

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 1 - 2035 Tunis Carthage
Tél.: +216 71 772 216 / 71 773 371
Fax: +216 71 799 266

Tous droits réservés

Mars 2017

N° 142

SOMMAIRE

• Editorial	3
• Articles	
• Les explorations biologiques au cours des MICI Docteur M. FEKI.....	5
• Evaluation des pratiques d'administration de médicaments par sonde entérale dans un service de néonatalogie Z. Inès Harzallah, S. Ksontini, S. Bahri, S. Kacem, S.Sfar, N. Chouchène.....	12
• Evaluation de l'utilisation de l'albumine humaine 20 % à l'EPS Charles Nicolle Tunis M. Tlijani, I. Limayem Blouza, Z.Ouahchi.....	19
• Standardisation des doses du protocole FEC 100 au niveau de l'Institut Salah Azaiez I.Jemmali, E.Chtourou, A.Ben Said, I.Limayem.....	23
• Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la lutte contre les intoxications au monoxyde de carbone A. Slim, K. Garrab, Y.Braham.....	27
• Pharmacie clinique Inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine et interactions médicamenteuses O.Harki , F.Ben M'barka	34
• Essaydali Professionnel	
- Liste des lauréats aux concours à la Faculté de Pharmacie de Monastir.....	36
- PHARMA Event Tunisie, une première.....	37
- Hommage à Taoufik Bouattour.....	38
• Recommandations aux auteurs	39
Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Ceratonia Siliqua L. (Le caroubier) K.BOUKEF.....	41

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, C. Ben Rayana, K. Boukef, N. Boujaafar, A. Bouraoui, A. Bouslama, E. Chaker, R. Chemli, N. Chouchane, N. Fenina, C. Fendri, R. Jazi, F. Jenhani, N. Kaabachi, A. Hedhili, M. Kallel, S. Kesraoui, M. Kortas, A. Miled, T. Messaoud, F. Safta, M.R. Sellami, M.F. Saffar, S. Sfar, Slim, A. Toumi, N.H. Toumi, M. Zribi, M. Zili

RHUME - ÉTAT GRIPPAL

FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA
VITAMINE C



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

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



FORMES et PRÉSENTATIONS Granulés : Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8. **COMPOSITION** Fervex Adulte : Phéniramine (DCI) maléate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antillais - 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 antillais - 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 sucrase-isomaltase en raison de la présence du glucose. • Fervex Sans sucre Adulte : En cas de phénylcétonurie 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 11,5 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES** : **D'INTERACTIONS** : Associations déconseillées : • Alcool (liées à la présence de phéniramine). Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : • Autres médicaments sédatifs (liés à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. • Autres médicaments atropiniques (liés à la présence de phéniramine) : Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **GROSSESSE et ALLAITEMENT** : En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu, par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** : L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À LA PHÉNIRAMINE** : Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). • Effets neurovégétatifs : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement. • Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé, incoordination motrice, tremblements, confusion mentale, hallucinations, plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. Réactions d'hypersensibilité (rare) : érythème, prurit, eczéma, purpura, urticaire, œdème, plus rarement œdème 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, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenu impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. • De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **SURDOSAGE** : **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, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacto-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE** : transfert immédiat en milieu hospitalier - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale. - Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure. Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE** : Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : • une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salive. • une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies). • une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **PHARMACOCINÉTIQUE** : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue facilement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement detoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire, 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : • Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 11 à 11h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C, l'absorption digestive est élevée. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION** : 36 mois. **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 Rueil-Malmaison, France.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID

Editorial

Au cours du mois de Février dernier s'est tenu le Salon International de la Pharmacie, Pharma Event dans sa première édition, à Hammamet.

C'est grâce à l'initiative de nos confrères Abdelkrim Hamrouni et Khaled Safta, qui se sont entièrement investis dans l'organisation de cet événement, que le premier Salon de la Pharmacie a connu une si belle réussite.

Cette manifestation grandiose s'est tenue durant deux jours avec la participation d'un nombre important de pharmaciens tunisiens et rehaussée par la présence d'invités de marque, venus de plusieurs pays arabes (Algérie, Maroc, Jordanie, Soudan...) et d'une délégation française de haut niveau constituée par les Présidents et des membres importants du Conseil National des Pharmaciens de France et de l'Académie de Pharmacie de France.

Le choix des sujets et la qualité des intervenants ont permis d'aborder des sujets très sensibles de notre profession avec ses diverses branches d'activités et les échanges des expériences des divers pays représentés ont rehaussé le niveau des discussions.

Bravo pour la bonne organisation et à bientôt pour des rencontres pharmaceutiques aussi intéressantes.

Moncef Zmerli

Président Honoraire de la SSPT

Fondateur de la revue Essaydali

Ciaplus[®]

Tadalafil

*Enfin à
votre
disposition*



adwya

Les explorations biologiques au cours des MICI

Docteur Monia FEKI

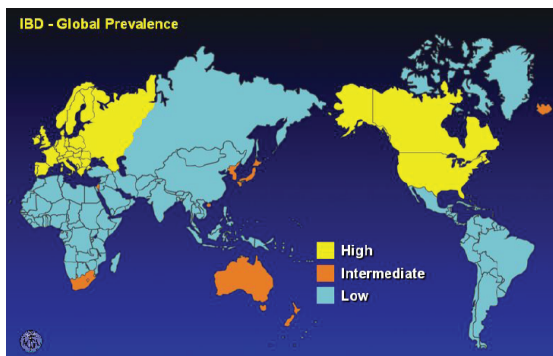
Professeur Hospitalo-universitaire, Service de Gastroentérologie A, Hôpital La Rabta

I-Définition des MICI

- La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique du colon, atteignant constamment le rectum et s'étendant de manière continue plus ou moins haut vers le cœcum, respectant le grêle et touchant uniquement le rectum et le colon. C'est une maladie de la muqueuse
- La MC peut toucher tout le tube digestif: de l'œsophage à l'anus. C'est une maladie de la paroi digestive, chronique qui évolue par poussées entrecoupées de rémission. C'est une maladie fistulisante et sténosante

II-Epidémiologie

- L'incidence de la RCH est supérieure à celle de la MC dans le monde.
- Leur incidence est de 1 à 20 /105 habitants. Elle est élevée aux états Unis et en Europe du nord (Figure N°1)
- Elles atteignent aussi bien l'homme que la femme



III-Etiopathogénie :

L'étiopathogénie des MICI est multifactorielle.

-La génétique est plus particulièrement impliquée dans la MC ; A ce jour, on compte environ 160 gènes de susceptibilité ; On parle de maladie polygénique ; Les gènes les plus incriminés dans la MC sont les gènes Nod2, DLG5 et OCTN1 et 2

Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 36 % au cours de la MC et de 16 % pour la RCH ;

-Les facteurs environnementaux : le tabac est un facteur favorisant de la MC et protecteur pour la RCH
-le microbiote : au cours des MICI, il existe une modification quantitative et qualitative du microbiote par rapport aux sujets contrôles.

L'hypothèse étiopathogénique actuellement retenue est que les MICI apparaissent chez des personnes prédisposés génétiquement suite à une réponse immunitaire inadéquate du système immunitaire au microbiote

IV-Diagnostic

- La RCH :



Elle est caractérisée par une atteinte obligatoire du rectum.

L'atteinte est diffuse sans espace de muqueuse saine. L'iléon n'est pas atteint. En fonction de la localisation des lésions, on distingue selon la classification de Montréal : la rectite, la rectocolite gauche et l'atteinte étendue (Figure N°2)

Les symptômes différents en fonction de la localisation des lésions et de la sévérité de la poussée

Les symptômes peuvent être des émissions glairo-sanglantes, une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales. Une fièvre peut se voir dans les formes sévères

Au bilan biologique, il existe souvent un syndrome inflammatoire attesté par une augmentation de la CRP, et de la VS.

A la coloscopie, classiquement, la muqueuse pathologique est congestive, fragile, pleure le sang et est le siège d'ulcérations superficielles en carte de géographie ; L'atteinte est diffuse sans espace de muqueuse saine avec une démarcation nette avec la muqueuse saine.

Au plan anatomopathologique, il n'existe pas de signes pathognomoniques en faveur de la RCH, il existe souvent des signes de chronicité (déformations glandulaires), un infiltrat inflammatoire du chorion et des abcès cryptiques

L'évaluation de la sévérité de la poussée se fait grâce

aux critères de Truelove et Witts (Tableau N°1).

Tableau 1. Classification de Truelove et Witts

Poussée*	Légère	Sévère
Nombre d'évacuations/jour	≤ 4 peu sanglantes	≥ 6 sanglantes
Température vespérale	Absence de fièvre	≥ 37,5°C ou ≥ 37,8°C 2 j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	≥ 90/min
Taux d'hémoglobine	Absence d'anémie	< 75 % de la valeur normale
Vitesse de sédimentation	< 30	≥ 30

* La poussée est dite moyenne dans les situations intermédiaires.

Une poussée est jugée grave si le nombre de selles sanglantes > 6 et est associé à un des autres paramètres du score.

- La maladie de Crohn :

Les symptômes différents selon la localisation de la maladie. On distingue l'atteinte iléale pure, iléo colique (la plus fréquente), colique et proximale (atteinte gastrique ou duodénale ou jéjunale). Une atteinte spécifique est l'atteinte anopérinéale qui affecte environ 30 % des malades ; elle est caractérisée par la présence de fistules anopérinéales, d'abcès, d'ulcérations péri anales ou de sténoses anales.

Les symptômes diffèrent en fonction de la localisation ; ils sont dominés par la diarrhée chronique, les douleurs abdominales plus au moins associées à un amaigrissement et un syndrome carentiel

A l'endoscopie (Iléo coloscopie...), la muqueuse présente souvent un aspect oedématisé avec la présence d'ulcérations serpiginieuses ; L'atteinte est classiquement segmentaire. A l'examen anatomopathologique, il existe des signes de chronicité avec un infiltrat inflammatoire, une atteinte pariétale, des ulcérations fissuraires plus ou moins associés à des granulomes épithélioïdes (lésion caractéristique de la MC)

Le recours à l'imagerie (entéro scanner /entéro IRM permet d'étudier l'atteinte grélique, son étendue, la présence de sténose ou de fistules

Au cours des MICI, des manifestations extra digestives peuvent apparaître :

Elles sont de type articulaire (arthralgies, arthrite, spondylarthropathie), osseuses (ostéopénie, ostéoporose), cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (uvéite, épisclérite...) ou hépatobiliaire (cholangite sclérosante primitive)

V-Traitement des MICI

Le but du traitement est d'obtenir une rémission clinique, biologique et endoscopique (au cours de la RCH).Le traitement dépend de la localisation de la maladie et de sa sévérité

1- Poussées légères- modérées: salicylés

* Salazopyrine :

- Elle est composée par de la Sulphapyridine associée à l'acide 5 aminosalicylate (5-ASA).

-Elle agit uniquement au niveau du colon

- Elle existe sous forme de comprimés,

-La dose recommandée pour le traitement des poussées est de 5 à 6 g /j

- Les effets indésirables de la SZP sont les réactions allergiques, la leucopénie,

l'hépatite, l'azoospermie....

* Le 5 ASA: Mesalazine /Mesalamine

- Elle Agit au niveau de l'iléon et colon

- Elle existe sous forme de comprimés, lavement et suppositoires.

- Les effets indésirables sont surtout la néphropathie en cas de prise prolongée.

L'efficacité des salicylés dans ces formes est de 50 à 70 %.

2-Poussées sévères :

Le traitement des poussées sévères repose sur les corticoïdes oraux ou par voie parentérale (IV ou IM) avec une dose équivalente à 1 mg/Kg/j de Prednisolone

L'efficacité des corticoïdes dans ces formes est d'environ 60 %.

-en cas de corticodépendance (rechute dans les 3 mois qui suivent l'arrêt des corticoïdes ou lors de la dégression des corticoïdes), il est indiqué de donner des corticoïdes associés à l'Azathioprine ou 6 Mercaptopurine (2-2,5 mg/Kg/j) pour sevrer les patients des corticoïdes et maintenir la rémission de la maladie ; En cas d'intolérance aux thiopurines ou en cas d'échec, il est indiqué de recourir au Méthotrexate (15 mg/semaine).



-en cas de colite aigue grave et de corticorésistance, on peut recourir à la prise de ciclosporine par voie IV puis par voie orale ou au Rémicade

- en cas de forme modérée ou sévère corticorésistante, on peut recourir aux anti TNF α (Infliximab ou Adalimumab)

3-Le traitement d'entretien des MICI

- Pas de place pour les corticoïdes !
- Au cours de la RCH, le traitement d'entretien est obligatoire et repose sur les salicylés ou Thiopurines, Méthotrexate ou les Anti TNF α en fonction des indications
- Au cours de la MC, le traitement d'entretien dépend des situations (Atteinte grélique étendue, prévention des récidives post opératoires...)

VI- Les explorations biologiques au cours des MICI

Les explorations biologiques occupent une place prépondérante dans la prise en charge des patients et ce durant différentes étapes de prise en charge des MICI : Diagnostic, suivi et surveillance....

Les patients sont amenés à être mis sous traitement immunomodulateur durant leur prise en charge ; Si bien qu'un bilan pré traitement immunomodulateur dès le diagnostic d'une MICI est obligatoire vu possibilité de prescription de ces traitements en situation d'urgence !! Ce bilan doit comporter :

- Un bilan virologique B et C
- Un bilan tuberculeux
- Une mise à jour du statut vaccinal
- Un bilan virologique B et C

Pourquoi faire ce bilan ? Chez un patient sous traitement immunosuppresseur :

- s'il n'a jamais été en contact avec le VHB, il peut contracter une infection virale qui peut entraîner une hépatite sévère ou grave voir le décès
- s'il a été en contact avec le virus (portage inactif ou même guérie), une réactivation du virus est possible avec le risque d'une

hépatite sévère ou grave voir le décès.

- Ce risque est majoré en cas d'association de traitements immunosuppresseurs !!
- Les marqueurs à demander sont l'AgHBS, Ac anti HBS et Ac anti HBC

et les Ac anti VHC

a) Virus B

- 1ère situation : tous les marqueurs du VHB sont négatifs ó le malade n'a jamais été en contact avec le virus B ; Dans cette situation , il faut vacciner le patient contre le virus B avec un protocole standard ; Si le bilan a été fait chez un malade déjà sous IS, le vaccin contre le VHB peut être administré avec un protocole: double dose + intervalle raccourci (0,1 et 2 mois).

Il est également nécessaire de contrôler l'efficacité du vaccin par un dosage des ac anti HBS, 1 à 2 mois après la dernière dose (Taux efficace > 100 UI /ml). Si pas d'efficacité, revacciner (0,1 et 2 mois), Même après une vaccination efficace, un contrôle des ac anti HBS / 1 à 2 ans est indiqué vu le risque de perte des ac anti HBS : 18% par patient/ an)

- 2ème situation : un ou plusieurs des marqueurs est (sont) positifs malade a été en contact avec le virus B (Risque de réactivation)

La réactivation du virus B est définie par la réapparition brusque ou l'augmentation de l'ADN du VHB dans le sérum chez un patient ayant une infection virale B inactive ou résolue

Le risque de réactivation intéresse les patients ayant un Portage inactif de l'AgHBS et ceux ayant un Ac anti HBC isolé

La conduite à tenir varie en fonction du statut virologique du patient et du traitement immunosuppresseur à utiliser (surveillance des transaminases et ou de l'ADN du VHB ou ttt pré emptif par un analogue nucléosidique avant le début du ttt et qui sera poursuivi 6 mois après son arrêt)

Risque de réactivation	AgHBS (+)	Anti HBc (+)
Haut risque (réactivation >10 %)	Corticoïdes (> 10 mg Pred /j pdt 4 sem)	
Risque intermédiaire (entre 1 et 10 %)	Anti TNFα, Corticoïdes (<10 mg pred /j pdt 4 sem)	Anti TNF α, Corticoïdes (> 10 mg Pred /j pdt 4 sem) α

Chez les malades à risque élevé ou intermédiaire, un ttt préemptif est indiqué ; La molécule prescrite sera la lamivudine ou l'entecavir. L'entecavir sera préféré si le traitement immunosuppresseur sera de longue durée vu le risque de résistance avec la lamivudine

Risque de réactivation	AgHBS (+)	Anti HBc(+)
Faible risque (réactivation < 10 %)	Corticoïdes (quelque soit la dose) pdt 1 sem - Corticoïdes intra articulaires - AZA, 6 MP, MTX	idem + - Corticoïdes (<10 mg pred /j pdt 4 sem)

Chez les malades à faible risque, il n'y a pas de place à un ttt préemptif

b) VHC

1ère situation : Ac anti VHC (+) et ARN du VHC négatif: infection guérie

L'ARN du VHC persiste à faible dose dans le sérum (non détectable) et au niveau des cellules mononuclées pendant plusieurs années, il existe un faible risque de réactivation d'où l'indication à une surveillance régulière des transaminases.

2ème situation : hépatite chronique virale C : le ttt antiviral peut être prescrit avec l'AZA ou l'anti TNF mais à éviter les corticoïdes chez ces patients !

1- Le bilan tuberculeux

Le risque de réactivation d'une tuberculose latente est observé chez les malades traités par un anti TNF α .

