

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

Assesseurs

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 : Maghreb Edition (IME)

18 rue de l'Artisanat, Z.I Chargaia 2 -2080 Ariana
Tél.1: +216 70 747 040
Tél.2: +216 70 747 041
FAX : +216 70 747 042

Tous droits réservés

Juin 2017

N° 143

SOMMAIRE

• Editorial	3
• Articles	
• Les adjuvants aluminiques : Résumé du Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 14 mars 2016.....	5
• Quoi de neuf dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal à Helicobacter pylori Chédli Fendri.....	8
• Interactions médicaments-aliments Leila Achour, Nesrine Hasni, Khoulood Ben Jeddou, Mariem Mannai, Zeineb Ouahchi.....	11
• Hématotoxicité induite par le tébuconazole. Hajer Ben Saad, Imen Jaballi, Christian Magné, Khaled Mounir Zeghal, Ahmed Hakim, Ibtissem Ben Amara.....	17
• Acénocoumarol : Connaissances des patients et impact sur l'iatrogénie Fatma Ben Mbarka, Khoulood Ben Jeddou, Hana Sakly, Emna Allouche, Hédi Baccar, Narjess Khalfallah, Zeineb Ouahchi ..	25
• Acute cerebellitis associated with Influenza Mariem Gdoura, Mohamed Ali Ben Hadj Kacem, Maryem Ferjani, Tahar Gargah, Amine Slim	30
• Pharmacie clinique	
Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses F. Sellemi, F. Ben Mbarka.....	34
• Essaydali Professionnel	
ELECTIONS ORDINALES	38
HOMMAGE À OMAR FAROUK ASLI.....	39
Ali BOUHAGEB, pharmacien, ministre de la santé de Tunisie sous le protectorat français.....	42
Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Les Plantes Utilisées dans le Traitement de l'Insomnie : Enquête dans la région de Nabeul Najah Sghaier , Kamel Boukef.....	43

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

EFFERALGAN®

PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite
contre la douleur



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



3 comprimés
par jour

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

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

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent. COMPOSITION : Paracétamol 1 g pour un comprimé effervescent. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé effervescent. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. **Posologie :** Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (à partir de 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence d'aspartame, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Mises en garde spéciales : En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour. **Précautions d'emploi :** En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Interactions avec les anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. **Hypersensibilités aux examens para-cliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement :** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage :** Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes :** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse 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'ingestion. **Conduite d'urgence :** Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV, ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** analgésique et antipyrétique. **Propriétés pharmacocinétiques :** Absorption : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjugate (60 à 80 %) et sulfoconjugate (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : **Insuffisance rénale :** en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** Liste des excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/peppermint, aspartame, acesulfame potassium. Durée de conservation : 3 ans. Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 8 comprimés en tube (Polypropylène).



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

Editorial

Chères Consœurs, chers confrères,

La page des élections ordinales étant tournée, la profession entière est dans l'obligation de regarder dans une même et unique direction, celle de la valorisation de l'exercice pharmaceutique dans sa mission principale de santé publique.

Et pour parvenir à cet objectif, le Conseil National prônera l'ouverture et la concertation afin d'obtenir une forte adhésion de la base autour d'un projet ambitieux piloté par l'ordre, certes, mais qui fera appel à toutes les compétences de la profession.

Une adhésion indispensable pour permettre au conseil d'entreprendre sereinement la réforme attendue par les différentes catégories professionnelles.

Ce projet dotera la profession de nouveaux textes juridiques afin de valoriser l'exercice pharmaceutique, de défendre le droit légitime au monopole, de restructurer l'ordre, de garantir une adéquation formation/emploi et de permettre à tout pharmacien d'avoir un plan de carrière digne.

Travail, Abnégation, Solidarité et Communication seront incontestablement les valeurs essentielles pour que chacun de nous puisse honorer notre noble profession et assurer sa pérennité.

Chedly FENDRI

Président du Conseil National

De l'Ordre des Pharmaciens

AnaSpasm

Phloroglucinol

Oro[®]
80 mg

LUTTER CONTRE LE SPASME



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

Les adjuvants aluminiques : le point en 2016

Résumé du Rapport adopté par le Conseil de l'Académie Nationale de Pharmacie de France le 14 mars 2016 (version originale disponible sur le site de l'académie : www.acadpharm.org)

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ce rapport

INTRODUCTION

La vaccination, acte individuel de protection pour un bénéfice épidémiologique collectif, a permis le recul, voire la disparition de maladies infectieuses dont les conséquences sont dramatiques tout particulièrement dans les pays non industrialisés. Cependant, on assiste aujourd'hui en France à une baisse de confiance de la population, relayée par les médias, vis-à-vis de la politique vaccinale. Bien plus, l'utilité de certains vaccins et la sécurité des vaccins en général, mais plus particulièrement des vaccins à adjuvants aluminiques, sont remises en question par une partie de la population et du corps médical. Cette situation, à l'origine de débats, rapports et publications contradictoires, est liée à la description d'une lésion histologique post-vaccinale appelée myofasciite à macrophages (MFM), associée à des manifestations cliniques.

C'est pourquoi l'Académie nationale de Pharmacie a mis en place un groupe de travail pour ré-analyser, avec rigueur et objectivité, le rapport bénéfice/risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique en se fondant sur des éléments scientifiques fournis par les études récentes.

APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des adjuvants aluminiques présentée repose sur une analyse rigoureuse, aussi exhaustive que possible, des travaux publiés et des débats sur le sujet depuis 2000 ainsi que sur l'audition de personnalités ayant des compétences et une expérience susceptibles d'apporter un éclairage scientifique multidisciplinaire (physiologistes, pharmacologues, toxicologues, galénistes, pharmaco-épidémiologistes, immunologistes, cliniciens).

Les principaux rapports antérieurs ayant servi de base de travail, présentés par ordre chronologique, sont:

- Workshop on Aluminum in vaccines. Porto Rico 11-12 May 2000
- « Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? ». Rapport de l'Académie nationale de médecine, 26 juin 2012
- « Aluminium et vaccins ». Rapport du Haut Conseil de la santé publique, 11 juillet 2013
- « Les adjuvants vaccinaux : une question controversée ». OPECST, 22 mai 2014

La participation à des débats et à des journées sur

les vaccins ou sur la myofasciite à macrophages en 2015 a permis de compléter ces rapports :

- 27 mars 2015, 5ème Journée scientifique du Centre de référence des maladies neuromusculaires Garches-Necker-Mondor Hendaye : syndrome de fatigue chronique et myofasciite à macrophages (participation en tant qu'auditeur : Liliane GRANGEOT-KEROS).
- 10 AVRIL 2015, 9ÈME JOURNÉE DU I-REIVAC (INNOVATIVE CLINICAL RESEARCH NETWORK IN VACCINOLOGY), FÉDÉRATION HOSPITALIÈRE DE FRANCE, PARIS (PARTICIPATION EN TANT QU'AUDITEUR : VÉRONIQUE LAMARQUE-GARNIER).
- 23 JUIN 2015, SÉMINAIRE DE GUILLEMETTE CRÉPEAUX (INSERM U955 E10, UNIVERSITÉ PARIS EST) : « Approches expérimentales de l'étude du potentiel toxique des adjuvants aluminiques » invitée par Monique CAPRON, INSERM U995, Lille Inflammation Research International Center (LIRIC).
- Rapport « Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 » Mars 2016 6

Des personnalités reconnues ont été invitées à présenter leurs travaux, leur expérience et leur opinion devant le groupe de travail. Ont été écoutées successivement aussi bien celles qui alertent depuis

plus de 15 ans sur la toxicité de l'aluminium utilisé comme adjuvant des vaccins, que celles qui se posent des questions et celles qui concluent à l'absence de risque :

- Romain GHERARDI, Professeur de neurologie et pathologie, Praticien hospitalier, Centre Expert de Pathologie Neuromusculaire, Directeur de l'Unité INSERM U955 E10, Institut Mondor de recherche biomédicale, Université Paris-Est, Créteil
- Nicolas FERRY, Directeur des Produits de thérapies innovantes, produits issus du corps humain et vaccins, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Nathalie GARÇON, ancien Vice-Président, Vice-Directeur du Global vaccine center for adjuvants and technology innovation de GSK Biologicals, Bruxelles ; Directeur exécutif et Directeur scientifique de BIOASTER, Lyon
- Patrick COUVREUR, Professeur à l'Institut Galien Paris-Sud, CNRS UMR 8612, chef de l'équipe « Nanomédicaments pour le traitement de maladies graves »
- Anne CASTOT, ancien Directeur de la gestion des risques et de l'information sur le médicament, Afssaps
- François-Jérôme AUTHIER, Professeur de neurologie, Praticien hospitalier, Centre de référence des maladies neuromusculaires, UFR de Médecine, CHU Henri Mondor, Créteil
- Didier LAMBERT, Président de l'association E3M - Entraide aux malades de MFM
- Antoine PARIENTE, Professeur de Pharmacologie médicale, Praticien hospitalier, Unité INSERM 1219 (ex 657) équipe « Pharmacovigilance », Université de Bordeaux
- Élisabeth SAUZEAT, Directeur adjoint Process Excellence, Sanofi-Pasteur

Recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie

Face aux doutes exprimés sur la sécurité des vaccins à adjuvant aluminique, l'Académie nationale de Pharmacie a entrepris une étude des données cliniques et expérimentales les plus récentes publiées sur ce sujet ainsi que des données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie obtenues en France depuis la notification des premiers cas de myofasciite à macrophages.

Il en ressort les éléments suivants :

- l'aluminium sous la forme d'hydroxyde ou de phosphate est utilisé dans les vaccins depuis plus de 80 ans ;
- cette utilisation est motivée par les propriétés stimulantes de l'immunité du complexe formé entre l'antigène vaccinal et la particule aluminique ainsi que la persistance de ce complexe ;
- la quantité d'aluminium apportée par une dose de vaccin est négligeable au regard des apports alimentaires, cosmétiques, professionnels ;
- d'une manière inexplicée, les cas de myofasciite à macrophages n'ont été décrits qu'une soixantaine d'années après les débuts de l'utilisation de l'aluminium comme adjuvant ;
- tout aussi inexplicée est la restriction géographique relative de la description de ces phénomènes : une équipe française a, à elle seule, regroupé plus de 95 % des observations mondiales ;

les cas de myofasciite à macrophages ont formé un « pic épidémique » entre les années 1994 et 2002 (avec un maximum annuel d'une cinquantaine de cas en 1996), contemporain de la campagne nationale de vaccination contre l'hépatite B (1994 - 1998) ;

d'après les données de pharmacovigilance, un seul nouveau cas de myofasciite à macrophages serait survenu depuis 2012, alors qu'actuellement, environ 12 millions de doses de vaccins contenant



un adjuvant aluminique sont administrées chaque année en France.

L'Académie Nationale de Pharmacie :

- reconnaît la souffrance endurée par les patients présentant une myofasciite à macrophages ;
- a analysé de façon exhaustive l'ensemble des données disponibles dans le domaine de la toxicologie de l'aluminium et de ses dérivés minéraux, chez l'Homme ;
- a pris en compte l'ensemble des données concernant la lésion histologique de myofasciite à macrophages et les symptômes cliniques associés ;
- souligne que l'utilisation d'un adjuvant est indispensable à l'efficacité d'un grand nombre de vaccins en renforçant l'immunité protectrice à l'égard de l'infection ciblée par la vaccination, tout en permettant de limiter la quantité d'antigène administrée ;
- constate que les adjuvants aluminiques sont utilisés dans une majorité de vaccins commercialisés dans le monde et retenus par les Pharmacopées européenne et américaine ;
- rappelle qu'il n'existe pas d'alternative à court terme aux adjuvants aluminiques du fait que la sécurité d'autres adjuvants actuellement en développement n'est, aujourd'hui, pas démontrée ;
- soutient la recherche concernant de nouveaux adjuvants ;
- constate que, même si certaines manifestations cliniques sévères ont pu être associées à des injections vaccinales, aucun lien de causalité n'a pu être établi, à ce jour, avec les adjuvants aluminiques, d'autant que ces manifestations paraissent limitées dans le temps (non identifiées avant 1990 et semblant en extinction depuis 2012) et dans l'espace (la France a cumulé la quasi-totalité des cas décrits dans le monde) ;
- est favorable à ce que des travaux expérimentaux rigoureux soient réalisés pour tenter d'évaluer

la réalité de la responsabilité des adjuvants aluminiques dans les manifestations cliniques observées chez certains patients puisque, à ce jour, aucune étude épidémiologique n'a pu être conduite sans biais ;

- souligne l'importance de prendre en compte le complexe antigène-adjuvant dans ces travaux expérimentaux ;

Mobilisée depuis toujours sur la prévention des maladies infectieuses et sur la sécurité des patients, l'Académie nationale de Pharmacie réaffirme avec force que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de l'utilisation des adjuvants aluminiques et insiste sur l'apport majeur de la vaccination dans le domaine de la santé publique.

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail, animé par Liliane GRANGEOT-KEROS, Secrétaire général adjoint de l'Académie nationale de Pharmacie, était constitué de :

- Alain ASTIER
- Monique CAPRON
- François CHAST
- Jean-Paul CHIRON
- Claude CHOISY
- Michèle GERMAN
- Jean-Pierre GOULLÉ
- Philippe GUILLOT-CHÊNE
- Véronique LAMARQUE-GARNIER
- Philippe MOINGEON
- Claude MONNERET

Remerciements : aux membres du bureau de l'Académie Nationale de Pharmacie qui ont autorisé la publication de ce résumé sur la revue Essaydali de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie.

Quoi de neuf dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal à *Helicobacter pylori*

Chédli FENDRI

Faculté de Pharmacie – Monastir

Laboratoire de Microbiologie – CHU La Rabta

Introduction

L'infection gastrique par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) reste d'actualité en raison des protocoles thérapeutiques qui sont appelés à évoluer suite au développement de la résistance aux antibiotiques. Les expressions variables de l'infection, anatomopathologiques et cliniques, dépendent de l'interaction entre la virulence de la bactérie, la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte et de facteurs environnementaux. C'est l'infection bactérienne chronique la plus répandue et la 1^{ère} cause de cancer dans le monde. Elle s'acquiert pendant l'enfance, en relation avec des conditions d'hygiène et de promiscuité défavorables. Après éradication, le risque de réinfection à l'âge adulte est faible dans les pays développés et plus élevé dans les pays en voie de développement.

L'année 2016 a vu 4 réunions de consensus au moins, en ce qui concerne les nouvelles recommandations de traitement des affections digestives à *H. pylori* : Maastricht V à Florence V pour l'Europe, Toronto pour l'Amérique, Groupe d'Etude Francophone pour *Helicobacter* (GEFH) et la Haute Autorité de Santé pour la France (1,2). En Tunisie, il est recommandé de réaliser des études cliniques et épidémiologiques nationales pour une actualisation du consensus tunisien mis en place en 2006.

Nouvelles recommandations en France :

En France, en 2000), une trithérapie de 7 jours à base de clarithromycine + amoxicilline + I nhibiteur de la pompe à protons (IPP) a été préconisée mais le taux

d'éradication s'est vu diminuer (< 70 %) en raison de la résistance primaire à la clarithromycine qui a largement dépassé le taux de < 14% exigé (France : 19% en 2007 et 22% en 2014, Tunisie : 19% de 2007 à ce jour, Algérie : 33% de 2008 à ce jour et Maroc: 28,8% en 2015)

En 2010, le traitement séquentiel a été adopté et le constat au fil du temps a été le même, aboutissant à des nouvelles recommandations en 2017 (3,4).

Depuis, il est recommandé de **traiter tous les sujets infectés** (et non seulement lors de manifestations cliniques). La sérologie devient un test diagnostique de détection de l'infection à *H pylori* (5).

