatment of auto-immune pathologies and to evaluate its tolerance among patients treated with low doses of this drug.

Methods A retrospective study was carried in the internal medicine department of Hedi Chaker's hospital in the region of Sfax, on the period from first january 2012 to 31 Decemeber 2014. Every patient treated with low doses of MTX has been included in our study. Data was collected from patients' medical folders. Statistical analyse was performed by Microsoft excel software, and the assessment of Risk Factors significativity was based on the khi2 test.

Results Thirty-four patients were included. Eight of them were males, 26 were females. Average age was 50, 1±13,2 years. Underlying systemic diseases were: rheumatoid arthritis in 30 cases, dermatomyositis in 3 cases, and psoriatic arthritis in one case. Recovery was obtained in 46% cases of rheumatoid arthritis, 66% cases of dermatomyositis and 100% cases of psoriatic arthritis. Adverse reactions were noticed in 14,7% of the cases. The main side effects were gastrointestinal effects (80%) and thrombocytopenia (20%). As a result, treatment was interrupted for 8,8% of the patients. Patients with chronic kidney failure were more likely to develop side effects ($p=0.0003$).

Conclusion The contribution of MTX in the treatment of auto-immune pathologies is well known. However, it can be responsible of serious adverse events. Despite their low incidence, these side effects have to be taken in consideration

Mots clés : Méthotrexate, maladies inflammatoires, Toxicité

Key words: Methotrexate, inflammatory diseases, Toxicity

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un anticancéreux du groupe des antifolates développé en 1953. Grâce à sa propriété d'anti métabolite de l'acide folique, il est indiqué à fortes doses, dans le cadre de plusieurs protocoles de chimiothérapies[1].

À l'heure actuelle, par ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, il trouve également sa place dans d'autres indications non cancérologiques notamment les maladies auto-immunes dominées par les pathologies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde, et également dans les connectivites, les vascularites ou les granulomatoses systémiques[2,3].

Au cours de ces pathologies, le méthotrexate est intéressant dans certaines formes corticorésistantes ou corticodépendantes. Bien que prescrit à faibles doses en une prise hebdomadaire dans ces indications, le méthotrexate peut être à l'origine d'intoxications consécutives à des erreurs de prescription ou d'administration[2].

L'objectif de cette étude est de démontrer la place du MTX dans le traitement des maladies systémiques. Les effets indésirables sont également analysés et l'efficacité du MTX dans chaque indication est évaluée.

Patients et méthodes

C'est une étude rétrospective qui a été menée au service de médecine interne du CHU Hédi Chaker de Sfax.

Une fiche de données a été remplie pour chaque patient, elle a permis de recueillir ; les informations générales: âge, sexe, antécédents, habitudes, la stratégie thérapeutique instaurée avant le MTX, les traitements reçus par le patient depuis l'établissement du diagnostic de la pathologie, les modalités du traitement notamment la durée, la posologie et les effets indésirables.

La saisie des données et leur analyse statistique ont été faites grâce au logiciel excel® 2007. Les résultats et les graphiques correspondants ont été générés par ce même logiciel. Le test chi2 a été utilisé pour l'évaluation de l'influence des facteurs de risque sur la survenue des effets indésirables EI, et le seuil de significativité a été retenu pour des valeurs de $p < 0.05$.

Tout patient nouvellement hospitalisé entre Janvier 2012 et Décembre 2014, et ayant reçu un traitement

par le MTX, a été inclus dans l'étude.

Résultats

Parmi un nombre total de 2547 hospitalisations, 34 ont été traitées par MTX, soit une fréquence de 1,3%, la médiane d'âge était de 51,2 ans avec des extrêmes de 22 et 75 ans, le sexe ratio était de 0.3 avec 8 hommes et 26 femmes. Les principales pathologies associées étaient : l'hypertension artérielle, le syndrome de Gougerot Sjogren, l'ostéoporose et le diabète.

Trois indications ont été rencontrées, la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) dans 30 cas, la Dermatomyosite (DM) dans 3 cas, et le Rhumatisme Psoriasique (RPs) dans un seul cas. (**Tableau I**)

Tableau I : caractéristiques démographiques des patients

Total	34 patients
Sexe ratio femme/homme	26/8
Age moyen (années)	51.2 ± 13,45
Durée de l'étude (ans)	3
VS (mm à la 1 ^{ère} heure)	68,5 ± 27,02
CRP (mg/l)	57,82 ± 53,6
Dose du MTX (mg/semaine)	10,8
Indications	30 : PR 3 : DM 1 : RPs

Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de 34 patients hospitalisés et ayant été traités par le MTX. VS : vitesse de sédimentation, CRP : protéine C réactive, MTX : Méthotrexate, PR : Polyarthrite Rhumatoïde, DM : Dermatomyosite, RPs : Rhumatisme Psoriasique

Polyarthrite rhumatoïde

Trente patients étaient atteints de PR, dont 15 recevaient le MTX en 1^{ère} intention, et les 15 restants en 2^{ème} intention, suite à l'échec d'un traitement par l'hydroxychloroquine dans 3 cas, la salazopyrine dans un cas, les AntiInflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans 13 cas, et par les corticoïdes dans 6 cas. La posologie hebdomadaire était de 10 mg dans 29 cas et de 15 mg dans un seul cas. La voie d'administration était la voie orale (VO) chez tous les patients. L'évolution sous MTX a été jugée favorable dans 14 cas (46.6%) et ceci par l'amélioration des signes clinico-biologiques. La maladie était évolutive dans 13 cas et 3 cas de rechutes en rapport avec une mauvaise observance ont été observés.



paramètres; le disease activity score 28 (DAS28), la vitesse de sédimentation VS, la protéine C réactive CRP avant et post traitement.

Tableau II : Evolution des paramètres biologiques VS, CRP et DAS 28 avant et après le traitement de la PR

	Avant le traitement	Après le traitement
DAS 28	5.7	4.2
VS (mm à la 1 ^{ère} heure)	68,4	36,4
CRP (mg/L)	58,5	23.6

La régression des valeurs de DAS28, VS et CRP, DAS28= Disease Activity Score 28, VS= Vitesse de Sédimentation, CRP= Protéine C Réactive, PR : Polyarthrite Rhumatoïde

Rhumatisme psoriasique

Un cas de RPs a été rencontré dans notre étude ou le MTX a été instauré en 2ème intention après un échec du traitement par les AINS. La posologie hebdomadaire était de 10 mg/semaine, par VO. L'évolution était marquée par la disparition des lésions cutanées et la persistance des synovites sur le plan clinique. Sur le plan biologique, une légère diminution de la VS a été constatée

Dermatomyosite

Le MTX a été prescrit en 2ème intention dans les 3 cas recensés, suite à un traitement inefficace par les corticoïdes seuls dans un cas, ou associés à l'hydroxychloroquine dans 2 cas. La posologie moyenne était de 18,3mg/semaine, la voie d'administration était la voie intramusculaire (IM) dans 2 cas, et la voie orale dans un cas. L'évolution clinique était favorable pour 2 patients, le 3ème a développé une résistance qui a imposé l'augmentation de la posologie à 20mg/semaine.

Sur le plan biologique, l'évolution était marquée par une baisse du taux moyen de la créatine phosphokinase CPK et la lactate déshydrogénase LDH respectivement de 278UI/L et 275UI/L à 164,3UI/L et 176,6 UI/L.

Médicaments associés

Le MTX a été prescrit en association avec d'autres médicaments ; l'acide folique a été prescrit pour tous les patients, selon deux protocoles différents : le premier a concerné 26 cas et consistait en une dose unique de 10mg, le lendemain de la prise du MTX, le deuxième protocole a concerné 8 cas et préconisait une dose journalière de 5mg, sauf le jour de la prise du MTX. L'association aux AINS a été

rencontrée dans 24 cas, la posologie du MTX était de 10mg/ semaine. 18 patients ont bénéficié d'une corticothérapie en plus du traitement par le MTX, et d'autres médicaments ont été prescrits pour 26 malades. (**Tableau III**)

Tableau III : Médicaments associés au MTX

Familles des médicaments	Classe thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anti-inflammatoires	AINS	24	70,5
	Corticoïdes	18	53
Anti HTA	IEC	4	11,7
	Beta bloquant	3	12,5
	Inhibiteur calcique	3	12,5
	Spironolactone	1	2,9
	ARA2	1	2,9
Anti diabétiques	Biguanide	3	12,5
	Sulfamide	1	2,9
	Insuline	2	5,8
Gastroprotecteurs	IPP	6	17,6
	Antihistaminique H2	12	35,3
Autres médicaments	Hydroxychloroquine (3 cas), fluconazole (2 cas), allopurinol (3 cas), fluticasone (1 cas), salbutamol (1cas), l-thyroxine, (1cas), valproate de sodium (1 cas), temesta (1cas), acide fucidique (1cas), ciprofloxacine (1cas), levofloxacine (1cas), sulfaméthoxazole (1cas)		

Les médicaments co-prescrits avec le MTX chez 34 patients hospitalisés et ayant été traités par le MTX. MTX : Méthotrexate, IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton, ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2.

Quelques interactions médicamenteuses, de différents degrés d'importance, ont été rencontrées, une association déconseillée entre le MTX et la ciprofloxacine a été prescrite pour deux patients, l'association MTX et AINS qui représente une précaution d'emploi a été retrouvée chez 24 patients, et l'association avec l'oméprazole, qui est à prendre en compte, a été notée dans 6 cas. (**Tableau IV**)

Tableau IV : Interactions médicamenteuses

	Association déconseillée	Précaution d'emploi	A prendre en compte
Les associations	MTX+ ciprofloxacine	MTX+AINS	MTX+IPP
Nombre de cas	2	25	6 cas

Les différentes types d'interaction médicamenteuse rencontrés chez 34 patients hospitalisés et ayant été traités par le MTX. MTX= Méthotrexate, AINS=Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, IPP= Inhibiteur de la Pompe à Proton.

L'observance du traitement a été également évaluée. Elle était bonne dans 25 cas, et mauvaise dans 9 cas. Ceci était dû à une simple négligence de la part de 7 patients, tandis que les deux autres ont été amenés à ignorer quelques prises suite à une intolérance.

Effets indésirables

Près de 15 % des patients ont développé des effets indésirables (EI) qui se répartissent en 4 cas d'intolérance digestive et un cas de thrombopénie.

L'attitude adoptée était le changement pour la voie IM dans deux cas, la substitution pour l'hydroxychloroquine dans les deux autres cas de l'intolérance digestive, et l'arrêt du MTX dans le cas de la thrombopénie.

Les différents facteurs étudiés dans notre étude étaient : l'âge, le sexe, la polymédication (plus que 3 médicaments), l'insuffisance rénale chronique (IRC) définie par une clairance de la créatinine < 90 ml/min, l'alcool et le tabac.

Parmi ces facteurs, l'insuffisance rénale chronique (IRC) a été retenue comme un facteur favorisant la survenue des EI ($p=0.0003$) (**Tableau V**)

Tableau V : Comparaison entre les groupe EI+ et EI -

	EI +	EI -	P
Sujet âgé	1	5	0,8
Sexe			
Homme	1	4	0,8
Femme	7	22	
Polymédication	3	15	0,7
IRC	4	3	0,0003
Alcool	1	2	0,09
Tabac	2	3	0,1

* $p < 0,05$
Les facteurs de risques de survenue des effets indésirables étudiés chez 2 groupes de patients (EI+ et EI-), l'IRC était la seule retenue comme facteur de risque statistiquement significatif.

Discussion

Dans cette étude réalisée sur une période de 3 ans, la prescription du MTX a été rapportée chez 34 patients, soit une fréquence de 1.3% parmi un nombre total d'hospitalisations de 2547. La principale indication, comme dans la plupart des séries de la littérature, était la PR, où le MTX représente le traitement de fond grâce à ses propriétés anti inflammatoires et immunosuppressives[4], la posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg par semaine. Il est actuellement proposé d'optimiser rapidement cette posologie pour atteindre 15 à 25 mg par semaine en 4 à 8 semaines[5]. Les voies d'administration possibles sont la voie orale, sous-cutanée et intramusculaire[6], son absorption par VO est dose dépendante, et se fait par un mécanisme saturable, à partir d'une dose de 30mg/m²[7], d'où la VO est favorisée pour les doses faibles.

Dans la littérature, le pourcentage de malades répondant au MTX varie de 50 à 60 %, Cette efficacité a été prouvée dans plusieurs études contre placebo. Celle de Michael et al[8] a obtenu une régression de plus de 50% du nombre moyen de synovites et

d'arthralgies, sur un total de 28 patients. Ce résultat a été conforté par notre étude, et celle de Williams et al, sur une population plus large, de 110 patients[9].

Les concepts de traitements et l'évaluation de leur efficacité dans RPs découlent de la prise en charge de la PR et de la spondylarthrite ankylosante[10].

Plusieurs études contre Placebo étaient en faveur de l'efficacité clinique du MTX, les paramètres améliorés étaient essentiellement le nombre d'articulations gonflées et douloureuses dans les études de black et al et de willkens[11,12]. Cette dernière rapporte également une amélioration du psoriasis cutané, ce qui concorde avec nos résultats. En fait, l'efficacité du MTX dans le traitement des myopathies inflammatoires est évaluée à 50-70% selon les séries, la posologie recommandée est de 7,5 à 20 mg/semaine et l'intérêt majeur du MTX est de permettre l'épargne cortisonique[13].