70% des cas apparaissent dans les 90 jours qui suivent le début du traitement. Les formes sont surtout extrapulmonaires (57-75%) ou sous forme de miliars (24%). Elles sont accompagnées d'une lourde mortalité (13%)

Le dépistage est systématique chez les malades à mettre sous ttt par anti TNF

* Les Moyens: Rx thorax , Test in vivo : IDR (positive si > 5 mm) ou Tests in vitro : IGRA/ Quantiféron

- Si tuberculose latente: chimioprophylaxie par INH (9 mois) ou INH +Rifampicine (3 mois)

L'anti TNF sera débuté 3 semaines après le début de la chimioprophylaxie

- Lors du suivi des malades sous anti TNF :

* il faut chercher des symptômes même minimes qui peuvent être secondaires à une tuberculose telles une fièvre, une altération de l'état général

* Chez les patients asymptomatiques : un dépistage annuel par une radiographie du thorax et un Quantiféron est indiqué

2- Une mise à jour du statut vaccinal

- Une anticipation des vaccins vivants (fièvre jaune, BCG, varicelle, rougeole, rubéole, oreillons, polio buvable) est indiqué dès le diagnostic d'une MICI vu qu'ils sont contre indiqués sous traitement immunosuppresseur

- Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona

* En l'absence d'ATCD, faire une sérologie. Si sérologie négative, vaccination (3 sem avant le ttt IS ou 3 mois après son arrêt)

- Sérologie de l'Epstein Barr virus avant la mise des malades sous thiopurines

3- Les dosages biologiques utiles au cours du ttt des MICI

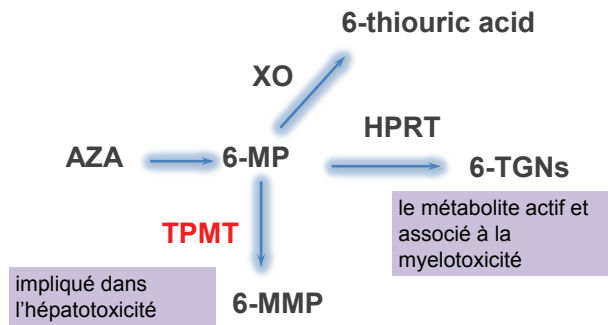
a) Le monitoring des thiopurines

La TPMP joue un rôle important dans le métabolisme des thiopurines. Le gène de cet enzyme peut être muté:

- Si mutation homozygote, absence d'activité de



Métabolisme de l'AZA/6-MP



l'enzyme et donc risque de myélosuppression très précoce (0,3% de la population)

- Si mutation hétérozygote, l'activité est intermédiaire (12,4%)
- Si gène sauvage : activité normale (87.3%)

Les thiopurines sont utilisées essentiellement en ttt d'entretien. Elles permettent de maintenir la rémission au cours de la RCH et la MC dans 40-55 % des cas

Leurs effets thérapeutiques apparaissent entre 12 et 17 semaines.

Dans plusieurs études, il existe une corrélation entre un taux de 6 TGN > 235 pmol/8 × 10⁸ et la réponse clinique.

De même, un taux de 6 TGN > 450 pmol/8 × 10⁸ est associé à une myélotoxicité et à une leucopénie

Les dosages possibles : étude du polymorphisme génétique de la TPMT, dosage de la TPMT, des 6 TGN et 6 MMP

Que faire en pratique courante ?

- Certains pays : étude génétique de la TPMT avant de débuter le ttt ou dosage précoce des 6 TGN (4 sem) puis à 3-4 mois puis tous les ans
- France et en Tunisie : dosage des 6 TGN si inefficacité (3 mois), rechute ou toxicité
 - b) Dosage du taux d'anti TNFα et des anticorps anti drugs (ADA)

Sous anti TNF α au long cours, une perte de réponse sous IFX/ADA au long

cours apparaît chez 13 à 43% par patient et par

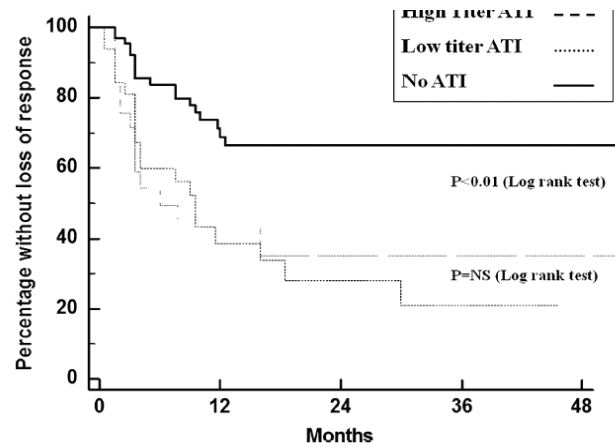
an de suivi. La perte de réponse est définie par la reprise de l'activité de la maladie au cours du ttt d'entretien par anti TNF après un ttt d'induction efficace

Parmi les causes de la perte de réponse, figurent le faible taux sérique de

l'anti TNF α, la présence d'auto ac anti infliximab ou Adalimumab (Anti drugs

antibodies ou ADA et qui sont présents chez 40 à 80 % des patients en perte

de réponse) et l'élimination fécale de l'anti TNFα.



De même la présence des ADA est associée à une diminution du taux de l'anti TNF α

Si bien que les recommandations de l'ECCO préconisent la mesure des taux résiduels d'anti-TNF (TR) et des Ac anti-drogues (AAD) en cas de perte de réponse afin de guider la stratégie d'optimisation.

Le dosage juste doit être fait juste avant la perfusion de l'IFX ou l'injection d'ADA. Les techniques de dosage sont à base de tests :

- ELISA : ne permet pas de détecter les AAD neutralisants si présence d'anti TNF dans le sérum
- AHLC ELISA : permet de détecter les AAD et l'anti TNF +++

* Les seuils des taux résiduels associés à une ré-

ponse clinique :

- IFX : 3-5 µg/ml pour la MC

- ADA : 4,8 – 5,9 µg/ml

* Pour les AAD, les taux sont considérés faibles

- AAD (IFX) < 9 ng/ml

- AAD (ADA) < 4 ng/ml

* Impact du monitoring de l'anti TNF et des AAD sur la prise en charge thérapeutique

	AAD absents	AAD présents Faibles taux	AAD présents Taux élevés
Anti TNF < seuil thérapeutique	Optimisation	Optimisation	-Switch vers un autre anti TNF - Ajout d'IS
Anti TNF >seuil thérapeutique	Changement de classe thérapeutique	Changement de classe thérapeutique	Changement de classe thérapeutique

L'optimisation consiste à augmenter la dose de l'anti TNF ou raccourcir l'intervalle entre les perfusions ou injections ou l'association des deux ou à adjoindre un immunosuppresseur à l'anti TNFα

c) Dosage de la calprotectine

La calprotectine est une protéine sécrétée par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes-macrophages en cas d'activation, stress ou apoptose de ces cellules. En présence de lésions muqueuses iléales et surtout coliques et en cas d'infiltration leucocytaire, une libération de la calprotectine fécale sera observée

Elle est détectable dans le sérum, urines et selles

Le dosage de la calprotectine fécale (CF) est fiable, rapide et relativement peu coûteux. Il est réalisé par technique ELISA sur échantillon de selles (1 g suffit) prélevé de préférence le matin

La CF reste stable pendant 3-7 jours à température ambiante.

Le taux de CF est indépendant de l'alimentation

(pas diète spéciale avant le prélèvement)

Les valeurs normales de CF : < 50 mg/g de selles

La place de la CF dans la prise en charge des MICI :

1- Distinguer une MICI d'un trouble fonctionnel intestinal (sensitivité et spécificité de 93 et 96%) chez les adultes ou enfants .

La performance de la CF > CRP, VS, pANCA et ASCA

-Intérêt majeur en pédiatrie (diminution de 67 % d'endoscopie)

-Intérêt pour distinguer une rechute de MICI d'un trouble fonctionnel (SII)

2- Distinguer une MICI en poussée d'une MICI en rémission.

La CF a une meilleure corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie que la CRP.

La diminution du taux de CF après traitement est en faveur d'une réponse endoscopique.

3-Prédire une rechute de la MICI:

L'élévation de la CRP ou de la calprotectine fécale chez un patient en rémission clinique est prédictive d'une rechute dans les mois à venir (3 mois pour la CRP, 6 mois pour la calprotectine)

Conclusion

Au cours des MICI, nous avons de plus en plus recours aux traitements immunomodulateurs (immunosuppresseurs ou biothérapies). Ainsi Des mesures préventives des infections virales et bactériennes sont indispensables dès le diagnostic de la maladie ; Ces mesures reposent sur

- l'étude du profil virologique: VHB, VHC, virus de la varicelle, EBV et la mise à jour des vaccinations
- le dépistage de la tuberculose et le contrôle annuel par Quantiféron chez les malades sous anti TNFα
- Le monitoring des malades sous thiopurines ou anti TNFα permet une meilleure prise en charge des malades et à moindre cout

Le dosage de la calprotectine fécale est un marqueur très prometteur dans les MICI avec un recours moindre aux explorations endoscopiques.



Références :

- 1-Mathurin Flamant & Xavier Roblin†Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF- α be useful to consider a de-escalation of treatment? *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015 ; 15:1653-1655
- 2-Zhang Fangbin, MD, Gao Xiang, MD, Ding Liang, PhD, Liu Hui, MS, Wang Xueding and al. Prospective Evaluation of Pharmacogenomics and Metabolite Measurements upon Azathioprine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Medicine* 2016 ; 15 :3326
- 3-K. Rajender Reddy, Kimberly L. Beavers, Sarah P. Hammond, Joseph K. Lim, Yngve T. Falck-Ytter. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive. *Drug Therapy. Gastro enterology* 2015 ;148 :215-219
- 4-Rishi M. Goel, Paul Blaker, Alex Mentzer, Steven C.M. Fong, Anthony M. Marinaki and Jeremy D. Sanderson. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015, 6 :138–146
- 5-B Ungar, Y Chowers, M Yavzori, O Picard, E Fudim, O Har-Noy, U Kopylov, R Eliakim, S Ben-Horin. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014;63:1258–1264.
- 6-K S Nanda, A S Cheifetz, Alan C Moss. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108: 40–47.
- 7- N Walsham, R A Sherwood. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterology* 2016;9 21–29
- 8- B Bressler, R Panaccione, R N Fedorak , EG Seidman. Clinicians 'guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 29:369-372.

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.

Evaluation des pratiques d'administration de médicaments par sonde entérale dans un service de néonatalogie

Evaluation of the practices of drug administration through enteral feeding tubes in a neonatology service

Zakia. Inès Harzallah^{1,5}, Salma Ksontini², Senda Bahri^{2,4}, Samia Kacem³, Souad Sfar⁴, Nabil Chouchène⁵

1 Service de Pharmacie du Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous, Tunisie

2 Service de Pharmacie du Centre de Maternité de de Néonatalogie, La Rabta Jebbari 1007 Tunis, Tunisie.

3 Service de Néonatalogie du Centre de Maternité de de Néonatalogie, La Rabta Jebbari 1007 Tunis, Tunisie

4 Département de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie

5 Département de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie

Résumé :

Introduction : L'administration de médicaments par sonde de nutrition entérale présente un risque iatrogène en raison du manque de formes galéniques adaptées.

Matériel et Méthodes : Une enquête prospective par observation directe a été réalisée auprès des patients sous nutrition entérale et recevant une médication per os du service de Néonatalogie afin d'évaluer les pratiques de préparation et d'administration de ces médicaments.

Résultats : 102 observations pour 16 spécialités différentes ont été recueillies dont 50% des formes galéniques étaient non adaptées à une administration par sonde. 11 spécialités étaient préparées par le service de pharmacie, le reste par le personnel soignant. Le délai entre le passage du médicament et la nutrition entérale n'était pas respecté dans 46% des cas. Les médicaments étaient administrés dans 42% des cas ensemble. Le rinçage de la sonde avant et après administration des médicaments n'a jamais été fait. Les conditions d'hygiène ont été respectées au niveau de la pharmacie contrairement aux services de soins.

Discussion: Face aux non-conformités relevées, des actions de formation, de mise en place de procédures et d'outils d'aide à la prescription ont été mis en place.

Conclusion: Cette étude a permis de faire un état des lieux des pratiques et de proposer les actions correctives adaptées.

Abstract:

Introduction: Administering drugs via enteral feeding tubes is a source of iatrogenic events due to the lack of appropriate galenic forms.

Material and Methods: A prospective survey by direct observation was conducted with patients on enteral nutrition and receiving medication per os in neonatology service in order to assess the preparation practices and administration of these drugs.

Results : 102 observations for 16 different specialties results were collected which 50% of the dosage forms were not adapted for an administration by enteral nutrition. 11 specialties were prepared by the pharmacy department, the rest by the nursing staff. The time between the passage of the drug and the Enteral nutrition was not respected in 46% of cases. Drugs were given in 42% of cases all the rinsing of the probe before and after administration of drugs has never been done. The hygiene conditions have been met to the department pharmacy unlike care services level.

Discussion: With non-conformities identified the actions of training, implementation procedures and prescription assistance tools have been implemented.

Conclusion: This study has allowed to make an inventory of the practices and to propose corrective actions.

Mots-clés: néonatalogie, nutrition entérale, administration médicament, évaluation

Key words: neonatology, enteral nutrition, drug administration, evaluation



1. Introduction

La voie entérale (NE) représente l'alternative de choix par rapport à la nutrition parentérale. Elle maintient l'intégrité fonctionnelle du tube digestif, présente moins de complications notamment infectieuses et a un moindre coût [1].

Les patients bénéficiant d'une NE sont souvent polymédiqués. La question de l'administration de médicaments par sonde se pose par les professionnels de la santé surtout que l'administration de certains médicaments par cette voie n'est pas toujours approuvée. En effet, la rupture de l'intégrité de la forme galénique peut être à l'origine d'iatrogénie médicamenteuse soit en augmentant sa toxicité ou en diminuant son efficacité. De plus, l'administration des médicaments via les sondes de NE peut poser des contraintes d'ordre pratique (exemple : arrêt de la NE pendant 30 minutes suivi d'un rinçage de la tubulure pour les médicaments devant être pris à jeûn).

Enfin, il est à signaler que la question de l'interaction entre les nutriments contenus dans la NE et les médicaments reste entière.

Les objectifs de ce travail étaient de réaliser dans un premier lieu une évaluation des pratiques de préparation des médicaments qui seront administrés chez les patients bénéficiant d'une NE puis de proposer des mesures garantissant la sécurité de l'administration de ces médicaments.

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, qui a été réalisée dans le service de Néonatalogie du Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis (CMNT) sur une période de 6 mois. Ce service est composé de 3 unités (unité de réanimation, unité de post-réanimation, unité d'élevage).

Notre étude s'est également intéressée au service de Pharmacie qui réalise des préparations pour la voie orale.

2.1. Etude observationnelle prospective :

Notre étude s'est déroulée en plusieurs étapes : un groupe de travail multidisciplinaire (pédiatres, infirmier(e)s et pharmaciens) a été créé. La réflexion de ce groupe a abouti à la création de fiches de recueil des données relatives aussi bien à la forme médicamenteuse utilisée que des pratiques de préparation et d'administration.

Ces fiches ont été remplies après observation d'un interne en pharmacie des pratiques de reconstitution des médicaments utilisées par voie orale de formes solides ou liquides qui seront administrés ensuite par sonde de NE aussi bien au service de pharmacie que dans les unités du service de néonatalogie.

L'ensemble des données recueillies ont été saisies sur Excel 2010TM. Lors du traitement des données, nous avons eu recours à des référentiels tels que recommandations de l'ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)[4], les RCP des différentes spécialités, la base de données Stabilis, la liste de l'Omédit de Poitou Charentes qui ont servi à la rédaction de l'outil d'aide à la prescription.

2.2 Patients : Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tout nouveau-né recevant une nutrition entérale par sonde et au moins un médicament par voie orale durant son hospitalisation.

Par contre, ont été exclus les patients sous nutrition parentérale et sous nutrition orale (seringue de gavage) recevant une médication per os.

3. Résultats

3.1. Nutrition entérale des enfants :

Nous avons recueilli 102 observations pour 50 patients différents : 33 garçons (66%) et 17 filles (34%), ce qui représente un sexe ratio H/F de 1,94.

L'âge gestationnel moyen de notre population (n=50) est de 32 SA avec des extrêmes de 26 SA et 38 SA. Le poids moyen est de 1,61 kg. La nutrition entérale était prescrite pour immaturité du réflexe de déglutition.

Tous les patients inclus dans l'étude étaient sous NE à débit continue via une sonde oro-gastrique en silicone, charrière 6. La durée de la NE était supérieure à 5 jours.

Le nombre moyen de médicament administré par prescription est de 2,92 avec des extrêmes de 1 et de 6 médicaments.

3.2. Médicaments

Nous avons recueilli un nombre total d'observations égal à 102 pour 16 médicaments différents. La liste complète des médicaments administrés est représentée dans le tableau I.

Tableau I: La liste complète des médicaments administrés

Médicaments	DCI	Formes galéniques
Noractone® 100mg	Spironolactone	Comprimé, cp pelliculé
Sabril® 500mg	Vigabatrine	Comprimé, cp pelliculé sécable
Folicum® 5mg	Acide Folique	Comprimé sécable
Thyro-4® 100 µg	Levothyroxine	Comprimé sécable
Viadis® 25mg	Sildenafil citrate	Comprimé pelliculé
Tensopril® 25mg	Captopril	Comprimé sécable
Gardénal® 10mg	Phénobarbital	Comprimé
Ursolvan® 200mg	Acide ursodésoxycholique	Gélule
Lactéol fort ®	Lactobacillus LB	Poudre pour solution buvable
Aspégic® 100mg	Acétylsalicylate de lysine	Poudre pour solution buvable
Ipproton® 40mg	Oméprazole	Poudre pour préparation injectable
Fumafer® 33mg/1g	Fumarate ferreux	Poudre pour solution buvable
Citrate de caféine® 25mg/ml	citrate de caféine	Solution buvable et injectable
Gluconate de calcium®	Gluconate de calcium	Ampoule buvable
Stérogyl®	Ergocalciférol	Goutte buvable
Physiol®	Na Cl à 0,9%	Ampoule

Nous avons classé les médicaments par classe ATC (classification Anatomique, Thérapeutique, et Chimique). Les principales classes ATC retrouvées étaient : les médicaments des voies digestives et du métabolisme (37,5%), les médicaments du système nerveux (25%).

Les formes galéniques des 16 médicaments prescrits comportaient 75% de formes solides essentiellement des comprimés (43,75%) et des gélules (6,25%). Seulement 25% des prescriptions étaient sous forme liquide : solutions buvables (18,75%), gouttes (6,25%).