Ainsi, pour les **traitements de première ligne**, le GEFH recommande les *traitements orientés* par les résultats de la culture et de l'antibiogramme (ou de la PCR) qui sont associés à des taux

d'éradication élevés. Dans ce cas, une trithérapie de 14 jours avec les antibiotiques adaptés aux données de l'antibiogramme (ou de la PCR) sera proposée. Cette trithérapie comprend un IPP + 2 antibiotiques :

IPP (Rabéprazole 20mgx2/j ou bien ésoméprazole 40mgx2/j)

+ Amoxicilline 1grx2 /j

+ Clarithromycine 500mgx2/j si souche sensible

+ Lévofloxacine 500mgx2/j si souche résistante

Lorsque la culture et la PCR ne sont pas disponibles, et que le traitement ne peut pas être orienté, deux traitements probabilistes sont alors préconisés (6, 7, 8, 9):

- une **quadrithérapie optimisée de 14 jours** (Amoxicilline 1grx2 /j + Clarithromycine 500mgx2/j + Métronidazole 500 mgx2/j + IPP (Rabéprazole 20mgx2/j ou bien ésoméprazole 40mgx2/j)
- ou bien une **quadrithérapie bismuthée de 10 jours** (Pylera*), alternative moins dépendante



- des résistances bactériennes, et qui selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible.
Dans tous les cas de traitement en vue d'éradiquer l'infection, le clinicien s'assurera de l'efficacité du traitement en prescrivant un test respiratoire à l'urée marquée (breath test). La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire mais il faut un bon test. La sérologie n'est pas indiquée pour contrôler l'éradication

Pour les **traitements de seconde ligne**, on donnera le traitement probabiliste non utilisé en première ligne

Pour les **traitements de troisième ligne**, une trithérapie de 14 jours est prescrite, obligatoirement orientée par les données de l'antibiogramme (ou de la PCR) et doit comprendre 2 antibiotiques + IPP

Pour les **traitements de quatrième ligne** : si la souche est résistante à la clarithromycine et à la lévofloxacine, en présence d'adénocarcinome au premier degré et de métaplasie fundique, on peut prescrire la rifabutine. Le succès du traitement repose sur l'information du patient sur les risques associés à cette infection (ulcère gastrique, cancer gastrique), l'efficacité du traitement proposé et effets indésirables, l'observance et les modalités du traitement proposé (molécule, posologie, nombre de prises journalières, délai par rapport aux repas, etc.) et enfin, l'importance du contrôle d'éradication.

Qu'en est-il en Tunisie ?

D'après le consensus de 2006, le traitement d'éradication n'est pas systématique. Il s'adresse aux patients atteints de maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale, ou en présence de lésions néoplasiques ou pré néoplasiques. Pour les patients sous AINS au long cours (aspirine à faible dose) ou bien sous anticoagulants, il est important de connaître leur statut *H pylori*. Dans le cas où il est positif, un traitement d'éradication leur est prescrit afin de prévenir l'ulcère ou ses complications (1, 12, 13).

Les protocoles d'éradication dépendent des moyens d'exploration et de contrôle du traitement et des antibiotiques disponibles.

Le traitement de première ligne jusqu'à 2010, était une trithérapie de 7 jours (Clarithromycine + amoxicilline + IPP). En cas d'allergie à la pénicilline, l'amoxicilline est remplacée par le métronidazole. Il en est de même en cas de non

disponibilité de la clarithromycine. Enfin dans les cas de non disponibilité d'IPP, un antiH2 est prescrit. La quadrithérapie bismutée (Pyléra) est attendue en Tunisie depuis 2006 et son AMM serait en cours de finalisation.

De 2010 à 2015, une quadrithérapie séquentielle de 10 jours a été adoptée, son protocole était le suivant : IPP matin et soir + 5 jours d'amoxicilline 2g (en deux prises) Puis IPP matin et soir + Clarithromycine 1g (en deux prises) pendant 5 jours + métronidazole 1g (en deux prises).

Ce protocole est déjà dépassé en raison du pourcentage d'éradication assez faible.

Comment éradiquer *H pylori* en 2e Ligne ?

Le protocole reste le même, soit 7 jours mais en remplaçant la clarithromycine par le métronidazole (suspicion de résistance à la clarithromycine) ou inversement. Dans d'autres cas, on augmente la durée du traitement à 10 ou 14 jours et l'association recommandée est alors : IPP + Métronidazole + amoxicilline.

Le meilleur choix est évidemment en fonction du résultat de la culture et antibiogramme ou bien de la PCR lorsque ces protocoles sont disponibles et qu'une biopsie a été réalisée.

Comment éradiquer *H pylori* en 3e Ligne ?

Le choix de la trithérapie se fait obligatoirement en fonction des résultats de l'antibiogramme. Sinon, on peut avoir recours à la quadrithérapie bismutée lorsqu'elle est disponible ou enfin avoir recours à d'autres antibiotiques tels que les fluoroquinolones, voir la rifabutine.

Contrôle d'éradication de la maladie ulcéreuse duodénale non compliquée :

Sachant que 98 à 100% **des ulcères duodénaux** sont liés à *H pylori*, le contrôle systématique d'éradication n'est pas préconisé. Il est indiqué en cas de persistance des symptômes ou en cas de présence de facteurs de risque. Le breath test est le meilleur moyen de contrôle d'éradication d'*H pylori* mais reste peu disponible pour le moment en Tunisie. La recherche d'antigènes dans les selles par de nouvelles techniques moléculaires performantes et validées est très prometteuse.

L'éradication de *H pylori* dans la **maladie ulcéreuse gastrique** est plus urgente sachant que le risque de cancer sous-jacent est accru et que seuls 70 à 80% des ulcères gastriques sont liés à *H pylori*. Des biopsies sont indispensables et systématiques car elles permettent de connaître le statut *H pylori* avant éradication. Tout traitement doit être suivi d'une fibroscopie gastroduodénale avec prélèvement de biopsies de contrôle d'éradication.

Conclusions

Dans le monde, on note un élargissement des indications de dépistage suite à l'apparition des résistances de *H pylori* aux antibiotiques et toute infection à *H pylori* est à traiter pour prévenir le cancer gastrique. Il est conseillé de privilégier le traitement orienté par rapport au celui qui est probabiliste (culture et antibiogramme ou PCR qui

est une alternative plus facile). Dans le cas où une orientation diagnostique n'est pas disponible, le traitement probabiliste est alors prescrit, basé sur la quadrithérapie concomitante ou bismuthée (14).

Quels que soient les moyens disponibles et les stratégies adoptées, il est important de considérer le risque écologique global dû au développement des résistances, et le risque écologique individuel lié à l'atteinte du microbiote.

En Tunisie, il y a un besoin urgent de disposer des tests non invasifs de détection (breath test, kits performants de recherche des antigènes dans les selles) et de tests invasifs de contrôle d'éradication et d'inciter les laboratoires de microbiologie à pratiquer la culture, l'antibiogramme et pourquoi pas la PCR à la recherche de la bactérie et des marqueurs de résistance (15).

Références bibliographiques

- 1- Nouvelles Recommandations de 2017, à télécharger – Groupe Français d'Etude Français des Helicobacters (GEFH) : www.helicobacter.fr/
- 2- Lamarque D, Buruoca C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro* 2012; 19:475–502.
- 3- Cerqueira RM, Correia MR, Vilar H, Manso MC. How Effective Is the Quadruple Concomitant *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy for Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery? *Obes Surg* 2015 Oct 14. [Epub ahead of print].
- 4- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
- 5- Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline : *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):171–7
- 6- Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012;17:286–96.
- 7- Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013;182(2):219–26.
- 8- de Korwin JD. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique *Rev Prat* 2014;64:189–93.
- 9- de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Buruoca C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC-gastroentérologie*, 2014;93:1–11 [9-021-E-20].
- 10- Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter* 2015;20(Suppl-1):36–9.
- 11- Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:241–7
- 12- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174
- 13- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
- 14- Sapmaz F(1), Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *AmJ Ther*. 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
- 15- Buruoca C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169–79.



Interactions médicaments-aliments

Leila Achour^{1, 2}, Nesrine Hasni^{1, 2}, Khoulood Ben Jeddou^{1, 2}, Mariem Mannai¹, Zeineb Ouahchi^{1, 2}

1-Service de pharmacie, CHU Charles Nicolle

2-Faculté de Pharmacie de Monastir

Mots clé : interaction médicament-aliment, pharmacocinétique, pharmacodynamique, modalités de prise

Résumé :

Certains aliments influencent nettement l'efficacité et la tolérance de certains médicaments pris simultanément en atténuant, ralentissant ou en renforçant leurs effets. Ces effets doivent donc être pris en compte, en particulier lors de la dispensation de médicaments à marge thérapeutique étroite. Cette étude expose les différents facteurs agissant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de certains médicaments par le biais de l'alimentation pour mieux comprendre les horaires de prise de ces médicaments par rapport aux repas. Ce type d'interaction médicament-aliment est principalement devancé par une éducation thérapeutique dispensée par les pharmaciens cliniciens et les pharmaciens d'officine.

Abstract :

Certain food clearly influence the efficacy and tolerance of some drugs taken simultaneously by increasing or decreasing their effects. Therefore these effects must be taken into account, particularly when dispensing medicines with narrow therapeutic range (NTR). This study discuss the different factors which can affect pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of certain drugs through diet to better understand the appropriate combination of drugs and foods at appropriate time. This type of drug-food interaction can be avoided by Pharmacist therapeutic education.

INTRODUCTION

Les interactions **médicaments**-aliments peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Les interactions pharmacocinétiques auront pour conséquence une modification de la concentration du médicament au site d'action et donc une modification de l'effet thérapeutique avec parfois des conséquences cliniquement significatives pouvant même mettre en péril la vie du patient (1). Les interactions pharmacodynamiques, spécifiques de chaque molécule, agissent sur l'efficacité et la toxicité (1). Ces interactions sont fréquentes (2) et moins bien connues par les professionnels de la santé. D'où cette mise au point présentée sous la forme d'une synthèse de la littérature médicale exposant d'une part l'effet de l'alimentation sur l'efficacité et la tolérance des médicaments et d'autre part les modalités de prise de certains médicaments en fonction de l'alimentation. Ce travail vise à améliorer les connaissances des professionnels de santé et optimiser la prise en charge du patient en particulier lors de la dispensation des médicaments à marge thérapeutique étroite.

1- Interactions pharmacocinétiques

La pharmacocinétique étudie les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme à savoir : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

Certains aliments sont susceptibles d'interagir avec ses différentes phases modifiant la biodisponibilité, la clairance rénale du médicament et le métabolisme (activité des cytochromes P450,...) avec comme conséquence une diminution de l'efficacité du

traitement, une augmentation de la toxicité ou un risque de surdosage (3).

1.1. Effet des aliments sur l'absorption des médicaments :

Les médicaments administrés par voie orale sont principalement absorbés au niveau de l'intestin grêle et très peu au niveau de l'estomac.

L'absorption des médicaments dépend de plusieurs paramètres : l'état d'ionisation et/ou de solubilisation

des principes actifs, le temps de vidange gastrique, la vitesse du péristaltisme intestinal, les accès aux sites d'absorption et la disponibilité des transporteurs en cas de transport actif (3).

Les aliments peuvent modifier ces paramètres entraînant un ralentissement de la vidange gastrique, une élévation du pH de l'intestin proximal, une augmentation du débit sanguin hépatique, du temps de transit gastro intestinal et de la sécrétion biliaire par rapport au jeûne (4).

En plus de ces paramètres qui agissent sur le délai d'apparition de l'effet thérapeutique, la sensibilité des médicaments aux influences alimentaires dépend largement des caractéristiques physicochimiques propres de chaque médicament (solubilité, pKa, pH...), de leur forme galénique, ainsi que l'âge, l'état de santé et d'éventuelles pathologies digestives du patient (5).

1-1.1 Propriétés physicochimiques des médicaments

Une bonne résorption nécessite un principe actif soluble (polaire, ionisé) et capable de passer à travers la membrane gastro intestinale (lipophile ou apolaire, non ionisé). Un médicament non ionisé (lipophile) peut passer à travers les membranes cellulaires tandis qu'un médicament sous forme ionisée (hydrophile) franchit difficilement la barrière digestive (donc mal résorbé). A cet effet, on distingue 4 types de médicaments (5) (6) :

✓ Substances apolaires non ionisables : (ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine...) peu solubles, leur faible fraction solubilisée traverse aisément les membranes intestinales. Le facteur limitant est la solubilité.

Des repas riches en graisses favorisent l'absorption en ralentissant la vidange et stimulant la sécrétion gastrique et biliaire.

✓ Substances apolaires ionisables : (paracétamol, AINS, vérapamil, valproate,...) : rapidement dissoutes, elles traversent aisément les membranes intestinales et sont facilement résorbées.

Les AINS ont déjà une certaine résorption gastrique, mais la plus grande partie de la dose est résorbée par l'intestin. Le rythme de la vidange gastrique détermine donc la vitesse d'absorption.

✓ Substances polaires non ionisables : (colistine, amphotéricine B) : à la fois peu solubles et traversent mal les membranes intestinales, leur biodisponibilité est médiocre mais on utilise parfois

la voie orale pour une action locale. La prise de repas a des conséquences imprévisibles.

✓ Substances polaires ionisables : (captopril, furosémide) : très solubles, elles traversent mal les membranes intestinales. La perméabilité détermine donc l'absorption. La prise concomitante d'aliments indépendamment du taux de graisses tend à diminuer leur absorption.

- 1.1.2 Paramètres déterminant l'absorption :

✓ pH : agit principalement sur la solubilité des médicaments ionisables : un médicament acide faible sera mieux résorbé s'il est administré à pH faible ($pH < pK_a$ de l'acide : forme non ionisée) et donc en dehors des repas. En revanche, un tel médicament placé en milieu basique se trouve sous forme ionisée ($pH > pK_a$ de l'acide) et est donc peu absorbé (5)

Par exemple, l'acide acétylsalicylique, est absorbé principalement dans les parties hautes du tube digestif, là où l'acidité est importante mais il est quand même préférable de l'administrer au cours des repas afin de réduire sa toxicité digestive et améliorer sa tolérance.

Lorsque le pH augmente suite à l'action neutralisante d'un repas, les médicaments bases faibles (itraconazole, indinavir) précipitent alors que les médicaments acides faibles (saquinavir) se solubilisent (1).

➔ A prendre en compte surtout pour les formes à libération modifiée (gastro-résistantes) une basification pourrait entraîner une libération prématurée dans l'estomac.

✓ Chélation des molécules : les cations tels que calcium (lait, fromage, épinards, amandes, soja, certains jus de fruits...), fer (viandes rouges, légumes, amandes,...), magnésium (pain complet, poissons, noix, légumes verts,...), zinc (viande, noix, lentilles,...) peuvent interagir avec des molécules pour former des chélates ou complexes insolubles, qui diminuent la biodisponibilité des médicaments (7).

Par exemple, la norfloxacine si elle est ingérée avec un produit laitier, peut voir sa biodisponibilité diminuée de moitié. La prise de risédronate avec du jus d'orange ou du café a pour effet une baisse de 85 % de sa biodisponibilité (5)

Les autres médicaments concernés : tétracyclines, quinolones, méthyl et lévodopa, lévothyroxine, biphosphonate, mycophénolate...



➔ *Il est recommandé de respecter un intervalle de 2 à 4 heures entre la prise de ces aliments et ces médicaments.*

✓ *Adsorption sur des fibres non digestibles : les fibres comme celles utilisées dans le traitement anti-diarrhéique retardent la résorption de la digoxine dans les 6h après la prise et diminuent de 28% la biodisponibilité de la phénoxyméthicilline. La pectine et le son d'avoine empêchent la résorption de la lovastatine, qui perd alors son activité hypolipémiante. Les patients hypothyroïdiens qui suivent un régime riche en fibres nécessitent une dose de thyroxine plus élevée à cause de son adsorption sur les fibres (5).(4)*

✓ *Composition des repas : La quantité et la composition de la nourriture (volume, teneur calorique, température, viscosité) déterminent la vitesse de la vidange gastrique : plus la nourriture ingérée est de gros volume et à forte teneur énergétique, plus la vidange gastrique sera lente. S'il est significatif, ce ralentissement peut ralentir l'absorption intestinale d'un médicament. Si un repas complet diminue la biodisponibilité de certaines molécules comme l'indinavir (diminution de la biodisponibilité de 56 % par rapport à une prise à jeun), l'ingestion d'un petit déjeuner augmente celle d'autres molécules comme le saquinavir (dont la biodisponibilité double voire triple). Un repas peut également avoir un effet sur le délai de libération de préparations retard. Certaines préparations peuvent ainsi libérer leur substance active trop rapidement au contact d'aliments (5).*

Cependant, dans certains cas, cette augmentation de la résorption gastro-intestinale peut être responsable d'une augmentation du risque de toxicité.