Le MTX est indiqué dans d'autres pathologies, qui n'ont pas été rencontrées dans ce travail, comme adjuvant de la corticothérapie, telles que certaines vascularites (granulomatose de Horton, Wegener, Takayasu)[14,15,16] ou encore d'autres maladies systémiques (sarcoïdose, maladie de Still)[17,18]

Médicaments associés

Selon la littérature, Une dose de 5 mg/semaine d'acide folique, administrée le lendemain de la prise du MTX, est considérée suffisante pour diminuer le risque de toxicité sans altérer l'efficacité thérapeutique[19]. L'association aux AINS n'est possible que pour de faibles doses de MTX ne dépassant pas les 15mg/semaine[20], elle devient déconseillée au-delà de 20mg[21]. Cette association a été rapportée à quelques reprises comme potentiellement toxique, ce qui contredit notre étude. Ainsi Daly et al ont rapporté le cas d'une femme de 30 ans souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde et prenant 25 mg par semaine de MTX et de l'azaprazone quotidiennement : elle a été victime d'une aplasie médullaire et d'ulcérations muqueuses sévères[22].

Une augmentation du risque d'infections sévères chez les sujets âgés, et une augmentation de la mortalité pour des doses de corticoïdes supérieures à 5mg/j ont été rapportées par Dixon et al[23], et Rincon et al[24], respectivement. Aucun cas d'infection ou de mortalité n'a été observé dans ce travail suite à cette association.



Près de 15% des cas ont développé des EI. Ce pourcentage est inférieur à celui retrouvé dans la série de d'Al malaq qui était de 32,7%[25], mckendry qui était de 43%[26] et de Linde ayant été de 22% [27]. Ce faible pourcentage peut être expliqué par le nombre limité des patients, la courte durée du suivi et la faible dose utilisée.

Selon la littérature, le MTX à faible dose est généralement bien toléré[28], cependant, des effets indésirables peuvent être rencontrés avec des troubles hématologiques réversibles (leucopénie, anémie, thrombopénie). Cependant une leucopénie < 3500/mm³ ou une thrombopénie < 100 000/mm³ imposent un arrêt du traitement. Dans ce travail, un cas de thrombopénie a été recensé et s'est développé 10 jours après la mise sous 15 mg/semaine du MTX. Selon l'étude de H.Franck et al, 4% des patients traités par des doses entre 7,5mg et 25mg/semaine du MTX ont développé une thrombopénie. Cet EI était rattaché à la co-administration de l'AINS le même jour que le MTX. Toutefois[29] Rooney et Furst n'ont pas réussi à démontrer cette relation[30], ce qui concorde avec le cas retrouvé, vu que les AINS n'étaient pas co-prescrits avec le MTX. Des troubles digestifs à type de mucites, nausées, dyspepsie, stomatite et diarrhées sont des effets indésirables du MTX fréquemment observés[31]. Chez les patients de cette étude, 80% ont développé une intolérance digestive. McKendry R J[26] et Haya M. Al-Malaq[25], ont rapporté des signes d'intolérance digestive dans respectivement 66% et 52,6% des cas.

Le MTX présente d'autres EI qui n'ont pas été rencontrés dans ce travail, des effets neurologiques à titre de céphalées, somnolence, hépatiques avec cirrhose et fibrose hépatique, hématologiques à savoir une leucopénie et une anémie, digestifs avec des diarrhées, une mucite, une stomatite, respiratoires (pneumopathie interstitielle) et cutanés à titre de prurit, érythème, alopecie et photosensibilité[7].

Plusieurs facteurs de risques ont été rapportés dans la littérature, dont l'âge, la polymédication, les erreurs d'administrations, l'alcool, l'hypoalbuminémie et l'insuffisance rénale[32], cette dernière a été retenue dans cette étude comme seul facteur de risque statistiquement significatif, ceci est expliqué par un défaut d'élimination entraînant une élévation de la concentration sanguine du MTX, et par conséquent, une augmentation du risque de survenue des EI.

Conclusion

Le MTX constitue le traitement de fond de référence de la PR, il représente également un adjuvant de la corticothérapie dans les maladies systémiques et les vascularites, où il est caractérisé par sa bonne tolérance. Néanmoins, la prise hebdomadaire de ce médicament, peut conduire à des erreurs d'administration à l'origine de certains EI.

Actuellement, les biothérapies ont rapidement conquis leur place dans le traitement des PR réfractaires au MTX. Ce dernier reste cependant le traitement de référence, compte tenu de son efficacité, sa tolérance et son coût relativement faible.

Liens d'intérêt : aucun.

Remerciements

Vifs remerciements vont droit au personnel du service de Médecine Interne et du laboratoire d'hygiène CHU hédi Chaker de Sfax, Tunisie.

1. Reutenauer S, Chauveau D, Récher C. Surdosage au méthotrexate: complications, prise en charge et prévention. *Reanimation* 2009;18:654-8.

2. Brunet B, Venisse N, Papet Y et al. Pertinence de l'immunochimie pour les services d'urgence hospitalière. *Ann Toxicol Anal* 2009;21:37-43.

3. Laboratoire Pfizer, Canada. Méthotrexate: Monographie. 2003, mis à jour 2015 http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Methotrexate_PM_FR.pdf [Consulté le 15/01/2016]

4. Beylot-Barry M, Le Maître M. Methotrexate. *Ann DermatolVénereol* 2011;138:833-5.

5. Carli P, Landais C, Aletti M, et al. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Interne* 2009;30:1067-79.

6. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *DermatolTher* 2007;20:216-28.

7. Lagarce L, Zenut M, Laine-Cessac P. Methotrexate pharmacology. *J GynecolObstetBiolReprod (Paris)* 2015;44:203-11.

8. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.

9. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, et al. Comparison of low dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
10. Berner J, Zufferey P. Rhumatologie: Rhumatisme psoriasique. *Rev Med Suisse* 2015;11:139-42.
11. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis: double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7.
12. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of low dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
13. Tournadre A. Prise en charge thérapeutique des polymyosites, dermatomyosites, myosites de chevauchement et myopathies nécrosantes auto-immunes. *Rev Med Interne* 2014;35:466-71.
14. Sailler L, Pugno G, Bienvenu B. Traitement de la maladie de Horton. *Rev Med Interne* 2013;34:431-7.
15. Karras A, Guiard E, Lévi C, et al. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med* 2012;41:1014-23.
16. Besson-Léaud L, Grenier N, Besson-Léaud M, et al. Maladie de Takayasu: intérêt du traitement par méthotrexate. *ArchPediatr* 2001;8:724-7.
17. Londner C, Zendah I, Freynet O, et al. Traitement de la sarcoïdose. *Rev Med Interne* 2011;32:109-13.
18. Ridene M, Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte: vers des traitements plus efficaces. *La Lettre du Rhumatologue* 2011;372:14-21.
19. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, et al. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology* 2000;47:247-57.
20. Carpentier N, Ratsimbazafy V, Bertin P, et al. Interaction méthotrexate/anti-inflammatoires non stéroïdiens: importance de la dose. *J Pharm Clin* 2000;18:295-9.
21. Lagarce L, Zenut M, Laine-Cessac P. Methotrexate pharmacology. *J GynecolObstetBiolReprod (Paris)* 2015;44:203-11.
22. Daly H, Boyle J, Roberts C, Scott G. Interaction between methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1986;327:557.
23. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128-33.
24. Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:264-72.
25. Al-Malaq HM, Al-Arfaj HF, Al-Arfaj AS. Adverse drug reactions caused by methotrexate in Saudi population. *Saudi Pharm J* 2012;20:301-5.
26. McKendry R, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1850-6.
27. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2006;35:102-6.
28. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev* 2014;13:1109-13.
29. Franck H, Rau R, Herborn G. Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. *ClinRheumatol* 1996;15:266-70.
30. Rooney T, Furst D. Comparison of toxicity in methotrexate treated rheumatoid arthritis patients also taking aspirin or other NSAID. *Arthritis Rheum* 1986;29:76.
31. Tsukada T, Nakano T, Miyata T, et al. Life-threatening gastrointestinal mucosal necrosis during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Case RepGastroenterol* 2013;7:470-5.
32. Romao VC, Lima A, Bernardes M, et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 2014;60:289-310.



Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer : nouvelles recommandations

A. Chérif*, M. Sassi², S. Zaied³, M. Sayadi¹, H. Zidi¹, D. Guedira¹, F. Sakly¹

¹ service de pharmacie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir

² laboratoire de biologie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir

³ service de carcinologie médicale, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir

* auteur correspondant

Résumé:

Le cancer est un véritable modèle d'hypercoagulabilité acquise. Dans ce contexte, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et le cancer sont deux pathologies fréquemment associées. Le risque de survenue de MTEV est donc accru chez les patients cancéreux et augmente en fonction de plusieurs paramètres, d'où la nécessité d'évaluer ce risque plurifactoriel chez tout patient cancéreux.

D'un point de vue pratique, l'identification de sous-groupes à faible risque et à risque élevé de développer une MTEV permettrait de développer une stratégie prophylactique ciblée qui pourrait améliorer les résultats significativement chez les patients cancéreux sans soumettre les patients à faible risque aux risques inutiles de l'anti coagulation.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur la prise en charge prophylactique et thérapeutique de la MTEV chez le patient atteint de cancer.

Abstract: Cancer is a veritable acquired model of hypercoagulability. In this context, venous thromboembolism (VTE) and cancer are two commonly associated pathologies.

The risk of VTE occurrence is increased in cancer patients and depended on several parameters, hence the need to assess the multifactorial risk in any cancer patient.

From a practical point of view, identifying subgroups of low risk and high risk of developing VTE would develop a targeted prophylactic strategy that could significantly improve outcomes in cancer patients without subjecting patients at low risk to unnecessary risks of anti clotting.

In this context, the objective of our work is to make a focus on taking prophylactic and therapeutic management of VTE in patients with cancer.

Mots clés: cancer, thrombose, traitement, prophylaxie, recommandation

Keywords: cancer, thrombosis, treatment, prophylaxis, recommendations

1. Introduction

L'association entre la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et le cancer, connu sous le nom de syndrome de Trousseau, est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la mort par le cancer lui-même (1). Des études publiées sur l'incidence de la MTEV chez des patients atteints de cancer estiment que le risque d'une MTEV est de 4 à 7 fois plus élevé chez les patients atteints de cancer que ceux qui n'en ont pas (1, 2). Cette complication est considérée comme une cause majeure de morbidité et de mortalité directement associée à la pathologie cancéreuse.

La survenue de thromboses au cours du cancer peut témoigner soit d'une augmentation de l'activité prothrombotique, soit d'une diminution des mécanismes antithrombotiques.

Les patients cancéreux ont la particularité de présenter à la fois les trois anomalies de la triade de Virchow (Stase veineuse, altération vasculaire et hypercoagulabilité) et donc d'être à haut risque de thrombose (Figure 1) (3).

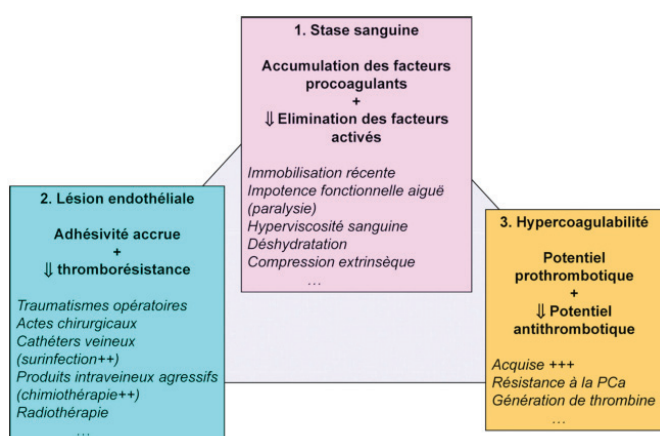


Figure 1 : Triade de Virchow appliquée au cancer (4)

Il en résulte:

- Un déséquilibre de la balance hémostatique
- La production de facteurs procoagulants
- Un déséquilibre de la fibrinolyse
- La libération accrue de cytokines pro-inflammatoires
- La progression tumorale via l'angiogénèse et la dissémination métastatique
- L'hypercoagulabilité iatrogène liée au traitement

physique ou chimique antitumoral (5).

De ces faits, il est important de prédire dans un 1^{er} temps, le risque de survenue de la MTEV chez un patient atteint de cancer, puis d'assurer dans un 2^{ème} temps une prise en charge correcte en fonction des différentes situations cliniques.

2. Stratification du risque thromboembolique veineux selon le modèle de Khorana

Les connaissances acquises au sein de la dernière décennie ont permis de mieux comprendre l'évaluation des risques et la prophylaxie de la MTEV associée au cancer.

Une des solutions passe par la stratification du risque thrombotique, par le calcul du score de Khorana. Ce dernier est une approche simple et pertinente de l'évaluation du risque de MTEV chez un patient ayant un cancer ce qui permet de décider d'un traitement thromboprophylactique de la MTEV lors d'une chimiothérapie. Ce modèle de risque établi par Khorana AA et son équipe est basé sur 5 paramètres cliniques et biologiques représentés dans le tableau I et qui classe les patients en 3 groupes (6).