Parmi les formes solides, 25% étaient adaptées à l'administration par sonde (poudre).

3.3. Observation des pratiques de préparation

La préparation des formes orales pour la majeure partie des médicaments prescrits se déroule dans le service Pharmacie (68,75%) par les résidents ou les internes en pharmacie.

Une faible proportion est encore préparée par l'équipe infirmière au niveau des unités de soin du service.

3.3.1. Service Pharmacie

Les mesures de protection et d'hygiène ont été respectées dans 100% des cas au niveau du service de pharmacie. En effet, la préparation de la paillasse de travail (bionettoyage à l'aide d'un détergent/désinfectant), l'hygiène des mains, le port de tenue adaptée (bavette, coiffe, gants stériles) et la mise à disposition de l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation sur un champ stérile ont été respectés.

Les étapes de préparation pour chaque forme galénique sont décrites dans le tableau II.

Tableau II : Mode de préparation dans le service de pharmacie

Spécialités	Broyage/ouverture...	Solvant de reconstitution
Fumafer® 33mg/1g	Transfert direct de 2 cuillère à mesure de poudre dans une seringue parentérale.	Mise en suspension dans 10 ml de G5%
Folicum® 5mg	5 comprimés sont mis directement dans une seringue parentérale.	Mise en suspension dans 10 ml de G5%
Viadis® 25mg	Broyage du comprimé et transfert dans une seringue parentérale	Mise en suspension dans 25 ml d'EPPI
Noractone® 100mg	Broyage du comprimé et transfert dans une seringue parentérale	Mise en suspension dans 50 ml de NaCl 0,9%
Thyro-4® 100µg	1 comprimé est transféré directement dans une seringue	Mise en suspension dans 10 ml de G5%
Tensopril® 25mg	Broyage du comprimé et transfert dans une seringue parentérale	Mise en suspension dans 25 ml EPPI
Ursolvan® 200mg	Ouverture d'une gélule et transfert de la poudre directement dans une seringue parentérale	Mise en suspension dans 10 ml d'EPPI
Aspégic® 100mg	Transférer le contenu d'un sachet dans une seringue parentérale	Mise en suspension dans 25 ml d'EPPI
Citrate de caféine® 25mg/ml	Aspiration du contenu d'une ampoule dans une seringue parentérale opaque.	Dilution avec 8 ml de G5%
Ipproton® 40mg		Reconstitution dans 20 ml d'EPPI

Le plan de travail ainsi que le matériel après la fin de la préparation étaient nettoyés dans 100% des cas. Ce nettoyage était également réalisé entre la préparation de deux médicaments différents dans le



but d'éviter la contamination croisée.

Il est juste important de signaler la présence de résidus de poudre aussi bien au fond du mortier que sur le pilon dans 100% des cas.

3.3.2. Service de Néonatalogie

Dans les 3 unités auditées du service de néonatalogie, nous avons remarqué que les mesures d'hygiène n'étaient pas respectées. Le plan de travail qui est en fait le chariot des soins, n'a jamais été nettoyé ni avant ni après la préparation des médicaments, les infirmiers ne portaient pas de masque et ne réalisaient pas l'hygiène des mains dans 100% des cas, et que seulement 12% ont porté des gants stériles avant de commencer la préparation. Le personnel soignant manipulait même la poudre avec les doigts lors de son transfert dans la seringue.

Devant l'absence de matériel adapté (mortier ou écrase-comprimé) au niveau du service, dans 100% des cas, les comprimés étaient écrasés sur du papier.

Concernant le solvant utilisé, dans 75% des cas les médicaments étaient dilués dans du NaCl 0,9% et le reste dans de l'EPPI.

La liste des médicaments ainsi que la modalités de leur préparation observés au niveau du service de néonatalogie est présentée dans le tableau III.

Tableau III : Liste des médicaments observés dans le service de néonatalogie et modalités de préparation

Spécialités	Modalités de préparation	Commentaire
Sabril® 500mg	Broyage du comprimé et transfert de la poudre dans une seringue parentérale. Mise en suspension dans du NaCl 0,9%	Il est contre-indiqué de broyer le comprimé de Sabril et de l'administrer via la sonde de NE
Gardénal® 10mg	Broyage du comprimé et transfert de la poudre dans du G5% ou EPPI.	Solvant adéquat pour la mise en suspension est le NaCl 0,9%
Lactéol fort®	Le sachet est vidé dans la seringue puis mis en suspension dans de l'EPPI	RAS

Les seringues préparées ne portaient pas d'étiquettes dans 100% des cas, elles étaient conservées au réfrigérateur ou bien au chevet du malade.

Généralement les infirmier(e)s ne se basent sur

aucune recommandation au moment du broyage des formes solides et ne tiennent pas compte des risques encourus pour le patient.

3.4. Observation des pratiques d'administration

L'observation de la phase d'administration des médicaments aux patients a été réalisée en accompagnant l'infirmier(e) lors de la tournée de 13h.

Les points suivants ont été évalués : Rinçage de la sonde avant et entre les différentes administrations, interaction médicament/médicament (mélange de médicament et administration en une seule fois); interaction médicament/aliment (Non-respect du délai d'attente pour les médicaments à prendre à jeun) ; administration de forme injectable contre-indiquée pour la voie entérale, type de matériel utilisé pour l'administration des médicaments. Le taux de non-conformités relevées lors cet audit est défini dans la figure 1.

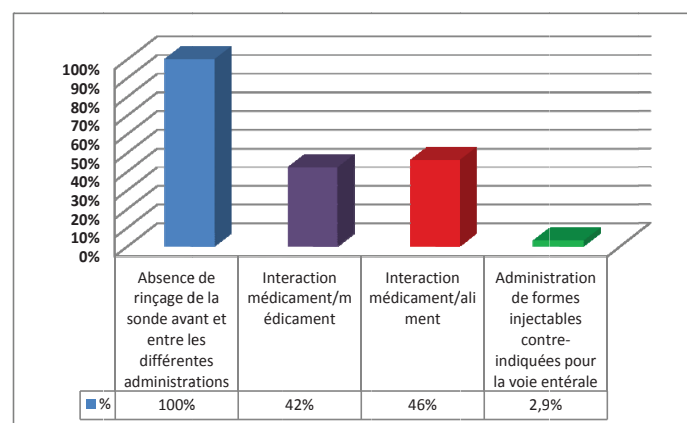


Figure 1 : Taux de non-conformités relevés

Concernant le type de matériel utilisé pour l'administration des médicaments, les seringues pour usage parentéral ont été utilisées dans 100% des cas.

4. Discussion

4.1. Nombre de spécialités

Le nombre de spécialités que nous avons évalué durant la période d'étude n'était que de 16 versus 671 au CHU de Nancy et 78 médicaments au CHU de Habib Bourguiba [2, 3].

Notre échantillon n'était pas représentatif de toutes les formes galéniques. Seulement les gélules, les sachets, les comprimés à libération conventionnelle et les formes liquides ont fait l'objet de ce travail.

Les formes LP et les formes GR n'ont pas été prescrites pendant la période d'étude, de ce fait nous ne pouvons concevoir les modalités de préparation de ces deux formes par le personnel soignant, qui peuvent être dangereuses.

En effet le broyage des formes (LP) peut être à l'origine d'une modification de la pharmacocinétique du produit, mettant en jeu l'efficacité du médicament ou d'un changement du site de libération du principe actif et par conséquent l'inactivation de celui-ci. Ces risques peuvent être graves pour la santé du patient surtout dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite [3]. D'un autre côté le broyage des formes à LP peut être à l'origine d'une agression de la muqueuse gastrique si l'enrobage gastro-résistant avait pour but de protéger la paroi gastrique de l'effet irritant de la substance active [3].

4.2. Analyse des prescriptions

Cette enquête met en évidence les difficultés rencontrées par les médecins ainsi que le personnel de soins pour le choix de la forme galénique du médicament à administrer par sonde. Elle met en exergue le manque de formation et d'information sur les modalités de prescription que nous retrouvons dans les recommandations de l'ASPEN [4] : adaptation de la forme galénique, impossibilité ou risque lié à la transformation des formes galéniques, les précautions à prendre lors du broyage et du passage via la sonde. Ce manque de connaissances s'explique par l'absence d'un outil d'aide à la prescription rédigé par les pharmaciens et mis à la disposition des prescripteurs et du personnel soignant.

En effet l'analyse des prescriptions a révélé que parmi les formes prescrites au CMNT, 50% étaient des formes orales sèches (comprimés, gélules) versus 80% au CHU Habib Bourguiba et 83% au CHU de Nancy [2,3]. Alors que les formes les plus adaptées à l'administration par sonde de NE telles que les formes liquides ou rendues facilement liquides n'étaient prescrites que dans la moitié des cas (25% sous forme liquide et 25 % sous forme rendue facilement liquide). Ce faible pourcentage s'explique par la non-disponibilité de présentations de certaines molécules sous forme liquide orale et ce, dans la nomenclature hospitalière (exemple : Fer, L-thyroxine etc..) et/ou sur le marché (les antihypertenseurs, les inhibiteurs de la pompe à proton etc..) [5].

Le rôle du pharmacien est de proposer des formes pharmaceutiques adaptées à l'administration par sonde de NE, soit par la réalisation des préparations pédiatriques en solution après étude de leur faisabilité, ou par la fabrication des gélules à dosage pédiatrique et le cas échéant de référencer de nouveaux médicaments (commande particulière : le service pharmacie du CMNT a réussi à introduire L-thyrox goutte sur commande ferme).

Le manque de spécialités destinées à la population pédiatrique vient compliquer la situation. Parmi tous les médicaments prescrits, il existait une alternative galénique dans 12,5 % des observations versus 15% au CHU Habib Bourguiba [3] et 20% au CHU de Nancy [6].

En outre, il y a eu administration de formes injectables incompatibles avec la voie entérale dans 2,9% des observations. Ces chiffres se rapprochent de ceux retrouvés dans les observations réalisées au CHU Habib Bourguiba [3] où il y a 2% d'administration de formes injectables incompatibles avec la voie entérale. Le risque dans la réalisation de ce type de pratique peut se manifester soit par une modification de l'efficacité du traitement ou/et par une intolérance gastro-intestinale notamment avec les solutions hyperosmolaires. Dans ce sens, divers critères pharmaceutiques doivent être évalués avant d'envisager une administration et elle doit être réservée à des situations où il n'existe pas d'autres alternatives avec l'accord du médecin traitant.

4.3. Observation des pratiques de préparation et d'administration

Au niveau du service de Néonatalogie, notre étude a montré que les recommandations de l'ASPEN pour la préparation et l'administration des médicaments par sonde sont peu suivies [4]. En effet aucun protocole de préparation des médicaments, et d'administration via les sondes n'existe dans le service de Néonatalogie, ce qui engendre une absence d'uniformité des pratiques au sein de l'équipe infirmière.

- **Préparation des médicaments :** Le broyage des comprimés s'effectue généralement sur le chariot ou bien sur le lavabo (sans tenir compte de la nature du comprimé) sur du papier et avec les doigts du personnel. Cette action produit de fines particules dont l'ingestion ou l'inhalation peut être source d'irritation (toux) chez le personnel soignant voir d'allergies sur de longues périodes. De même la poudre obtenue



peut rentrer en contact avec la peau provoquant ainsi des allergies ou des irritations [1]. Pour ces deux raisons le port d'un masque et de gants est indispensable au moment de la préparation des médicaments. En outre cette protection prévient la contamination que le personnel pourrait apporter à la préparation. Le solvant utilisé pour la mise en solution est généralement le sérum physiologique, la stabilité des préparations et les conditions de conservation ne sont pas prises en considération. Les préparations réalisées ne sont jamais étiquetées ce qui peut porter à confusion la personne qui va administrer le médicament.

- **Administration des médicaments :** L'observation des infirmiers au moment de l'administration via les sondes de NE a montré l'absence totale de rinçage de la sonde avant et entre des administrations consécutives. Nous retrouvons le même constat dans l'étude de Triki et al [3], par contre dans l'étude de Ech-Chaouy, cette omission est observée uniquement dans 28% des cas [2]

La négligence de cette étape de la part de l'équipe infirmière peut être à l'origine d'obstruction de la sonde de NE et parfois conduire même à la nécessité de reposer une nouvelle sonde pouvant être à l'origine d'iatrogénie et d'augmentation de dépenses de soins.

Un risque d'interactions médicament-médicament a été observé : les médicaments ont été administrés ensemble dans 42% des cas. Parmi les interactions constatées l'administration de fer avec la lévothyroxine pouvant être à l'origine d'une diminution de l'efficacité de cette dernière. En effet, le fer réduit son absorption au niveau digestif. Ce risque a été relevé dans l'étude Triki et al dans 98% des cas [3]. Nous avons également observé un risque d'interactions médicament-aliment : l'arrêt de la NE n'a pas été réalisée dans 42% des cas. Parmi les interactions constatées, l'administration de fer et de lévothyroxine sans arrêt de la NE alors que ces deux molécules doivent être prises à jeûne.

Au niveau du service de Pharmacie, l'analyse des pratiques de préparation des médicaments destinés à l'administration via les sondes de NE, a montré un respect des recommandations de l'ASPEN. Le broyage des comprimés et l'ouverture des

gélules ne sont effectués qu'après vérification de la faisabilité, le choix du solvant de dilution est également documenté ce qui n'est pas le cas dans le service de Néonatalogie. Les mesures d'hygiène et de protection sont respectées par les pharmaciens (Port de gants, d'un masque, le lavage des mains, nettoyage du matériel de travail ainsi que du plan de travail).

4.6.3. Actions d'améliorations proposées

Devant ce manque de formation et d'information, et dans le but d'améliorer les pratiques actuelles, nous avons entamé certaines actions :

- La fabrication de gélules pédiatriques qui va permettre en fait d'une part de réduire la charge de travail du personnel soignant étant donné qu'il va avoir une forme prête à l'emploi et d'autre part d'éviter les erreurs lors de la préparation pouvant aboutir à des risques de surdosages ou de sous-dosage et de contamination du produit notamment pour les patients immunodéprimés.
- La rédaction et diffusion d'affiches et de procédures auprès de l'équipe infirmière portant sur les modalités de préparation et d'administration des médicaments ainsi que les mesures d'hygiène et de protection.
- La rédaction d'un outil d'aide à la prescription mis à disposition des médecins et du personnel soignant. Il s'agit d'un guide de bon usage des médicaments à administrer via les sonde de NE. Nous avons essayé de déterminer pour chaque médicament sa dénomination commune internationale, son dosage, sa forme galénique, s'il était possible de le broyer ou de l'ouvrir et s'il pouvait être administré par sonde. Si oui comment le préparer autrement quelle serait l'alternative à ce traitement.
- Un projet de centralisation des préparations dans le service Pharmacie.

5. Conclusion

Notre enquête illustre les difficultés du service de néonatalogie à trouver des solutions satisfaisantes et validées pour l'administration des médicaments chez des patients présentant une prématurité du réflexe de déglutition. Cela est surtout dû à un manque de formation et une méconnaissance des risques du personnel soignant et médical

ainsi qu'un manque de sources d'informations simples et facilement utilisables en pratique. La mise en place progressive de l'informatisation des prescriptions dans le service de néonatalogie facilitera les interventions pharmaceutiques. Une formation continue du personnel infirmier doit être envisagée afin de rappeler les principes de bases de bon usage des médicaments par sonde et les risques encourus en cas de non-respect. Une sensibilisation des médecins à prescrire la forme

galénique la plus adaptée pour les patients sous NE est nécessaire afin de faciliter l'administration ultérieure par le personnel infirmier. Une nouvelle enquête devra être menée à distance de ces actions afin de s'assurer de la pérennité de ces améliorations. Cependant la résolution de nombreux problèmes passe par un effort en provenance de l'industrie pharmaceutique pour mettre à disposition des médicaments plus adaptés à la population pédiatrique.

Références

1. Talavera S, Grasset L, Verdier E, Brunel P. Administration des médicaments par sonde de nutrition entérale : de l'audit de pratiques à l'élaboration d'outils pour aider le personnel soignant. *Nutr Clin Metabol* 2012 ; 26 : 119-127.
2. Ech-chaouy A, Giesenfeld A, Ziegler O, Quilliot D. Médicaments et nutrition entérale : audit sur la galénique le pilage et le mode d'administration. *Nutr Clin Metabol* 2007;21:115-119.
3. Triki E, Fendri S, Dammak H, Bouaziz M, Sfar S. Administration des médicaments par sonde de nutrition entérale: évaluation des pratiques dans un service de réanimation médicale d'un hôpital tunisien. *Ann Fr Anesth Réanim* 2012;31: 596-599.
4. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J et al. Enteral. Nutrition practice recommendations. *J Parenter Enteral Nutr* 2009 ; 33:122-67.
5. Iddir K, Fenina N, Lassoued MI, Najjar M, Zmerli R, Zeghal S et al. Formulaire thérapeutique tunisien. 3ème édition. Tunis : Al Asria ; 2012.
6. Weber, Marie. Administration des médicaments aux enfants hospitalisés Evaluation des pratiques de préparation par les infirmier(e)s dans les services de pédiatrie de l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lorraine : 2013 ; 63.