Ainsi, l'halofantrine voit sa biodisponibilité augmentée de 190 % par la prise d'un repas (car la sécrétion biliaire est stimulée par la forte teneur en graisse des repas) au risque de cardiotoxicité (arythmies, arrêt cardiaque...). L'halofantrine doit donc être prise en dehors des repas. L'absorption d'autres médicaments comme la griséofulvine, la nifédipine en libération prolongée et la carbamazépine est améliorée par la sécrétion biliaire. De même la résorption de l'albendazole est significativement augmentée par un repas (la forte teneur en graisses du repas augmentant directement la solubilité de ce médicament). Mais un effet local au niveau intestinal étant recherché, il n'est pas souhaitable d'augmenter le passage systémique, d'où sa prise hors-repas. L'augmentation directe de la solubilité de certains médicaments par la forte teneur en graisses du repas a aussi été décrite pour le tacrolimus, isotretinoïne, lovastatine et mefloquine. (6).

Le repas diminue de 50% les concentrations plasmatiques de l'Isoniazide, rifampicine et éthambutol, nécessitant une prise à jeun et en dehors des repas afin de préserver l'efficacité du traitement.

Le pamplemousse peut augmenter l'absorption des médicaments hypocholestérolémiants (simvastatine et faiblement l'atorvastatine), des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) avec pour effet une toxicité rénale (7), des antiarythmiques (dronédarone, ivabradine), des antidépresseurs (sertraline), ou des anticancéreux (docétaxel).

La prise d'antibiotiques (comme la ciprofloxacine, la norfloxacine) en même temps que la caféine gêne son élimination et peut conduire à un surdosage en caféine, se traduisant par une excitation, des palpitations, des tremblements, des sueurs voire des hallucinations (7).

1.2. Effet des aliments sur le métabolisme des médicaments :

Après absorption par voie orale, le principe actif subit un premier passage hépatique avant d'atteindre la circulation générale pour être distribué dans tout l'organisme. Ce phénomène peut induire la dégradation d'une quantité importante de la molécule, réduisant la biodisponibilité des médicaments (1).

Plusieurs substances contenues dans l'alimentation sont capables d'inhiber le métabolisme des médicaments, d'augmenter les concentrations plasmatiques et donc de majorer l'efficacité, voire d'être à l'origine d'une toxicité (3).

C'est le cas du jus de pamplemousse ou ses dérivés (citron vert) qui inhibe le cytochrome P 450 3A4, ainsi que la P-glycoprotéine intestinale. Dans ce cas, seuls les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 et qui ont une faible biodisponibilité sont concernés (8).

Les principaux composants du jus de pamplemousse (naringine, 6',7'-dihydroxybergamotone, naringenine, quercétine et kaempferol) ont été étudiés. L'interaction provient de la 6',7'-dihydroxybergamotone, substrat du CYP450-3A4 (9).

Parmi les cas de surdosage décrits suite à la consommation régulière de pamplemousse ou ses dérivés on peut citer (7):

- Une rhabdomyolyse avec les statines : le pamplemousse augmente les concentrations plasmatiques de 900-1600% pour la simvastatine et 600-900% avec l'atorvastatine.

- Hémorragie avec les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux directs (rivaroxaban) suite à une augmentation des concentrations plasmatiques de 150%.
- Torsades de pointe avec les antiarythmiques (amiodarone) et les antiinfectieux (erythromycine, quinine ou dompéridone).
- Néphrotoxicité avec les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, tacrolimus, sirolimus.
- Thromboses veineuses avec les oestrogènes comme les pilules contraceptives.

A l'inverse, le millepertuis, qui est un inducteur enzymatique du CYP450 et de la glycoprotéine P, peut être à l'origine d'interactions avec les médicaments à marge thérapeutique étroite : la digoxine, la théophylline, les AVK, la ciclosporine, mais aussi les contraceptifs oraux et les anticoagulants oraux (rivaroxaban, apixaban). Ces interactions conduisent à une diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique de ces médicaments.

Dans ce cas, il est fortement déconseillé aux patients d'interrompre brutalement la prise de millepertuis puisque cette interruption entraînera une augmentation dangereuse des concentrations plasmatiques de ces médicaments à marge thérapeutique étroite (10).

1.3. Effet des aliments sur l'élimination urinaire des médicaments :

Le régime alimentaire influence la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, en modifiant respectivement le pH urinaire et la clairance rénale (6).

Une modification du pH urinaire par le biais de l'alimentation influence la vitesse d'élimination et la réabsorption tubulaire des médicaments apolaires ionisables, par modification de leur degré d'ionisation (11).

A cet effet, un pH urinaire acide augmente la réabsorption et prolonge l'activité des acides faibles (aspirine, lithium, sulfamides). Le même phénomène s'observe à pH alcalin pour les médicaments bases faibles (quinidine, amphétamines).

Les acidifiants : les régimes qui favorisent les produits animaux (viande de bœuf, poulet, œufs)

aboutissent à des charges acides élevées en raison de leur métabolisme qui conduit à la production d'acide chlorhydrique, d'acide sulfurique, d'acide phosphorique ou encore d'acide urique.

De même pour les matières grasses, quelques protéines végétales (céréales et des graines de légumineuses : riz blanc, spaghetti, lentilles,...) riches en acides aminés soufrés, les fromages (parmesan, cheddar, camembert) à base de phosphoprotéines qui, après hydrolyse, fournissent des ions phosphates et sont donc acidifiants (12).

Le méthotrexate et les sulfamides risquent de précipiter et donner des calculs urinaires. En augmentant le pH urinaire, ces acides faibles se solubilisent.

Ainsi, pour limiter ce risque de lithiase, il est conseillé de boire en quantité suffisante une eau riche en bicarbonates (6).

Les alcalinisants : les régimes végétariens, les fruits (cassis, banane, fraise, ananas,...) et légumes (épinards, carottes, chou-fleur,...) sont alcalinisant par leur fraction minérale, dont des cations tels que le potassium, ou le magnésium et de leur composition anionique (12).

Outre l'acidification du pH urinaire, la teneur en protéines du régime alimentaire influe sur la clairance rénale : une faible teneur en protéines diminue le débit sanguin rénal et la clairance à la créatinine.

L'excrétion urinaire de la gentamicine augmente lorsque le régime alimentaire est riche en protéines en raison de l'accroissement de la filtration glomérulaire. Cependant, cet effet de la teneur en protéines des repas sur la filtration glomérulaire ne se répercute pas significativement sur la biodisponibilité des médicaments (6).

2. Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions pharmacodynamiques sont moins fréquentes que les interactions pharmacocinétiques.

Ces interactions concernent certains aliments qui interfèrent directement avec le mécanisme d'action des médicaments. Il s'agit notamment de ceux contenant du tryptophane, de la tyramine, ou de la vitamine K.

2.1. Aliments riches en vitamine K :

Les épinards, choux de Bruxelles et brocolis, riches en vitamine K, peuvent diminuer les effets des anticoagulants oraux de la famille des antivitamines K avec pour conséquence un risque accru de thromboses (6)



De ce fait il est conseillé de ne pas dépasser une portion journalière de ses aliments et surtout d'éviter une modification soudaine des habitudes alimentaires, en cessant ou augmentant toute consommation chez les patients sous AVK (13).

2.2. Aliments riches en tyramine :

La tyramine est une amine sympathomimétique indirecte, elle peut entraîner la libération de noradrénaline et une augmentation de la pression sanguine par stimulation de la vasoconstriction (2).

Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) diminuent le catabolisme de la tyrosine et exposent de ce fait au risque d'hypertension artérielle paroxystique ou de signes évocateurs de phéochromocytome.

De telles manifestations peuvent également s'observer avec l'isoniazide, le linézolide et les composés amphétaminiques (7).

Il est conseillé de limiter les apports de bière, fromages, viandes ou poissons fumés ou marinés, soja, légumineuses, avocats, bananes, fruits secs, qui sont riches en tyramine.

3. Modalités de prises des médicaments par rapport aux aliments :

Le moment de prise de certains médicaments doit être fixé en fonction des horaires de repas afin d'améliorer l'efficacité et tolérance à ces médicaments et de limiter les éventuelles toxicités ou inefficacités du médicament prescrit.

Il est essentiel de retenir les médicaments qui doivent être administrés à jeun et les médicaments dont l'efficacité dépend du moment de prise (14).

Les médicaments administrés une fois par jour doivent être pris à la même heure pour garantir une pharmacocinétique constante.

Tableau I : Exemples de médicaments dont l'efficacité dépend du moment de prise (6).

Classe pharmacologique	DCI	Moment de prise par rapport aux repas
Anti hypertenseurs et médicaments de l'insuffisance cardiaque	Aldactone	Avec les repas
	Diltiazem	Avec les repas
	Dinitrate d'isorbide	Loin des repas
	Furosémide	Loin des repas
	Hydrochlorthiazide + amiloride	Avec les repas
	Métoprolol	Indifférent mais prise à la même heure
	Propranolol	Indifférent mais prise à la même heure
Antibiotiques	Ciprofloxacine	Loin des repas, sans lait
	Norfloxacine	Loin des repas
	Clarithromycine	Avec les repas
	Erythromycine (ethylsuccinate)	Loin des repas mais peut être pris avec un repas si irritation gastrique
	Céfuroxime	Avec les repas
	Itraconazole	Loin des repas
	Metronidazole	Avec les repas
	Rifampicine	Loin des repas
Antidiabétique	Glipizide	30 min avant le repas
	Metformine	Avec les repas
Autres	Fumarate de Fer	10 min avant le petit déjeuner
	Alendronate	30 min avant le petit déjeuner, au lever avec un grand verre d'eau
	Bromocriptine	avec les repas
	Métoclopramide	30 min avant les repas
	Cisapride	15 min avant les repas
	Simvastatine	Avec les repas
Marge thérapeutique étroite	Ciclosporine	Loin des repas mais peut être pris avec un repas si irritation gastrique
	Levothyroxine	30 min avant le petit déjeuner
	Tacrolimus	Loin des repas
	Acénocoumarol	Avec les repas et prise toujours à la même heure de la journée
	Théophylline	Loin des repas

Tableau II : Exemples de médicaments pour lesquels le moment de prise est indifférent pour l'efficacité mais qui sont mieux tolérés avec un repas (14).

Classe pharmacologique	DCI
Antibiotiques	Amoxicilline + acclavulinique
	Triméthoprim + sulfaméthoxazole
	Doxycycline
Anti hypertenseurs	Amiodarone
	Digoxine
AINS	Acide acétylsalicylique
	Acétylsalicylate lysine
	Ibuprofène
	Célecoxib
	Piroxicam
	Diclofénac

Tableau III : Exemples de médicaments pour lesquels le moment de prise par rapport au repas est indifférent (14).

Classe pharmacologique	DCI
Médicaments du système nerveux central	Amitriptyline
	Clomipramine
	Clonazepam
	Halopéridol
	Lévomépromazine
	Lorazépam
Anti hypertenseurs	Aténolol
	Nifédipine
	Captopril - Enalapril
	Amlodipine
Autres	Paracétamol
	Acide folique
	Tramadol
	Cétirizine
	Prednisone
	Oméprazole

Conclusion :

Souvent négligées, les interactions aliments-médicaments peuvent avoir des répercussions importantes sur la sécurité du patient. La nature du bol alimentaire et le moment de prise de certains médicaments par rapport aux repas, influencent nettement l'efficacité et la tolérance du traitement. En effet, le bon moment de prise d'un médicament est un élément important à la réussite d'un traitement, puisqu'il influence la survenue des effets indésirables et donc l'adhésion du patient et l'observance du traitement, ainsi que l'absorption de certains principes actifs conditionnant l'efficacité. Il est essentiel de ne pas changer de régime alimentaire ou l'horaire de prise une fois un traitement médicamenteux établi. Certaines interactions classiques dont les manifestations cliniques sont très probables (jus de pamplemousse-acénocoumarol, vitamine

K-AVK...) sont à retenir. Il est à noter que ces interactions aliments-médicaments sont à considérer puisqu'elles peuvent augmenter substantiellement les coûts associés aux soins de santé.

Référence :

1. Saivin S, Houin G. Nutrition et médicaments: mise au point sur les aspects pharmacocinétiques. Rev Fr Lab. 2001 ;2001(334):65–70.
2. B.Lacarelle. Quelles interactions entre aliments et médicaments ?. LET.SC.IFN 2008; 125.
3. Berthélémy S. Médicaments et alimentation. Actual Pharm. 2015 Dec;54(551):39–42.
4. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann J-F. Interactions médicaments-aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? Rev Médecine Interne. 2015 Aug ;36(8):530–9.
5. Interactions des médicaments avec l'alimentation: . Pharma-Flash. 2002 ; 29(5):17–20.
6. H.Bahri, A.Douaoui, M.Gharbi, D.Amroun. Point sur les interactions médicaments-aliments. Batna J Med Sci. 2014;100–6.
7. J.Berger. Quand médicaments et alimentation ne font pas bon ménage. Pharma Journal 2011: 5-7.
8. Kane GC, Lipsky JJ. Drug–Grapefruit Juice Interactions. Mayo Clin Proc. 2000 ;75(9):933–42.
9. A.Pardo, P.Duez. Interactions médicaments-pamplemousse : conséquences cliniques et pharmacocinétiques. RMC. 2016;1(2016).
10. ANSM. Risques liés à l'utilisation du millepertuis. [En ligne]. 2000. [Consulté le 24 mai 2017]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>.
11. Lesseur P, Malègue D. Médicaments et alimentation : quelles interactions ? [En ligne]. 2013. [Consulté le 2 Mars 2017]. Disponible: <http://www.devsante.org>.
12. C.Demigné, M.Davicco, V.Coxam. Etat des lieux : alimentation et équilibre acido-basique. 2013;
13. ANSM. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions [En ligne]. 2008. [Consulté le 2 Mars 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/(language)/fre-FR).
14. Médicament et alimentation: avant ? pendant ? après les repas? Capp info; 2000.



Hématotoxicité induite par le tébuconazole.

Allévation par le sélénium, le zinc, le fer et le cuivre.

Hajer Ben Saad¹, Imen Jaballi¹, Christian Magné², Khaled Mounir Zeghal¹, Ahmed Hakim^{1*}, Ibtissem Ben Amara³

1- Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax.

2- EA 2219 Géoarchitecture, Université de Bretagne Occidentale.

3- Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax.

Résumé

Le présent travail consiste à étudier la toxicité induite par le tébuconazole (TEB) chez des rats de souche Wistar sur quelques paramètres morphologiques, hématologiques et érythrocytaires. Nos résultats ont montré des perturbations provoquées par le TEB au niveau morphologique objectivées par une perte du poids corporel. De plus, le pesticide entraîne une anémie, une hyperleucocytose et une thrombopénie. Au niveau érythrocytaire, le TEB induit un stress oxydatif marqué par des taux élevés en malondialdéhyde et une perturbation de la balance prooxydant-antioxydant. Au contraire, le traitement par une combinaison d'antioxydants naturels (fer, zinc, cuivre, sélénium) entraîne une réduction importante des effets délétères induits par le TEB. Cette réduction a été observée au niveau hématologique par la correction de l'anémie causée par le TEB, et par la récupération des niveaux d'activités antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques érythrocytaires et la diminution des marqueurs du stress tels que le malondialdéhyde.

Mots clés: rats, tébuconazole, antioxydants, stress oxydatif, anémie, thrombopénie, hyperleucocytose, érythrocytes.