En effet, en 2008, Khorana et al ont réussi à développer un modèle d'évaluation des risques thromboemboliques qui comprend plusieurs variables ce qui permet aux cliniciens d'identifier les patients à haut risque. Ce score permet de définir trois niveaux de risque : faible (score=0), intermédiaire (score=1 ou 2) et élevé (score >3). Ce score est donc utile aux cliniciens pour l'évaluation du risque de MTEV dans un contexte bien particulier qui est la chimiothérapie, où la prévention systématique n'est pas indiquée selon les recommandations actuelles (6).

Tableau I : modèle d'évaluation du risque de TEV selon le score Khorana (6)

Caractéristiques du patient	Score
Siège du cancer	
• Risque très élevé (estomac, pancréas)	2
• Risque élevé (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicules)	1
Numérotation plaquettaire > 350x10 ⁹ /L	1
Hémoglobine <100g /L ou utilisation de facteurs de croissance des GR	1
Leucocytes >11 × 10 ⁹ /L	1
IMC > 35 kg/m ²	1



Les patients avec un score bas de 0 ont un risque de MTEV de 0,3%, ceux avec un score intermédiaire de 1 ou 2 ont un risque de 2% et ceux avec un score élevé de 3 ou plus ont un risque de MTEV de 6,7%

L'avantage du score de Khorana est que tous les paramètres de ce modèle sont systématiquement déterminés chez les patients atteints de cancer au moment du diagnostic ou au début de la thérapie antinéoplasique. L'identification des patients les plus à risque de développer une MTEV suivie par l'instauration d'une prophylaxie efficace pourrait améliorer la morbidité, la mortalité ainsi que l'évolution de la pathologie cancéreuse et donc la qualité de vie des patients. D'autre part, il permet de moduler l'administration des traitements anticancéreux et de rationaliser l'usage des ressources de soins de santé et le traitement thromboprophylactique.

1. Traitement thromboprophylactique des patients atteints de cancer

En vue de la fréquence observée de la MTEV chez les patients cancéreux, les américains considèrent les patients cancéreux comme des candidats à la prophylaxie de la MTEV en absence de facteurs de risque d'hémorragies ou de contre indication à l'anti-coagulation.

1.1 La thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés

Depuis 2004, la prophylaxie de la MTEV en milieu médical est recommandée avec un haut niveau de preuve chez les patients à risque de MTEV et s'effectue soit par HNF en 3 injections par jour, soit par HBPM (7). En effet, les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians *ACCP* 2012, montrent que les patients hospitalisés pour un cancer sont à haut risque de TVP, une thromboprophylaxie doit être assurée en absence de saignement actif ou d'un risque hémorragique élevé. (8).

De même, et selon les dernières recommandations de 2010 de l'European Society for Medical Oncology *ESMO* et de l'American Society of Clinical Oncology *ASCO* de 2013 (10), une prophylaxie par HNF (héparine non fractionnée), HBPM ou fondaparinux chez les patients cancéreux hospitalisés avec une complication médicale aiguë est recommandée (Niveau de preuve scientifique 1A) (9).

1.2 La thromboprophylaxie en postopératoire

La fréquence élevée des thromboses veineuses

postopératoires au décours de la chirurgie pour un cancer, permet de considérer les interventions chirurgicales chez ces patients comme une situation à haut risque thrombotique. Cela concerne non seulement le traitement chirurgical de la tumeur elle-même, mais aussi les autres interventions effectuées chez un patient cancéreux.

Les recommandations de l'*ASCO* préconisent une thromboprophylaxie chez tous les patients atteints de cancer qui seront opérés, soit par l'HNF ou une HBPM sauf contre-indication (saignement actif ou un risque hémorragique élevé). La prophylaxie doit être entamée avant l'opération et durée entre 7 et 10 jours minimum. Mais une prophylaxie prolongée par HBPM jusqu'à 4 semaines après l'opération, devrait être envisagée chez les patients subissant une chirurgie carcinologique majeure abdominale ou pelvienne et qui ont des facteurs de risque de hauts risque tels que la mobilité restreinte, l'obésité ou un antécédent de la MTEV. En cas d'intervention chirurgicale à faible risque, la décision sur la durée appropriée de la thromboprophylaxie devrait être faite au cas par cas (10).

Selon les recommandations de l'*ESMO*, la thromboprophylaxie périopératoire chez les patients atteints de cancer est réalisée par HBPM (Enoxaparine 4000 unités anti-Xa (U), ou dalteparine 5000 U une fois par jour (1x/J), par HNF 5000 U 3x/J ou par fondaparinux 2,5 mg 1x/J (niveau de preuve 1A) (9).

Quant au référentiel *AFSOS* (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support), les recommandations de la durée de la thromboprophylaxie dépendent de la durée de la chirurgie (11) et sont représentées dans la figure 2.

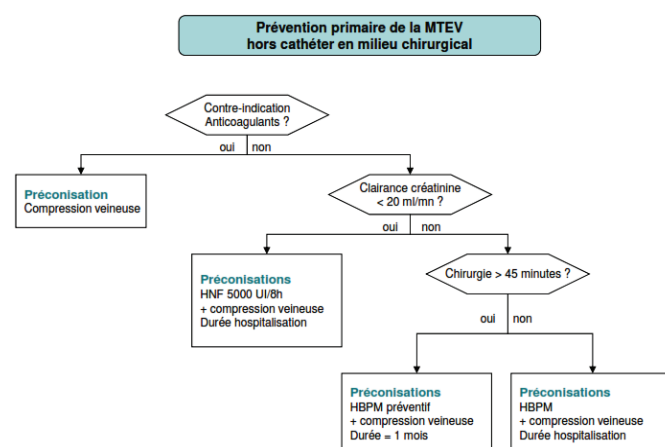


Figure 2 : Recommandations AFSOS 2013 sur la thromboprophylaxie périopératoire chez les patients atteints de cancers (11)

1.1 La thromboprophylaxie chez les patients en ambulatoire

Concernant les patients ambulatoires atteints de cancer, les dernières recommandations de l'**ASCO** 2013 et l'**ACCP** 2012 montrent qu'il n'y a pas de prophylaxie de routine par HBPM ni d'utilisation prophylactique des AVK chez les patients cancéreux en ambulatoire et qui n'ont pas de facteurs de risque supplémentaires de thromboses veineuses profondes. Cependant, les patients atteints de tumeurs solides, en ambulatoire, présentant des facteurs de risque supplémentaires de MTEV (antécédents de MTEV, immobilisation, traitement hormonal ou inhibiteur de l'angiogénèse, thalidomide ou lénalidomide) et qui sont à faible risque de saignement doivent avoir une HBPM à dose prophylactique (8).

1.2 La thromboprophylaxie chez les patients traités par la chimiothérapie

La prophylaxie de routine pour les patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie n'est pas recommandée par l'**ESMO**. Il en est de même en cas de chimiothérapie adjuvante et / ou une hormonothérapie [niveau de preuve 1A] (9).

1.3 La thromboprophylaxie chez les patients ayant un cathéter veineux central (CVC)

Pour les patients cancéreux en ambulatoire et ayant un cathéter veineux central, l'**ACCP** ne recommande pas une prophylaxie de routine par HBPM ou l'utilisation prophylactique des AVK (8). Il en est de même pour les recommandations de l'**ESMO**, où la thromboprophylaxie de routine pour la prévention des MTEV liées aux CVC n'est pas recommandée, mais peut être adaptée en fonction du niveau de risque individuel [niveau de preuve 1A] (9).

Le tableau II récapitule les différentes recommandations internationales concernant la thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer.

Tableau II : La thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer selon les dernières recommandations internationales

	ACCP 2012 (9)	ASCO 2013 (11)	ESMO 2010 (10)	AFSOS 2013 (12)
Patients hospitalisés	Prophylaxie recommandée par HNF ou HBPM	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée par HNF ou HBPM ou fondaparinux	
Patients en ambulatoire	Pas de prophylaxie sauf si présence de facteurs de risque supplémentaires alors HBPM à dose prophylactique	Prophylaxie non recommandée A revoir si présence de risque élevée de MTEV		Prophylaxie non recommandée A revoir si présence de risque élevée de MTEV
Patients recevant une chimiothérapie	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée A revoir cas par cas	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée
Patients en ambulatoire et porteurs de CVC	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée A revoir cas par cas		Prophylaxie non recommandée
Patients opérés	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée

1.4 Prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer

1.4.1 Traitement anticoagulant curatif initial

Selon les recommandations de l'**ESMO** 2010, le traitement initial standard d'un épisode aigu de la MTEV chez les patients cancéreux consiste en l'administration:

- Soit d'une HBPM par voie sous-cutanée (SC) à une dose ajustée au poids corporel : 200 U / kg 1x/J (par exemple, la daltéparine) ou 100 U/ kg 2x/J (par exemple, l'énoxaparine).
- Soit l'HNF par voie intraveineuse (IV) en perfusion continue.

L'HNF est d'abord administrée sous forme de bolus de 5000 UI, suivie d'une perfusion continue, de 30 000 UI par 24h ajustée pour atteindre et maintenir un temps de céphaline activée (TCA) prolongé de 1,5 à 2,5 fois par rapport à la valeur de base.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 25-30 ml) une HNF IV ou une HBPM avec suivi de l'activité anti-Xa est recommandée [niveau de preuve 1A] (9).

Quant aux recommandations de l'**ASCO**, l'HBPM est préférable à l'HNF pour les 5 à 10 premiers jours de traitement anticoagulant chez les patients atteints d'un cancer et nouvellement diagnostiqués avec la MTEV et qui n'ont pas une insuffisance rénale sévère (définie comme clairance de la créatinine < 30 ml / min) (10).

Les préconisations du traitement curatif initial



de la MTEV chez les patients atteints de cancer de l'**AFSOS** sont plus détaillées et dépendent de plusieurs paramètres. Ils sont représentés dans la figure 3 (11).

1.1.1 Traitement anticoagulant curatif prolongé

Les sociétés savantes, européenne (ESMO), américaines (ASCO et ACCP), et francophone (AFSOS) ont émis des recommandations récentes pour la prise en charge thérapeutique prolongée de la MVTE chez les patients atteints de cancer.

Dans le traitement standard d'une MTEV, la phase initiale du traitement est suivie d'un traitement par un anticoagulant oral avec un AVK administré pendant 3 à 6 mois, à un intervalle thérapeutique d'INR de 2 à 3. Le relai du traitement par AVK se fait dans les 24h suivant l'instauration du traitement par l'héparine (HNF ou HBPM).

Le traitement par l'héparine est poursuivi pendant au moins 5 jours et est suspendu quand on trouve une valeur d'INR supérieure à 2 pendant au moins 2 jours consécutifs.

Cependant, l'anti coagulation orale avec AVK peut être problématique chez les patients atteints de cancer. Les interactions médicamenteuses, la malnutrition et les troubles hépatiques peuvent conduire à des fluctuations larges de l'INR. Les patients cancéreux ont à la fois un taux plus élevé de récurrences de la MTEV au cours du traitement anticoagulant oral avec AVK et un risque hémorragique élevé lié à l'anti coagulation par rapport aux patients non cancéreux (9) ce qui a conduit à recommander l'utilisation des HBPM au long cours pendant 3 à 6 mois pour le traitement de la MTEV constituée chez les patients atteints d'un cancer, en absence de contre-indication.

À long terme, l'ACCP préconise pour les patients ayant une MTEV associée à un cancer, la poursuite d'une HBPM (plutôt que le relai par l'AVK) pendant les 3 à 6 mois du traitement anticoagulant [niveau de preuve 1A] (8).

Les recommandations de l'ASCO diffèrent peu de celles de l'ACCP, puisqu'elles préconisent également la prescription d'une HBPM au lieu de l'AVK au long cours, pour une durée totale d'au moins six mois. Chez les patients cancéreux dont la maladie néoplasique est évolutive ou métastatique et chez les patients recevant une chimiothérapie, il est

proposé de poursuivre le traitement anticoagulant au delà de 6 mois (10).

L'AFSOS a publié les mêmes recommandations dans ses référentiels en précisant qu'en cas d'intolérance aux HBPM ou de refus par le patient, il est préconisé d'instaurer le traitement par l'AVK (Figure 4).