Evaluation de l'utilisation de l'albumine humaine 20 % à l'EPS Charles Nicolle Tunis

M. Tlijani¹, I. Limayem Blouza^{2,3}, Z.Ouahchi^{1,3}

1-Service de Pharmacie CHU Charles Nicole Tunis

2- Service de Pharmacie Institut Salah Azaïez Tunis

3- Faculté de Pharmacie de Monastir

Résumé

Introduction : L'albumine est une protéine endogène de poids moléculaire 68 KDa avec une concentration plasmatique élevée (entre 32 et 52 g/L). Sa faible disponibilité et son coût élevé imposent la définition de recommandations pour son usage approprié afin d'écartier les indications non supportées scientifiquement. **Objectif :** Notre objectif est l'évaluation de la prescription de l'albumine humaine 20 % dans les services de médecine de l'EPS Charles Nicole de Tunis. **Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective descriptive. Les prescriptions d'albumine provenant de tous les services médicaux ont été recueillies pendant le premier trimestre de l'année 2014. Les recommandations de l'HAS ont été utilisées pour évaluer la pertinence des prescriptions de l'albumine. **Résultats et discussion :** Cent prescriptions d'albumine humaine 20 % ont été évaluées pendant les 3 mois d'étude. Le service de gastroentérologie était le plus prescripteur avec 79 % de la totalité des prescriptions suivi de service de Néphrologie avec 12 %, service de pédiatrie avec 7 % et la médecine interne avec 2 %. Dans notre étude, les motifs de prescriptions de l'albumine humaine étaient largement distribués. Le motif le plus fréquent est la paracétèse. En totalité, selon les recommandations de l'HAS en 2009, on a dix indications qui sont appropriées soit en absolue soit en association à d'autres critères. Les indications non appropriées étaient surtout la correction des hypo albuminémies simples ou celles induites par des entéropathies inflammatoires chroniques, des diarrhées chroniques ou un état de dénutrition et cachexie. Ces dernières représentent 33 % de la totalité des prescriptions, la majorité est indiquée par le service de gastroentérologie. Au total sur les 1054 flacons d'Albumine Humaine 20 % qui ont été utilisés pendant la période d'étude, 370 flacons ont été utilisés pour des indications non appropriées selon les recommandations de HAS en 2009. Le coût moyen d'un flacon d'albumine humaine 20 % est de 46 dinars. Ce qui fait que le coût total des flacons consommés pendant le premier trimestre de l'année 2014 est de 48 mille dinars, parmi lesquels 17 mille dinars sont dissipés pour des indications non appropriées. **Conclusion :** L'albumine humaine 20 % est fréquemment utilisée dans l'hôpital Charles Nicole à Tunis. Ce produit pose plusieurs points critiques en particulier sa faible biodisponibilité, ses indications mal appropriées ainsi que son coût élevé. Tous ces problèmes mettent en évidence le rôle du pharmacien clinicien dans la détermination des indications appropriées afin de rationaliser la consommation.

Mots clés : Albumine humaine, Indications, consommation, coût

Abstract

Introduction : The albumin is an endogenous protein of 68 KDa molecular weight with a high plasma concentration between 32 and 52 g / L. Its low availability and its high cost impose the definition of recommendations for its use suited to rule out the indications not supported scientifically. **Objective:** Our objective is the evaluation of prescribing human albumin 20% in the medical services of the EPS Charles Nicolle of Tunis. **Material and methods:** it is a descriptive forward-looking study. The prescriptions of albumin resulting from all the services medical were collected during the first quarter of year 2014. The recommendations of the HAS were used to estimate the relevance of the prescriptions of the albumin. **Results and discussion:** hundred prescriptions of human albumin 20 % were estimated during 3 months of study. The service of gastroenterology was the most influencing with 79 % of all of the prescriptions follow-up of service of Nephrology with 12 %, service of paediatrics with 7 % and the internal medicine with 2 %. In our study, the motives for prescriptions of the human albumin were widely distributed. The most frequent motive is the paracetesis. In full, according to the recommendations of the HAS in 2009, we have ten indications which are suited or absolved or in association in other criteria. The indications not suited were especially the correction of the simple hypo albuminémies or those led by chronic inflammatory entéropathies, chronic diarrheas or state of undernutrition and cachexie. The latter represent 33 % of all of the prescriptions, the majority are indicated by the service of gastroenterology. All in all on 1054 flasks of Human Albumin 20 % were used during the period of study, among whom 370 flasks were used for indications not suited according to the recommendations of HAS in 2009. The average cost of a flask of human albumin 20 % is 46 dinars. What makes that the total cost of flasks consumed during the first quarter of year 2014 is 48 millions, among which 17 millions are dissipated for not appropriate indications. **Conclusion:** the human albumin 20 % is frequently used in the hospital Charles Nicole in Tunis. This product puts several critical points in particular its low bioavailability, its badly suited indications as well as its high cost. All these problems highlight the role of the pharmacist clinician in the determination of the appropriate indications finally of rationaliser the consumption.

Introduction

L'albumine est une protéine endogène de poids moléculaire 68 KDa avec une concentration plasmatique élevée (entre 32 et 52 g/L) (1). Elle est synthétisée exclusivement au niveau hépatique avec un taux journalier moyen de 120 à 200 mg/Kg du poids corporel et un temps moyen de synthèse de 20 minutes. Deux tiers de l'albumine de l'organisme sont présents dans le compartiment extravasculaire et seulement un tiers dans le compartiment intra vasculaire. Par ailleurs, l'albumine est un facteur principal déterminant de la pression oncotique du sang. Elle est aussi impliquée dans le transport de nombreuses substances endogènes comme la bilirubine non conjugué, les hormones et des substances exogènes comme les médicaments (2). La demi-vie d'albumine endogène est environ 3 semaines, tandis que celui d'albumine dérivée du sang est seulement 12-16 heures et est réduite notamment dans les conditions de perméabilité capillaire accrue (3). Ainsi, Sa faible disponibilité et son coût élevé imposent la définition de recommandations pour son usage approprié afin d'écartier les indications non supportées scientifiquement (2). Plusieurs études ont essayé de clarifier l'efficacité de l'albumine humaine dans les indications pour lesquelles elle est utilisée, mais les conclusions sont controversées (4). Notre objectif est l'évaluation de la prescription de l'albumine humaine 20 % dans les services de médecine de l'EPS Charles Nicole de Tunis.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective descriptive réalisée à l'EPS Charles Nicole de Tunis. Les prescriptions d'albumine provenant de tous les services médicaux ont été recueillies pendant le premier trimestre de l'année 2014. La pharmacie dispose d'une ordonnance nominative spécifique de l'albumine. Cette ordonnance comporte les renseignements nécessaires sur le patient, le prescripteur, les indications appropriées de l'albumine et les éléments nécessaires pour la traçabilité. Les recommandations de l'HAS 2009 (2) ont été utilisées pour évaluer la pertinence des prescriptions de l'albumine.

Résultats et Discussion

Cent prescriptions d'albumine humaine 20 % ont été évaluées pendant les 3 mois d'étude. Le service de gastroentérologie était le plus prescripteur avec 79 % de la totalité des prescriptions suivi de service de Néphrologie avec 12 %, service de pédiatrie avec 7% et la médecine interne avec 2 % (Figure 1).

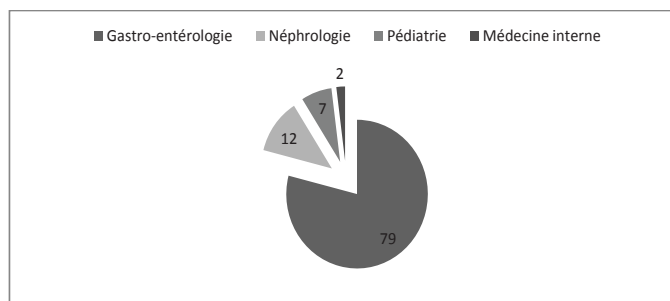


Figure 1 : Répartition des prescriptions de l'albumine humaine 20 % selon les services cliniques

L'albumine humaine peut être indiquée dans les conditions aiguës, en se basant sur les données cliniques, dans lesquels il est nécessaire d'augmenter le volume pour maintenir la circulation et dans certains états chroniques de faibles taux d'albumine sérique (5). L'albumine est également utilisée dans tous les cas de contre-indication à l'utilisation des colloïdes non protéiques (2). Dans notre étude, les motifs de prescriptions de l'albumine humaine étaient largement distribués. Le motif le plus fréquent est la paracentèse. En totalité, selon les recommandations de l'HAS en 2009, on a dix indications qui sont appropriées soit en absolue (Paracentèse, Plasmaphérèse et péritonite bactérienne spontanée), soit en association à d'autres critères (Choc hémorragique, Syndrome néphrotique, Syndrome hépatorénal, Cirrhose avec ascite réfractaire). Les indications non appropriées étaient surtout la correction des hypo albuminémies simples ou celles induites par des entéropathies inflammatoires chroniques, des diarrhées chroniques ou un état de dénutrition et cachexie. Les prescriptions inappropriées représentent 33 % de la totalité des prescriptions, la majorité est indiquée par le service de gastroentérologie (Figure 2).

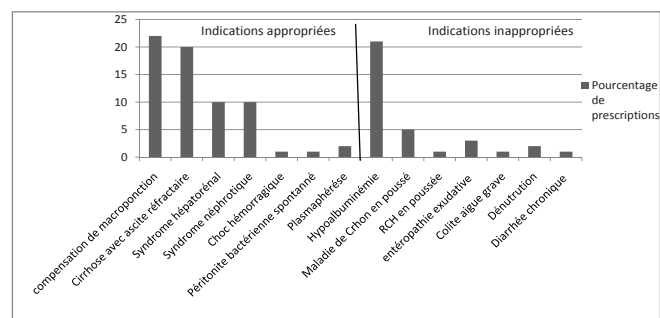


Figure 2 : Pourcentage des indications appropriées et inappropriées de l'albumine humaine 20 % dans les services de médecine de l'EPS Charles Nicole à Tunis

Parmi les 100 malades inclus dans notre étude, 21 ont reçu l'albumine humaine 20 % pour un faible taux sérique de cette protéine dans leur sang. Certaines



études ont montré que le faible taux sérique d'albumine est associée à un mauvais pronostic chez les patients gravement malades et c'est peut-être la raison pour laquelle les médecins ont tendance à prescrire albumine dans les hypo albuminémies (6). Mais dans plusieurs études, il a été démontré que l'administration d'albumine chez un patient qui a une hypo albuminémie n'a pas eu un effet distinctif sur la mortalité et la morbidité (7). Par conséquent, dans la majorité des recommandations, l'hypo albuminémie est une indication inappropriée pour l'administration de l'albumine sauf dans certains cas où le taux sérique d'albumine est $< 25\text{g/dl}$ (8). Dans cette étude, la majorité des patients ont un taux d'albuminémie $< 25\text{ g/L}$, l'administration de l'albumine humaine 20% est donc justifiée pour eux.

Au total sur les 1054 flacons d'Albumine Humaine 20 % utilisés pendant la période d'étude, 370 flacons ont été utilisés pour des indications non appropriées selon les recommandations de HAS en 2009 (figure 3). Le coût moyen d'un flacon d'albumine humaine 20 % est de 46 dinars. Ce qui fait que le coût total des flacons d'albumine humaine 20 % pour le premier trimestre de l'année 2014 est de 48 484 dinars, parmi lesquels 17 mille dinars sont dissipés pour des indications non appropriées. Ce coût élevé ainsi que ces indications mal appropriées montrent le rôle majeur du pharmacien clinicien dans la rationalisation de la consommation de ce produit dans les hôpitaux.

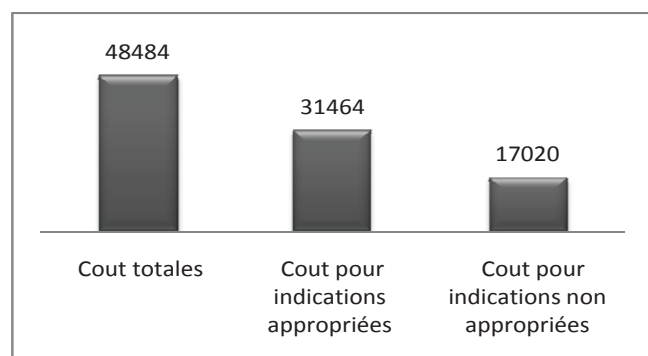


Figure 3 : Représentation de la consommation des flacons albumine humaine 20%

Les posologies moyennes et les durées de traitement pour chaque indication sont représentées dans le tableau 1. Pour la paracentèse, l'administration de l'albumine est recommandée quand un grand volume de liquide d'ascite doit être aspiré, ce volume varie entre 2 et 5 L selon les recommandations (6). La posologie adéquate est de 5g/L d'ascite aspiré (2).

Dans cette étude, les prescriptions de l'albumine pour une macro ponction d'ascite ne comportent pas le volume d'ascite qui doit être aspiré, on ne peut donc pas évaluer la posologie. Chez les sujets cirrhotiques avec un ascite réfractaire, l'administration de l'albumine n'est efficace que pour les sujets qui ont un taux sérique d'albumine $< 20\text{g/L}$ (2), ce qui est le cas pour la majorité des patients cirrhotiques dans cette étude. Pour la plasmaphérèse, l'utilisation de l'albumine est appropriée seulement pour les échanges de grands volumes de plasma: plus de 20 ml/kg en une seule séance ou 20 ml/kg / semaine pour des séances successives. Dans le cas d'un échange de petits volumes de plasma, il est utile d'envisager, pour des raisons de rentabilité, les solutions cristalloïdes ou l'association d'albumine / cristalloïdes (2). L'administration de l'albumine est appropriée dans les deux cas de plasmaphérèse incluse dans cette étude. Pour le syndrome hépatorénal qui est une complication redoutable de la cirrhose, l'albumine semble être un élément-clé du traitement médical, seule ou en association, et supérieure aux autres solutés de remplissage (9). La posologie recommandée est de 1g/Kg pour le premier jour (soit 2 à 5 flacons d'albumine 20 %) puis 1 à 2 flacons / jour (occasionnellement 3) pour une période de 2 à 16 jours (2). Dans notre étude, la posologie moyenne est conforme mais la durée du traitement est beaucoup plus courte que celle recommandée. Pour la péritonite bactérienne spontanée, la posologie recommandée est de $1,5\text{g/Kg}$ le premier jour (soit 4 à 8 flacons d'albumine 20 %) puis 1g/Kg le troisième jour (soit 3 à 6 flacons) (2), dans notre étude, la posologie est incluse dans ces intervalles mais la durée de traitement est continue pour 5 jours en moyenne ce qui est non conforme avec les recommandations. Le syndrome néphrotique n'est considérée comme une indication appropriée de l'albumine humaine que quand le taux de l'albumine sérique est $< 20\text{g/L}$ avec association à une hypo volémie et/ou œdème pulmonaire (2), dans notre étude, il n'exista pas cette association dans tous les cas, la prescription de l'albumine était plutôt dans le but de la correction d'une hypo albuminémie chez un sujet qui a un syndrome néphrotique. Pour les patients souffrant de malnutrition, le bon traitement est entérale et / ou la nutrition parentérale. Cependant, l'albumine peut être utilisée chez les patients ayant une diarrhée associée à une intolérance

à l'alimentation entérale si toutes les conditions suivantes sont 1/ le volume de diarrhée est > 2L/j 2/ Le taux d'albumine < 20 g/L 3/ La persistance de la diarrhée malgré l'administration des peptides de chaînes courtes (10). Aucun des patients de notre étude n'avait ces conditions pour l'utilisation de l'albumine à l'appui nutritionnel. Des résultats se trouvent dans d'autres études; par exemple, dans deux hôpitaux universitaires en Espagne, 100% des l'utilisation de l'albumine chez les patients souffrant de malnutrition était inapproprié (11).

Tableau 1 Les posologies et les durées de traitement moyennes de chaque indication

Indication	Posologie moyenne	Durée de traitement moyenne
Paracentèse	3	1 jour
Cirrhose avec ascite réfractaire	4	3 jours
Syndrome hépatorénal	5	3 jours
Syndrome néphrotique	En pédiatrie 1	10 jours
	En néphrologie 2	4 jours
Choc hémorragique	3	5 jours
Péritonite bactérienne spontanée	1	5 jours
Plasmaphérèse	6	5 séances
Hypo albuminémie	4	4 jours
Maladie de Crhon	3	3 jours
RCH en poussée	1	4 jours
Entéropathies exsudatives	3	3 jours
Colite aigue	3	1 jour
Diarrhée chronique	3	3 jours
Dénutrition	3	5 jours

Conclusion

L'albumine humaine 20 % est fréquemment utilisée dans l'hôpital Charles Nicole à Tunis. Ce produit pose plusieurs points critiques en particulier sa faible biodisponibilité, ses indications mal appropriées ainsi que son cout élevé. Ces problèmes mettent en évidence le rôle du pharmacien clinicien dans la détermination des indications appropriées afin de rationaliser la consommation.

Bibliographie

1. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth*. 2010;104:276-84.
2. Giancarlo L, Francesco B, Angela L, Pierluigi P, Rossettias G. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus*. 2009;73:216-34.
3. Boisramé-Helms J, Delabranche X, Meziani F. Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique : mythe et réalité. *Réanimation*. 2014;23(2):148-58.
4. Schierhout G. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316:961-4.
5. Jean-Louis V, Marc-Jacques D, Roberta J, Mahlon M. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? *Ann Surg*. 2003;3:319-34.
6. Jahangard-Rafsanjani Z, Reza Javadi M, Torkamandi M, Alahyari S, Hajhossein Talasaz A et al. The Evaluation of Albumin Utilization in a Teaching University Hospital in Iran. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(2):385-90.
7. Rajnish K, Chakravort N, Chakravort D, Bhattachary K, Yadav A et al. Albumin: an overview of its place in current clinical practice. *Indian J Anaesth*. 2004;48(6):433-8.
8. Aramwit P KN. Evaluation of serum albumin utilization in inpatient at a private hospital in Bangkok. *Yakugaku Zasshi*. 2004;124(9):631-4.
9. Gonzalez F, Vincent F, Cohe Y. Syndrome hépatorénal : prévention et traitement. *Reanimation*. 2007;16:605—11.
10. Martelli A, Strada p, Cagliani I, Brambilla G. Guidelines for the clinical use of albumin: comparison of use in two Italian hospitals and a third hospital without guidelines. *Curr Therap Res*. 2003;64(6):676-86.
11. Miguel V, Portolés A, Avendaño C, Ambit MI, Torralba A, et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):465-70.