Abréviations : **AGPI:** acide gras polyinsaturés, **BSA:** bovine sérum albumin, **CAT:** catalase, **cm:** centimètres, **DTNB:** 5, 5'-dithio-bis-2-nitrobenzoic acide, **EDTA:** Éthylène Diamine Tétra-Acétique, **ERO:** espèces réactives de l'oxygène, **GPx:** glutathion peroxydase, **GR:** globules rouges, **GB:** globules blancs, **GSH :** Glutathione, **g :** gramme, **Hb :** hémoglobine, **nmoles :** nanomoles, **OMS :** Organisation nationale de la santé, **L :** litre, **Kg :** kilogramme, **mg :** milligramme, **MDA :** malondialdéhyde, **MCV ou VGM :** volume globulaire moyen, **MCH ou TCMH :** teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, **MCHC ou CCMH, :** concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, **min:** minutes, **M :** molaires, **ml :** millilitres, **mg :** milligrammes, **mm :** millimètres, **mM :** millimolaires, **ng:** nanogramme, **NBT:** nitroblue tetrazolium, **NADPH:** nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène, **NO:** monoxyde d'azote, **NFS :** numération de la formule sanguine, **nm :** nanomètre, **Plts:** Plaquettes, **SOD:** superoxyde dismutase, **TEB:** tébuconazole, **TBA:** acide thio barbturique, **t/min:** tours par minutes, **V :** volume, **µg:** microgramme, **µl :** microlitres.

1. Introduction

Lapollutiondesécosystèmespeutavoirdifférentes origines, notamment l'agriculture qui constitue une grande source de dispersion des pesticides dans l'environnement. La production agricole consomme environ 70 à 80% du total des pesticides utilisés, et on estime que 99,7% des pesticides appliqués sont

libérés dans l'environnement (Vasiljevi et al., 2012). Ces grandes quantités de pesticides pourraient nuire à la santé des êtres humains et d'autres organismes vivants.

Parmi les pesticides largement utilisés en agriculture, le tébuconazole (TEB) est une fongicide systémique connue pour sa pénétration rapide dans la feuille

puis sa migration lente et régulière vers l'intérieur de la plante. La contamination de l'homme par le TEB pourrait provenir par contact direct ou indirectement à travers la consommation d'aliments contaminés. Le TEB est considéré comme modérément toxique (EFSA, 2008). Cependant, plusieurs études ont montré des risques de développement de neuropathologies, notamment lors d'exposition prénatale (Moser et al., 2001). Il peut également entraîner des troubles endocriniens (Taxvig et al., 2007; Kjaerstad et al., 2010).

Comme beaucoup de produits phytosanitaires, les dommages causés par une exposition au TEB pourraient être liés à un stress oxydatif induit dans de nombreux organes ou tissus (Monserrat et al., 2007). Par ailleurs, pour contrecarrer le stress oxydatif d'origine exogène ou endogène, les cellules développent des systèmes de défense pour métaboliser les espèces oxydantes et ainsi limiter les dégâts qu'elles provoquent. Alternativement, des antioxydants exogènes utilisés en tant qu'additifs alimentaires permettent de renforcer la capacité de défense de l'organisme. De ce point de vue, un certain nombre d'éléments a montré une certaine efficacité dans la protection contre le stress oxydant, comme la vitamine E, le sélénium, la vitamine C, le zinc, les polyphénols, les flavonoïdes.... (Ben Saad et al., 2016). L'objectif du présent travail est donc tout d'abord d'élucider les effets chez le rat d'une exposition au TEB, d'un point de vue morphologique, hématologique et érythrocytaire. De plus, une supplémentation alimentaire en éléments minéraux, à savoir le sélénium, le zinc, le fer et le cuivre, a été effectuée afin d'étudier l'éventuelle protection de ces éléments contre hématotoxicité induite par le TEB.

1. Matériels et méthodes

1.1 Produits chimiques

Tous les produits chimiques utilisés dans cette étude ont été achetés par l'intermédiaire des fournisseurs commerciaux standards.

2.2 Animaux et alimentation

Les animaux utilisés dans la présente étude sont des rats de souche Wistar provenant de la Pharmacie

Centrale de Tunis. Les animaux sont répartis en 6 groupes de 6 rats chacun: un lot de rats témoins, un lot de rats traités au TEB (100 mg/kg, injecté par voie intrapéritonéale après solubilisation dans l'huile de maïs), un lot de rats traités au TEB (100 mg/kg) + «Zn+Cu+Fe+Se», un lot de rats traités au TEB (100 mg/kg) + «Cu+Zn», un lot de rats traités au TEB (100 mg/kg) + Se, et un lot de rats traités au TEB (100 mg/kg) + Fe. La dose de TEB (100 mg/kg) a été choisie, selon la littérature, comme ayant des effets toxiques et cancérogènes sans causer de mortalité chez les rats traités (Moser et al, 2001). Tous les rats témoins et traités sont sacrifiés par décapitation après 30 jours de traitement. Des échantillons sanguins sont prélevés dans des tubes à Éthylène Diamine Tétracétique (EDTA) pour la détermination de certains paramètres hématologiques (GR, Hb, GB, plaquettes, VGM, Ht, MCH et MCHC). Après lecture de la NFS, les mêmes échantillons prélevés sur EDTA sont centrifugés pendant 15 min 2200 xg. Le culot obtenu est remis en suspension dans une solution hypotonique (0.9% NaCl+ Tris-HCl, pH=7,4) puis centrifugé à nouveau. Cette opération de lavage érythrocytaire est répétée trois fois. Après avoir éliminé les débris cellulaires par une dernière centrifugation pendant 15 min 3000 xg, les hémolysats obtenus sont conservés à -80°C pour le dosage de paramètres du stress oxydant au niveau des érythrocytes.

2.3. Détermination des paramètres du stress oxydant

- Dosage des protéines au niveau des érythrocytes

La méthode utilise le réactif de Biuret, qui réagit avec les liaisons peptidiques, et le réactif de Folin, qui réagit avec les fonctions phénoliques, donc avec la tyrosine dans les protéines. Sa densité optique est mesurée à 750 nm.

- Evaluation de la peroxydation lipidique

La peroxydation des lipides membranaires est estimée par la mesure du produit de cette réaction, le malondialdéhyde (MDA). Celui-ci est détecté par une réaction colorimétrique à l'aide d'acide thiobarbiturique (TBA). La réaction au TBA est une méthode très sensible qui permet de détecter de faibles quantités de peroxydes lipidiques et



plus particulièrement le MDA libre. Celui-ci réagit avec le TBA pour former un chromogène rouge en milieu acide, dont l'absorption est mesurée par spectrophotométrie à 532 nm (Draper et Hardley, 1990).

- Détermination de l'activité du superoxyde dismutase (SOD)

Ce dosage est effectué en utilisant la technique de Beauchamp et Fridovich (1971). L'activité SOD est mesurée par sa capacité à inhiber la réduction du NBT (nitrobleu de tetrazolium) selon une méthode indirecte de photoréduction. Dans un milieu aérobie éclairé, le mélange riboflavine, méthionine et NBT donne une coloration bleuâtre (bleu de formazan) dont l'absorbance est mesurée à 560 nm. Les résultats sont exprimés en termes d'activité spécifique (U SOD/mg prot).

- Détermination de l'activité de la catalase (CAT)

Le dosage est effectué selon la technique décrite par Aebi (1984). Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. L'activité CAT est mesurée par le suivi à 240 nm de la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Les résultats sont exprimés en µmoles de H₂O₂ transformées par minute et par mg de protéines.

- Détermination de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx)

Le dosage est réalisé selon la technique décrite par Flohe et Gunzler (1984). La GPx catalyse l'oxydation de cumène, en présence de GSH, en hydroxypéroxyde de cumène. En présence de glutathion réductase (GR) et de NADPH, le glutathion oxydé (GSSG) est immédiatement converti sous une forme réduite avec oxydation concomitante du NADPH en NADP⁺. La diminution d'absorbance qui en résulte est mesurée à 340 nm.

- Dosage du glutathion réduit (GSH)

La méthode utilisée est celle d'Ellman (1959) modifiée par Jollow et coll. (1974). Le GSH réagit avec l'acide dithiodinitrobenzoïque (DTNB) pour former un produit de couleur jaune dont l'absorbance est mesurée au spectrophotomètre à 412 nm.

2.4. Détermination des paramètres hématologiques (numération de la formule sanguine: NFS)

A l'aide de 2 automates électriques (Coulter type S880 et Coulter Maxem), plusieurs paramètres hématologiques ont été déterminés : le nombre de globules rouges (GR)/mm³ de sang, le nombre de globules blancs (GB)/mm³ de sang, le taux d'hématocrite (Ht) en %, la concentration en hémoglobine (Hb) en g/100 ml de sang et le volume globulaire moyen (VGM) en mm³/GR.

2.5. Présentation des résultats et analyses statistique

Les valeurs moyennes sont exprimées avec leur écart type, représentés sur les figures par un trait vertical (barre d'erreur). La comparaison des moyennes obtenues sur 2 modalités de traitement est réalisée en utilisant le test t de Student (Excel, 2007). La différence est considérée significative au seuil de 5% (p < 0,05).

2. Résultats et discussion

3.1 Paramètres morphologiques : Alimentation et boisson

Le TEB, administré pendant 30 jours à des rats adultes à raison de 100 mg/kg de poids corporel, provoque une diminution de la consommation en aliments solides de 7 % et une augmentation de 27 % de la consommation d'eau de boisson, comparativement aux témoins (**Tableau 1**). Au contraire, la supplémentation en zinc, cuivre, sélénium et/ou fer à l'alimentation des rats traités par le TEB rétablit une consommation journalière normale en aliment solide et en eau de boisson.

Tableau 1 : Consommation quotidienne en aliment solide et en boisson par des rats témoins et traités durant 30 jours par le tébuconazole (100 mg/kg) associé ou non au zinc, cuivre, sélénium ou fer. Traités vs témoins : * : p<0,05

Paramètres et traitements	Témoins	TEB	TEB + (Zn+Cu+Fe+S)	TEB + (Cu+Zn)	TEB + Se	TEB + Fe
Aliment solide (g/j/rat)	17,05±3,52	15,72±3,54*	16,57±3,75	16,31±3,67	16,57±3,82	16,43±3,70
Boisson (ml/j/rat)	19,13±2,83	24,45±6,28*	18,91±4,24	18,20±6,18	21,56±5,53	22,29±6,51

3.2. Etude des paramètres hématologiques

Nos résultats montrent une diminution du nombre des globules rouges, du taux d'Hb et du pourcentage en Ht chez les rats traités pendant 30 jours par le TEB, en comparaison avec les témoins (**Tableau 2**). Au contraire, la supplémentation des rats avec les antioxydants minéraux permettent à ces paramètres de retrouver des valeurs normales.

Tableau 2: Hémogramme des rats témoins et traités par le tébuconazole (100 mg/kg) associé ou non au zinc, cuivre, sélénium ou fer. Traités vs témoins : * : $p<0,05$; ** : $p<0,01$

Paramètres et traitements	GR $10^6/\mu\text{L}$	Hb g/100ml	Ht %	VGM mm^3/GR	MCH pg/GR	MCHC g/100ml
Témoins	9,99 $\pm$ 1,93	17,38 $\pm$ 0,46	55,28 $\pm$ 10,68	53,57 $\pm$ 0,55	17,73 $\pm$ 0,12	33,03 $\pm$ 0,25
TEB	7,55 $\pm$ 0,24*	13,37 $\pm$ 3,27**	40,47 $\pm$ 1,69**	55,35 $\pm$ 1,65	17,45 $\pm$ 1,25	31,5 $\pm$ 1,70
TEB+ (Zn+Cu+Fe+Se)	9,47 $\pm$ 1,94	16,88 $\pm$ 3,72	50,65 $\pm$ 10,83	53,4 $\pm$ 1,60	17,8 $\pm$ 0,55	33,28 $\pm$ 0,50
TEB+ (Cu+Zn)	8,96 $\pm$ 1,65	15,55 $\pm$ 2,55	48,28 $\pm$ 8,45	53,93 $\pm$ 0,61	17,4 $\pm$ 0,56	32,28 $\pm$ 1,00
TEB+Se	9,19 $\pm$ 1,13	15,5 $\pm$ 1,75	49,6 $\pm$ 5,41	54,03 $\pm$ 1,28	16,9 $\pm$ 0,63	31,25 $\pm$ 0,97
TEB+Fe	10,38 $\pm$ 0,51	16,63 $\pm$ 0,56	49,23 $\pm$ 1,81	53,25 $\pm$ 1,56	17,15 $\pm$ 0,68	32,2 $\pm$ 0,52

Le nombre de GB chez les rats traités par le TEB augmente d'une façon significative par rapport aux témoins (**Figure 1**). L'effet correcteur des antioxydants se traduit par la diminution significative du nombre de GB chez les rats traités par ces antioxydants en comparaison avec les rats traités uniquement par le TEB.

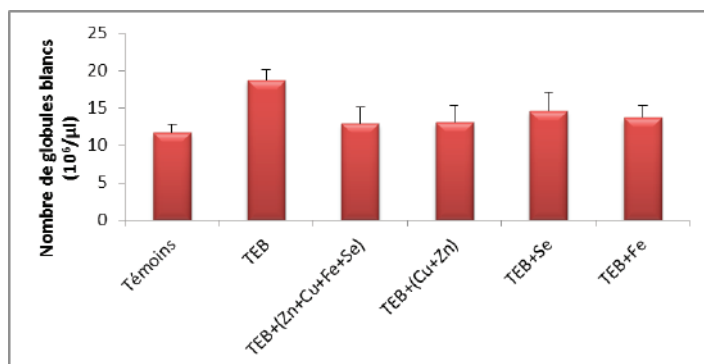


Figure 1: Nombre des globules blancs chez des rats témoins et traités par le tébuconazole (100 mg/kg) associé ou non au zinc, cuivre, sélénium ou fer. Traités vs témoins ** : $p<0,01$

Comme pour les globules rouges, mais contrairement aux globules blancs, le nombre de plaquettes montre une diminution suite au traitement par le TEB (**Figure 2**). Le co-traitement avec les antioxydants corrige cette évolution.

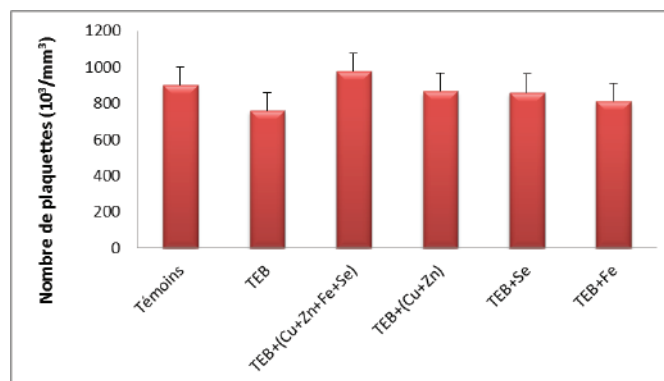


Figure 2: Taux de plaquettes chez des rats témoins et traités par le tébuconazole (100 mg/kg) seul ou associé au zinc, cuivre, sélénium ou fer. Traités vs témoins * : $p<0,05$

3.3 Etude du stress oxydatif au niveau des érythrocytes

3.3.1 Peroxydation lipidique

Le traitement par le TEB provoque une forte peroxydation lipidique, objectivée par une augmentation significative du taux de MDA érythrocytaire (**figure 3**). Au contraire, une diminution du taux de MDA chez les groupes co-traités par les antioxydants minéraux (Zn+Cu+Se+Fe) est notée.

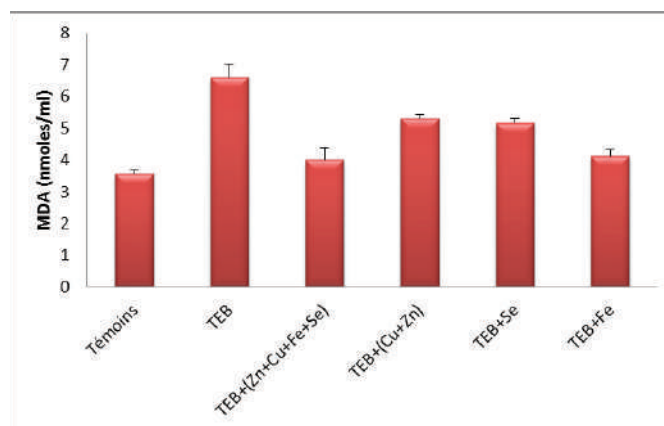


Figure 3 : Taux de MDA érythrocytaire chez des rats adultes, témoins et traités pendant 30 jours par le tébuconazole (100 mg/kg) seul ou associé au zinc, cuivre, sélénium ou fer.