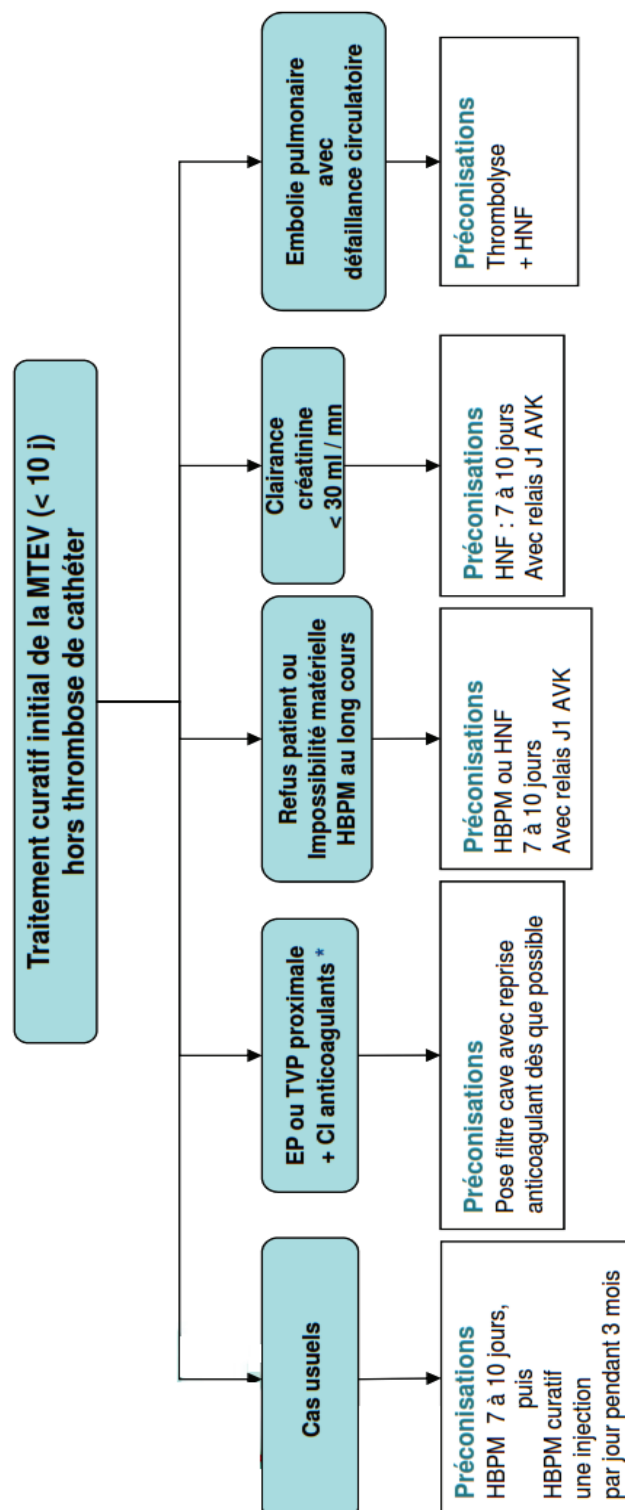


Figure 3 : Recommandations de l'AFSOS 2013 du traitement curatif initial de la MTEV chez les patients atteints de cancers (11)

Le tableau III représente les schémas posologiques pour le traitement curatif initial et prolongé de la MTEV chez les patients atteints de cancer, publié par l'ASCO.

Tableau III : Recommandations de l'ASCO pour le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer (10)

Traitement	Posologie
<i>Initial</i>	
HNF	80 U / kg en bolus IV, puis 18 U / kg par heure IV ; ajuster la dose en fonction des TCA
Dalteparine	100 U / kg une fois toutes les 12 heures ; 200 U / kg une fois par jour
Enoxaparine	1 mg / kg une fois toutes les 12 heures ; 1,5 mg / kg une fois par jour
Tinzaparine	175 U / kg une fois par jour
Fondaparinux	<50 kg : 5mg une fois par jour; 50-100 kg : 7.5 mg une fois par jour; >100 kg : 10 mg une fois par jour
<i>A long terme</i>	
Dalteparine	200 U / kg une fois par jour pendant 1 mois, puis 150 U / kg une fois par jour
Enoxaparine	1,5 mg / kg une fois par jour ; 1 mg / kg une fois toutes les 12 heures
Tinzaparine	175 U / kg une fois par jour
Warfarine	Ajuster la dose pour maintenir un INR de 2 à 3

1.1 Limites, perspectives et recommandations

Pour améliorer la prise en charge de nos patients il est très important d'appliquer les recommandations

qui ont pour but d'améliorer la qualité des soins d'où l'intérêt de diffuser ces recommandations au niveau des différents centres hospitaliers.

Dans la pratique quotidienne, la prise en charge des patients ayant une thrombose associée à un cancer est très difficile et nécessite des décisions collégiales. Les enjeux thérapeutiques sont importants. L'ensemble de ces données sont en faveur de la création d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) thrombose et cancer pour discuter des cas les plus difficiles.

1. CONCLUSION

La relation entre la thrombose et le cancer, décrite pour la première fois il y a près de 150 ans par le médecin français Armand Trousseau, est toujours d'actualité.

Cette relation ressemble au phénomène de l'iceberg où on ne peut voir au delà du niveau de la mer, bien que le plus gros problème soit caché au fond, sous l'eau. La thrombose contribue au développement du cancer et le cancer profite de la thrombose pour progresser. Le risque vasculaire associé au cancer est tout aussi sournois et l'embolie pulmonaire peut survenir brutalement avec des conséquences dramatiques : on parle alors de la « mort silencieuse ».

L'amélioration significative de nos connaissances dans ce domaine permet d'optimiser les stratégies prophylactiques anti thrombotiques qui seront donc aussi, dans une certaine mesure, antinéoplasiques. Le traitement anti-thrombotique pourrait d'une part limiter la prolifération tumorale en inhibant la génération du caillot qui protégerait la tumeur de l'action cytotoxique des lymphocytes, tueurs naturels de cellules étrangères, et, d'autre part, favoriser l'impact du traitement anticancéreux.

Ainsi, le contrôle de la coagulation au cours du cancer prévient non seulement les complications vasculaires mais il pourrait aussi potentiellement réduire la progression tumorale, la dissémination métastatique et même prolonger la survie de ces patients.



Références

1. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;46:204-8
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Cancer-associated thrombotic disease. *Blood*. 2013;122:1712-23.
3. Gouin-Thibaut I, Samama MM. Thrombose veineuse et cancer. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000;58:675-82.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
5. Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathol Biol (Paris)*. 2008;56:184-94.
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
7. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Collwell CW. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
9. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol*. 2010;21:274-6.
10. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
11. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. Référentiels Inter-Régionaux en Soins Oncologiques de Support, AFSOS, 20 Décembre 2013.
12. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729-35.

Anticoagulants oraux et interactions médicamenteuses

Sellami F, Ben Mbarka F

I. Introduction

La prescription des anticoagulants est fréquente dans le traitement et la prévention des maladies veineuses thromboemboliques. Selon les données de l'ANSM en 2013 en France, environ 3 millions de personnes ont reçu au moins un médicament anticoagulant [1].

Deux classes d'anticoagulants oraux peuvent être distingués, à savoir les antivitaminiques K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (ACOD) qui ont vu le jour à partir de l'année 2004.

En Tunisie, le seul médicament AVK ayant l'AMM est l'acénocoumarol. Les anticoagulants oraux directs ayant l'AMM en Tunisie sont :

- Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa): le dabigatran etexilate.
- Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa) : le rivaroxaban et l'apixaban

Ils sont indiqués dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou [2].

Toutefois, ces molécules ne sont pas anodines et donnent plusieurs interactions avec d'autres médicaments d'autant plus que les malades concernés sont généralement âgés, polymédiqués et fragiles.

II. Interactions communes à tous les anticoagulants oraux

Toutes ces interactions sont essentiellement d'ordre pharmacodynamique et sont à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique.

1. Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral par agression de la muqueuse gastroduodénale [3, 4].

L'association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) est un peu particulière vu que le niveau d'interaction entre les deux médicaments dépend de la dose d'AAS administrée. En effet, à dose anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique avec antécédent d'ulcère gastro-duodénal (UGD), l'association est contre indiquée [3]. En revanche, à dose antalgique et antipyrétique sans antécédent d'UGD ou à dose

antiagrégante avec antécédent d'UGD, un contrôle, en particulier du temps de saignement est nécessaire et l'association est dans ce cas déconseillée [3].

2. Avec les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone)

L'interaction est mixte. En effet, en plus du risque hémorragique propre de la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours, il y a un impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de la coagulation en augmentant leur synthèse. La résultante est une augmentation du risque hémorragique [3-5].

3. Avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS)



L'association entraîne une augmentation du risque hémorragique notamment digestif. Le mécanisme évoqué est un trouble de la fonction plaquettaire provoqué par l'IRS, additionné à l'effet anticoagulant du médicament [3, 4].

4. Avec les antiagrégants plaquettaires

L'effet antiagrégant plaquettaire additionné à l'effet anticoagulant augmente le risque hémorragique [3].

5. Avec le millepertuis

Cette interaction est d'ordre pharmacocinétique. Le millepertuis entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, en raison de son effet inducteur enzymatique. Le risque est donc une baisse d'efficacité voire annulation de l'effet anticoagulant dont les conséquences peuvent être graves (événement thrombotique). L'association est contre indiquée [3, 4].

III. Interactions propres aux AVK

1. Interactions d'ordre pharmacocinétique par diminution du métabolisme de l'AVK

1.1- Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens

En plus de l'interaction médicamenteuse pharmacodynamique, on note une inhibition du CYT P450 responsable du métabolisme de l'AVK. On aura donc une diminution du métabolisme de l'AVK, avec majoration du risque hémorragique [6,7].

1.2- Avec l'amiodarone

L'association de l'amiodarone avec un AVK expose à une augmentation de l'effet anticoagulant du fait de l'inhibition du cytochrome P450 par l'amiodarone. On aura donc une diminution de l'élimination de l'anticoagulant. Du fait de la longue demi-vie d'élimination plasmatique de l'amiodarone, l'équilibration des concentrations plasmatiques est lente, sur plusieurs mois. L'interaction étant dose-dépendante, la surveillance de l'INR doit être prolongée après l'introduction de l'amiodarone, ou un changement de sa posologie, ou son arrêt [3, 4].

1.3- Avec les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne)

Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur [3, 4].

Pour la phénytoïne, on peut rarement avoir une augmentation de l'effet anticoagulant par déplacement des liaisons protéiques [8].

1.4- Avec les antifongiques azolés et la nystatine

L'association avec le miconazole par voie générale ou buccale est contre indiquée en raison d'hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves. Le mécanisme invoqué est l'augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme [9].

L'association avec les autres antifongiques nécessite une précaution d'emploi avec contrôle plus rapproché de l'INR [3, 4]

1.1- Avec l'allopurinol

On observe une augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique [3, 4].

2. Interactions d'ordre pharmacocinétique : autres mécanismes

2.1- Avec le tramadol

Le tramadol est un opioïde qui expose aux saignements sous AVK en augmentant son effet [4]. Le mécanisme de cette interaction serait probablement un défaut d'activité d'origine génétique du cytochrome P450 2D6, isoenzyme fortement impliquée dans le métabolisme du tramadol, pouvant déporter le métabolisme de ce dernier vers une voie enzymatique compensatoire, commune à celle des AVK. La compétition qui en résulterait, serait à l'origine d'un défaut d'élimination de l'AVK, et donc augmentation du risque hémorragique chez ces patients [10].

2.2- Avec les statines et la cholestyramine

L'association de la fluvastatine et la simvastatine avec un AVK expose à des augmentations de l'INR avec un risque de saignements [3, 4]. Le mécanisme de l'interaction serait dû à une inhibition par la statine de l'isoenzyme 2C9 responsable du métabolisme de

l'AVK [11]. L'atorvastatine ne pose pas de problème d'interaction avec l'AVK. A l'opposé, l'association avec la cholestyramine entraîne une diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par diminution de son absorption intestinale. En cas de co-prescription, il est donc judicieux de prendre la cholestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible) [12].

2.3- Avec les antibactériens

De nombreux antibiotiques ont été impliqués dans des interactions avec les AVK à l'origine de saignements, il s'agit essentiellement des sulfamides; des bêtalactamines dont certaines céphalosporines ayant une activité AVK ; des macrolides et apparentés (sauf la spiramycine) ; des fluoroquinolones ; ainsi que des cyclines, la néomycine, l'isoniazide, le chloramphénicol. Les mécanismes sont divers et pas toujours bien connus. Ainsi sont envisagés : des modifications de l'absorption digestive de l'AVK liées à une modification de la flore intestinale, des déplacements de liaisons aux protéines plasmatiques, un effet propre de l'antibiotique sur la coagulation (pour certaines bêtalactamines) et une inhibition enzymatique (pour les macrolides) [3, 4]

2.4- Avec les sulfamides hypoglycémiantes

L'effet des AVK est augmenté avec augmentation possible de l'INR [4]. L'interaction entre les deux médicaments serait d'ordre pharmacocinétique dû à un déplacement des protéines plasmatiques de l'AVK. [4]

2.5- Avec les cytotoxiques

Des observations d'augmentation de l'INR, parfois accompagnée de saignements, ont été rapportées lors de l'association de cytotoxiques avec un AVK. Le mécanisme de cette interaction est mixte : d'une part les cytotoxiques exposent aux thrombopénies qui augmentent le risque de saignements. D'autre part, on note une inhibition de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 qui métabolise les AVK, d'où augmentation de l'INR et des saignements. Mieux vaut utiliser une HBPM plutôt qu'AVK dans ces cas [3, 4].

3. Interactions d'ordre pharmacodynamique

3.1- Avec les fibrates

L'association d'un fibrate avec un AVK expose à des augmentations de l'INR avec un risque de saignements [3, 4]. L'interaction clinique a probablement une origine pharmacodynamique pour les fénofibrates [13].

3.2- Avec le paracétamol

Le paracétamol est le médicament antalgique de choix chez les patients sous anticoagulant, même si quelques observations isolées et quelques études ont montré une certaine augmentation du risque hémorragique lors de traitements réguliers de longue durée [4].