Standardisation des doses du protocole FEC

100 au niveau de l'Institut Salah Azaïez

I.Jemali¹, E.Chtourou¹, A.Ben Said^{1,3}, I.Limayem^{1,2}

1-Service de Pharmacie Interne -Institut Salah Azaïez

2- Service de Pharmacie Galénique – Faculté de Pharmacie de Monastir

3- Service de Chimie Analytique- Faculté de Pharmacie de Monastir

Résumé :

Objectif : Etudier la faisabilité de la standardisation des doses du protocole FEC au niveau de l'institut Salah Azaïez.

Matériel et Méthodes : Une analyse rétrospective a porté sur les prescriptions du protocole FEC réalisées au niveau de l'Institut Salah Azaïez. Nous nous sommes fixés cinq à six doses standards maximum. Nous avons considéré qu'un écart de dose de moins de 10% entre la dose prescrite et la dose préparée était toléré. Tous les intervalles de doses ont été validés par les cliniciens. Une revue de la littérature a été réalisée afin de déterminer les durées de stabilité de chaque préparation en tenant compte des spécialités pharmaceutiques utilisées et des concentrations finales des préparations.

Résultats : 2285 prescriptions ont été analysées. Six valeurs de doses de 5FU et de cyclophosphamide et cinq valeurs de doses d'épirubicine ont été retenues permettant de couvrir 91 % (5FU et cyclophosphamide) et 83 % (épirubicine) des prescriptions du protocole FEC. La fourchette de tolérance appliquée est de 3,33%. A la suite d'une recherche bibliographique, nous avons obtenu, selon la spécialité pharmaceutique et la dose, des durées de stabilité allant de 7 à 28 jours.

Conclusion : La préparation des poches de 5FU, de cyclophosphamide et d'épirubicine du protocole FEC à l'avance est réalisable. Sa mise en place est en cours.

Mots clés : Dose standard, Dose individuelle, Préparation hospitalière, Stabilité

Abstract :

Objective: Study the feasibility of standardizing doses of FEC protocol at Salah Azaïz Institute.

Materials and methods: A retrospective analysis was based on the requirements of the FEC protocol conducted at the Institute Salah Azaïz. We set up a maximum of five to six standard doses. We considered a tolerated difference less than 10% between the prescribed dose and the prepared one. All dose ranges were validated by clinicians. A literature review was conducted to determine the stability times of each preparation taking into account the pharmaceutical products used and final concentrations of the preparations.

Results: 2285 prescriptions were analyzed. Six values doses of 5FU and cyclophosphamide and five values of epirubicin doses were selected to cover 91% (5FU and cyclophosphamide) and 83% (epirubicin) requirements of the FEC. Following a literature search, we obtained that according to the proprietary dose, stability times ranging from 7 to 28 days.

Conclusion: The 5FU, epirubicin and cyclophosphamide preparation for the FEC is in advance feasible. Its implementation is an ongoing process.

Introduction :

La reconstitution des médicaments anticancéreux constitue un enjeu de santé publique à la fois en termes de protection du personnel, de l'environnement et de la sécurité du patient par la qualité de la préparation administrée [1]. Les posologies des médicaments anticancéreux sont traditionnellement ajustées à la surface corporelle estimée ou au poids. Il en a résulté, depuis de nombreuses années, la réalisation de préparations magistrales, adaptées à chaque patient [2, 3,4]. A l'Institut Salah Azaiez (ISA), l'activité de préparation des chimiothérapies anticancéreuses progresse avec l'augmentation du nombre de patients pris en charge. Les préparations de chimiothérapie sont réalisées en poches de perfusion, généralement le jour de l'administration au patient. Après examen clinique et biologique du patient, l'oncologue prescrit la chimiothérapie. Pour couvrir les besoins des week-ends ou des jours fériés, les préparations peuvent être anticipées jusqu'à présent de 24 à 72h à l'avance en fonction des conditions de stabilités physicochimiques des médicaments, et des contrôles de qualité microbiologique de l'environnement de travail. Ceci induit une charge de travail accrue pour l'équipe de l'Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC), dans un climat de stress permanent afin de maintenir le même niveau de qualité, avec en corollaire une augmentation du risque d'erreur de préparation. Dans une démarche d'amélioration des outils de production, le concept des doses standards a été proposé dans l'unité de reconstitution des chimiothérapies de l'ISA.

L'objectif de notre travail est d'évaluer la faisabilité de ce concept pour le protocole FEC 100 puis de réaliser la mise en place pratique de cette nouvelle organisation.

Materiel et methodes :

La faisabilité de la standardisation des doses de chimiothérapie anticancéreuse du protocole FEC 100 au niveau de l'ISA a été étudiée à travers une analyse rétrospective sur une année. Le protocole FEC 100, traitement standard dans le cancer du sein, est composé de trois molécules : Le 5 FU, l'épirubicine et le cyclophosphamide. Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines. Le choix pour le protocole FEC 100 s'est basé sur la fréquence de prescription et la

stabilité des molécules (5 FU, cyclophosphamide, épirubicine) [5]. Les critères de détermination des doses standards ont été fixés de manière à obtenir un pourcentage de standardisation de la production supérieur à 75% avec un maximum de 5 à 6 doses standards. La dose d'anticancéreux calculée à partir de la surface corporelle est ajustée de manière à être comprise dans un intervalle fixé à $\pm 10\%$. A chaque intervalle correspond une dose unique appelée dose standard. Tous les intervalles de doses fixés ont été validés par les cliniciens. Concernant la stabilité du produit fini, de nombreux paramètres ont été pris en compte telle que la composition de la spécialité (excipients), le pH, la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) ainsi que les matériaux de conditionnement en contact avec les solutions. Une recherche bibliographique a été effectuée sur Pubmed pour les trois molécules et nous avons eu également recours à la base de données STABILIS [6,7].

Resultats :

2285 prescriptions ont été recensées au total. Les doses de 5FU et de cyclophosphamide trouvées sont variables allant de 500 mg à 2 000 mg. En ce qui concerne l'épirubicine, les doses prescrites durant l'année d'étude varient entre 70 mg et 200 mg.

1. Arrondissement des doses :

1.1. 5FU et Cyclophosphamide:

Les deux molécules 5FU et Cyclophosphamide présentent la même posologie dans le protocole FEC 100, elles sont prescrites à 500 mg/m², elles présentent par conséquent les mêmes doses standards. Les six doses suivantes : 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg et 1000 mg sont les plus fréquemment prescrites dans le protocole FEC 100 (tableau I). Il a été donc décidé de les sélectionner comme doses standards. Les posologies de 950 mg et 1000 mg ont été prescrites autant de fois l'une que l'autre, on a enregistré 124 prescriptions, d'où leur sélection mutuellement. En appliquant la fourchette de tolérance de $\pm 3,33\%$ par rapport à la dose prescrite, le tableau II récapitule respectivement les prescriptions et les intervalles de doses réels couverts par une dose standard donnée durant l'année d'étude.



Tableau I: Nombre et pourcentage de 5 FU et de cyclophosphamide en fonction de la dose standard fixée, durant l'année d'étude.

Doses(mg)	Nombre de Prescriptions	Pourcentage de prescription %
750	183	8%
800	388	16,98%
850	272	11,90%
900	218	9,54%
950	124	5,42%
1 000	124	5,42%
Total		57,26 %

Tableau II : Intervalles de couverture des doses réelles et de la surface corporelle par une dose standard donnée de 5FU et de Cyclophosphamide

Doses (mg)	Intervalle de dose (mg)	Intervalle de SC (m²)	Nombre de doses dans l'intervalle	% Doses arrondies
750	725-775	1,45-1,55	291	12,73%
800	775-825	1,56-1,65	529	23,15%
850	825-875	1,66-1,75	535	23,41%
900	875-925	1,76-1,85	346	15,14%
950	925-975	1,86-1,95	234	10,24%
1 000	975-1025	1,96-2	153	6,69%
Total :				91%

1. 2. Epirubicine :

Pour l'épirubicine, on a sélectionné les cinq doses les plus fréquemment prescrites comme doses standards 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg. Les données du tableau III, représente les différentes prescriptions des doses standards durant l'année d'étude. En appliquant la fourchette de tolérance de $\pm 3,33$ % par rapport à la dose prescrite, le tableau IV récapitule respectivement les prescriptions et les intervalles de doses réels couverts par une dose standard donnée durant l'année d'étude.

Tableau III : Nombre et pourcentage d'Epirubicine en fonction de la dose standard fixée durant l'année d'étude.

Doses en mg	Nombre de Prescriptions	Pourcentage de Prescription
150	241	10,54%
160	457	20%
170	402	17,59%
180	279	12,21%
190	181	7,92%
Total		68,26%

Tableau IV : Intervalles de couverture des doses réelles et de la surface corporelle par une dose standard donnée d'Epirubicine.

Doses (mg)	Intervalle de Dose (mg)	Intervalle de SC (m2)	Nombre de doses dans l'intervalle	% de dose arrondie
150	145-155	1,45-1,55	280	12%
160	155-165	1,56-1,65	522	23%
170	165-175	1,66-1,75	490	21%
180	175-185	1,76-1,85	360	16%
190	185-195	1,86-1,95	246	11%
Total		83%		

2. Etude de Stabilité :

La stabilité des préparations pharmaceutiques est un élément crucial de leur bon usage. La sécurité et l'efficacité d'un traitement peuvent être altérées par des problèmes de stabilité. Une préparation est considérée comme stable lorsque, en un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables [6, 7]. En ce qui concerne les stabilités des molécules du protocole FEC 100, elles sont situées entre 7 à 28 jours. La stabilité de l'épirubicine est de 7 jours au réfrigérateur à l'abri de la lumière. La stabilité du cyclophosphamide est de 7 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière, pour la dose de 1000 mg, il peut être conservé jusqu'à 28 jours au réfrigérateur donc préparé de manière mensuelle. L'Epirubicine et les autres dosages de cyclophosphamide seront préparés une fois par semaine. Le 5 FU est stable 14 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière [8, 9, 10].

Discussion :

Dans les conditions de méthodologie retenues, nous avons pu mettre en place la standardisation des doses pour le protocole FEC 100. Suite à notre estimation sur les prescriptions pendant une année, le choix des doses standards a pu être réalisé avec un arrondi fixé à 3,33%. Nous avons pu mettre en évidence 6 doses standards pour le 5FU et le cyclophosphamide (750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg et 1000 mg) et 5 doses pour l'épirubicine (150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg). Suite à la revue de la littérature, nous avons fixé une stabilité pour les 3 molécules allant de 7 à 28 jours. La mise en place de la standardisation des doses fait appel à un réel

changement de mentalité de la part des prescripteurs mais aussi d'organisation pharmaceutique [11,12]. Le pharmacien aura un rôle capital à jouer dans l'activité de fabrication des doses standard, tant au niveau de la planification des séances de fabrication, de leur déroulement, de la libération des lots qu'au niveau de la validation pharmaceutique des prescriptions de doses standards et de la dispensation de ces dernières. Avec la standardisation, on parlera de production en série, les préparations seront réalisées à l'avance ce qui permettra d'économiser du temps de préparation le jour de l'administration de la chimiothérapie ainsi une diminution du temps d'attente du patient et une dispensation plus rapide de tout le traitement au service de soins [13,14, 15].

Conclusion :

Au niveau de l'ISA, nous avons pu standardiser plus de 75% des prescriptions pour le protocole FEC 100.

C'est ainsi que ce projet s'avère un challenge très intéressant pour notre établissement. La préparation de doses standards pour le cyclophosphamide, l'épirubicine et le 5 FU permettra de répondre de façon adaptée aux besoins spécifiques de patients hospitalisés, besoins non satisfaits par l'industrie pharmaceutique. Il faudra notamment une anticipation d'organisation et une préparation importante de matériel ce qui pourrait même évoluer vers une activité davantage automatisée. Ainsi, une des conditions de mise en place de cette activité de standardisation sera de disposer de personnels qualifiés, qui auront reçu une formation initiale adaptée. Du fait que notre établissement possède une activité diversifiée en oncologie, multipliant les protocoles et le nombre de molécules utilisées ; il serait intéressant d'étendre cette démarche de standardisation des doses à d'autres molécules.

Références bibliographiques

- 1) S.Limat. *Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments cytotoxiques en unité centralisée. troisième journée du GERPAC. Toulouse ; 2000.*
- 2) *Dossier du CNHIM Anticancéreux : utilisation pratique. 6 ème édition ;2008*
- 3) M.Christine, L.Walko, L.Howard et al. *Will We Ever Be Ready for Blood Level–Guided Therapy. Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 13*
- 4) V. Plessen, C. Aslaksen. *Improving the quality of palliative care for ambulatory patients with lung cancer. BMJ 2005; 330: 1309–1313 .*
- 5) *Référentiel de bon usage Cancer du sein. Institut National du Cancer. 2012*
- 6) E.Hendershot et al. *Outpatient Chemotherapy Administration: Decreasing Wait Times for Patients and Families. J. Pediatr. Oncol. Nurs 2005; 22: 31–37 .*
- 7) D.Brossard, V.Chedru Legros, S.Craust Manciet. *Guide méthodologique des études de stabilité des préparations.1ere édition. SFPC/GERPAC ; 2013*
- 8) C. Bardina, A. Astier b, A. Vulto et al . *Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Annales Pharmaceutiques Françaises 2011; 69: 221—231*
- 9) J. Vigneron, A. Astier, R. Trittler. *SFPO and ESOP recommendations for thepractical stability of anticancer drugs:An update. Annales Pharmaceutiques Françaises .2013*
- 10) R. Plumridge, G. Sewell. *Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. J. Am. Soc. Heal. Syst. Pharm 2001; 58: 1760–1764.*
- (12) T.Thanh. *Standardization of body surface area calculation. J Oncol Pharm Practice 2002; 8 : 49-54*
- (13) A.Gillian . *How to implement dose banding of chemotherapy. Cancer Network Pharmacist Forum 2010:1-28*
- (14) H.Gurney . *How to calculate the dose of chemotherapy Brit Cancer 2002; 86: 1297-1302*
- 15) A.Petain, É. Chatelut. *Anticancer drug dose individualisation: from body surface area to physiology. Bull Cancer 2008 ; 95 : 895-901*



Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la lutte contre les intoxications au monoxyde de carbone

Abir SLIM, Kais GARRAB, Youssef BRAHAM

Laboratoire de toxicologie, CHU Farhat HACHED de SOUSSE

Résumé:

L'intoxication au monoxyde de carbone (CO) constitue un véritable fléau dans le cadre des urgences médicales par intoxication sur l'échelle nationale et mondiale. La variabilité et l'absence de spécificité des signes cliniques ainsi que leur évolution dans le temps mettent en valeur la nécessité de l'évoquer devant tout symptôme neurologique ou cardiorespiratoire, sans négliger les signes banaux. Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage du monoxyde de carbone. Le pharmacien d'officine se trouve en première ligne pour lutter contre l'intoxication au CO.

Mots clés : intoxication, monoxyde de carbone, symptômes, prévention

Abstract : *The carbon monoxide poisoning is a real scourge in medical emergencies by poisoning at national and global scale. The variability and the lack of specificity of the clinical signs and their evolution in time highlight the necessity to take it up to any neurological or cardiorespiratory symptom, without neglecting banal signs. The diagnosis is essentially based on the measurement of carbon monoxide. The pharmacist stands in the front line in the battle against the carbon monoxide poisoning.*

Keywords : poisoning, carbon monoxide, symptoms, prevention

Introduction: Avec les températures qui baissent et le recours croissant à des appareils de chauffage, il est nécessaire de sensibiliser les gens aux risques d'intoxications au monoxyde de carbone. «Silent Killer», le tueur silencieux : c'est bien le nom que l'on peut attribuer au monoxyde de carbone, tant il provoque d'intoxications mortelles sans prévenir. Les intoxications au CO peuvent survenir à domicile et en milieu de travail. Elles peuvent être aiguës et accidentelles ou subaiguës et chroniques si la cause de l'intoxication n'est pas repérée. L'intoxication peut être individuelle ou souvent collective ce qui en augmente encore la morbidité. Elle peut être rapidement mortelle, laisser des séquelles neurologiques plus ou moins graves ou être responsable même dans les formes « bénignes » de nombreuses hospitalisations [1]. Cette intoxication est facile à diagnostiquer lorsqu'elle survient en période hivernale et concerne des cas groupés, avec des patients ayant des symptômes similaires dans un

local où se produit une combustion. Le diagnostic est plus difficile quand les signes sont frustrés, isolés, inconstants, voire absents [2].

1. Historique :

L'effet nocif des vapeurs de charbon est connu depuis l'antiquité. En 1799, Joseph PRISTLEY ; un chimiste anglais, découvre le monoxyde de carbone (CO) et c'est 40 ans plus tard en 1842, que l'imputabilité du CO dans la toxicité des vapeurs de charbon est mise en évidence par LE BLANC. En 1857, CLAUDE BERNARD montre que la combinaison du CO aux hématies est à l'origine de sa nocivité, pensant qu'il entraînait leur destruction. Quelque temps plus tard, NICLOUX démontre que la combinaison hémoglobine-monoxyde de carbone est réversible, donc elle affecte le pigment et non l'hématie elle-même. Ceci fut le point de départ de l'oxygénothérapie.

L'oxygénothérapie au masque apparaît vers 1924,

et la respiration artificielle mécanique automatisée apparaît en 1940. BOEREMA montre en 1956 l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) utilisée à partir de 1962 par SMITH et SHARP comme principal traitement des intoxications oxycarbonées [3].

2. Epidémiologie :

Le monoxyde de carbone reste la principale cause d'intoxication en France. Il est responsable de 8000 hospitalisations avec 200 à 400 décès par an [4].

Avec une centaine de décès en moyenne par an, le monoxyde de carbone (CO) est la première cause de mortalité accidentelle par toxique en France. Entre le 1er septembre 2015 et le 31 mars 2016, 871 épisodes d'intoxication domestique au CO survenus par accident et impliquant 3608 personnes, ont été signalés au système de surveillance de l'institut de veille sanitaire (InVS) qui montre que les chaudières en sont la principale source [5,6].

En Tunisie il occupe la deuxième place dans la mort toxique après les pesticides [7].