Traités vs témoins : * : $p<0,05$; ** : $p<0,01$



3.3.2 Activités de la SOD, de la catalase et de la GPx au niveau érythrocytaire

Nos résultats montrent, suite au traitement avec le TEB, une diminution significative de l'activité de la SOD, la catalase et la GPx (**tableau 3**). La co-administration des antioxydants (Cu+Zn+Fe+Se) rétablit efficacement ces activités enzymatiques.

3.3.3 Taux de glutathion érythrocytaire

D'autres antioxydants non enzymatiques tels que le GSH voient leur niveau également perturbé par le traitement au TEB. Ainsi, le taux de GSH augmente suite au traitement avec le fongicide (**tableau 3**). Cependant, la co-administration des antioxydants dans l'alimentation des rats traités par le TEB rétablit ce paramètre.

Tableau 3 : Effets de tébuconazole (100 mg/kg) associé ou non au zinc, cuivre, sélénium ou fer sur les activités de la SOD, la GPx et la catalase et le taux de GSH.

Traités vs témoins : * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$

Paramètres et traitements	SOD	GPx	Catalase	GSH
Témoins	10,54±0,43	19,44±0,87	65,18±9,68	63,57±0,55
TEB	6,93±0,21*	11,43±1,47**	30,57±2,69**	35,35±1,65
TEB+ (Zn+Cu+Fe+Se)	9,12±0,90	18,55±2,70	40,55±9,83	63,4±1,60
TEB+ (Cu+Zn)	8,32±0,62	16,59±1,55	38,18±9,45	53,93±0,61
TEB+Se	8,45±0,90	17,8±1,85	39,7±4,41	54,03±1,28
TEB+Fe	9,98±0,79	15,6±0,86	49,33±2,81	55,25±1,56

2. Discussion

La présente étude consiste à étudier l'hématotoxicité induite par le TEB chez les rats adultes et l'allévation possible par le zinc, le cuivre, le sélénium ou le fer. Le TEB, administré pendant 30 jours à des rats adultes à raison de 100 mg/kg de poids corporel, provoque une diminution de la consommation en aliments solides et une augmentation de la consommation d'eau de boisson. Ceci pourrait être expliqué par une diminution de l'appétit des rats suite à l'intoxication par le TEB (Bayer Crop Science Limited, 2005). Ce résultat est

semblable à celui obtenu par Ghannoum et Rice (1999) et Tully et al (2006).

Nos résultats montrent une variation de quelques paramètres hématologiques chez les rats traités pendant 30 jours par le TEB, en comparaison avec les témoins. En effet, une diminution du nombre des GR et de plaquettes, ainsi que du taux d'Hb et du pourcentage en Ht a été obtenue chez ce groupe. Au contraire, le nombre de GB chez les rats traités par le TEB augmente d'une façon significative par rapport aux témoins. Cette augmentation pourrait être due à une inflammation suite à l'intoxication par le TEB. L'effet correcteur des antioxydants se traduit par la diminution significative du nombre de GB chez les rats traités par ces antioxydants en comparaison avec les rats traités uniquement par le TEB. Par contre, le nombre de plaquettes montre une diminution suite au traitement par ce fongicide. Ceci peut être expliqué soit par l'endommagement de la moelle osseuse qui ne produit pas normalement les plaquettes (Ghanayem, 1996), soit par le fait que la toxicité du TEB provoque la thrombopénie au niveau de la circulation sanguine. Le co-traitement avec les antioxydants corrige ce paramètre, ce qui prouve leurs effets bénéfiques.

Les érythrocytes sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif car ces cellules anucléées ne possèdent pas la capacité de réparer leur membrane ni de se régénérer (Webster et Toothill, 1987). Les GR se comportent comme des piègeurs des radicaux libres circulants et protègent ainsi les autres tissus et organes (Siems et al, 2000). Le traitement avec le TEB induit une anémie dont le stress oxydatif pourrait être la cause.

L'un des produits de dégradation des réactions de peroxydation lipidique est le MDA, qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par des espèces réactives de l'oxygène. Le traitement par le TEB a provoqué une forte peroxydation lipidique,

comme le montre l'augmentation significative du taux de MDA érythrocytaire. Ces résultats montrent que ce fongicide induit un stress oxydatif marqué par la génération de radicaux libres capables d'oxyder et endommager la membrane lipidique des érythrocytes. En effet, les radicaux libres sont dotés de propriétés oxydantes (Pincemail et al, 1996). Ils peuvent aussi modifier les propriétés chimiques et physiques des membranes cellulaires d'érythrocytes en modifiant la composition et la distribution de leurs lipides. Ceci aboutit à une altération structurale de la membrane cellulaire, ce qui se manifeste par une réduction de sa fluidité qui peut modifier l'activité des protéines membranaires (Cazzola et al, 2003). Une diminution des taux de MDA chez les groupes traités par les antioxydants (Zn+Cu+Se+Fe) associés au TEB, a été notée. Ceci pourrait s'expliquer par la capacité de ces antioxydants à capter des radicaux libres directement ou indirectement en tant que cofacteurs enzymatiques.

Le stress oxydatif peut résulter d'une diminution des activités de quelques antioxydants enzymatiques. La SOD joue un rôle important dans la détoxification des radicaux libres et constitue la première ligne de défense enzymatique contre le stress oxydatif (Ben Amara et al, 2012). Nos résultats montrent, suite au traitement avec le TEB, une diminution significative de l'activité de la SOD. Sancho et al. (2010) ont détecté chez les rats traités des niveaux importants de TEB, au niveau des globules rouges, pouvant atteindre six fois les niveaux observés chez les témoins, ce qui explique la toxicité de ce fongicide sur ce tissu cible et l'altération de son statut antioxydant. La co-administration des antioxydants (Cu+Zn+Fe+Se) corrige efficacement l'activité enzymatique de la SOD.

Le stress oxydatif peut également résulter d'une diminution des activités de quelques antioxydants enzymatiques tels que la catalase. En effet, le TEB a engendré une diminution de l'activité de la catalase au niveau des érythrocytes. Cet affaiblissement du système de défense par ce fongicide pourrait

être expliqué par l'inactivation des antioxydants enzymatiques à cause de la production massive d'espèces réactives d'oxygène toxiques. Ainsi, l'activité de la catalase est partiellement rétablie suite à l'addition du Zn, Cu, Fe et Se à l'alimentation des rats traités au TEB.

La GPx joue un rôle intracellulaire très important en agissant sur les peroxydes d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques par l'intermédiaire du GSH (Gan et al, 2001). L'activité enzymatique de la GPx a diminué chez le groupe traité avec le TEB, comparativement à celle des témoins. L'effet de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène est potentialisé par la réduction des défenses antioxydantes. Une diminution des défenses antioxydantes enzymatiques (GPx, CAT, SOD) confirme l'apparition d'un stress oxydant au niveau des érythrocytes de rats traités au TEB.

D'autres antioxydants non enzymatiques tels que le GSH ont été également perturbés par le TEB. En effet, suite à la peroxydation lipidique, des altérations du système de défense antioxydant pourraient se manifester. Ainsi, le taux de GSH constitue une source de groupements thiols nécessaires pour les réactions de conjugaison, réactions assurées par la glutathion S-transférase qui intervient dans la détoxification d'une variété de composés électrophiles. Le taux de GSH augmente avec le TEB, ce qui confirme la toxicité de ce fongicide. La co-administration des antioxydants dans l'alimentation des rats traités par le TEB corrige ce paramètre. Ces antioxydants naturels jouent le rôle de piègeurs des radicaux libres et protecteurs contre le stress oxydatif (Bravo, 1998).

3. Conclusion

Le traitement des rats adultes au TEB entraîne des perturbations des paramètres morphologiques, hématologiques et érythrocytaires. L'effet correcteur des antioxydants naturels (Zn, Cu, Fe, Se) est observé par une augmentation du poids corporel, une correction de l'anémie et une correction des paramètres du stress oxydatif au niveau des érythrocytes, et ceci comparativement au groupe traité par le TEB.



Références bibliographiques

- Aebi, H., 1984. Catalase in vitro. *Methods. Enzymol.* 105,121-126.
- Bayer Crop Science Limited. 2005. Environmental information sheet Folicur® MAPP number 11278. CPA Guidance Notes version 3. ©EIS.
- Beauchamp and Fridovich, 1971. Superoxydedimutase: Improuved assays and an assay applicable to accrilamide sel. *Ann. Rev. Biochem.* 44, 276-287.
- Ben Amara, I., Soudani, N., Hakim, A., Bouaziz, H., Troudi, A., Zeghal, K.M., Zeghal, N., 2012. Dimethoate-induced oxidative damage in erythrocytes of female adult rats: possible protective effect of vitamin E and selenium supplemented to diet. *Toxicol. Ind. Health*, 28, 222-37.
- Ben Saad, H., Gargouri, M., Kallel, F., Boudawara, T., Magné, C., Zeghal, K.M., Hakim, A., Ben Amara, I., 2016. Flavonoid compounds from the red marine algae *Alsidium corallinum* protect against potassium bromate-induced nephrotoxicity in adult mice. 10.1002, 22368.
- Bravo, L., 1998. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nut Rev.* 56, 317-333.
- Cazzola, R., Russo-Volpe, S., Cervato, G., Cestaro, B., 2003. Biochemical Assessments of Oxidative Stress, Erythrocyte Membrane Fluidity and Antioxidant Status in Professional Soccer Players and Sedentary Controls. *Europ J Clin Investig.* 33, 924-930.
- Draper, H.H., Hadley, M., 1990. Malondialdehyde determination as index of lipoperoxidation. *Method. Enzymol.* 186, 421-431.
- EFSA – European Food Safety Authority., 2008. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. 176: 1-109.
- Ellman, G.L., 1959. Tissue sulphydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 82, 70-77.
- Flohe, L., Gunzler, W.A., 1984. Assays of glutathione peroxidase. *Methods. Enzymol.* 105: 114-121.
- Gan, L., Liu, Q., Xu, H.B., Zhu, Y.S., Yang, X.L., 2001. Effects of selenium overexposure on glutathion peroxidase and thioredoxinreductase gene expressions and activities. *Biol Trace Elem Res.* 89, 165-75.
- Ghanayem., 1996. An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers. *Occupational Hygiene.* 2, 253-268.
- Ghannoum and Rice. 1999,. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 12, 501-517.
- Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Zampaglione, N., Gillete. J.R., 1974. Bromobenzene induced liver necrosis: protective role of glutathione and evidence for 3,4bromobenzeneoxide as the hepatotoxic intermediate. *Pharmacology.* 11, 151-169.
- Kjaerstad, M.B., Taxvig, C., Nellemann, C., Vinggaard, A.M., Andersen, H.R., 2010. Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reprod. Toxicol.* 30: 573-582.
- Monserat, J.M., Martinez, P.E., Amado, L.L., Martins, C.M.G., Pinho, G.L.L., Chaves, I.S., Ferreira-Cravo, M., Lima, J.V., Bianchini, A., 2007. Pollution biomarkers in estuarine animals: critical review and new perspectives. *Comp. Biochem. Physiol.* 146, 221-234.
- Moser, V.C., Barone, S., Smialowicz, R.J., Harris, M.W., Davis, B.J., Overstreet, D., Mauney, M., Chapin, R.E., 2001. The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicol. Sci.* 62: 339-352.
- Pest Management Regulatory Agency (PMRA). 2006. is the Canadian government agency responsible for the regulation

of pest control products in Canada under the federal authority of the Pest Control Products Act which came into force on June 28, 2006.

Pincemail, J., Defraigne, J.O., Limet, R., 1996. Oxidative stress in clinical situations : fact or fiction. *Europ J Anaesthesiol.* 13, 219-234 .

Sancho, E., Villarroel, M.J., Fernández, C., Andreu-Moliner, E., Ferrando, M. D., (2010). Short-term exposure to sublethal tebuconazole induces physiological impairment in male zebrafish (*Daniorerio*). *Ecotox. Environ. Saf.* 73, 270–276.

Siems, W.G., Sommerburg, O., Grune, T., 2000. Erythrocyte free radical and energy metabolism. *Clin. Neph.* 53, S9-S17.

Sies, H., 1997a. *Antioxidants in Disease Mech. Ther.* London, UK: Academic Press.

Sies, H., 1997b. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exper. Physiol.* 82, 291-5.

Taxvig, C., Hass, U., Axelstad, M., Dalgaard, M., Boberg, J., Andeasen, H.R., Vinggaard, A.M., 2007. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol. Sci.* 100: 464-473.

Tully, D.B., Bao, W., Goetz, A.K., Blystone, C.R., Ren, H., Schmid, J.E., Strader, L.F., Wood, C.R., Best, D.S., Narotsky, M.G., Wolf, D.C., Rockett, J.C., Dix, D.J., 2006. Gene expression profiling in liver and testis of rats to characterize the toxicity of triazole fungicides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 215, 260–273.

Vasiljevi, S., Gruji, M., Radi, N., Dujakovi, M., Lausevi C., 2012. In: H.S. Rathore, L.M.L. Nollet (Eds.), *Pesticides*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, p. 259.

Webster, Toothill., 1987. Tissue responses to hyperoxia. *Biochemistry and pathology. Br J Anaesth.* 59 :760-71.

Winston, G.W., Di Giulio, R.T., 1991. Prooxidant and antioxidant mechanisms in aquatic organisms. *Aquat. Toxicol.* 19, 137–161.

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.



Acénocoumarol : Connaissances des patients et impact sur l'iatrogénie

Fatma Ben Mbarka¹, Khouloud Ben Jeddou¹, Hana Sakly¹, Emna Allouche², Hédi Baccar², Narjess Khalfallah³, Zeineb Ouahchi¹

1-Service de pharmacie, 2-Service de cardiologie, 3-Service de médecine interne, Hôpital Charles Nicolle

Mots clés : Iatrogénie, Connaissance, Antivitamines K, Facteur de risque, Acénocoumarol

Résumé

Pré requis

L'acénocoumarol, antivitamine K est largement prescrit en pratique médicale en Tunisie. Néanmoins il peut être à l'origine d'effets indésirables graves, en particulier hémorragiques. Le défaut de connaissance **des patients** sur les antivitaminiques K a souvent été évoqué comme un facteur prédisposant à un risque d'iatrogénie.

Objectif du travail

L'objectif de notre étude est d'évaluer le niveau de connaissance des patients sur leur traitement par acénocoumarol et d'établir une corrélation entre un niveau de connaissance insuffisant et la survenue d'iatrogénie.

Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale avec un recueil prospectif réalisée au niveau des services de cardiologie et de médecine interne de l'hôpital Charles Nicolle. Les patients étaient répartis en 2 groupes : un groupe iatrogénie et un groupe témoin. Le niveau de connaissance des patients a été évalué grâce à une série de questions portant sur 19 items. Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 19.

Résultats

Un total de 158 patients a été inclus (groupe iatrogénie : 87 patients ; groupe témoin : 71 patients). Plusieurs items étaient méconnus par un nombre important de patients, comme la conduite à tenir en cas d'oubli et l'intervalle de surveillance de l'INR. Le niveau global de connaissance était insuffisant chez 24,1% des patients du groupe iatrogénie contre 8,4% dans le groupe témoin. Un niveau de connaissance insuffisant était un facteur de risque significatif d'iatrogénie.

Conclusions

Le patient sous acénocoumarol doit acquérir des connaissances et des compétences qui lui permettront de gérer au mieux sa pathologie et son traitement. A travers notre travail, on souhaite mettre en avant l'intérêt de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur la réduction du risque iatrogène des AVK.

Abstract

Background

Vitamin K antagonists (VKA) as acenocoumarin are widely prescribed in medical practice. However, these drugs can cause serious, particularly haemorrhagic, side effects. The lack of knowledge of treatment has often been reported as a predisposing factor to a risk of iatrogenism.