L'interaction serait d'ordre pharmacodynamique. En effet, le paracétamol a un effet antiagrégant dose-dépendant dû à sa propriété de faible inhibiteur de la cyclooxygénase plaquettaire 1. Cette propriété peut devenir cliniquement significative chez les patients présentant une atteinte intrinsèque ou induite par un médicament de l'hémostase [14]. La codéine et la morphine sont sans danger particulier de ce point de vue

IV. Interactions propres aux anticoagulants directs

Les interactions sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique.

1. Interactions communes à tous les ACOD

1.1- Avec les médicaments qui diminuent l'élimination rénale

De nombreux médicaments agissent sur la fonction rénale entraînant une accumulation des ACOD et une augmentation de la fréquence des effets dose-dépendants notamment les hémorragies. Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle : les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartrans. D'autres médicaments exposent à une insuffisance rénale organique dont surtout : les anti-infectieux (aminosides, vancomycine, téicoplanine, céfalotine, polymyxine, fluoroquinolones, l'ampho B, aciclovir, voriconazole, foscarnet), les anti-cancéreux, les immunosuppresseurs, le mannitol et les produits de contraste iodés. [3, 4]



1.1- Avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P

Les ACOD sont des substrats de la glycoprotéine P. En cas d'association avec un inhibiteur de ce transporteur, une augmentation de leur concentration plasmatique est prévisible avec majoration de leur effet. Les principaux inhibiteurs de la glycoprotéine P sont : les inhibiteurs calciques, les antiarythmiques, l'atorvastatine, les antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine), les antifongiques azolés (itraconazole et le kétoconazole), les antirétroviraux, les antiviraux, la ciclosporine, les anticancéreux [3, 4].

1.2- Avec les inducteurs enzymatiques

Les ACOD sont sensibles aux inducteurs enzymatiques, avec diminution de leur effet en cas d'association et augmentation de l'effet après arrêt de l'inducteur. Les médicaments inducteurs enzymatiques sont : les antiépileptiques, la rifampicine, des antirétroviraux, le méprobamate, la griséofulvine [3, 4].

1. Interactions communes aux anti-Xa (rivaroxaban et apixaban)

2.1- Avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4

Ces deux médicaments sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4. Les médicaments qui inhibent cette isoenzyme diminuent donc le métabolisme du rivaroxaban et apixaban et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation des effets dose-dépendants. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 sont principalement : les antibiotiques (la plupart des macrolides, sauf la spiramycine) ; les antifongiques azolés, des antirétroviraux, la cimétidine, des médicaments cardiovasculaires (l'amiodarone, diltiazem, vérapamil), les anticancéreux, le jus de pamplemousse [3, 4].

Références

- [1] ANSM (consulté le 17/11/2016)
- [2] Direction de la Pharmacie et du médicament (consulté le 17/11/2016)
- [3] Thesaurus des interactions médicamenteuses Version : Septembre 2016
- [4] Prescrire le guide 2014
- [5] Internat, nouveau programme Tome 17: Pharmacologie. Par P Bustany, P-D Chaumet-Riffaud, Philippe Chaumet-Riffaud
- [6] Stereoselective interaction between piroxicam and acenocoumarol. P. BONNABRY1, J.DESMEULES1, S. RUDAZ2, T. LEEMANN1, J.-L. VEUTHEY2 & P. DAYER1
- 1Division of Clinical Pharmacology and Pain Clinic, University Hospitals, Geneva and
- 2Laboratory of Analytical and Pharmaceutical Chemistry, Section of Pharmacy, University of Geneva, Geneva, Switzerland
- [7] Les interactions impliquant les protéines plasmatiques ne sont plus ce qu'elles étaient. A.Bousquet-Mélou, P.L.Toutain. La lettre du pharmacologue.vol26.n2.avril-mai-juin 2012.
- [8] Taylor, J.W., Alexander, B. & Lyon, L.W. Oral anticoagulantphenytoin interactions. Drug Intell Clin Pharm 1980, 14: 669-673.
- [9] RCP du miconazole
- [10] T. Vial. Majoration de l'effet anticoagulant des antivitamines K par le paracétamol ou le tramadol. Vigitox, N°30, Mars 2006.
- [11] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005;165(10):1095-106.
- [12] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé schéma commun antivitamines k (avk).
- [13] Marcus May and Christoph Schindler. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016 Apr; 7(2): 69-83
- [14] Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. Anesthesiology.2005 Oct;103(4):712-7

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.



«Le Haut Comité de Formation Continue présidé par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens s'est réuni au mois d'octobre 2016 en présence des représentants des conseils régionaux et des associations scientifiques, afin d'organiser cette formation continue et éviter les redites et le chevauchement des manifestations. La liste des thèmes qui seront traités au sein de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, à raison d'une formation toutes les 4 à 5 semaines est la suivante»

Propositions des sujets de FC de la SSPT :

La gale et les pédiculoses

Actualités thérapeutiques de l'infection par *Helicobacter pylori* (commission Maastricht 5)

L'incontinence urinaire (surtout chez l'enfant)

Education thérapeutique dans le traitement des anticoagulants et des antiagrégants

Nutrition artificielle, Dénutrition chez le sujet âgé

Diététique minceur (par un nutritionniste en Avril)

Hygiène bucco-dentaire

Le cholestérol : la vérité sur les traitements (les statines en particulier)

Les carences en Fer et en Vitamine D

Les Techniques d'injection de l'insuline, éducation thérapeutique du sujet diabétique

Pharmacovigilance / Situation en Tunisie

Etat des lieux des bio similaires en Tunisie

Aloe vera : entre tradition et innovation

Dammak Olfa¹, Chaaben Hanen¹, Zribi Kawthar^{1,2}, Zribi Emna^{1,2}, Sfar Souad²

1 : Service de pharmacie du CHU Habib Bourguiba Sfax

2 : Faculté de pharmacie de Monastir

MOTS CLÉS

Aloe vera, ethnopharmacologie, activités biologiques,

Résumé :

A.vera est une plante médicinale, succulente et connue depuis des millénaires. Elle appartient selon la classification choisie à la famille des Aloeaceae ou des Xanthorrhoeaceae. Cette plante présente de nombreuses vertus thérapeutiques attribuées aux polysaccharides du gel interne des feuilles. Les différents composants d'A.vera associant entre autres des acides aminés, des polysaccharides, des minéraux, des vitamines lui confèrent des propriétés biologiques intéressantes. Par voie orale, le gel est anti-inflammatoire, antioxydant, antiulcéreux, antidiabétique, antimicrobien, antiviral, anticancéreux...En application cutanée, le gel est connu pour ses propriétés cicatrisantes, hydratantes et anti-radicalaires.

D'autres applications pharmaceutiques intéressantes ont été découvertes : l'A.vera pourrait améliorer la biodisponibilité des médicaments destinés à la voie orale et la voie topique. Sa poudre sèche pourrait aussi contribuer à l'élaboration de formes pharmaceutiques à libération prolongée. Néanmoins, et en dépit de l'apogée commerciale et publicitaire que connaît cette plante, le contrôle de qualité des produits circulants s'avère d'une grande utilité pour mettre à la disposition des consommateurs des produits authentiques dénués de danger.

Abstract:

A.vera is known to be the oldest medicinal plant. *A.vera is a tropical succulent plant belonging to the Aloeaceae or the xanthorrhoeaceae family according to the classification. Many of the health benefits associated with A.vera have been attributed to the polysaccharides contained in the leaf's gel. This plant is a rich resource of natural components, nutriment and polysaccharides with several bioactivities. Multiple beneficial effects of oral consumption and topical use have been a subject of many studies, they include anti-inflammatory, anti-oxidant, antiulcer, gastrointestinal, antidiabetic, anticancer effect...A.vera has also found wide application as an active ingredient in cosmetics, it promotes wound healing and it is used in facial creams, skin lotions... It is also claimed to have antiaging effects.*

Interesting pharmaceutical applications are also discovered, they include the potential of whole leaf or inner fillet gel of a A.vera to enhance the intestinal absorption and bio-availability of co-administered compounds as well as enhancement of skin permeation. In addition, important pharmaceutical applications such as the use of the dried A.vera gel powder as an excipient in sustained release pharmaceutical dosage forms. However, the rapid growing of A.vera trade necessities quality control by various testing procedures to ensure the safety of the final products.



INTRODUCTION

Depuis quelques années, les recherches dans le domaine de la santé, s'intéressent de plus en plus aux remèdes traditionnels utilisés avec succès depuis les temps les plus reculés par des générations et des générations aux quatre coins de la terre.

Et c'est peut-être pour cette raison que la fameuse plante médicinale *A. vera* a suscité l'intérêt des scientifiques pour connaître un grand regain d'intérêt non seulement sur le plan cosmétique et pharmaceutique mais aussi agro-alimentaire.

A la lumière du savoir scientifique actuel, une meilleure connaissance de la composition de cette plante et des procédés de sa stabilisation a contribué largement à élargir l'éventail des innovations potentielles en galénique mais également à mettre en jeu l'authenticité des produits qui circulent sur le marché.

1. HISTORIQUE

Connue depuis toujours pour sa beauté mystérieuse, son élégance sauvage, ses propriétés thérapeutiques légendaires, la plante d'*A. vera* *Barbadensis* Miller était considérée dans certaines civilisations comme une plante divine, connue pour ses vertus curatives depuis l'antiquité.

**Il y a 6000 ans, les chinois considéraient l'A. vera comme le «Symbole de l'immortalité» [1,2].*

**Dans les Civilisations Sumérienne et Mésopotamienne on retrouve les premières traces de l'usage thérapeutique de l'A. vera sur des tablettes d'argile gravées en caractères cunéiformes remontant au 3ème et au 2ème millénaire avant J.C.*
**Dans l'Égypte ancienne, l'A. vera avait la réputation de garder aux femmes leur beauté, éclat et santé pour l'éternité. [1,2].*

**Dans la civilisation Gréco-romaine : plusieurs illustres médecins ou savants de l'Antiquité, signalaient tout l'intérêt de l'A. vera. Cette plante était considérée comme laxatif. Elle soignait également les contusions, les blessures et les gerçures, traitait les furoncles et les affections oculaires, soulageait les ulcères génitaux, arrêta la chute des*

cheveux, embellissait la peau... Ce fut au cours des guerres puniques que les Romains découvrirent avec étonnement les vertus de l'A. vera dont leurs prisonniers Carthaginois faisaient grande consommation pour soigner leurs blessures [1,3].



Figure 1 : Gravures égyptiennes illustrant l'A. vera

** La civilisation Arabe fut dès le 6ème siècle avant J.C., la première à préparer des extraits commerciaux d'A. vera à base de sève et de pulpe mélangées. Ces extraits résineux, qui servaient surtout de laxatif, fébrifuge, désinfectant, cicatrisant des plaies mais aussi à bien d'autres usages internes comme le traitement des troubles de l'estomac, des complications gastro-intestinales, et de la constipation [4]. Tout cela a largement contribué à la diffusion de l'A. vera dans de nombreux pays du Moyen-Orient et d'Asie [1].*

**Dans la Civilisation Indienne, l'A. vera figure en bonne place parmi les plantes majeures citées dans*

les textes fondamentaux de l'Hindouisme consacrés aux plantes et aux préparations secrètes, destinées à soigner toutes sortes de maladies, sous l'appellation de «Guérisseur silencieux [1].

* En Europe, l'utilisation de l'A.vera, introduit et utilisé assez tardivement (seulement à l'époque de la Renaissance), restera pratiquement cantonnée à ses propriétés laxatives jusqu'à la fin du siècle dernier, époque où l'on commence enfin à parler de quelques autres de ses vertus, alors que, dans le même temps, il continue à être abondamment utilisé dans tous les pays où il pousse à l'état naturel. [1]. Il faut rappeler que Christophe Colomb emportait toujours l'aloë, qualifié de «Docteur en pot» dans ses voyages.

* Actuellement et depuis une cinquantaine d'années, cette longue histoire universelle de l'A.vera a retenu l'attention d'éminents chercheurs, notamment Russes et Américains, et a donné lieu à de nombreux travaux analytiques, pharmacologiques, cliniques, qui confirment les usages médicaux de certaines traditions ancestrales et en découvrent même d'autres. Mais ce n'est vraiment qu'après 1968, avec l'aboutissement des recherches d'un pharmacien Texan aux Etats-Unis : Bill Coats, sur la stabilisation de la pulpe fraîche de l'A.vera par un procédé naturel, que cette plante va connaître l'essor qu'on lui connaît aujourd'hui dans le monde entier. En effet, sans la mise au point d'un tel procédé, aucune possibilité de commercialisation à grande échelle n'aurait été possible[1].

Les recherches modernes ont confirmé pour une bonne part l'expérience intuitive des anciens. En 1851, Smith et Stenhouse découvrirent le principe actif de l'A.vera : l'aloïne, auquel on prêtait l'ensemble des vertus purgatives de la plante. En 1912, John Stone découvrit que sa pulpe pouvait aussi guérir les brûlures. En 1930, Collins prouva que l'A.vera était capable de réduire les effets néfastes des radiations chimiques. En 1938, Chopia et Gosh isolèrent ses principaux éléments actifs. En 1942, Stockton stabilisa le gel d'A.vera et mit au point un excellent onguent contre les brûlures. Dans les années 60, Coats réalisa un pas décisif en stabilisant la pulpe fraîche de la plante par un procédé naturel.