En raison de la fréquence de cette intoxication, on a réalisé une étude épidémiologique rétrospective au Laboratoire de Toxicologie du CHU Farhat HACHED de SOUSSE durant une période de deux ans et 3 mois (1er Janvier 2013 au 31 Mars 2015). Il s'agit de 72 cas d'expertises médico-légales post mortem. Les cas sont recueillis à partir des services de médecine légale des hôpitaux de la région du centre tunisien : SOUSSE, KAIROUAN, SFAX, GAFSA, KASSERINE et quelques autres régions.

La survenue de l'intoxication oxycarbonée est surtout hivernale en rapport avec l'utilisation massive des moyens de chauffage. Sur 72 cas répertoriés, on a noté une prédominance masculine (soit 51%) avec un sexe ratio de 1,05. L'âge des victimes varie entre 4 mois à 83 ans. L'analyse par tranche d'âge montre que les diverses tranches d'âge sont touchées avec une prédominance des sujets âgés de plus de 50 ans.

La concentration de HbCO est variable entre 12% et 78 %. Chez 47 victimes (soit 65,3 % des cas), cette concentration est supérieure à 60%. En effet au moment du décès, tous les processus vitaux s'arrêtent d'où la nette corrélation entre le pourcentage du CO

et la survenue de la mort toxique.

Pour les faibles pourcentages de HbCO, la mort est tardive suite aux complications de l'intoxication ce qui provoque une baisse de HbCO suite à l'exposition même à l'air ambiant.

Dans 32 cas (soit 44% des cas) la source d'intoxication est indéterminée. Les incendies constituent la principale source d'intoxication (soit 24% des cas). Le chauffe-eau occupe la deuxième place avec une proportion de 16%.

Dans la majorité des études effectuées en Tunisie, la principale source d'intoxication est le chauffe-eau installé dans les salles de bain ou les cuisines peu aérées.

Tableau I : Implication du chauffe-eau dans l'intoxication par le CO

BEN HADJ KHALIFA [7]	71%
EL ANNABI [8]	41,8%
YOUSSEF ATTIA[9]	64,5%

3. Les propriétés physico chimiques du monoxyde de carbone:

Le CO est un gaz inodore, incolore, insipide, non irritant, non suffocant, et potentiellement détonant, identifié en 1799 par Priestley comme étant la cause de la nocivité des vapeurs résultantes de la combustion du charbon. Il est relativement inerte en dehors d'interactions avec certains polluants comme l'ozone et il faut des réactions particulières pour l'oxyder. Sa densité, très proche de celle de l'air, est de 0,967. Il diffuse très rapidement dans le milieu ambiant en occupant tout l'espace disponible, ce qui est potentiellement dangereux en milieu fermé. Dans le milieu biologique, il se lie facilement par coordination au fer divalent ou au cuivre des hémoprotéines. Sa capacité de solubilisation, qui est de 20 ml/litre dans l'eau, est multipliée par 10 dans le sang en raison de la présence d'hémoglobine (Hb) [10].



4. Les sources de formation du monoxyde de carbone :

➤ *Formation endogène:*

Le monoxyde de carbone est produit par l'organisme à l'état physiologique à raison de 10ml/jour. Cette production résulte de la dégradation de l'hémoglobine (et d'autres hémoprotéines: myoglobines, cytochromes, catalases, peroxydases,...) sous l'action d'une enzyme l'hème oxygénase. Son activité compte pour 86% de production endogène du CO qui se combine à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (HbCO). Les nouveau-nés et les femmes enceintes ont une production endogène plus élevée de CO, en effet une femme enceinte produit deux fois plus de CO [11].

L'hème de l'hémoglobine est dégradé en CO et en biliverdine (qui sera ensuite transformée en bilirubine avant d'être excrétée par le foie). En dehors d'un contexte d'intoxication, on retrouve dans le sang des taux de carboxyhémoglobine pouvant aller jusqu'à 4 %. En cas d'anémie hémolytique, ce taux peut s'élever jusqu'à 6 % [12].

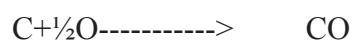
➤ *Formation exogène [13]:*

○ **Origine naturelle:**

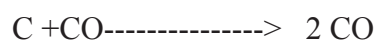
Le CO est produit naturellement par oxydation du méthane dans l'atmosphère et photodissociation du carbone. Les autres sources naturelles du CO sont les océans, les feux de prairies et de forêts, les volcans, les gaz des marais et les orages.

○ **Origine chimique:**

Le CO est le produit de la combustion incomplète, par défaut d'oxygène (comburant), d'un combustible contenant du carbone (charbon de bois, pétrole...).



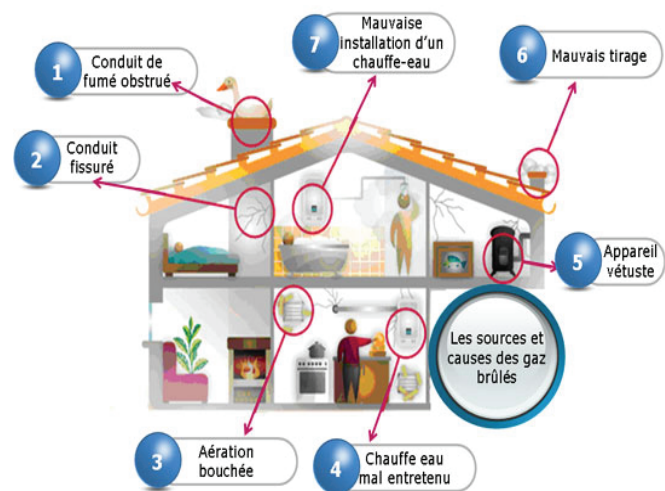
ou par contact de CO₂ avec du charbon incandescent :



5. Etiologies de l'intoxication au monoxyde de carbone [13] :

Les sources domestiques :

Figure 1 : les sources de monoxyde de carbone dans l'habitat [14]



Ces intoxications ont pour origine essentielle le dysfonctionnement des appareils de chauffage et de production d'eau chaude utilisant tout combustible organique (gaz naturel, butane, propane, fuel, bois, essence, pétrole, charbon). L'appareil le plus souvent mis en cause est le chauffe-eau à gaz, d'autant plus que la présence d'une atmosphère saturée en vapeur d'eau (salle de bains) est un facteur favorisant la combustion incomplète des hydrocarbonés [15].

Les incendies:

Les incendies constituent une des causes d'intoxication au CO. Dans ces circonstances, l'intoxication au CO s'associe souvent à une intoxication à l'acide cyanhydrique liée à la combustion de matières synthétiques (notamment plastiques).

Le tabac [16] :

La cause la plus commune d'intoxication chronique au CO est la fumée de tabac qui contient environ 4 % (40.000 ppm) de monoxyde de carbone et représente donc une source reconnue d'intoxication chronique pour les fumeurs (le taux de HbCO est de l'ordre de 8 à 9 % pour un consommateur de 20 cigarettes par jour).

Les intoxications professionnelles:

Les intoxications professionnelles peuvent être liées à la production du CO par des fours ou des moteurs à explosion en atmosphère confinée tel que l'industrie métallurgique (hauts fourneaux), l'industrie chimique et les équipements à moteur à combustion interne.

Le CO n'est pas seulement émis par des procédés impliquant une combustion. Certaines fermentations, celle du bois par exemple, peuvent générer de grandes quantités de CO [17].

Les intoxications aiguës professionnelles sont prises en charge comme des accidents de travail [18].

Les sources liées au trafic:

Les véhicules à moteur sont une source importante de CO. La teneur en CO des gaz d'échappement des voitures et des camions varie de 0,1 à 8 % et peut même atteindre 30 % dans des cas extrêmes. Les gaz d'échappement des locomotives à diesel, des bateaux et des avions contiennent également du CO [19].

6. Symptomatologie :

Il existe deux types d'intoxication :

- ✓ L'intoxication aiguë : à ce stade, on peut confondre les symptômes avec une intoxication alimentaire ou un début de grippe. La personne présente ensuite une grande faiblesse, des difficultés à se déplacer, parfois un peu de confusion. Cette intoxication exige une intervention des secours en urgence et se manifeste par des vertiges, une perte de connaissance, une impotence musculaire, voire un coma.
- ✓ L'intoxication chronique : qui entraîne des maux de tête, des nausées, une confusion mentale. Ce type d'intoxication est actuellement suspectée de perturber le développement cérébral des enfants et notamment leur fonctionnement intellectuel [20,21].

➤ Diagnostic clinique:

a) Les signes cliniques inauguraux [22]:

Les signes cliniques inauguraux les plus fréquents sont: céphalées (environ 80 % des cas), vertiges (75 % des cas), nausées (51 % des cas). Le malaise est

aussi fréquent. L'asthénie, l'impotence musculaire surtout des membres inférieurs sont aussi classiques. Ces symptômes peuvent régresser rapidement et les formes mineures peuvent être asymptomatiques dès la sortie de l'atmosphère toxique.

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Le CO a été décrit comme « le grand imitateur » car les intoxications donnent lieu à un grand nombre de faux diagnostics de grippe, de gastro-entérites ou d'autres affections bénignes.

b) Les signes neurologiques et sensoriels:

L'intoxication au CO peut parfois provoquer des troubles neurologiques un certain temps après l'accident. C'est ce que l'on appelle le syndrome séquellaire post-intervallaire. La victime présente alors une irritabilité, des troubles de la mémoire, des mouvements anormaux. Ces troubles sont souvent, mais pas toujours, réversibles.

c) Les signes cardiovasculaires [23]:

Palpitations, tachycardie, précordialgies, sont isolées ou associées aux symptômes initiaux. Les troubles de l'ECG sont fréquents, 40 à 60 % des cas, parfois isolés, avec surtout des altérations du segment ST et de l'onde T, de type ischémie sous-péricardique. La régression est habituelle en moins d'une semaine, avec parfois des signes de nécrose.

d) Les atteintes cutanées et musculaires [22]:

Les lésions de décubitus sont plus fréquentes que lors d'autres comas toxiques, probablement en raison de l'hypoxie plus importante. Les phlyctènes, les placards érythémateux et inflammatoires sont situés aux zones d'appui : malléoles, faces internes des genoux, hanches et dos. Des phlyctènes peuvent exister sur les doigts des mains, sans appui.

Carboxyhémoglobémie et effets toxiques

HbCO (%)	Signes cliniques
1-10	Céphalées modérées à l'effort
10-30	Céphalées importantes
30-40	Céphalées, nausées, vomissements, asthénie, perte de connaissance
40-60	Troubles respiratoires, coma, convulsions
> 60	Coma, convulsions, défaillance cardiorespiratoire, décès

Sujet normal non fumeur : 1 à 2 % d'HbCO
Sujet normal fumeur : 7 % d'HbCO

Figure 2: La corrélation entre le taux de carboxyhémoglobine et les signes cliniques [15].



7. Traitement et prise en charge [24, 25] :

Le traitement de l'intoxication oxycarbonée est une urgence médicale.

Avant tout, il importe d'avoir les bons réflexes en cas d'intoxication au CO:

- Évacuer la victime, en évitant de s'exposer soi-même.
- Arrêter l'appareil présumé dangereux.
- Ouvrir les fenêtres et aérer.
- Quitter rapidement les lieux et appeler les secours
- Ne pas réintégrer le logement sans faire appel à un personnel qualifié pour effectuer des travaux sur les installations défectueuses.

Le traitement institué en urgence est une oxygénothérapie, qui dans certains cas peut même se faire à l'aide d'un caisson hyperbare (chez la femme enceinte pour éviter une atteinte du fœtus, chez les jeunes enfants et chez les personnes présentant des troubles de la conscience).

Ce traitement spécifique est associé à une réanimation symptomatique classique.

Après l'accident, les patients doivent être suivis et régulièrement contrôlés, afin de dépister d'éventuelles séquelles neurologiques. Cependant, grâce à une prise en charge précoce, leur survenue reste limitée.

8. Prévention :

Chaque année, au cours de la période de chauffe, plusieurs milliers de personnes sont victimes d'une intoxication au monoxyde de carbone.

Selon l'OMS, la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou à réduire le nombre et les gravités des maladies ou des accidents. La prévention consiste à faire adopter les bons gestes (aérer son logement) mais aussi informer sur les règles de sécurité concernant le fonctionnement des appareils de chauffage, des cheminées et des moteurs à combustion interne.

Il est essentiel que chacun, professionnels de santé ou sociaux, installateur ou revendeur de matériel de chauffage, mais aussi chaque citoyen, soit vigilant afin de dépister au plus tôt cette intoxication encore mal connue.

➤ **Rôle du pharmacien dans la prévention** : le pharmacien d'officine dans ce grave problème de santé joue un rôle primordial de prévention et de lutte contre les intoxications au monoxyde de carbone. Lorsqu'un patient se plaint de maux de tête régulièrement, le pharmacien joue son rôle de conseiller, il doit connaître les principales étiologies de ces céphalées. Le pharmacien devrait avoir de bons réflexes afin d'évoquer une intoxication aigüe au monoxyde de carbone devant certains signes même non spécifiques : céphalées, nausées, vomissements, vertiges chez un sujet ayant séjourné en milieu clos. Il joue un rôle dans la prévention en informant les gens sur l'intoxication au CO et en les incitant à contrôler régulièrement les appareils de chauffage et les chauffe-eaux.

➤ **Comment prévenir le risque d'intoxication au CO ? :**

Pour éviter les intoxications au CO, les recommandations essentielles sont les suivantes :

- Avant l'hiver, faites systématiquement intervenir un professionnel qualifié pour contrôler vos installations : Faites vérifier et entretenir les chaudières, les chauffe-eaux, les chauffe-bains, les inserts et poêles.
- Veillez toute l'année à une bonne ventilation de votre logement, tout particulièrement pendant la période de chauffe : Aérez votre logement tous les jours pendant au moins 10 minutes, même quand il fait froid. N'obstruez jamais les entrées et sorties d'air (grilles d'aération dans cuisines, salles d'eau et chaufferies principalement).
- Veillez à une utilisation appropriée des appareils à combustion : Ne faites jamais fonctionner les chauffages d'appoint en continu : ils sont conçus pour une utilisation brève et par intermittence uniquement. Respectez scrupuleusement les consignes d'utilisation des

appareils à combustion (se référer au mode d'emploi du fabricant), en particulier les utilisations proscrites en lieux fermés (barbecues, ponceuses...).

- N'utilisez jamais pour vous chauffer des appareils non destinés à cet usage : cuisinière, brasero, etc.
- Ne placez jamais les groupes électrogènes dans un lieu fermé (maison, cave, garage...) : Ils doivent impérativement être installés à l'extérieur des bâtiments. Assurez-vous de la bonne installation et du bon fonctionnement de tout nouvel appareil avant sa mise en service, et, pour les appareils à gaz, exigez un certificat de conformité auprès de votre installateur.
- Utilisation des détecteurs de monoxyde de car-

bone : Il faut savoir qu'il existe sur le marché des détecteurs de monoxyde de carbone, pour lesquels des procédures d'évaluation sont en cours. Cependant, ces détecteurs ne suffisent pas pour éviter les intoxications.

Conclusion :

L'intoxication au monoxyde de carbone demeure la cause la plus importante de morbidité et de mortalité par intoxication dans le monde. Ses sources multiples, les conditions imprévues dans lesquelles elle s'installe ainsi que ses signes inappropriés, variables et multiples font de ce type d'intoxication un véritable problème dans le diagnostic et la prise en charge. Le danger du monoxyde de carbone réside d'une part, dans l'importance des organes atteints (SNC, système cardiovasculaire, appareil respiratoire), mais également dans l'absence de signes cliniques apparent, notamment cardiaques.

Bibliographie :

1. Jean -Claude Raphael : *Repérer et traiter les intoxications oxycarbonées*. Conseil supérieur d'hygiène publique de France consulté sur www.santé.gouv.fr
2. M. Oberlin , T. Debreux : *Les intoxications occultes au monoxyde de carbone. Dépistage dans un service d'urgence parmi les patients nécessitant un prélèvement biologique*. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation* (2013) 25, 59—62
3. Jean-Lu Geronini : *Le monoxyde de carbone formation , mesure, toxicité 1998 , principales causes d'intoxication*
4. *revue Française du laboratoire* mai /Juin 2000 N °323
5. *Bulletin du réseau de surveillance des intoxications au monoxyde de carbone/ Novembre 2016*
6. A. Verrier , J.-M. Thiole: *Les intoxications au monoxyde de carbone (CO) liées à l'équipement de production de chauffage ou d'eau chaude au domicile*. *VIe Congrès International d'Épidémiologie / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 62S (2014)
7. Ben hadj Khalifa Nabil. *Intoxication aiguë au monoxyde de carbone dans la région du Grand Tunis: Etude épidémiologique, clinique et thérapeutique (thèse 2013)*
8. EL annebi Narjes. *La mort toxique oxycarbonnée: Approche épidémiologique dans la région du centre tunisien. (mémoire 2005)*



9. Youssef Attia Inès :L'exploration analytique de la mort toxique oxycarbonée. Mémoire fin d'étude 2010
10. Article de la presse Française Le Figaro de sante consulté sur www.LeFigaro.fr
11. Ramesh C. Gupta. Toxicology of chemical warfare agents.Second edition 2015
12. CaudoréF, Dimeglios ,Lavarenne J :Toxicologie du monoxyde de carbone.Lyom pharmaceutique 1996 p 344-355
13. Chiron M: Intoxication oxycarbonée , intoxication par le gaz carbonique (Paris)1996 p 5
14. http://www.santeenvironnementtravail.fr/IMG/pdf/08_intoxication_monoxyde_carbone_v3.pdf
15. .Marc Gainier . Module 11 Synthèse clinique et thérapeutique .Faculté de Médecine de Marseille Octobre 2005 p9-10
16. Y. Toloba,B.F. Sissoko,D. Soumaré,K. Ouattara,T. Kanoute,B. Baya,O. Boré,O. Dolo,G. Berthé,S. Diallo: Comportement tabagique et mesure du monoxyde de carbone exhalé (CO) en milieu carcéral noir africain. 10ème Congrès Francophone d'Allergologie. April 2015, p234.
17. Favier C, Baud F, Julien H, Bismuth C. Les différentes formes d'intoxications cyanhydriques et leurs traitements. In: Baud F, editor. Réanimation des intoxications aiguës. Paris: Masson; 1995. p. 204–13.
18. Greingor JL, Tosi JM, Ruhlmann S, Aussedat M. Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. Emerg Med J 2001;18:399—401
19. <http://www.centreantipoisons.be/monoxyde-de-carbone>
20. Barret.L, Denel.V, Faure J: Carbone monoxide poisoning : a diagnostic frequently overlooked 1985 p309-313.
21. Conseil supérieur d'hygiène publique de France : Groupe des experts chargé d'élaborer les référentiels de la prise en charge des intoxications oxycarbonées 18 mars 2005 Disponible à URL :www.sante.gouv.fr
22. R. Ducluzeau, B. Delafosse, F. Pajot Intoxications par monoxyde de carbone. Aspects cliniques et thérapeutiques 2004
23. E. Capilla , F. Pons , R. Poyet , S. Kerebel , C. Jégo , P. Louge , G.-R. Cellarier : Syndrome coronaire aigu avec dysfonction ventriculaire gauche lors d'une intoxication au monoxyde de carbone. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2014
24. Camporesi EM. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report 7-10. In: Undersea and Hyperbaric Medical Society. Kensington; 1996
25. Haldane J. The action of carbonic oxide on man. J Physiol ;18:430–62.

Inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine et interactions médicamenteuses

Harki O, Ben M'barka F

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) constituent une famille de médicaments qui agissent à trois niveaux; on distingue les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes sélectifs des récepteurs de l'angiotensine (ARA II) ou encore appelés sartans et les inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, en post-infarctus et en néphropathie diabétique. Ces pathologies occasionnent l'association de divers agents médicamenteux chez des sujets souvent âgés avec un fond d'insuffisance rénale, diabète, arthrose, etc. Ceci expose les patients à un risque d'interactions médicamenteuses potentielles parfois désastreuses dont l'hyperkaliémie est la plus redoutable. Dans cet article, nous allons rappeler les différentes interactions médicamenteuses associées aux IEC et aux ARAII, décrire leurs mécanismes et exposer les principales précautions d'emploi quant à leur utilisation.

1. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

1. Addition d'effets indésirables

1.1. Augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue

Le SRA participe à l'équilibre de la circulation intra-rénale et maintient le débit de filtration glomérulaire par l'intermédiaire de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur.

Les IEC ou les ARA II inhibent cet axe de régulation conduisant à la survenue d'une insuffisance rénale aigue majorée par l'exposition concomitante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou aux diurétiques [1]. En effet, les AINS exposent à un risque d'insuffisance rénale aigue par diminution de la filtration glomérulaire liée à une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. Ces médicaments devraient alors être évités et éventuellement remplacés par un autre agent antalgique mais quand l'association est justifiée, une surveillance de la fonction rénale et une hydratation du malade sont nécessaires [2].

Les diurétiques exposent à une hypovolémie et ainsi

à une insuffisance rénale fonctionnelle qui peut se compliquer d'une hyperkaliémie. Lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il convient soit d'arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par ISRA, soit d'administrer des doses initiales réduites d'ISRA et d'augmenter progressivement la posologie [2].

1.2. Majoration de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie, constitue l'effet indésirable le plus dangereux des IEC et des sartans; leur association à un médicament fortement générateur de ce trouble ionique tel que les diurétiques hyperkaliémisants (spironolactone, amiloride, triamterene, etc) et les sels de potassium est déconseillée sauf en cas d'hypokaliémie, dans ce cas il convient de réaliser un monitoring attentif de la kaliémie [1,3]. Dans une étude américaine, 8% des admissions à l'hôpital avec hyperkaliémie sévère s'expliquaient par la combinaison IEC-spironolactone, une association qui augmente le risque d'un facteur 20 [4].

D'autres associations avec les inhibiteurs du SRA sont à prendre en compte vue la majoration du risque d'hyperkaliémie; on cite la ciclosporine, le tacrolimus, les héparines, les époétines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc [1].

1.3. Majoration de l'hyponatrémie

Les inhibiteurs du SRA peuvent interagir avec les médicaments hyponatrémiants et exposent à un risque d'hyponatrémie à prendre en compte. Ainsi une hypotension artérielle brutale et/ou insuffisance rénale aiguë peuvent survenir notamment en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Une surveillance de la natrémie et de la fonction rénale est indispensable.

Exemples de médicaments hyponatrémiants : diurétiques, desmopressine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sulfamides hypoglycémisants, etc [1].

1.4. Majoration du risque d'hypoglycémie

Les IEC et les sartans peuvent entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par l'insuline ou par les sulfamides hypoglycémisants.



Le mécanisme de cette interaction correspondrait à une tolérance accrue au glucose chez les diabétiques traités par ce type d'association, ce qui diminuerait leur besoin en insuline et donc en antidiabétique. Bien que la survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle, le renforcement de l'autosurveillance glycémique est conseillé [2].

1.5. Addition du risque d'hypotension orthostatique

Les inhibiteurs du SRA exposent à un risque d'hypotension orthostatique, leur association à d'autres médicaments qui exposent au même effet indésirable majeure ce risque. L'association doit être prise en compte notamment chez les sujets âgés.

Exemples de médicaments hypotenseurs : alphabloquants, neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, dérivés nitrés, etc [1].

2. Antagonisme de l'effet antihypertenseur

Certains médicaments augmentent la pression artérielle. En cas d'association avec les IEC et les sartans, ils diminuent leur effet antihypertenseur. Les médicaments qui augmentent la pression artérielle sont surtout les AINS, les amphétaminiques, les époétines, etc [1].

II. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1. Interactions au niveau du métabolisme

Ce type d'interaction est décrit seulement avec le losartan et l'irbésartan. Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9 et dans une moindre mesure par CYP 3A4 en un métabolite actif plus puissant et de durée d'action plus longue. Son association avec des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C9 modifie son effet [1]. L'administration concomitante du losartan et du fluconazole, un inhibiteur du CYP2C9, diminue l'AUC du métabolite actif d'environ 50% [5].

L'irbésartan est métabolisé notamment par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. Son association avec le fluconazole augmente sa concentration plasmatique à l'équilibre de 19% et l'aire sous la courbe de 63%, mais ces augmentations semblent cliniquement non significatives [6].

2. Interactions au niveau de l'élimination

Les IEC et les sartans exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. L'administration concomitante de médicaments à élimination rénale

pourrait entraîner une diminution de leur excrétion rénale avec des conséquences parfois graves. Ci-après quelques exemples.

2.1. Association avec le lithium

L'association d'un inhibiteur du SRA et du lithium est déconseillée ; la diminution de l'excrétion rénale du lithium augmente la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques. Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste de l'angiotensine II s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie et l'adaptation de la posologie du lithium est indispensable [1].

2.2. Association avec la metformine

Une altération de la fonction rénale déclenchée par les inhibiteurs du SRA expose le diabétique à un risque d'acidose lactique. Si une insuffisance rénale s'installe, il faut rapidement arrêter la metformine [1].

2.3. Association avec la digoxine

L'administration concomitante de digoxine et d'un inhibiteur du SRA peut exposer le patient à un risque de surdosage par diminution de son élimination rénale. Une surveillance de la fonction rénale s'impose [1].

Conclusion

Les inhibiteurs du SRA constituent une classe thérapeutique largement prescrite et souvent bien tolérée. Cependant, ils sont impliqués dans diverses interactions médicamenteuses avec des conséquences parfois graves. En effet, il convient de respecter les règles fondamentales de prudence et de surveillance, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal.

Références

1. *Revue prescrire : guide des interactions médicamenteuses*, édition 2014.
2. www.thériaque.org (consulté le 13/02/2017)
3. Krzesinski J-M. L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur?. *Rev Med Liège*. 2005, 60:222-6.
4. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003, 289:1652-8.
5. Kaukonen K-M, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-317. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 ; 63 : 151.
6. Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:605-14.

Concours universitaires

Toutes nos félicitations à nos confrères qui viennent de réussir aux concours de
 Professorat, de Maître de Conférences Agrégé et d'assistantat à la Faculté de
 Pharmacie de Monastir:

- **Candidats reçus au concours de Professorat 2016 :**

- Nabila Ben Redjeb (Biochimie)
- Yosr Galai (Immunologie)
- Zeineb Ouahchi (Pharmacie clinique)
- Imène Limayem (Pharmacie galénique)
- Kaies Gharrab (Toxicologie)

- **Candidats reçus au concours de MCA 2016 :**

- Safa Derbel (Pharmacognosie)
- Ines Harzallah (Pharmacie clinique)
- Hajer Battikh (Microbiologie)
- Yomna Ben Lamine (Microbiologie)
- Saoussen Kacem (Virologie)
- Aida Argoubi (Virologie)
- Mouna Sassi (Hématologie)
- Asma Ghorbel (Toxicologie)
- Amani Chérif (Physiologie)

- **Candidats reçus au concours des AHU 2016**

- Dorra Cherif (Pharmacologie)
- Chema Drira (Chimie analytique)
- Wafa Kallala (Virologie)
- Kaouther Zribi (Chimie analytique)
- Sarra Fekih Salem (Hématologie)
- Maha Dakhli (Toxicologie)
- Abir Slim Abid (Toxicologie)
- Wided Mootamri (Hématologie)
- Fatma Megdiche. Hématologie
- Hamida Jouini. Hématologie
- Hend Chaker. Génétique
- Fatma ben mbarka. Pharmacie clinique
- Amira horchani. Pharmacognosie
-



PHARMA Event Tunisie, une première...

A l'initiative de nos confrères Abdelkrim Hamrouni et Khaled Safta, s'est tenue à Hammamet, au centre de congrès Médina, « Diar Lemdina », la première édition de PHARMA Event Tunisie.

Il s'agit du Salon International de la Pharmacie, qui a été organisé les 10 et 11 Février 2017. C'est une première puisque jusque là toutes les manifestations pharmaceutiques d'envergure étaient organisées par des organisations professionnelles telles que le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, les Conseils Régionaux, la Société des Sciences Pharmaceutiques ou de la Société de Microbiologie...

Cette manifestation grandiose a vu une participation étrangère importante avec la présence de fortes délégations de confrères représentants des organisations pharmaceutiques d'Algérie, du Maroc, de Jordanie, du Soudan et de l'Union des Pharmaciens Arabes. Une importante délégation française avec à sa tête la Présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de France et le Président de l'Académie Nationale de Pharmacie de France a participé aux travaux et à la réussite de cette manifestation.

Du côté tunisien la participation de toutes les structures pharmaceutiques, Ordre National et Conseils Régionaux, Syndicats, Sociétés savantes, Faculté de Pharmacie, Administration, ainsi que tout ce que notre profession comptait d'anciens responsables, ont donné à l'événement une ambiance cordiale de retrouvailles.

Les pharmaciens tunisiens ont répondu présents à l'appel des organisateurs. La salle de conférence n'a pas désempli durant les deux jours.

Le programme de ces journées a vu pas moins de 7 tables rondes où on traité de sujets intéressants toutes les branches de la profession :

- Santé et environnement
- La pharmacie hospitalière en Tunisie
- Médicaments conseils et automédication responsable
- L'avenir de la pharmacie d'officine : quel exercice pour demain ?
- Le défi de l'innovation thérapeutique
- La formation continue des pharmaciens
- Approvisionnement, distribution et accès des médicaments en Afrique ?

Tous ces sujets ont été traités par des conférenciers de grande valeur, tant Tunisiens que Français, Algériens ou Marocains. Chacun des intervenants nous a fait profiter de son expérience et des solutions proposées dans son pays. Des débats riches ont clôturé chacune des tables rondes et ont abouti à des recommandations.

L'exposition pharmaceutique a vu la participation de pas moins de 50 stands qui ont créé l'ambiance autour de la salle de conférences. Encore une fois félicitations aux organisateurs pour la réussite de leur initiative et à la 2ème édition de Pharma Event Tunisie.

Moncef Zmerli

Hommage à **TAOUFIK BOUATTOUR**

Le corps pharmaceutique vient de perdre, le 16 Décembre 2016, un de ceux qui ont le plus marqué la profession durant la deuxième moitié du siècle dernier. En effet, Mohamed Taoufik Bouattour aura été durant une quarantaine d'années une des têtes pensantes de la Pharmacie en Tunisie. Toutes les fois qu'un problème se présentait, et il y en eut, c'est à lui que s'adressaient les divers Conseils de l'Ordre qui se sont succédés pour essayer de trouver une solution qui préserverait les intérêts de la profession. Et bien des situations furent renversées grâce à ses interventions.

Né en 1925, il effectua ses études secondaires au Collège Sadiki, collège formateur de l'élite tunisienne de l'époque. Il s'est ensuite rendu en France et a obtenu son diplôme de pharmacien.

Rentré en Tunisie, il s'est installé à Béja en 1955. Il y exerça pendant une dizaine d'années. Parallèlement à son officine il gérait la pharmacie de l'Hôpital de Béja. En 1964 il a racheté la Pharmacie Suiete à la Rue de Rome à Tunis.

Vers la fin de sa carrière professionnelle, en 1997, il s'est associé avec Mme Malika Ben Ismail en créant une Société de Pharmacie en Nom Collectif. Puis il lui céda ses parts en 2002 pour prendre une retraite amplement méritée.

Tribun, beau parleur, il a toujours su monopoliser l'attention des présents par son analyse simple, bien imagée et complète. Parmi ses interventions remarquables la fameuse Assemblée Générale du 4 Mars 1972 au cours de laquelle les pharmaciens ont élu un « Comité Provisoire » pour gérer la profession et poussé le Conseil de l'Ordre à démissionner. Il avait toujours refusé de prendre des responsabilités directes mais soutenait les divers conseils qui se sont succédés à la tête de la profession. D'ailleurs il avait fait parti de toutes les commissions créées par les différents Conseils de l'Ordre et souvent on faisait appel à lui pour accompagner les représentants de l'Ordre auprès des divers ministères.

En 1987, devant les nombreux problèmes posés à la profession et profitant d'un changement des lois concernant les syndicats en Tunisie, un groupe de pharmaciens composé de Taoufik Bouattour, Ahmed Abdelmoula, Radhi Jazi et Moncef Zmerli prend l'initiative de créer un syndicat de pharmaciens. Malgré l'opposition de certains membres du Conseil de l'Ordre de l'époque, les autorisations administratives furent obtenues et les structures furent mises en place. Taoufik Bouattour fut élu Secrétaire Général du Syndicat National des Pharmaciens d'Officine de Tunisie (SNPOT) et assurera cette responsabilité pendant 4 années.

Il continuera, jusqu'à sa retraite, à s'occuper des problèmes de la profession et à participer à toutes les décisions importantes. Il s'illustrera entre autre par une conférence magistrale sur la fiscalité du pharmacien.

Il restera pour tous ceux qui l'ont connu comme l'une des figures marquantes de la pharmacie en Tunisie.

MONCEF ZMERLI



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 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 worden 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.

Important :

Tout article accepté ne sera publié que si le premier signataire a souscrit une adhésion à la société des sciences pharmaceutiques.

Pour un meilleur confort respiratoire:

BRONCHOTHIOL

Carbocystéine

Mucolytique
Mucorégulateur



Bien respirer. Mieux vivre.

CERATONIA SILIQUA L.

BOUKEF K.

FAMILLE : FABACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE: KHARROUB خروب

ALGERIE : KAHRROUBA خروبة RIBA ريبة

LIBYE : KHARROUB خروب KHARNOUB خرنوب

MAROC: ELKHERROUB الخروب

PALESTINE : KHARROUB خروب OCHBET AJRAH عشب الأجرأح

NOMS ARABES (3) KHARROUB خروب KHARNOUB خرنوب
KRATIA قراطية ALKARIT ACHAMI القريط الشامى
YANBOUT ROUMI ينبوط رومى
OUYOUN ADDIKA عيون الديكة graines

NOM FRANCAIS : CAROUBIER, CAROUGE , FEVE DE PYTHAGORE , FIGUIER D'ÉGYPTE, PAIN DE SAINT JEAN-BAPTISTE

ETYMOLOGIE (42)

Le mot « caroubier » tire son origine de l'arabe « Kharroub »

Le nom scientifique "ceratonia" dériverait du grec ancien : κέρα « kera », qui signifie corne, en référence à la ressemblance de la gousse avec la corne de certains animaux Le nom d'espèce, *siliqua*, désigne en latin une silique ou gousse.



HISTOIRE (46)

Le caroubier est connu pour ses vertus médicinales depuis l'Antiquité. Il serait originaire de Syrie, et il est très répandu dans les régions méditerranéennes. Dans l'Égypte ancienne, ses gousses, mélangées à d'autres ingrédients sont utilisées dans le traitement de la diarrhée, l'infection oculaire, les troubles visuels et l'infestation par les parasites intestinaux. La farine de caroube était utilisée pour rigidifier les bandelettes des momies.

LEGENDE (41)

L'appellation de la caroube « pain de Saint Jean » date du Moyen Âge, en effet, la tradition des chrétiens d'Orient rapporte que Saint Jean-Baptiste (le prophète Yahia), dans le désert, se serait exclusivement nourri de caroube. En Sicile, c'est l'arbre auquel Judas s'est pendu.

CROYANCES ET MAGIE (41)

La caroube est également employée en magie. Talisman, elle protège celui qui en porte un fruit sec sur lui. De même, on protège la maison en suspendant un chapelet de ses graines. Par ailleurs elle aurait un pouvoir divinatoire, en effet, l'observation de l'eau de cuisson de ses graines, permet de révéler la malveillance.