Objective

The objective of our study is to evaluate the level of knowledge of patients on their VKA treatment and to establish a correlation between an insufficient level of knowledge and iatrogenism.

Methods

This is a cross-sectional study with a prospective data collection carried out in cardiology and internal medicine departments of the Charles Nicolle hospital. Two groups were formed: iatrogenic and control group. The knowledge level was assessed through a series of 19 items. Statistical analysis were performed using IBM SPSS Statistics version 19 software.

Results

A total of 158 patients were included (iatrogenic group: 87 patients, control group: 71 patients). Several items were overlooked by a large number of patients, such as actions to be done in case of omission and the INR monitoring interval. The overall level of knowledge was insufficient in 24.1% of patients in the iatrogenic group compared with 8.4% in the control group. An insufficient level of knowledge was a significant risk factor for iatrogenism.

Conclusions

The patient under VKA therapy must acquire knowledge and skills that will enable him to better manage his pathology and his treatment. Through our work, we wish to highlight the need of setting up a therapeutic education program on the reduction of the iatrogenic risk of AVK.

Introduction

L'acénocoumarol, anticoagulant oral, est largement utilisé en Tunisie pour traiter et prévenir les thromboses et les embolies artérielles ou veineuses ainsi que certaines cardiopathies emboligènes. Toutefois, cet antivitaminique K (AVK) peut être à l'origine d'effets indésirables graves, en particulier hémorragiques. En 1998, une étude réalisée par les centres de pharmacovigilance français a mis en évidence que 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17000 hospitalisations par an. Plus de la moitié de ces événements étaient évitables [1].

Le maniement des AVK n'est pas simple, beaucoup de facteurs influent sur les effets de ce traitement. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de ces médicaments sont complexes. Il est donc nécessaire pour les patients de bien connaître leur traitement, les risques de sous et de surdosage ainsi que les moyens de surveillance. Le défaut de connaissance de traitement a souvent été évoqué comme un facteur prédisposant à une mauvaise compliance au traitement et par conséquent à un risque d'iatrogénie [2].

L'objectif de notre étude est d'évaluer dans un premier temps le niveau de connaissance des patients par rapport à leur traitement AVK et, dans un second temps, d'établir un lien entre un niveau de connaissance insuffisant et une éventuelle iatrogénie due à l'acénocoumarol.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale avec un recueil prospectif réalisée au niveau des services d'hospitalisation et de consultation externe de cardiologie et de médecine interne de l'hôpital Charles Nicolle. Les patients traités par acénocoumarol au moment du recueil quel que soit

leurs motifs d'hospitalisation ou de consultation ont été inclus. Les patients présentant des troubles cognitifs altérant leur compréhension ou n'ayant pas consenti à participer dans l'étude ont été exclus.

Les patients étaient répartis en 2 groupes : un groupe iatrogénie pour les patients se présentant avec un INR en dehors de la marge thérapeutique ou avec



des signes cliniques de sur ou de sous-dosage et un groupe témoin pour les patients se présentant avec un INR situé dans la marge thérapeutique et sans aucune manifestation clinique.

Le niveau de connaissance des patients par rapport à leur traitement AVK a été évalué dans les 2 groupes grâce à une série de questions portant sur 19 items et posées en dialecte tunisien et de façon compréhensible par le patient. Les réponses aux différentes questions ont été analysées individuellement puis un score de connaissance global a été attribué. Ce score a été calculé sur la base des réponses à 5 questions considérées les plus pertinentes en termes d'impact sur le risque d'iatrogénie. Ces questions sont les suivantes:

- Savez-vous que le médicament doit être pris à heure de prise fixe ?
- Savez-vous ce que vous devez faire en cas d'oubli ?
- Connaissez-vous les modalités de la surveillance de votre traitement ?
- Savez-vous à quel intervalle vous devez le faire ?
- Savez-vous qu'il y a des médicaments autorisés et interdits ?

Le niveau de connaissance a été jugé insuffisant si la réponse était négative à au moins l'une de ces 5 questions. Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 19. Le seuil de significativité retenu pour l'étude est de 0,05. L'effet des différents facteurs de risque a été évalué en utilisant le test statistique Chi-2 de Pearson (χ^2).

Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée

Un total de 158 patients suivant un traitement par acénocoumarol a été inclus dans l'étude avec un âge moyen de 57,4 ans (20- 85 ans). Plus que 80% des patients avaient un âge inférieur à 65 ans. Le sexe ratio était de 1,16 (53,8% hommes et 46,2% femmes). La majorité des patients ont été recrutés au niveau du service de cardiologie, soit 88 patients. L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA), les valvulopathies et les thromboses veineuses

profondes étaient, respectivement, les indications les plus retrouvées. La prescription de l'acénocoumarol était ancienne de plus de 5 ans chez près de la moitié des patients et uniquement 12% des patients avaient une prescription récente. La répartition des 2 groupes était plutôt homogène avec 87 patients constituant le groupe iatrogénie (55%) contre 71 patients constituant le groupe témoin (45%).

2. Connaissances des patients sur l'acénocoumarol

L'analyse du questionnaire de l'évaluation des connaissances a révélé que plusieurs items étaient méconnus par un nombre important de patients, notamment la conduite à tenir en cas d'oubli (82%), l'intervalle de surveillance de l'INR (63,3%), les interactions possibles avec l'alimentation (96,2%) et la valeur cible de l'INR (73,4%). Certains items se révélaient être moins connus chez les patients du groupe iatrogénie, à savoir, la posologie de l'AVK, le rôle du médicament, les signes cliniques liés à un sur ou à un sous-dosage et le risque d'interactions médicamenteuses. Le niveau global de connaissance était insuffisant chez 24,1% des patients du groupe iatrogénie contre 8,4% dans le groupe témoin (voir tableau I).

Tableau I : Résultat du questionnaire d'évaluation des connaissances

Item	Effectif (%) des patients qui ne connaissent pas				
	Témoin (N=71)	Iatrogénie (N=87)	Total (N=158)		
Le nom de l'AVK qui lui est prescrit ?	5 (7%)	11 (12,6)	16 (10,1)		
L'indication pour laquelle il est traité par l'acénocoumarol ?	7 (9,8%)	11 (12,6)	18 (11,4)		
La posologie qu'il prend ?	0 (0%)	6 (6,9%)	6 (3,8%)		
La durée pour laquelle il devrait prendre l'acénocoumarol ?	41 (57%)	55 (63,2%)	96 (60,7)		
Le rôle du médicament ?	7 (9,8%)	17 (19,5)	24 (15,2)		
L'importance de la surveillance biologique ?	14 (19,7)	27 (31%)	41 (26%)		
L'INR cible ?	49 (69%)	67 (77%)	116 (73,4)		
Les signes cliniques liés à un surdosage ?	16 (22,5)	29 (33,3)	45 (28,5)		
La conduite à tenir en cas de surdosage ?	20 (28,2)	34 (39,1)	54 (34,2)		
Les risques éventuels d'un sousdosage ?	24 (33,8)	49 (56,3)	73 (46,2)		
Les précautions devez-vous prendre avant tout soin programmé ?	7 (9,8%)	21 (24,1)	28 (17,7)		
Les interactions possibles du traitement avec l'alimentation et les précautions à respecter ?	70 (98,6)	82 (94,2)	152 (96,2)		
Les précautions à prendre par rapport à certains sports ou activités à risque ?	23 (32,4)	33 (37,9)	56 (35,4)		
Les précautions à prendre en cas de voyage programmé ?	39 (55%)	48 (55,2)	87 (55,1)		
La conduite à tenir en cas d'oubli ?	56 (78,8)	74 (85%)	130 (82,3)		
L'importance d'une prise à heure fixe ?	6 (8,4%)	15 (17,2%)	21 (13,3)		
Les modalités de surveillance ?	25 (35,2)	40 (46%)	65 (41,2)		
La périodicité de la surveillance ?	46 (64,8)	54 (62,1)	100 (63,3)		
Les médicaments autorisés et interdits ?	20 (28,2)	36 (41,4)	56 (35,4)		
Niveau de connaissance insuffisant	6 (8,4%)	21 (24,1)	27 (17%)		

3. *Relation entre le niveau de connaissances et l'iatrogénie sous acénocoumarol*

L'analyse statistique a montré qu'un niveau de connaissance insuffisant était un facteur de risque significatif d'iatrogénie ($p=0.009$). La méconnaissance du rôle de l'acénocoumarol ($p=0,019$) et de son indication, des précautions à prendre avant tout acte invasif ($p=0,019$) et des risques liés à un sous-dosage ($p=0,05$) se sont révélés aussi être des facteurs de risque significatifs d'iatrogénie sous acénocoumarol (voir Tableau 2). Une autre corrélation a été recherchée dans l'analyse statistique entre un niveau de connaissance insuffisant et le sexe, l'âge avancé ou encore l'ancienneté de la prescription, mais cette corrélation n'était statistiquement significative.

Discussion

La relation entre les connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant et la qualité du suivi et de la gestion du traitement AVK a été bien établie dans de nombreuses études [3,4]. Dans notre travail, on a essayé d'évaluer le niveau de connaissance des patients sous acénocoumarol moyennant un questionnaire à 19 items. Le questionnaire sert de support à l'entretien mais les questions ont été abordées spontanément lors d'un échange avec le patient. En passant en revue tous les items du questionnaire, on a remarqué que les patients connaissent bien les items qui relèvent du domaine du « savoir », comme le nom du médicament, son indication, sa posologie et son rôle. En revanche, les items qui relèvent du domaine du « savoir faire », comme la conduite à tenir en cas d'oubli ou l'intervalle de surveillance de l'INR étaient beaucoup moins connus. Des résultats comparables ont été rapportés dans plusieurs autres études qui ont conclu que le niveau de connaissance théorique chez les patients sous AVK était bien meilleur que leur niveau de connaissance pratique [5,6]. Par ailleurs, si le risque de surdosage et les signes cliniques qui s'y rapportent sont bien connus chez 46,2 % des patients, les conséquences cliniques liées à un sous-dosage sont eux beaucoup moins connus (28.5%). En effet, il est plus facile au patient qui connaît bien le rôle du médicament dans la fluidification du sang, de comprendre qu'un surdosage peut être à l'origine d'hémorragies que de lier un éventuel sous-dosage à un risque de rechute de sa maladie.

Le niveau de connaissance insuffisant a été corrélé

à une majoration du risque d'iatrogénie ($p=0.009$). On a aussi cherché à voir les items du questionnaire individuellement et d'étudier une éventuelle corrélation entre un item en particulier et le risque de survenue d'un événement iatrogène. Cette analyse a montré que les items les plus méconnus par les patients du groupe iatrogénie étaient ceux qui se rapportaient au rôle du médicament ($p=0,019$), aux précautions à prendre avant tout acte invasif ($p=0,019$), à l'indication du traitement (0,019) et aux risques liés à un sous-dosage (0,05). Ce qui peut ressortir de cette analyse, c'est que le risque d'iatrogénie est bien corrélé à la connaissance du traitement. Le bénéfice de l'instauration de programme d'éducation thérapeutique visant à améliorer les connaissances théoriques et le savoir faire des patients sous AVK a été démontré dans plusieurs études [6-9]. Dans une étude prospective randomisée, les auteurs ont démontré que les patients bénéficiant d'un processus éducatif ont un risque d'accidents hémorragiques et/ou récidives thrombotiques à trois mois, quatre fois plus faible que ceux ayant reçu une prise en charge habituelle [10]. Barcellona et al en 2002 ont signalé que la simple administration d'un questionnaire d'évaluation des connaissances suivie d'une évaluation des patients était efficace dans la stabilisation des valeurs d'INR lors des contrôles. Mais ils ont souligné que la connaissance à elle seule ne garantit pas un meilleur suivi si elle n'est pas associée à une bonne observance thérapeutique [2]. En outre, Beyth et al (2000) ont montré que l'éducation du patient sur leur traitement était efficace dans la réduction du risque de saignement majeur notamment chez les patients âgés [11].

Conclusion

Les résultats de cette étude concordent avec ceux retrouvés dans la littérature et rappellent la nécessité d'instaurer un programme d'éducation thérapeutique (ETP) ciblé et adapté aux besoins réels des patients. En effet, le patient doit être acteur de sa prise en charge afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse, et pour cela il doit acquérir des connaissances et des compétences qui lui permettront de gérer au mieux sa pathologie et son traitement. L'ETP des patients sous acénocoumarol dans nos hôpitaux demeure malheureusement quasi inexistante, et à travers notre travail, on souhaite mettre en avant l'intérêt de la mise en place d'un programme d'ETP sur la réduction du risque iatrogène des AVK.



Références

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK): Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé. Paris: ANSM; 2009.
2. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *haematologica*. 2002;87:1081-6.
3. Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann. Pharmacother*. 2003;37:34-9. 28.
4. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;129:72-8.
5. Labrosse H, Vantard N, Garcia K, Leboucher G, Charpiat B. Consultation de pharmacie et niveau de connaissance des patients hospitalisés traités par des médicaments antivitamine K. *Ann Pharm Fr*. 2006 ;64 :344-9.
6. Janoly-Duménil A, Bourne C, Loiseau K, Luauté J, Sancho PO, et al. Oral anticoagulant treatment- Evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. *Ann Phys Rehabil Med*. 2011;54:172-80.
7. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to revert major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Int Med*. 2000;133:687-95.
8. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423-8.
9. Wofford JL, Wells MD, Singh S. Best strategies for patients education about anticoagulant with warfarin: a systematic review. *Health Serv Res*. 2008;8:40.
10. Pernod G, Labare`re J, Yver J, Satger B, Allenet B, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008;23:1441-6.
11. Beyth R, Quinn L, Landefeld CS. A Program To Prevent Bleeding Complications in Older Patients Taking Warfarin. *Ann Intern Med*. 2000;133:5-7.

Acute cerebellitis associated with Influenza A(H1N1)pdm09 virus in a child, Tunisia, 2016.

Cérébellite aigue associée au virus Influenza A(H1N1)pdm09 chez un enfant, Tunisie, 2016.

1- Mariem Gdoura: Virology Unit, Microbiology Laboratory, Charles Nicolle Hospital, Tunis.

2- Mohamed Ali Ben Hadj Kacem: Virology Unit, Microbiology Laboratory, Charles Nicolle Hospital, Tunis.

3- Maryem Ferjani: Pediatric Department, Charles Nicolle Hospital, Tunis.

4- Tahar Gargah: Pediatric Department, Charles Nicolle Hospital, Tunis.

5- Amine Slim: Virology Unit, Microbiology Laboratory, Charles Nicolle Hospital, Tunis.

Keywords: Cerebellar Diseases, Child, Influenzavirus A, Humans, Tunisia

Mots clefs: Maladie cérébelleuse, enfant, Influenza virus A, humains, Tunisie

Abstract:

Background: Neurological manifestations attributed to Influenza virus infection are rare in children as well as in adults. Pandemic Influenza virus A(H1N1) pdm09 was known to be a cause of these manifestations.

Case report: In this paper, we report a case patient of an acute cerebellitis in a 4-years-old child associated with Influenza A (H1N1)pdm09 virus infection. The subject consulted for ataxia few days after influenza like illness episode. A nasopharyngeal swab sample was collected and analyzed for Influenza viruses by real time Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction using (RRT-PCR) using the Center for Disease Control and Prevention protocol. It was positive for Influenza A (Cycle Threshold value= 22.26) and subtyped A(H1N1) pdm09. The Luminex technology using “xTAG® RVP fast v2” kit confirmed the result of Influenza virus and reveals the absence of other respiratory viruses. Other virological investigations were undertaken and no other viral agent was detected. Brain medical imagery was normal. The patient recovered rapidly without sequelae.

Conclusion: Influenza viruses remain a possible infectious etiology for patients with neurological signs. These agents should be included in the etiological research of this type of manifestation especially in the presence of respiratory signs and during periods of high influenza activity.

Résumé:

Introduction : Les manifestations neurologiques attribuées aux virus Influenza sont rarement rapportées dans la littérature aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La souche pandémique Influenza virus A(H1N1) pdm09 peut être à l'origine de ces manifestations.