L'A.vera n'eut vraiment du succès en Amérique que

lorsque les scientifiques constatèrent que beaucoup des survivants d'Hiroshima et Nagasaki avaient soigné leur peau avec le gel interne de l'A.vera et avaient bu le jus préparé de façon spécifique. Le nombre de cancer de la peau chez les Japonais était inférieur au pronostic probable lors d'une attaque nucléaire d'une telle envergure...

Depuis, les recherches n'ont cessé de progresser : Danhof démontra tout d'abord que le gel d'A.vera pouvait réhydrater et freiner considérablement le vieillissement de la peau, puis Fujita découvrit dans la plante la présence de bradykinase, enzyme antidouleur; à la fois calmante et cicatrisante et bien d'autres chercheurs devaient encore révéler diverses propriétés thérapeutiques de l'A.vera, et notamment son pouvoir antiviral.

Aujourd'hui l'A.vera entre dans la composition des produits de beauté offerts pour les soins du visage et du corps par les plus prestigieux fabricants de cosmétiques. Sa richesse et ses vertus souveraines en font un produit de diététique et de santé de tout premier ordre [1,2].

2. SYSTÉMATIQUE ET DESCRIPTION BOTANIQUE

On pense aujourd'hui que le mot « A.vera » est dérivé d'un ancien mot arabe « alloeh » qui signifie « substance amère qui brille », tandis que l'espèce est qualifiée « vera » ce qui signifie en Latin « vrai » pour faire l'éloge de ses véritables bienfaits médicamenteux, cosmétiques et nutritionnels [5].

Les différents synonymes de cette plante s'expliquent par le fait qu'elle fut reconnue successivement par les botanistes Linné (A.vera), Lamarck (Aloevulgaris Lamarck) et Miller (A.barbadensis Miller).

Aujourd'hui, la classification botanique officielle a retenu le nom d'Aloe barbadensis Miller; mais l'A.vera reste l'appellation courante, avec le nom vernaculaire en Tunisie : «3] «مر وصبر»].

En parcourant la littérature botanique et scientifique, on remarque que l'A.vera est une plante classée dans des familles différentes : Asphodélacées, Aloécées, Xanthorrhoeacées et Liliacées. Cette dernière



est celle que l'on rencontre le plus souvent. Ceci s'explique par les deux systèmes de classification qui coexistent :

Dans la classification de Cronquist, parmi les 15 familles qui composent l'ordre des Liliales, on distingue notamment les Liliacées et les Aloécacées.

Autrefois, l'Aloe était classé dans la famille des Liliacées, mais l'espèce a aujourd'hui sa propre famille : les Aloécacées.

Dans la classification d'APG III, la famille des Aloécacées n'existe pas et les *A. vera* sont regroupés dans la famille des Xanthorrhoeacées [6].

Tableau I : Principales classifications botaniques utilisées aujourd'hui [6]

Classification Cronquist	Classification APGIII
Règne : <i>Plantae</i>	Clade : Angiospermes
Division : <i>Magnoliophyta</i>	Clade : Monocotylédones
Classe : <i>Liliopsida</i>	Ordre : Asparagales
Sous classe : <i>Liliidae</i>	Famille : Xanthorrhoeaceae
Ordre : <i>Liliales</i>	Sous famille : <i>Asphodeloideae</i>
Famille : <i>Aloeaceae</i>	
Genre : <i>Aloe</i>	
Espèce : <i>vera</i>	



Figure 2: Plante d'*A. vera*

L'*A. vera* est une plante vivace succulente, arborescente, subcaule (à tige très courte mais visible), à souche épaisse rhizomateuse pouvant atteindre 1m de hauteur [6]. Ses feuilles, d'une couleur grise verte souvent teintée de rouge, peuvent même atteindre 80 cm de long. Elles sont charnues,

épaisses, dentées, épineuses, et regroupées en une rosette serrée et élançée d'où s'élève une inflorescence simple ou avec une ou deux ramifications. Les fleurs, en forme de petites trompettes de couleur jaunâtre, éclosent successivement [7]. Le péricône est à divisions soudées en tube sur une partie de leur longueur. La bractée est plus longue que le pédicelle. Le filet des étamines s'insère dans une fossette sur le dos de l'anthère. Les fruits sont des capsules.

Sa reproduction s'opère par graines ou, plus aisément, par les rejets (stolons) qui poussent autour de son pied. Les graines, d'environ 7mm, sont brunes, foncées et ailées [8-10]

Une coupe transversale de la feuille de l'*A. vera* nous permet d'identifier, de l'extérieur vers l'intérieur: la cuticule, une couche épidermique, un derme cellulosique où circule une sève rouge brunâtre très amère, et enfin au centre une pulpe épaisse, parenchyme mucilagineux incolore qui est le précieux jus qui confère à l'*A. vera* la majorité de ses vertus du fait qu'il contient de nombreuses substances thérapeutiques (vitamines, acides aminés, minéraux, oligo-éléments, sucres, enzymes, ...) [3,11].

Parenchyme mucilagineux Cuticule épaisse

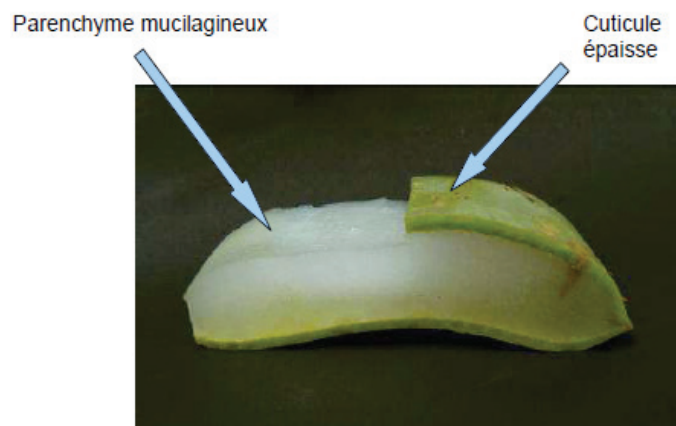


Figure 3 : Coupe transversale d'une feuille d'*A. vera*

Les espèces du genre *Aloe* sont bien représentées sur le continent africain, la Péninsule Arabe, le Madagascar et la partie est des îles de l'océan Indien [12].

Quant à l'espèce *A. vera*, originaire essentiellement de l'Afrique du Sud et de l'Est, elle est en fait indigène des climats secs tropicaux et subtropicaux [13]. Elle a été introduite par la suite au nord de l'Afrique, dans la péninsule arabe, la Chine, les

pays méditerranéens et les Antilles.

A l'état naturel, l'A.vera pousse sur des terrains sablonneux et calcaires des régions semi-désertiques au climat chaud et sec. [7].

Dans la flore Tunisienne, l'A.vera est très répandu essentiellement dans les régions Zarzis, Djerba, Sfax, Kerkennah, Sousse, Hammamet, Kelibia et Kairouan [14].

3. COMPOSITION CHIMIQUE

Le suc et le gel contenus dans la feuille d'A.vera ont un aspect et des compositions chimiques différentes.

A.vera est constitué de plusieurs composants qu'on peut classer en trois groupes essentiels :

- ✦ Les polysaccharides (dont le principal est l'acémannane) et qui confèrent au gel une action immunostimulante.
- ✦ Les anthraquinones présents dans la sève et qui sont dotées d'une forte action laxative.
- ✦ Divers autres composants : des minéraux, des vitamines, des acides aminés essentiels, semi-essentiels et non essentiels, des acides organiques, des phospholipides, des enzymes, des lignines, des saponines [5]...

La composition du gel diffère qualitativement et quantitativement selon la localisation géographique de la plante, la saison, le géotype ainsi que la période de récolte. De ce fait, l'identification des composants actifs est d'une importance capitale pour élucider l'usage rationnel de la plante [15-17].

Tableau II : Composants majoritaires de l'A.vera[17]

Anthraquinones	Aloe-émuline Acide aloétique Aloïne Anthranol Barbaloine Isobarbaloine Emuline Ester de l'acide cinnamique
Saccharides	Cellulose Glucose Mannose Aldopentose Mannaneacétylé Glucomannane Galactogalacturane
Vitamines	B1 B2 B6 C β-carotène Choline Acide folique α-tocophérol
Enzymes	Amylase Carboxypeptidase Catalase Cyclooxydase Lipase Oxydase
Molécules de bas poids moléculaire	Acide arachidonique Cholestérol Stéroïdes Acide salicylique Triglycérides Acide urique

4. ACTIONS PHARMACOLOGIQUES

Plus de 75 principes actifs ont été identifiés dans le gel d'A.vera. Néanmoins, les effets thérapeutiques



ne semblent pas être jusque-là bien corrélés avec chaque composant d'une manière individuelle et précise. Le pouvoir thérapeutique des extraits de feuille d'A.vera a été attribué surtout aux polysaccharides du tissu parenchymateux interne de la feuille. Cependant, on pense que ces activités biologiques devraient être attribuées à une action synergique des composés plutôt qu'un seul produit chimique [18].

On essayera par le tableau suivant d'établir les corrélations entre les composants de l'A.vera et leurs propriétés pharmacologiques [17].

Tableau III : Tableau résumant la relation structure-activité [17]

Composé	Effets pharmacologiques
Glycoprotéine	Cicatrisation des plaies, prolifération cellulaire, anti- allergique
Barbaloïne	Purgative
Aloe-émordine, émordine	Purgative prolifération cellulaire, anti- cancéreuse, anti- protozoaire, anti-bactérienne, anti-oxydante
Mannose-6phosphate	Cicatrisation des plaies
Polysaccharides	Anti-inflammatoires, anticancéreux, immunomodulateurs
acémannane	Immunomodulateur, anti-microbien, anti-tumoral
Aloésine	Prolifération cellulaire, inhibition de la mélanine synthétase
β-sitostérol	Anti-inflammatoire, anti-angiogenèse
Diéthylhexylphtalate	Anti-cancéreux
Molécules de bas poids moléculaire	Immunomodulatrices

4.1. Effets en dermatologie

L'A.vera est connu depuis l'antiquité pour son effet cicatrisant. Plusieurs études ont montré que les extraits obtenus à partir de la feuille entière d'A. vera accélèrent le processus de cicatrisation [19] en stimulant la prolifération des cellules épithéliales. Cette propriété est attribuée au mannose-6-phosphate (un important sucre du gel d'A.vera). Les polysaccharides de l'A.vera améliorent à la fois la synthèse des fibroblastes et la production de l'acide hyaluronique, de l'hydroxyproline et du sulfate de dermatane qui contribuent largement au remodelage de la matrice extracellulaire au cours du processus de la cicatrisation.

L'acide hyaluronique est aussi reconnu pour son effet anti-radicalaire [20,21]. L'A.vera prévient également la formation des cicatrices non seulement au moyen des acides aminés qui y sont contenus et qui sont à la base de formation de nouvelles cellules mais aussi par l'action des enzymes qui favorisent la régénération des couches profondes de l'épiderme.

L'A.vera a également été utilisé dans le traitement des brûlures, il est suggéré que la ou les lectines contenues dans le gel sont responsables de cet effet [22].

L'A.vera intervient aussi dans le traitement des ulcérations de la peau en général (aphtes, herpès labial, ulcère de la jambe,...), ceci est probablement dû à l'effet anti-virucide du gel de l'A.vera à des concentrations d'environ 80% [22].

L'A.vera possède des propriétés hydratantes très intéressantes. Elle améliore la capacité de la peau à régénérer son hydratation, elle aide l'élimination des cellules cutanées mortes. C'est un ingrédient idéal dans les produits cosmétiques et dermatologiques [23].

4.2. Activité anti-inflammatoire

L'A.vera inhibe directement la voie de la cyclo-oxygénase réduisant ainsi la synthèse des prostaglandines E2 qui jouent un rôle important dans le processus inflammatoire. La figure ci-dessous schématise les différentes voies de métabolisme de l'acide arachidonique issu lui-même du métabolisme des phospholipides par les phospholipases A2 [3]

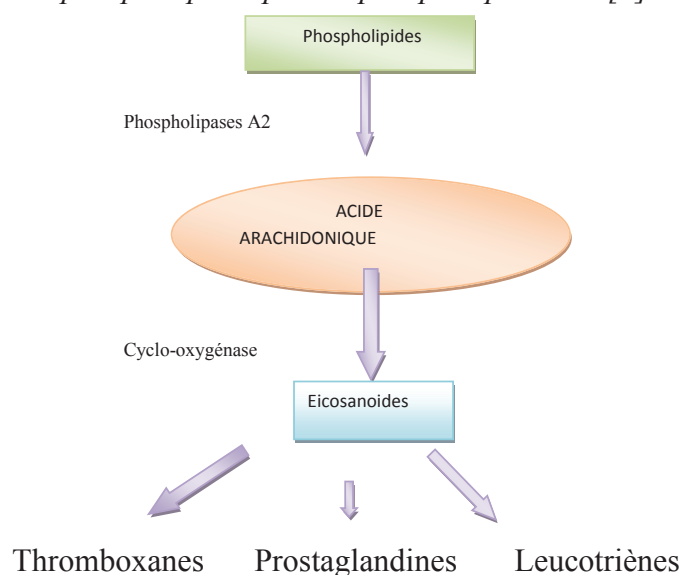


Figure 4 : Différentes voies du métabolisme de l'acide arachidonique libéré par les phospholipases A2 [3]

Les anthraquinones et les chromones contenues dans le gel et les extraits d'écorces d'A. vera sont douées d'une puissante activité anti-inflammatoire [24].