SYMBOLE ET AUTRES (44) (45)

La caroube est un symbole de longue vie

L'originalité de la caroube provient de ses petites graines : qu'elles soient, fraîches ou sèches, elles sont de poids constant et pratiquement inaltérables. Utilisées autrefois, comme étalon par les apothicaires et les joailliers. C'est de là que provient le fameux carat qui, en joaillerie, est une unité de masse correspondant au poids d'une graine de caroube (soit entre 185 et 205 milligrammes), normalisé universellement à 200 milligrammes soit 5 carats qui équivalent à 1 gramme. D'ailleurs le mot carat vient de l'arabe قيراط, *qīrāt* « graine de caroube, petit poids », lui-même dérivé du grec ancien κεράτιον, *kerátion* (« graine de caroube, petit poids »).

BOTANIQUE

Cet arbre, peut atteindre jusqu'à 10 mètres de hauteur. Les feuilles sont persistantes, paripennées, à folioles ovales, entières, pennatinervées, coriaces, luisantes en dessous, à stipules caduques.

Les fleurs, verdâtres, et très petites, forment des inflorescences en grappes oblongues, axillaires et brièvement pédonculés.

Le fruit est une gousse pendante, flexueuse, épaisse, coriace, pulpeuse contenant 12 à 16 graines brunes ovoïdes.

CHIMIE : (43)

Fruit

- (+)- catechine
- (-) – epicatchine
- (-) - epicatchine gallate
- Acides : abscissique, benzoïque, butyrique, capronique, férulique, formique, gallique, isobutyrique
- Beta-d-1,6-di-o-galloylglucose, beta-d-glucogalline
- Tanin catechique
- ceratose,
- chiro-inositol, myoinositol, pinitol
- concanavoline-a
- Sucres : d-galactose, d-mannose, fructose, glucose, maltose, pentosane, primverose, sacharrose, xylose
- Flavonoides : isoschaftoside, myricetine, neoschaftoside, quercetine, shaftoside
- l-alanine
- Leucoanthocyanes, leucodelphinidine
- Mucilage
- Phloroglucinol
- Pyrogallol
- Saponines
- Tanins
- Huile essentielle (22) : les composants les plus importants étant : nonadecane, heneicosane, naphthalene, acide 1,2-benzenedicarboxylique, dibutylester, heptadecane, acide hexadecanoïque, acide octadecanoïque, acide 1,2-benzenedicarboxylique, phenyl ethyl tiglate, eicosene, farnesol 3, camphre, nérolidol et n-eicosane



Feuille

- Raffinose

Graine

- Acides aminés : alanine, arginine, acide glutamique, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tyrosine, valine
- Acides organiques : alpha aminopimelique, aspartique
- beta-sitosterol, campesterol, delta-5-avenasterol, stigmasterol
- carubine
- ceratoniase
- d-galactose
- galactomannane
- Mucilage
- Acides gras : lignocérique, linoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique
- Salicylates
- Tocopherol

Ecorce

- Tanins

PHARMACOLOGIE (9) (10) (34)

Propriétés alimentaires.

Les graines avec 88% de galactomannanes servent à obtenir la gomme de caroube, épaississant, employé contre les vomissements.

Non digestible elle permet d'empêcher la sensation de faim (régime amaigrissant).

Dans l'industrie la gomme de caroube est un succédané de la gomme adragante.

La caroube contient des polyphénols qui peuvent présenter une activité antioxydante, antimutagène, anticancéreuse, antiproliférative ou anti-œstrogénique. (5)

Le caroubier est parmi les plantes intéressante dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (38)

Des études ont montré : une amélioration de la fibrose hépatique induite par *Schistosoma mansoni* (4) ; un effet hépato-protecteur vis à vis du stress

oxydatif induit par l'éthanol chez le rat (39), une activité antioxydante et cytotoxique (15) (26).

Un extrait de caroubier réduit la prolifération des cellules HT29 d'adénocarcinome de côlon et des cellules LT97 d'adénome du colon (24).

Des extraits de gousses et de feuilles entraînent une inhibition de la prolifération d'une lignée cellulaire de carcinome hépatocellulaire de souris (T1) (14). D'autres études ont montré, une activité antimicrobienne de l'huile essentielle (22), un effet protecteur vis-à-vis des altérations du rein et du foie chez le rat et induite par le dextran sulfate sodique (36), une amélioration des effets nocifs sur le foie et le rein induits par le CCl4 chez le rat (21).

Lall (27) a montré que des extraits entraînent la dépigmentation de la peau.

Par ailleurs les fibres riches en polyphénols entraînent une baisse du cholestérol total et du LDL cholestérol (37)

Les graines immatures inhibent l'absorption du glucose chez le rat, augmentent la tolérance au glucose et protègent contre le diabète induit par l'alloxane (35).

Le décocté aurait une activité antioxydante in vitro et entraînerait une inhibition, de la cholinestérase, l'alpha amylase et l'alpha glucosidase (15).

Une autre étude effectuée sur des volontaires a montré qu'un extrait enrichi en polyphénols à partir de caroube aurait une action bénéfique sur le bilan lipidique (cholestérol, triglycérides HDL et LDL cholestérol) ainsi que sur la fonction intestinale (30).

TOXICOLOGIE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La drogue sèche est anti diarrhéique, à employer avec prudence car il existe un risque d'occlusion intestinale.

La farine de caroube possède un pouvoir absorbant très élevé pour les toxines et les produits intermédiaires du métabolisme bactérien (41).

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (11)

Le fruit consommé cru est réputé antidiabétique notamment chez le nourrisson. En décoction, il est préconisé pour ses propriétés antidiabétique, béchique, anti diarrhéique, et dans le traitement des maladies cardiaques. Il serait également recommandé dans l'inflammation de la muqueuse

buccale. Le décocté des feuilles est employé dans la thérapeutique traditionnelle pour soigner les leucomes en instillations oculaires.

Le Floc'h (29), rapporte que les fruits sont anti diarrhéiques. Employés comme fourrage, comme aliment et pour la fabrication d'un alcool et d'un succédané du café.

L'écorce est astringente, le macéré dans l'eau fournit une boisson rafraîchissante, diurétique béchique et laxative.

Les caroubes soignent les individus atteints d'affections anciennes des bronches. Caroube, raisins secs, figues sèches et cumin servent à préparer une tisane utile pour arrêter l'hémorragie chez une parturiente.

ALGERIE (8)

Le fruit mûr est couramment utilisé pour le traitement des diarrhées infantiles.

Brette (12) signale les propriétés laxatives du fruit mastiqué et ingéré à l'état frais.

En Kabylie (33) le fruit réduit en cendres soigne les conjonctivites et les blépharites. Le décocté préparé pendant 24 heures est préconisé contre la constipation. La farine de caroube est anti diarrhéique. Les graines écrasées sont données au nourrisson pour empêcher les régurgitations ou les vomissements. L'arbre qui se décompose, fournit une poudre fine qui est utilisée comme succédané du talc.

LIBYE

Kotb (25) signale que la poudre des fruits est utilisée pour neutraliser l'acidité et l'alcalinité et pour stopper la diarrhée.

Non signalé par El Kadhi (50)

MAROC (7) (46)

Gousses et graines sont utilisées principalement pour combattre la diarrhée chez l'enfant et le nourrisson, mais aussi chez l'adulte. Une grande cuillerée de poudre prise le soir avec de l'eau est un médicament de l'estomac et des intestins. Associé au « talkhout » café à base de dattes, les gousses réduites en poudre sont utilisées pour combattre les diarrhées chez l'enfant. Cette association serait efficace contre l'entéroxiémie du bétail. Les feuilles sont utilisées en infusion en cas d'intoxication.

Les Berbères consomment les fruits du caroubier en boisson pour soulager les maux digestifs. Ainsi les diarrhées sont stoppées en utilisant un liquide ou la

caroube a été macérée

EGYPTE (6)

Non signalée par Batanouny

ARABIE SAOUDITE (52)

Non signalé

MAURITANIE (32)

Non signalé

IRAQ (3)

Non signalé

YEMEN (18)(19)(23)

Non signalé

AFGHANISTAN (13)

Non signalé

PALESTINE (31)

La feuille en décoction serait antidiabétique. Le sirop des fruits en application locale sert à traiter l'herpès et les plaies au niveau des lèvres. En usage interne le sirop des fruits soigne les affections du système digestif ; la toux et les diarrhées.

UTILISATIONS COSMETIQUES (41)

La caroube possède des propriétés astringentes, hydratantes, épaississantes et gélifiantes. Elle serait également rafraîchissante. Elle aurait aussi des effets conditionneurs capillaires et cutanés.

La gomme de caroube entre dans la composition de nombreux produits cosmétiques, comme épaississant. Quant aux extraits de caroube ils trouvent leur utilisation comme émollients dans les produits cosmétiques (produits pour le soin du corps et des mains, shampooings et après-shampooings pour cheveux secs, abîmés et fragiles, produits de soin facial pour peaux normales abîmées et sèches, (crèmes de jour et crèmes de nuit), produits pour bébés

AUTRES

En Tunisie, il est utilisé comme base des boissons gazeuses appelées Boga Cidre El-Meddeb

Dans certains pays, la farine de caroube intervient dans l'alimentation infantile pour remplacer la farine de blé



présente dans le lait en poudre, pour son côté moins allergène et sa teneur élevée en éléments nutritifs (46)

Dénuée de pouvoir nutritif, la gomme de caroube épaissit les rations sans modifier l'apport calorique, elle peut donc être utilisée dans les régimes amaigrissants. La graine est utilisée pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques.

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (48)

Une seule propriété est rapportée pour la caroube du Soudan, c'est le fait de posséder des propriétés aphrodisiaques.

IHYAA ATTADHKIRA (49)

Les diarrhées, les catarrhes bronchiques et les fièvres sont soignés avec la caroube. Sous forme de macéré, elle est utilisée comme rafraichissant et comme dépuratif

AL MOOTAMED (47)

▪ IBN AL BAYTAR

La variété en provenance de Perse à l'état frais, serait laxative et à l'état sec anti diarrhéique. La caroube est indigeste. Les verrues frottées énergiquement disparaissent. Il est utilisé en cas de dysménorrhées. La caroube renforce l'estomac et il est constipant, il serait mauvais pour l'appareil pulmonaire. Le macéré de la poudre serait plutôt laxatif.

▪ IBN JAZLA

A l'état sec, il est meilleur qu'à l'état frais, il est constipant, soigne les verrues par frottement. Sous forme de décocté et en bain de bouche, il renforce les dents. Il est utile dans les dysménorrhées et serait antispasmodique.

• ATTAFLISSI

Deux propriétés sont rapportées, la caroube est constipante et soignerait les hémorroïdes.

HADIKAT AL AZHAR (51)

Connue de la population de Fès comme étant l'arbre de Soliman. Elle est diurétique, anti diarrhéique à l'état sec et émolliente à l'état frais. Elle fait disparaître les verrues quand elles sont frottées énergiquement.

Bibliographie

- 1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 - Algérie
- 2) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition, 1981 Beirut Lebanon
- 3) Ali Al Rawi, HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research.
National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 4) Al-Olayan EM, El-Khadragy MF, Alajmi RA, Othman MS, Bauomy AA, Ibrahim SR, Abdel Moneim AE.
Ceratonia siliqua pod extract ameliorates Schistosoma mansoni-induced liver fibrosis and oxidative stress.
BMC Complement Altern Med. 2016 Nov 8;16(1):434
- 5) Asmaa Ibrahim Owis and El-Motaz Bellah El-Naggar I
Identification and Quantification of the Major Constituents in Egyptian Carob Extract by Liquid Chromatography–Electrospray Ionization–Tandem Mass Spectrometry
Pharmacogn Mag. 2016 Jan; 12(Suppl 1): S1–S6
- 6) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt

- 7) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 8) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne Pharmacien du Maghreb
1982 Spécial N°2, 18-283.
- 9) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.
Maloine S.A. 1980 Paris.
- 10) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes dans la thérapeutique moderne.
Maloine S.A. 2ème ed. 1986 Paris.
- 11) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne
Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.
- 12) Brette JP.
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle
Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.
- 13) Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier,
Jean Marie Pelt
Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan
Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290
- 14) Corsi LI, Avallone R, Cosenza F, Farina F, Baraldi C, Baraldi M
Antiproliferative effects of Ceratonia siliqua L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line.
Fitoterapia. 2002 Dec; 73(7-8):674-84.
- 15) Custódio L, Escapa AL, Fernandes E, Fajardo A, Aligué R, Alberício F, Neng
N, Nogueira JM, Romano A.
Phytochemical profile, antioxidant and cytotoxic activities of the carob tree
(Ceratonia siliqua L.) germ flour extracts.
Plant Foods Hum Nutr. 2011 Mar; 66(1):78-84
- 16) Custódio L, Patarra J, Alberício F, Neng NR, Nogueira JM, Romano A
In vitro antioxidant and inhibitory activity of water decoctions of carob tree
(Ceratonia siliqua L.) on cholinesterases, α -amylase and α -glucosidase.
Nat Prod Res. 2015; 29(22):2155-9
- 17) Duke, James A.
Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants.
1992 Boca Raton, FL. CRC Press.
- 18) Fleurentin J, Pelt JM
Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen
J. of Ethnopharmacology, 6 1982, 85-108
- 19) Fleurentin J.
Guerisseurs et plantes médicinales au Yemen
Edt Karthala 2004 - Paris
- 20) Fourment et Roques
Repertoire des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie
Direction de l'économie algérienne. Inspection générale de l'agriculture
Documents et renseignements agricoles Bulletin N°61 Alger 1942
- 21) Hsouna AB1, Saoudi M, Trigui M, Jamoussi K, Boudawara T, Jaoua S, Feki AE
Characterization of bioactive compounds and ameliorative effects of Ceratonia siliqua leaf extract against CCl₄ induced hepatic



oxidative damage and renal failure in rats.

Food Chem Toxicol. 2011 Dec;49(12):3183-91.

22) Hsouna ABI, Trigui M, Mansour RB, Jarraya RM, Damak M, Jaoua S.

Chemical composition, cytotoxicity effect and antimicrobial activity of *Ceratonía siliqua* essential oil with preservative effects against *Listeria* inoculated in minced beef meat.

Int J Food Microbiol. 2011 Jul 15;148(1):66-72

23) Kamel Abdullfitah AL Shameri

Atlas of Medicinal plants in Yemen

WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen

24) Klenow S, Gleit M, Haber B, Owen R, Pool-Zobel BL

Carob fibre compounds modulate parameters of cell growth differently in human HT29 colon adenocarcinoma cells than in LT97 colon adenoma cells.

Food Chem Toxicol. 2008 Apr;46(4):1389-97

25) Kotb F.

Medicinal plants in Libya

1985 Arab En cyclopedia House Beirut – Liban

26) Kumazawa SI, Taniguchi M, Suzuki Y, Shimura M, Kwon MS, Nakayama T.

Antioxidant activity of polyphenols in carob pods.

J Agric Food Chem. 2002 Jan 16;50(2):373-7.

27) Lall N, Kishore N, Momtaz S, Hussein A, Naidoo S, Nqephe M, Crampton B

Extract from *Ceratonía siliqua* Exhibits Depigmentation Properties.

Phytother Res. 2015 Nov;29(11):1729-36

28) Leclerc H.

Précis de Phytothérapie

5ème édition Masson – Paris 1994

29) Le Floch E.

Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

30) Martínez-Rodríguez R, Navarro-Alarcón M, Rodríguez-Martínez C, Fonollá-Joya J.

[Effects on the lipid profile in humans of a polyphenol-rich carob (*Ceratonía siliqua* L.) extract in a dairy matrix like a functional food; a pilot study].

Nutr Hosp. 2013 Nov 1;28(6):2107-14

31) Mouna ghannem

Contribution à étude des plantes médicinales de Palestine

Thèse de doctorat en pharmacie 4/7/2012 Faculté de Pharmacie de Monastir

32) Michel Thouzery Abdellahiould Mohamed Vall

Les plantes médicinales de Mauritanie Association Plantes et Nomades le

Paquetayre F09300 Montferrier 2011, Imprimerie 34 Toulouse France

33) Mohamed Ait Youssef

Plantes médicinales de Kabylie

Ibis Press 2006 Paris

34) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

35) Rtibi K, Selmi S, Grami D, Saidani K, Sebai H, Amri M, Eto B, Marzouki L.

Ceratonía siliqua L. (immature carob bean) inhibits intestinal glucose absorption, improves glucose tolerance and protects against alloxan-induced diabetes in rat.

J Sci Food Agric. 2016 Oct 14

36) Rtibi K, Selmi S, Jabri MA, El-Benna J, Amri M, Marzouki L, Sebai H.

Protective Effect of *Ceratonía siliqua* L. Against a Dextran Sulfate Sodium-Induced Alterations in Liver and Kidney in Rat.

J Med Food. 2016 Sep;19(9):882-9

37) Ruiz-Roso B, Quintela JC, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Oller L

- Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects.*
Nutr Hosp. 2013 Nov 1;28(6):2107-14
Plant Foods Hum Nutr. 2010 Mar;65(1):50-6
- 38) Salehi M, Karegar-Borzi H, Karimi M, Rahimi R.
Medicinal Plants for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Review of Animal and Human Studies.
J Altern Complement Med. 2016 Dec 20.
- 39) Souli A, Sebai H, Chehimi L, Rtibi K, Tounsi H, Boubaker S, Sakly M, El-Benna J, Amri M.
Hepatoprotective effect of carob against acute ethanol-induced oxidative stress in rat.
Toxicol Ind Health. 2015 Sep;31(9):802-10
- 40) Trabut L.
Répertoire des noms indigènes des plantes
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
- 41) <http://mieux-se-connaître.com/2014/02/le-caroubier/> (consulté le 23/2/2017)
- 42) <https://fr.wikipedia.org/wiki/Caroubier> (consulté le 23/2/2017)
- 43) <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search> (consulté le 23/2/2017)
- 44) <https://fr.wiktionary.org/wiki/carat> (consulté le 23/2/2017)
- 45) <http://www.passionprovence.org/archives/2012/12/22/25964147.html> (consulté le 23/2/2017)
- 46) <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=caroube> (consulté le 23/2/2017)

المعتمد في الأدوية

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

كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لإرماج المنح مدينة الملك عبد الع

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