Cas clinique : nous rapportons l'observation d'une cérébellite aigue chez un enfant de 4 ans associée à cette souche. Il consulte pour une ataxie apparaissant quelques jours après un syndrome grippal. Un écouvillonnage



nasopharyngé a été pratiqué et analysé par real time Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction using (RRT-PCR) suivant le protocole du Center for Disease Control and Prevention, Atlanta. Le prélèvement était positif pour Influenza A (Cycle Threshold= 22.26) et soutypé A(H1N1)pdm09. Le prélèvement a également subi une analyse par la technologie Luminex par le kit "xTAG® RVP fast v2" et il a confirmé ce résultat, tout en révélant l'absence des virus respiratoires. D'autres investigations virologiques (sérologies et PCR sur le liquide céphalorachidien) sont revenues négatives. L'Imagerie par résonance magnétique cérébrale est normale. L'enfant est guéri sans séquelles.

Conclusion : Les virus Influenza demeurent une étiologie possible de manifestations neurologiques. Il serait prudent de les rechercher chez les patients consultant pour des manifestations neurologiques associées à symptômes pseudo grippaux surtout en période de forte activité grippale. **Manuscript:**

Introduction:

Since its appearance in April 2009, the Influenza A(H1N1)pdm09 virus has rapidly spread across the globe, causing wide variety of clinical patterns that vary from asymptomatic infections to complicated respiratory infections (1). Rarely, it was implicated in Central Nervous System manifestations especially among children (2). The first report describing patients with seizures and encephalopathy due to Influenza A(H1N1)pdm09 was done on July 24, 2009 in Texas, by the US Center for Disease Control and Prevention (CDC) (3).

Case report:

We report a case-patient of an acute cerebellitis in a child associated with Influenza A(H1N1)pdm09 virus infection. The patient was a 4-year-old boy living in Tunis, the capital of Tunisia. He had no notable previous medical history. The onset of the disease occurred in the night of 02 March 2016. The parents of the child consulted immediately the emergency department of Charles Nicolle Hospital in Tunis. The patient suffered from walking difficulties type stumbling, unsteady gait, difficulty maintaining normal upright posture. The interrogation of the parents reveals no notion of slurred speech, vomiting, headache or visual disturbances but unveils Influenza Like Illness (ILI) syndrome one week ago.

The examination of this patient revealed fever (temperature 38.5°C), cerebellar ataxia,

dysdiadochokinesis and hypermetria. There were no behavioral or cognitive changes. The hospitalization of the child in the pediatric ward was decided for specialized care. The patient was suspected to present herpetic encephalitis and was treated by Acyclovir 500mg/m²/scX3/day. Blood test results showed a red cells count of 4.76 millions/ μ L, an hemoglobin of 12.9 g/dL, a leukocyte count of 5490 elements / μ L, percentages of neutrophils was 54% (2960/ μ L), lymphocytes 34.6% (1900) and monocytes 10.7% (590/ μ L). Platelets count were 250000/ μ L. Levels of electrolytes, liver enzymes and C-reactive protein were within reference ranges. A lumbar puncture drained clear and colorless cerebrospinal fluid (CSF) leukocytes were less than 1 elements/ μ L, red cells were 400/ μ L and bacteriological culture was negative. Chlorurachia and proteinorachia were within normal range. Glycorachia was slightly increased 4.08 (2.22-3.89) mmol/L. Blood cultures were negative. Viral serology for Varicella-zoster virus (VZV), Herpes simplex virus (HSV1/2), Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus virus (CMV) and Mycoplasma pneumonia were negative for the IgM and positive for the IgG which excludes a current infection by these infectious agents. The genome detection by molecular biology of CSF was negative for Human Herpes Virus 6 and 8, Herpes Simplex Viruses 1/2, Varicella Zoster Virus, West Nile virus and Influenza viruses. A nasopharyngeal swab sample was collected and analyzed for

Influenza viruses by real time RT-PCR using the CDC Atlanta protocol. It was positive for Influenza A (Cycle Threshold (CT) value = 22.26) and subtyped A(H1N1)pdm09. The Luminex technology using “xTAG® RVP fast v2” kit confirmed the result of Influenza virus and reveals the absence of other respiratory viruses. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was normal. The outcome of the patient revealed a persistence of the fever for 3 days with a progressive and spontaneous disappearance of the cerebellar syndrome. The duration of hospital stay was 4 days. The patient returned home without any signs of cerebellar ataxia.

Discussion:

Cerebellitis, or acute cerebellar ataxia, is defined as an inflammation affecting the cerebellar white matter. The most common etiology is an acute systemic viral infection (4). We report a case of a 4-year-old child that developed cerebellitis after an Influenza virus infection episode, which was diagnosed Influenza A(H1N1)pdm09 detected in a nasopharyngeal sample. The imagery was normal. No other infectious agent was found. He recovered rapidly without sequelae. Neurological manifestations associated to seasonal influenza virus were reported in the literature (2, 5). Influenza A(H1N1)pdm09-associated neurologic complications were present in 4% of patients with a Severe Acute Respiratory Infections (SARI) due to Influenza viruses (6). The children seem to be more frequently affected than adults (3, 6). Other viruses than Influenza are more involved in neurological manifestations among children, such as VZV, HSV (1/2), EBV, CMV, Enterovirus, West-Nile virus (4). In our case-patient, serological findings and PCR performed on the CSF showed no acute infection with these agents. Influenza A(H1N1)pdm09 RNA was not isolated in CSF, either. Nevertheless, high positivity in nasopharyngeal swab (CT value 22.26) led to consider strong link between Influenza and cerebellitis onset. Similarly, some authors reporting influenza-associated cerebellitis could not detect Influenza RNA in CSF (7, 8, 9). These

findings suppose the absence of the direct effect of virus invasion and replication and suggest that these manifestations may be an indirect effect of the presence of the virus in the respiratory tract. Indeed, different studies revealed the involvement of metabolites and inflammatory mediators, such as hyper activated cytokine response, in the process of the pathology (10). However, some other authors reported that Influenza RNA was detected in the CSF of patients with acute cerebellitis which provided clearer diagnosis (11, 12, 13).

MRI is an excellent non invasive method to explore cerebellitis cases; it shows various patterns of cerebellar involvement (8). Nevertheless, in some cases like our and cases from literature, it remains totally normal (11, 9). MRI low sensibility could explain normal or very inconspicuous images in cerebellitis (14,15). In addition to that, MRI features should be critically related to time of its applying as some authors described delayed MRI abnormalities. For our case, it was performed at the same day of ataxia onset and not proposed later on since studied patient recovered totally without sequelae within few days.

Conclusion:

To conclude, for patients presenting neurological signs occurring during or few days after ILI or SARI syndrome, Influenza viruses is a possible infectious etiology and should be taken into consideration especially during flu season and other periods of high influenza activity.

Acknowledgments

We thank Dr. Mbarki Abdellah for his approval for this publication.

Conflicts of interest:

None declared



Références

1. Delaney JW, Fowler RA. 2009 Influenza A(H1N1): A Clinical Review, *Hospital Practice*, 2010 Apr; 38(2), 74-81.
2. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow Gabriel et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(6):775-784.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children— Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 773–8.
4. Sawaishi Y, Takada G. Acute cerebellitis. *Cerebellum*. 2002;1:223–8.
5. Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro Met al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512–7.
6. Glaser A, Winter K, DuBray K, Harriman K, Uyeki T, Sejvar T et al. A Population-Based Study of Neurologic Manifestations of Severe Influenza A(H1N1)pdm09 in California. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(4):514–20.
7. Ishikawa T, Fujio Y, Morita M, Takiyama Y, Nakano I. ‘An adult case of acute cerebellitis after influenza A infection with a cerebellar cortical lesion on MRI’ *Rinsho Shinkeigaku*. 2006;46:491–495.
8. Y. De Bruecker, F. Claus, P. Demaerel, F. Ballaux, R. Sciot, L. Lagae, G. Buyse, G. Wilms. MRI findings in acute cerebellitis. *European Radiology*. 2004;8:1478–1483.
9. Şule Gökçe, Zafer Kurugol, and Aslı Aslan, “A Rare Cause of Childhood Cerebellitis-Influenza Infection: A Case Report and Systematic Review of Literature,” *Case Reports in Pediatrics*, vol. 2017, Article ID 4039358, 5 pages, 2017
10. Akins PT, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. ‘H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza’ *Neurocrit Care*. 2010;13:396-406.
11. Hayase Y, Tobita K. ‘Probable postinfluenza cerebellitis’. *Intern Med*. 1997;36:747-749.
12. Sfeir MM, Najem CE. ‘Cerebellitis associated with influenza A(H1N1)pdm09, United States, 2013’ *Emerg Infect Dis*. 2014;9:1578-158.
13. Hackett I, O’Sullivan R, Zaid AA, Rea D, Walsh S. ‘Acute cerebellitis associated with dual influenza A [H1N1] and B infection’ *Ir Med J*. 2013;106:87–88.
14. Tlili-Graïess K, Mhiri Souei M, Mlaiki B, Arifa N, Moulahi H, Jemni Gharbi H, et al. ‘Imaging of acute cerebellitis in children. Report of 4 cases’ *J Neuroradiol*. 2006;33:38-44.
15. Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 1994;35:673-679

XVIII^{èmes} Journées Pharmaceutiques organisées par la Société des Sciences pharmaceutiques

15/16 février 2017

Thèmes:

- * L’obésité
- *Vigilance et produits de santé
- *Quoi de neuf dans le secteur pharmaceutique

Ateliers concernant :

- 1-Industrie pharmaceutique
- 2-Dispositifs médicaux
- 3-Secteur de la Biologie

Séance de Posters (les conditions seront précisées sur le site)

Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses

F. Sellemi⁽¹⁾, F. Ben Mbarka⁽¹⁾

1 : Service de pharmacie, Hôpital Habib Thameur

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens est une classe thérapeutique largement prescrite pour diverses indications. Ils exposent à de multiples effets indésirables pouvant être aggravés par l'association à d'autres médicaments. Leurs interactions médicamenteuses sont essentiellement d'ordre pharmacodynamique et la majoration du risque d'hémorragie digestive ainsi que du risque d'insuffisance rénale aigue en sont les principales conséquences. Afin de limiter les risques liés aux interactions médicamenteuses des AINS, certaines règles doivent être respectées notamment la délivrance sur ordonnance et l'utilisation de la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are a widely prescribed therapeutic class for various indications. They expose to many adverse effects that may be aggravated by association with other drugs. Their drug interactions are essentially pharmacodynamic and the increased risk of digestive hemorrhage as well as the risk of acute renal failure are the main consequences. In order to limit the risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drug drug interactions, certain rules must be followed, including prescription dispensing and the use of the minimum effective dose, for the shortest possible period of time.

1. Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la classe thérapeutique la plus utilisée au monde. Ils ont une action antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégante plaquettaire. Le métabolisme des AINS dépend de chaque molécule. Ces substances interfèrent dans la biosynthèse des prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique par inhibition des cyclooxygénase (COX). Leur Classification pharmacologique repose sur leur sélectivité d'action sur les COX-1 et COX-2. Ainsi, on distingue les inhibiteurs non sélectifs des COX, Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique (aspirine, ibuprofène, piroxicam, etc) et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ou coxibs comme par exemple le célécoxib. Les AINS exposent à de multiples effets indésirables pouvant être aggravés par l'association à d'autres médicaments. Ce problème est d'autant plus important que certains AINS peuvent être dispensés sans ordonnance notamment l'ibuprofène faiblement dosé (200mg) et l'aspirine [1].

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

1.1. Augmentation du risque d'hémorragie digestive

L'association d'un AINS avec un anticoagulant oral ou une héparine expose à un risque d'hémorragie digestive non prévisible. Le niveau de l'interaction médicamenteuse dépend de l'AINS en question, de l'anticoagulant et des doses. Ils sont résumés dans le tableau I [2,3].

Tableau I : Niveau d'interaction AINS et anticoagulant

	Acide Acétylsalicylique		Autre AINS	
	Dose anti inflammatoire (≥1gr/prise et/ou ≥3gr/j)	Dose antalgique/ antipyrétique (≥500mg/prise et / ou ≤3gr/j)		
		Avec antécédents d'ulcère	Sans antécédents d'ulcère	
Anticoagulants oraux	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Déconseillé	Déconseillé
HBPM/HNF (Dose curative et/ou sujet âgé)				
HBPM/HNF (Dose préventive)			A prendre en compte	



HBPM : Héparines de bas poids moléculaires
HNF : Héparines non fractionnées

L'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) n'est pas un signe d'alerte fiable lors d'une association d'un AINS avec un antivitamine K (AVK) car certaines hémorragies aggravées par l'AVK surviennent sans augmentation de l'INR. En pratique, mieux vaut informer le patient de ne pas associer un AINS avec un anticoagulant oral ou une héparine et recourir à d'autres antalgiques, tels que le paracétamol [2,4].

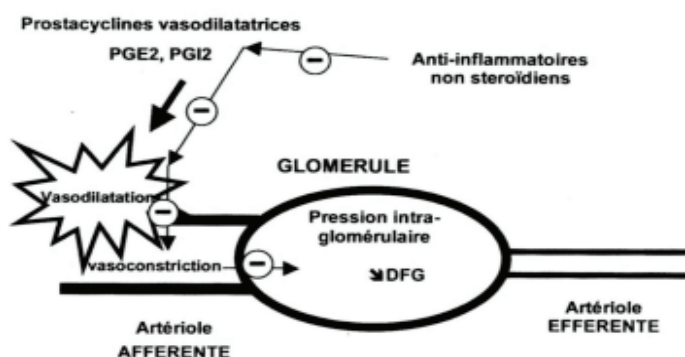
L'association des AINS avec d'autres **médicaments qui exposent** aux ulcères gastroduodénaux, augmente le risque d'hémorragies digestives.

Exemples : les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone), les diphosphonates, baclofène, bévacizumab, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), la venlafaxine, la spironolactone, la lévodopa, etc [2,4].

1.2. Augmentation du risque d'insuffisance rénale

Les AINS exposent au risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Deux mécanismes peuvent être en cause :

- Un mécanisme immuno-allergique, dans la néphrite interstitielle
- Une réduction du flux plasmatique rénal par vasoconstriction au niveau du glomérule et de l'artériole afférente causée par une inhibition de la synthèse des prostaglandines vasodilatrices (PGE2, PGI2, PGD2) [5]. Ce risque est augmenté en association avec les médicaments facteurs d'insuffisance rénale (voir figure 1).



Exemples : Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), les diurétiques, les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), etc [2,4].

DFG : Débit de filtration glomérulaire

Figure 1 : Mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë provoquée par les AINS [6]

1.3. Augmentation du risque d'hyperkaliémie

Les AINS exposent aux hyperkaliémies, majorées par l'association avec un autre médicament hyperkaliémiant. Chez les sujets à risque d'hyperkaliémie, l'inhibition des prostaglandines par les AINS favorise la hausse de kaliémie. Cette situation est le plus souvent rencontrée chez les sujets recevant des suppléments de potassium [7].

Exemples de médicaments hyperkaliémants : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les IEC, les ARAII, la digoxine (en cas de surdosage), les immunosuppresseurs, etc [2,4].

1.4. Augmentation du risque d'hyperuricémie

L'aspirine expose à une augmentation de l'uricémie par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux [8]. Cette hyperuricémie est majorée par l'association avec un autre médicament hyperuricémiant.

Exemples de médicaments hyperuricémiants : Les cytotoxiques, les antituberculeux, les antirétroviraux, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs, la théophylline, la lévodopa, etc [2,4].

1.5. Des réactions de photosensibilisation

Des réactions de photosensibilisation ont été observées avec divers AINS par voie générale tels que l'acide tiaprofénique, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le naproxène, le piroxicam. Les photosensibilisations causées par le kétoprofène en application cutanée ont des conséquences cliniques graves. L'association avec un autre médicament photosensibilisant majore ce risque.