Pour évaluer l'activité anti-inflammatoire potentielle des extraits d'écorces d'A. vera, une étude a testé les effets inhibiteurs de divers extraits en utilisant deux phospholipases (PLA) sécrétées : PLA2-IIA impliquée dans le processus inflammatoire et PLA2-IB impliquée dans la digestion des lipides du bol alimentaire. Les PLA2-IIA étant des enzymes qui jouent un rôle important dans l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire par la libération de l'acide arachidonique et la biosynthèse des eicosanoïdes. L'objectif principal de l'étude était de chercher le/ou les extraits qui inhibent de préférence la phospholipase inflammatoire sans affecter l'enzyme digestive.

La figure 5 montre que sur les cinq extraits sujets d'étude, trois d'entre eux : l'extrait aqueux (en rouge), à l'acétate d'éthyle (en bleu), au chloroforme-éthanol 1/1 (en rose) ont montré des résultats significatifs. Il convient de noter que l'extrait aqueux montre les résultats les plus prometteurs : une inhibition de l'activité catalytique de PLA2-IIA sans aucune inhibition de l'activité de la phospholipase digestive. Ces résultats indiquent une inhibition sélective de l'extrait aqueux contre ces deux PLA2 [3,25].

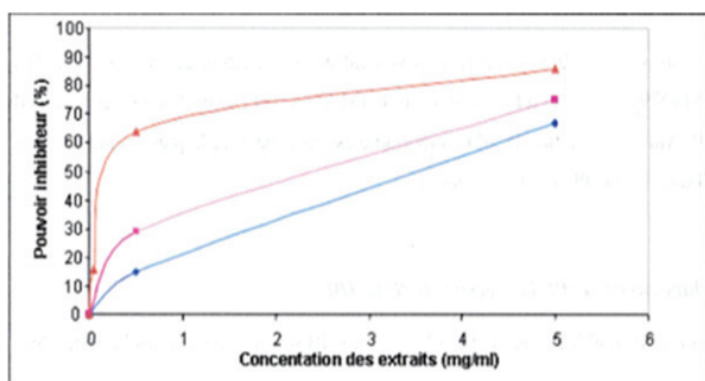


Figure 5 : Inhibition de la PLA2-IIA par les extraits à l'acétate d'éthyle, au chloroforme/éthanol et l'extrait aqueux d'A. Vera[25]

4.3. Effet au niveau gastro-intestinal

L'A. vera a été utilisé pour l'amélioration de l'absorption des médicaments à faible biodisponibilité [26]. Des souches de Lactobacillus

brevis, isolées à partir du gel d'A. vera fermenté naturellement, inhibent la croissance de nombreuses bactéries entéropathogènes nocives sans léser la flore commensale des intestins, on les identifie alors par le terme POAL « Probiotics Originating from Aloe Leaf » [27].

L'Aloïne, présente dans le gel, est métabolisée par la flore colique en aloe-émodyne. L'aloé-émodyne est dotée d'une activité purgative, elle inhibe aussi la migration des cellules cancéreuses dans le colon [28].

En outre, une étude in vitro a démontré que le gel ainsi que les extraits de la feuille entière d'A. vera étaient en mesure d'améliorer considérablement le transport de l'insuline à travers les monocouches des cellules Caco-2 [29]. Ces dernières étant des cellules issues d'adénocarcinomes coliques humains qui permettent grâce à leurs propriétés d'étudier la perméabilité intestinale chez l'homme [13].

4.4. Activité antiulcéreuse

Blitz et al. ont rapporté que le gel d'A. vera administré par voie orale exerçait une action cyto-protectrice et était en mesure de traiter les ulcères gastroduodénaux ainsi que les troubles du tractus gastro-intestinal [22].

Ce gel présente des propriétés antibactériennes contre à la fois les souches sensibles et les souches résistantes de Helicobacter pylori, il est d'ailleurs considéré comme un nouvel agent naturel qui peut être associé aux antibiotiques utilisés classiquement pour promouvoir le traitement des infections à H. pylori.

Une étude a démontré qu'une nouvelle formulation associant les gels d'A. vera et de myrrhe s'est avérée efficace en application topique pour traiter la stomatite aphteuse récurrente mineure [30,31].

Une autre étude clinique récente a évalué l'effet thérapeutique d'un gel à base d'A. vera dosé à 2% mais plutôt administré par voie orale, il s'est avéré que ce produit diminue non seulement la douleur mais aussi la taille de l'ulcération chez des patients atteints de stomatite aphteuse récurrente [30,31].



4.5. Effet antidiabétique

Des études cliniques portant sur des patients atteints de diabète type 2 ont suggéré que le gel d'*A.vera* est doté d'une activité antidiabétique et hypcholestérolisante [32].

Une étude réalisée *in vitro* et *in vivo* démontre clairement que la fraction soluble dans l'eau de l'*A. vera* est dotée d'une action hypoglycémisante et que certains de ses composants modulent l'expression du gène *ARNm4* responsable du transport du glucose [33].

Une expérimentation sur des rats rendus diabétiques par l'alloxane visait à étudier les effets de deux fractions de polysaccharides isolés du gel d'*A. vera* sur le statut glucidique et le profil lipidique de ces animaux. Cette étude réalisée au sein de la Faculté des Sciences de Sfax prouvait que ces polysaccharides étaient responsables d'une réduction considérable de la glycémie observée dès la 1^{ère} semaine de traitement avec un effet maximal après 14 jours, d'une restauration presque complète du glycogène hépatique au bout de 21 jours ainsi que d'une réduction considérable du taux sérique en triglycérides [3].

Une autre étude montre que le gel d'*A.vera* réduit le poids, la masse grasse et l'insulino-résistance chez des sujets obèses ayant une hyperglycémie modérée à jeun [13].

L'*A.vera* a montré également une amélioration de la fonction des îlots pancréatiques de rats qui se manifestait par une augmentation de la durée de vie des cellules de ces îlots et de leur activité mitochondriale, ce qui a pour conséquence l'augmentation du taux d'insuline [34].

Jain et al. ont prouvé que le gel d'*A.vera* a une importante activité antidiabétique et cardioprotectrice [35]. Une étude *in vitro* a montré aussi que l'association de ce gel à un probiotique le *Lactobacillus rhamnus* GG diminue le risque des maladies cardiovasculaires et améliore le profil lipidique [36].

4.6. Effet antioxydant

La présence de produits phénoliques dans les extraits d'*A.vera* était un motif pour tester l'activité

anti-oxydante et anti-radicalaire de ce végétal, cette activité est considérée comme étant l'une des propriétés les plus intéressantes des plantes médicinales.

L'*A.vera* contient une quantité importante d'antioxydants : l'alpha-tocophérol (vitamine E), des caroténoïdes, l'acide ascorbique (vitamine C), des flavonoïdes et des tanins [16].

Une autre étude réalisée également au laboratoire de Chimie des Substances Naturelles à la Faculté des Sciences de Sfax a montré que les polyphénols contenus dans les extraits d'*A.vera* sont de puissants piègeurs de radicaux libres et sont par conséquent responsables de l'activité anti-radicalaire de cette plante.

Cette étude a établi également des corrélations potentielles entre le contenu phénolique des extraits d'écorce d'*A.vera* et leur pouvoir antioxydant, les résultats indiquent qu'en présence de concentrations élevées de composés phénoliques, l'activité anti-oxydante augmente de manière significative [25].

Les extraits au méthanol d'écorces et de fleurs d'*A. vera* ont montré *in vitro* des propriétés anti-oxydantes intéressantes, avec un pouvoir antioxydant plus prononcé pour les extraits des écorces par rapport à celui des fleurs [37].

4.7. Activité anticancéreuse

L'aloïne a été testée pour son potentiel pouvoir thérapeutique dans le traitement des lésions pré-néoplasiques induites par DMH (1,2-diméthylhydrazine) au niveau du côlon des rats. Il a été démontré que cette dernière agit sur plusieurs médiateurs impliqués dans le stress oxydatif, à savoir les médiateurs inflammatoires, les marqueurs tumoraux et les médiateurs du stress oxydatif [38].

Un traitement à base d'aloïne peut inhiber *in vitro* la production de facteur de croissance vasculaire et endothélial (VEGF), une des plus importantes cytokines pro-angiogéniques inductrices de la néo-tumorale [39].

Des rapports récents ont montré que l'aloé -émodyne est active sur certains types de cancers tel que le cancer des poumons.

L'émodyne et l'aloé-émodyne du gel d'*A.vera* pourraient avoir une action préventive sur le cancer du sein[40,41].

4.8. Activité antimicrobienne

L'A.vera a été décrit comme un agent antibactérien. Cet effet était attribué aux anthraquinones qui présentent une analogie structurale avec celle des tétracyclines.

Pandey et Mishra établissent que l'extrait du gel d'*A.vera* est actif contre certaines souches des bactéries Gram positif et Gram négatif [42].

L'activité antibactérienne des extraits des écorces d'*A.vera* a été évaluée sur une souche bactérienne Gram-négatif: *Pseudomonas aeruginosa* et quatre souches Gram-positif: *Staphylococcus aureus* S et R, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus B*. Des purifications bio-guidées ont conduit aux produits responsables de cette activité : l'aloïne A et l'aloïne B [3].

4.9. Activité antivirale

Une étude in vitro a montré que l'extrait brut du gel d'*A.vera* possède une activité antivirale contre le virus Herpès simplex 2 [43], une autre série d'essais, encore in vitro a montré que l'acémannane agit en synergie de façon dose-dépendante avec l'aciclovir dans les infections à virus Herpes Simplex 1 [44].

L'aloémodine, l'émodyne et le chrysophanol seraient actifs contre le virus de la grippe A par réduction de son effet cyto-pathogénique et par inhibition de sa réplication [45].

Il s'est avéré dans une étude réalisée en 1996 que l'acémannane agirait en synergie de façon dose-dépendante avec un antirétroviral l'azidothymidine (AZT) dans les infections au virus de l'immuno-déficience humaine 1 (VIH-1). Il est utilisé dans le traitement du VIH en améliorant le taux de lymphocytes CD4 [46,47]. L'acémannane a montré dans une autre étude in vitro une activité contre le VIH-1 grâce à une modification du processus de la glycosylation du virus [6].

4.10. Activité antifongique

En plus de l'activité antibactérienne et antivirale,

cette plante présente aussi un pouvoir antifongique contre *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, et *Candida albicans*[42].

4.11. Evaluation de la toxicité de l'A.vera

En dépit des innombrables bienfaits de l'*A.vera*, plusieurs effets secondaires ont été rapportés sur cette plante chez les êtres humains. Pour cette raison, certaines études expérimentales ont été réalisées pour chercher la dose maximale journalière susceptible d'être administrée sans induire d'effets secondaires. En effet, une eau dosée à 500mg/kg de pulpe d'*A.vera* n'a révélé aucune toxicité aigüe; cependant à une concentration supérieure, on a observé une baisse de l'activité du système nerveux central.

Au cours d'une étude de toxicité chronique s'étalant sur 90 jours, une dose de 100 mg/kg de pulpe d'*A.vera* dans l'eau potable a causé une diminution du poids du corps de souris ainsi que de leurs organes vitaux, une diminution du nombre des globules rouges, un dysfonctionnement significatif de la spermatogénèse ainsi qu'une létalité des 30% par rapport à un groupe de souris témoin. D'autres études sur des rats et des souris ont montré un risque de toxicité pouvant même induire un cancer.

Par conséquent, il est absolument nécessaire aux industriels de respecter les concentrations d'*A.vera* qui permettent d'avoir l'effet thérapeutique recherché sans effets indésirables [13].

Une autre étude réalisée in vitro et in vivo avait pour but de déterminer la toxicité potentielle d'une boisson commercialisée à base de filet de gel interne d'*A.vera* stabilisé. Ce jus a fait l'objet de tests cherchant une éventuelle génotoxicité aigue et subchronique chez des souris B6C3F1.

Après 3 et 14 jours, les souris gavées avec le jus avaient une augmentation de poids corporel, une croissance des organes sélectionnés ainsi que des résultats hématologiques similaires à des souris témoins ayant pris de l'eau comme gavage.

Le même essai toxicologique a montré l'innocuité de ce produit et ce après 13 semaines de consommation.

Ces données confirment que ce jus d'*A.vera* commercialisé n'est ni toxique, ni génotoxique ; cette constatation n'est pas valable pour le jus d'*A.vera* contenant des composés phénoliques du latex tels les anthraquinones [48].



CONCLUSION

Au cours des dernières années, les utilisations ethnobotaniques et traditionnelles de composés naturels, en particulier d'origine végétale ont reçu beaucoup d'attention étant donné leur efficacité et leur innocuité pour la santé humaine.

L'A.vera étant un exemple type de plantes médicinales dont les utilisations, transmises de génération en génération, ont acquis aujourd'hui une place importante dans la panoplie des produits pharmaceutiques et cosmétiques.

Le pouvoir thérapeutique de cette plante provient essentiellement de ses feuilles et tout particulièrement du gel séparé de l'écorce par un suc amer.

Le suc, par la présence de certains de ses composés anthracéniques, montre des activités laxatives, antibactériennes et antiprolifératives.

Le gel, riche en polysaccharides, vitamines, enzymes, stérols et minéraux, possède des activités anti-

inflammatoires, anti-ulcéreuses, immunostimulantes, antioxydantes, cicatrisantes, antitumorales et hypoglycémiantes.

Récemment, d'autres applications pharmaceutiques intéressantes ont été découvertes : l'A.vera pourrait améliorer la biodisponibilité des médicaments destinés à la voie orale et à la voie topique. Sa poudre sèche pourrait aussi contribuer à l'élaboration de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

Cependant, certaines indications qui lui sont attribuées, sont plus le fait d'un usage traditionnel et d'un implacable « marketing » publicitaire, que d'une réelle efficacité.

Enfin, étant donné la complexité inhérente à la pharmacologie et des inconstances qui peuvent avoir lieu, l'efficacité et la sûreté de l'A.vera utilisé par voie orale ou comme agent topique nécessite encore à ce jour des investigations scientifiques approfondies.

Référence

1. Donadieu Y. *Aloevera: le docteur en pot*. Paris: Editions Donadieu; 1997.
2. Coats B, Ahola R. *Aloevera. The new millennium: The future of wellness in the 21st century*. Lincoln, NE: University; 2003.
3. Miladi S. *Etude chimique et biologique de deux plantes médicinales locales: Daucus maritimus et Aloevera* [Thèse]. Sfax: Université de Sfax, Faculté des Sciences; 2009.
4. Eshun K, He Q. *Aloevera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries--a review*. Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44:91-6.
5. Itrat M, Zarnigar. *Aloevera - a review of its clinical effectiveness*. Int Res J Pharm 2013;4(8):75-9.
6. Michaewicz N. *Aloevera, plante médicinale traditionnellement et largement utilisée depuis des millénaires aux nombreuses propriétés thérapeutiques. Plante miracle ?* [Thèse]. Nancy: Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie; 2013.
7. Amoo SO, Aremu AO, Van Staden J. *Unraveling the medicinal potential of South African Aloe species*. J Ethnopharmacol 2014;153:19-41.
8. Burnie G, Forrester S, Greig D, Guest S. *Botanica - Encyclopédie de botanique et d'horticulture - plus de 10000 plantes du monde entier*. Potsdam: HF Ullmann Editions; 2013.
9. Eggli U. *Illustrated handbook of succulent plants: monocotyledons*. Berlin: Springer Verlag; 2001.
10. Boullard B. *Plantes médicinales du monde, croyances et réalités*. Paris: Edition Estem; 2001.
11. Paris R, Perrot E. *Les plantes médicinales. Tome 1*. Paris: Presses Universitaires de France; 1974.
12. Cousins SR, Witkowski ET. *African Aloe ecology: a Review*. J Arid Environ 2012;85:1-17.
13. Radha MH, Nampoothiri PL. *Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review*. J Trad Compl Med 2015;5:21-6.
14. Pottier-Alapetite G. *Flore de la Tunisie*. Tunis: Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Ministère de l'Agriculture; 1979.

15. Grundmann O. Aloe Vera gel research review. An overview of its clinical uses and proposed mechanisms of action. *Nat Med J* 2012;4(9) [En Ligne]. [Consulté le 26/04/2015], disponible à partir de l'URL: <http://naturalmedicinejournal.com/journal/2012-09/aloe-vera-gel-research-review>
16. Hamman JH. Composition and applications of A. vera leaf gel, review. *Molecules* 2008;13:1599-616.
17. Choi S, Chung MH. A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. *Semin Integr Med* 2003;1:53-62.
18. O'Brien C. Physical and chemical characteristics of Aloe gels [Thesis]. Johannesburg: Faculty of Science; 2005.
19. Pugh N, Ross SA, ElSohly MA, Pasco DS. Characterisation of aloe ride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity. *J Agric Food Chem* 2001;49:1030-4.
20. Esua MF, Rauwald JW. Novel bioactive maloylglucane from aloe vera gel: isolation, structure elucidation and in vitro bioassays. *Carbohydr Res* 2006;341:344-64.
21. Hamman JH. Composition and applications of A. vera leaf gel, review. *Molecules* 2008;13:1599-616.
22. Choi S, Chung MH. A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. *Semin Integr Med* 2003;1:53-62.
23. Avijgan M, Mahboubi M, Moheb Nasab M, Ahmadi Nia E, Yousefi H. Synergistic activity between Echinophora platyloba DC ethanolic extract and azole drugs against clinical isolates of Candida albicans from women suffering chronic recurrent vaginitis. *J Mycol Med* 2014;24:112-6.
24. Tarameshloo M, Norouzian M, Zarein-Dolab S, Dadpay M, Mohsenifar J, Gazor R. Aloevera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. *Anat Cell Biol* 2012;45:170-7.
25. Chantarawatit P, Sangvanich P, Banlunara W, Soontornvipart K, Thunyakitpisal P. Acemannan sponges stimulate alveolar bone, cementum and periodontal ligament regeneration in a canine class II furcation defect model. *J periodont Res* 2013;49:164-78.
26. Silva SS, Oliveira MB, Mano JF, Reis RL. Bio-inspired aloe vera sponges for biomedical applications. *Carbohydr Polym* 2014;112:264-70.
27. Werawatganon D, Linlawan S, Thanapirom K, Somanawat K, Klaikeaw N, Rerknimitr R, et al. Aloevera attenuated liver injury in mice with acetaminophen-induced hepatitis. *BMC Complement Altern Med* 2014 8;14:229.
28. Badole SL, Bagul PP, Menaa F. Aloe vera: Use for Skin Disease. In: Watson RR, Zibadi S, eds. Bioactive dietary factors and plant extracts in dermatology. New York: Springer; 2013. p. 475-80.
29. Picchietti S, Bernini C, Belardinelli MC, Ovidi E, Taddei AR, Guerra L, et al. Immune modulatory effects of Aloe arborescens extract on the piscine SAF-1 cell line. *Fish Shellfish Immunol* 2013;34:1335-44.
30. Kammoun M, Miladi S, Ben Ali Y, Damak M, Gargouri Y, Bezzine S. In vitro study of the PLA2 inhibition and antioxidant activity of Aloe vera leaf skin extracts. *Lipids Health Dis* 2011;10:30.
31. Carien B, Alvaro V, Josias H. Modulation of drug efflux by aloe materials: an in vitro investigation across rat intestinal tissue. *Pharmacogn Mag* 2013;9(Suppl 1):S44-8.
32. Kang MC, Kim SY, Kim YT, Kim EA, Lee SH, Ko SC, et al. In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from Aloe vera (Aloe barbadensis) gel. *Carbohydr Polym* 2014;99:365-71.
33. Suboj P, Babykutty S, Valiyaparambil Gopi DR, Nair RS, Srinivas P, Gopala S. Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF- κ B. *Eur J Pharm Sci* 2012;45:581-91.
34. Chen W, Lu Z, Viljoen A, Hamman J. Intestinal drug transport enhancement by Aloe vera. *Planta Med* 2009;75:587-95.
35. Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:381-5.
36. Mansour G, Ouda S, Shaker A, Abdallah HM. Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in



the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Oral Pathol Med* 2014;43:405-9.

37. Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghache R, Dabaghian FH. Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Med* 2012;78:311-6.
38. Kumar R, Sharma B, Tomar NR, Roy P, Gupta AK, Kumar A. In vivo evaluation of hypoglycemic activity of Aloe spp. and identification of its mode of action on GLUT-4 gene expression in vitro. *Appl Biochem Biotechnol* 2011;164:1246-56.
39. Rahimifard M, Navaei-Nigjeh M, Mahroui N, Mirzaei S, Siahpoosh Z, Nili-Ahmadabadi A, et al. Improvement in the function of isolated rat pancreatic islets through reduction of oxidative stress using traditional Iranian medicine. *Cell J* 2013;16:147-63.
40. Jain N, Vijayaraghavan R, Pant SC, Lomash V, Ali M. Aloe vera gel alleviates cardiotoxicity in streptozocin-induced diabetes in rats. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:115-23.
41. Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, Hemalatha R, Ramakrishna A, Sudarshan V, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition* 2013;29:574-9.
42. López A, de Tangil MS, Vega-Orellana O, Ramírez AS, Rico M. Phenolic constituents, antioxidant and preliminary antimycoplasmic activities of leaf skin and flowers of Aloe vera (L.) Burm. f. (syn. A. barbadensis Mill.) from the Canary Islands (Spain). *Molecules* 2013;18:4942-54.
43. Hamiza OO, Rehman MU, Khan R, Tahir M, Khan AQ, Lateef A, et al. Chemopreventive effects of aloin against 1,2-dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in the colon of Wistar rats. *Hum Exp Toxicol* 2014;33:148-63.
44. Pan Q, Pan H, Lou H, Xu Y, Tian L. Inhibition of the angiogenesis and growth of aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int* 2013;13:69.
45. Lin ML, Lu YC, Su HL, Lin HT, Lee CC, Kang SE, et al. Destabilization of CARP mRNAs by aloe-emodin contributes to caspase-8-mediated p53-independent apoptosis of human carcinoma cells. *J Cell Biochem* 2011;112:1176-91.
46. Masaldan S, Iyer W. Exploration of effects of emodin in selected cancer cell lines: enhanced growth inhibition by ascorbic acid and regulation of LRP1 and AR under hypoxia-like conditions. *J Appl Toxicol* 2014;34:95-104.
47. Pandey R, Mishra A. Antibacterial activities of crude extract of Aloe barbadensis to clinically isolated bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol* 2010;160:1356-61.
48. Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Genovese S, Locatelli M, Di Giulio M. In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol* 2014;59:43-8.
49. Singer J, Gill J, Arseneau R, McLean B. A randomized placebo-controlled trial of oral acemannan as an adjunctive to antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *IXth International Conference on AIDS, Berlin* 1993;9:494.
50. Li SW, Yang TC, Lai CC, Huang SH, Liao JM, Wan L et al. Antiviral activity of Aloe-emodin against influenza 2014;27:125-32.
51. Olatunya OS, Olatunya AM, Anyabolu HC, Adejuyigbe EA, Oyelami OA. Preliminary trial of Aloe vera gruel on HIV infection. *J Altern Complement Med* 2012;18:850-3.
52. Montaner JS, Gill J, Singer J, Raboud J, Arseneau R, McLean BD, et al. Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:153-7.
53. Sehgal I, Winters WD, Scott M, Kousoulas K. An in vitro and in vivo toxicologic evaluation of a stabilized A. vera gel supplement drink in mice. *Food Chem Toxicol* 2013;55:363-70.

الصيدلانية

التونسية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

المؤسس: محمد المنصف الزمرلي
المدير المسؤول: زينب كريشان

عدد 141

ديسمبر 2016

الفهرس

■ الإفتتاحية

- الوصفات من المضادات الحيوية في المستشفى : تقييم الممارسات والآفاق
أجراية ، ل.علوش ، ج.بنزید ، م.بوعزیز ، أ.زريبي 5
- العلاج الكمياوي عن طريق الفم : أهمية التثقيف في التقيد بالعلاج
م.تركي ، ع.بن سعيد ، إ.حرزالله ، ع.حمدي ، إ.لميم 11
- دواعي الإستعمال، الفعالية وتحمل الميثوتريكسيت في الطب الباطني في تونس
ب.جرداك ، أ.غريال ، م.سنوسي ، ف.مسدي عكروت ، ز.بهلول 17
- معالجة مرض الإنصمام الخثاري خلال السرطان : التوصيات الجديدة
أ.الشريف ، م.ساسي ، س.زايد م. صياي ، هـ.زيلي ، دغديرة ، ف.سقلي 23

■ الصيدلة السريرية

- مضادات التخثر الفموية، والتأثر مع الأدوية
ف.السلامي ، ف.بن مباركة 30

■ الصيدلي المهني

- إقتراح مواضيع التكوين المستمر المقترحة من الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية..... 35

■ الصيدلية التقليدية التونسية

- المر والصبر بين التقليد والإبتكار
أ.دمق ، ح.شعبان ، ك.زريبي ، أ.زريبي ، س.صفر 36

الهيئة الإدارية للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الرئاسة الشرفية

الراضي الجازي
محمد المنصف الزمرلي
كمال بوكاف
عمر التومي

الرئيس

شاذلية الفندري

نائب الرئيس

الراضي درغوث

الأمين العام

سندة. بحري

أمين عام مساعد

هاجر بطيح

أمين مال

مختار بالعاية

أمين مال مساعد

لطيفة بنزرتي شياتة

أعضاء

الطيب مسعود
زينب كريشان

هيئة التحرير

س. بحري

ك. بوكاف

م. الزمرلي

ر. الجازي

ز. كريشان

ف. العسلي

خ. بن جدو

ش. الفندري

العنوان

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

مطبوعة

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

جميع الحقوق محفوظة

الهيئة العلمية

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