Exemples de médicaments photosensibilisants: les cyclines, les fluoroquinolones, la ribavirine, l'isoniazide, l'amiodarone, le furosémide, l'hydrochlorothiazide, la carbamazépine, la lamotrigine, le méthotrexate, la sulfasalazine, l'isotrétinoïne, etc [2,4].

1.6. Réduction des effets des anti-hypertenseurs

Cette interaction a été observée avec les bêtabloquants où on note une réduction de l'effet anti-hypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS [2,4].

1.7. Augmentation du risque des effets indésirables neuro-psychiques

Une augmentation de l'incidence des effets indésirables neuro-psychiques des fluoroquinolones a été observée lors de l'association avec certains AINS. L'association de la ciprofloxacine ou l'ofloxacine avec un AINS diminue le seuil épileptogène et peut déclencher des crises convulsives [9].

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

2.1. Diminution de l'élimination rénale des autres médicaments

Les AINS diminuent l'élimination rénale de très nombreux médicaments par diminution du flux sanguin rénal liée à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. On peut citer par exemple : le lithium, le méthotrexate, la digoxine, la metformine, certains antiarythmiques et les fibrates [2,4]. L'interaction avec le lithium et le méthotrexate peut avoir des conséquences particulièrement graves [2,4].

2.1.1. Avec le lithium

La diminution de la perfusion rénale provoquée par les AINS peut entraîner une augmentation de la lithémie pouvant aller jusqu'à 50% avec un risque accru de toxicité [10]. L'association est déconseillée, mais si elle ne peut pas être évitée, alors une surveillance étroite de la lithémie est nécessaire [2,4].

2.1.2. Avec le méthotrexate

Les AINS augmentent la toxicité hématologique du méthotrexate, par diminution de son élimination rénale. Le niveau d'interaction dépend de la dose du méthotrexate :

- Pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, l'association est déconseillée:
- Avec le méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg par semaine), l'association nécessite une précaution d'emploi avec contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association et une surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé [2,4].

2.2. Augmentation de l'effet des AINS métabolisés par cytochrome P450

Les AINS sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 exposent à une accumulation de ces AINS et à une augmentation de leurs effets indésirables. Ces médicaments sont principalement :

- Un antihistaminique H2 : la cimétidine ;
- Des antifongiques : le fluconazole, le voriconazole, le miconazole;
- Des antidépresseurs : la fluoxétine, la fluvoxamine;
- Des médicaments cardiovasculaires : le clopidogrel ;
- Des anticancéreux : l'imatinib, le sorafénib ;
- Des antirétroviraux : le ritonavir, l'étravirine ;
- Un antiparasitaire : le triclabendazole;
- Un médicament utilisé dans les troubles de l'érection : le sildénafil [2,4].

L'association des AINS avec ces médicaments est possible, mais l'interaction est à prendre en compte en cas d'apparition d'un effet indésirable des AINS.



Conclusion

Afin de limiter les risques liés aux interactions médicamenteuses des AINS, certaines règles de bonne pratique doivent être respectées, on peut citer notamment :

- La délivrance des AINS doit se faire uniquement sur ordonnance sauf pour l'ibuprofène à faible dose et l'acide acétylsalicylique.
- Les AINS doivent être utilisés à la dose

minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible (max de combien de jours ?)

- Ne pas associer deux AINS.
- Prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves surtout chez le sujet âgé du fait de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses.
- Informer systématiquement le patient des risques liés à l'utilisation des AINS et des précautions à suivre en cas d'automédication.

Références

[1] Jouzeau J, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 7-17.

[2] *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. Paris : ANSM. 2016. AINS ; p. 25-27.

[3] Banque de donnée sur les médicaments Thériaque [cité le 10/05/2017]. Disponible à l'URL : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.

[4] *La revue prescrire, guide des interactions médicamenteuses*. Décembre 2013. Tome 33, n° 362 (supplément). p 179 -81.

[5] T. Ulinski, A. Bensman. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Archped* 2004 ;11:885-88.

[6] : Daure A, Fouquet S, Reboul H, Sentis V, Vaucourt P. Médicaments et insuffisance rénale. Université Toulouse III. [Cité le 10/05/217]. Disponible à l'URL : http://purpanpromo.toile-libre.org/pharmacologie/serie3-4/serie3-4MEDICAMENTS_ET_INSUFFISANCE_RENALE.pdf

[7] Pierre NANTEL. Les AINS et les fonctions rénales. *Dictionnaire Français du Médicament*

[8] Chales G. De l'hyperuricémie à la goutte: épidémiologie de la goutte. *Rev Rhum* 2011; 78: 109-15

[9] Hodel M, Genné D. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1979-84.

[10] : Wilting I, Movig KLL, Moolenaar M, Hekster YA, Brouwers JR et al. Drug drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar disord* 2005; 7 : 274-80.

INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

ELECTIONS ORDINALES

L'Assemblée Générale de l'Ordre des Pharmaciens s'est tenue à l'Espace Aréna, dans Les Berges du Lac, le 20 Mai 2017. Un grand nombre de pharmaciens des diverses branches d'activité de la profession y ont pris part.

Les débats ont porté sur les grands problèmes que vit actuellement la profession et les visées électorales étaient bien visibles dans les interventions, particulièrement celles des candidats.

Les élections qui s'en suivirent ont vu une participation record de 842 votants.

Il a fallu toute la nuit pour effectuer le dépouillement et déclarer les résultats officiels.

Après la tenue de la première réunion officielle du nouveau Conseil de l'Ordre et la passation de pouvoir, le nouveau bureau a été ainsi constitué :

Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie

Président : Chedly Fendri

Vice Présidente : Ahlem Hajjar

Secrétaire Générale : Dalenda Bennour

Secrétaire Générale Adjoint : Mariem Hached

Trésorier : Hichem Najjar

Trésorier Adjoint : Mohamed Hassen Chelli

Assesseurs : Hazem El Ghouli

Mondher Akremi

Abderrahman Ben Slimane

Hamadi M'zid

Kamel Khalfallah

Le bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques et l'équipe d'Essaydali de Tunisie présentent leurs félicitations au nouveau conseil et lui souhaitent la meilleure réussite à la tête de la profession. De même elles remercient le conseil sortant pour le travail accompli dans des conditions très difficiles.



Hommage à Omar Farouk ASLI

Ecrit par Moncef Zmerli et Rached Besbes

Le 04 avril 2017 de nombreux pharmaciens ont accompagné Omar Farouk Asli à sa dernière demeure. Parmi eux il y avait les représentants de l'Ordre, des Syndicats, de nombreux confrères de sa génération ainsi que des pharmaciens plus jeunes amis de ses enfants, eux-mêmes pharmaciens.

Son père tenait une librairie près de la Mosquée Ez-Zitouna, actuellement gérée par son frère, ce qui expliquera en partie son intérêt pour les livres anciens.

Né à Tunis, en 1939, Farouk a fait ses études primaires à l'école Sidi Ali Azzouz dans la vieille médina, puis secondaires au *Lycée Alaoui*, couronnées par le baccalauréat. Il poursuit ses études universitaires à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg où il a obtenu le diplôme de pharmacien en 1966 avec le titre de **major de sa promotion**.

De retour en Tunisie, il a exercé une année à la Pharmacie Centrale de Tunisie, (PCT) au cours de laquelle Il a occupé le poste de pharmacien responsable du Dépôt d'importation de la rue du Ghana. Il repart pour Montpellier où il obtient le **Diplôme de Pharmacie Industrielle de Montpellier** (1967—68) à l'Institut de Pharmacie Industrielle de Montpellier (IPIM). Rentré en Tunisie, Il se retrouve au « Laboratoire de mise au point des médicaments » à l'unité de fabrication de la PCT, de 1968 à 1970.

En juin 1970, il change d'activité et commence une carrière officinale en achetant l'unique pharmacie de Jendouba, fondée par Mohamed Kabani en 1941 à la Place de la République. En 1961, ce dernier l'avait cédée à Ezzedine Ben Abderrazak qui l'a exploitée jusqu'en 1970. Farouk El Asli y a exercé pendant 23 ans. Il profite de son expérience en fabrication de médicaments pour monter dans son arrière boutique un petit laboratoire bien équipé qui lui a permis de mettre au point et de vendre des « médicaments spécialisés de l'officine » ou « Spécialités Maison », avec emballage primaire et secondaire : c'est ainsi qu'il fabriquait des sirops antitussifs, des liniments contre les rhumatismes, des pommades, des cachets anti-migraine, des gélules... Cette activité conseil lui avait donné une grande aura dans la région.

Au cours de son exercice officinal il a préparé un Doctorat d'Etat à l'Université de Strasbourg, soutenu en 1987 sous le thème :

« Traitement des maladies de l'estomac dans le Viatique d'Ibn Al-Jazzar »

En mars 1993, il identifie en compagnie de Abdallah Ounifi (ingénieur agronome au Commissariat régional du développement agricole de Jendouba (CRDA), la présence de la « Mandragore » **Mandragora officinalis** ; Solanacée, (تفاح الجنون – تفاح الغولة) dans la zone de Souk Essebt) à 3 km de Jendouba. (C'est une plante en voie de raréfaction. Elle se trouve aujourd'hui peu employée malgré les nombreuses vertus qui lui sont reconnues. Déjà Bouquet, (1921) rapportait les usages de cette espèce en gynécologie et aussi en sorcellerie. Tercinet (1950) parle de la faveur de cette plante, pour la fabrication des philtres. En effet cette espèce était considérée comme aphrodisiaque, somnifère et anesthésique. Elle était employée dans les « éponges somnifères » pour ses effets analgésiques.

En 1993, à l'incitation de son ancien maître de stage, Abdelkader Kabadou, ils créent une S.N.C. (Société en Nom Collectif) pour exploiter la pharmacie du 24 avenue de France, naguère pharmacie Bloch. Cette association ne durera que 4 ans et Farouk Asli continue ses pérégrinations et se retrouve en 1997 pharmacien d'officine à Matmata qu'il quittera en 2001, pour reprendre la pharmacie de son fils Walid, pharmacien diplômé de la Faculté de Monastir, installé à Ben Guerdane et décédé dans un accident de la circulation.

Farouk était père de trois enfants dont deux pharmaciens diplômés de la Faculté de Pharmacie de Monastir :

Walid, décédé en 2001 et Mohamed Selim, biologiste H.U. (bactériologie), Professeur agrégé, exerçant à l'Hôpital Militaire de Tunis.

Féru de vieux livres et d'histoire de la Médecine et de la Pharmacie Arabe en Tunisie, il se spécialisa dans la lecture, la recherche, le déchiffrement et l'établissement de manuscrits et il en deviendra l'un de nos meilleurs spécialistes.

Sa collaboration avec le Docteur Radhi Jazi leur permettra à tous deux d'établir et d'annoter un certain nombre de manuscrits, particulièrement concernant le grand médecin de Kairouan, Ibn al-Jazzar. Leurs travaux seront publiés par l'Académie Tunisienne des Sciences, des Lettres et des Arts, « Beit al Hikma ».

Farouk Asli a assuré des **responsabilités professionnelles** au bureau du Conseil Régional de l'Ordre de Tunis en 1993, puis comme membre du Conseil National de l'Ordre en 1999.

Il a aussi occupé le poste de Secrétaire général adjoint de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie de 1995 à 1997.

Membre de la Société Tunisienne d'Histoire de la Médecine et de la Pharmacie

Il a assuré des cours à la Faculté de Pharmacie de Monastir, de 1999 à 2001, ayant pour sujet : « La pharmacie et le médicament à travers les siècles. »

Farouk Asli a été chargé à deux reprises de présenter les conférences inaugurales des Journées Pharmaceutiques Tunisiennes, conférences qui ont eu beaucoup de succès.

Il a été l'auteur de nombreux articles dans la revue *Essaydali* de Tunisie. aussi bien en arabe qu'en français, portant sur l'histoire de la pharmacie ou de la médecine arabe.

Sur le plan international :

- Membre de la Société d'Histoire de la Pharmacie en France, depuis octobre 1989.
- Membre de l'Académie Internationale d'Histoire de la Pharmacie (21 octobre 1999). Communications présentées en collaboration avec Dr R. Jazi :
 - « Traité des parfums et des essences » d'Ibn al-Jazzar ». Présenté le 17 avril 1991 lors du 30^{ème} Congrès international d'Histoire de la Pharmacie, à Prague (Tchécoslovaquie). Publié à la revue *Essaydali* N° 42 décembre 1991
 - Un manuscrit arabe inédit du IX^o siècle, intitulé « Al Harounia » dédié au Grand Calife Haroun al-Rachid. Présenté en septembre 2001 à l'Académie Internationale d'Histoire de la Pharmacie, à Lausanne (Suisse). Publié à la revue *Essaydali* N° 81 décembre 2001.

Travaux publiés sur l'Histoire de la Pharmacie :

ساهم في تحقيق مجموعة من كتب ابن الجزار:

1. 1999 . زاد المسافر و قوت الحاضر مع د. محمد سويسي – د. جمعة شيخة و د. الراضي الجازي في مجلدين . تونس «بيت الحكمة» 1999
2. 2007 . كتاب في فنون الطيب و العطر مع د. الراضي الجازي. تونس «بيت الحكمة» 2007
3. كتاب في طبّ المشائخ و حفظ صحتهم مع د. الراضي الجازي. تونس «بيت الحكمة» 2009 . قاما بتقديمه بالجمعية المحلية للمتقاعدين



بالمستير يوم الأحد 15 مارس 2010.

. كتاب طب الفقراء و المساكين. مع د. الراضي الجازي. . تونس «بيت الحكمة» 2009 .4

. كتاب « المختصر الفارسي » بصدد التحقيق، لم يتم انجازه.5

له العديد من المقالات نشرت بمجلة الصيدلي التونسي حول تاريخ الصيدلة:

. من تراثنا الطبي التونسي خلال العهد الحفصي: محمد بن عثمان الصقلي و كتابه المختصر الفارسي. عدد 26. ديسمبر 1987.

. من تراثنا الطبي و الصيدلي في تونس: حسين خوجة ورسائله في الكينة كينة. عدد 30. ديسمبر 21988

. كتاب « الأسرار الكمينية بأحوال الكينة كينة» لحسين خوجة. عدد 32. جوان 31989

. الصادق القرمازي. صيدلي تونسي. عدد 40 . جوان 41991

. كتاب المستعيني في الطب « لابن بكلاش « أربعة أجزاء، بالأعداد 41 سبتمبر 1991 – 42 ديسمبر 1991 – 44 جوان 1992 – 62 ديسمبر 1996 .

. صيدلي ممارس ببلاد بربرية. عدد 81 ديسمبر 62001

7. L'école médicale arabe de la ville de Tunis pendant l'époque hafside) XIV - °XV s , (Il l'a présenté à la Faculté de Pharmacie de Monastir le mercredi 22 septembre ,2010 en conférence inaugurale de l'année universitaire.2010/2011

مقالات حول تاريخ الصيدلة كتبها بالإشتراك مع د. راضي الجازي نشرت :

1. Santé, hygiène et alimentation à travers la littérature médicale arabe du XI° au XIII° siècle .N 60 °juin1996
2. Les formes pharmaceutiques dans les anciennes pharmacopées arabes du IX °au XIII° siècle .N 67 °mars1998
3. La Pharmacopée d'Avicenne .N 70 °décembre1998 . Présenté à l'Institut du Monde Arabe à Paris, le 25 janvier 1997.

4. رسالة في المبروكة عدد 57 سبتمبر 1995

. ابن رشد و الصيدلة عدد 68 جوان 51998

. كتاب نفائس الحسان عدد 74 ديسمبر 61999

7. ابن المطران الدمشقي و كتابه بستان الأطباء و روضة الألباء. عدد 117 – ديسمبر 2010

8. رسالة لابن الجزار في السعال و أسبابه و طرائق علاجه. عدد 118 – مارس 2011

Ali BOUHAGEB, pharmacien, ministre de la santé de Tunisie

sous le protectorat français

Rached BESBES Wided CHAÂBANE, Pharmaciens hospitaliers à la retraite.

Adel Ben YOUSSEF, Professeur d'histoire contemporaine à la Faculté des Lettres et Sciences Humaines de Sousse.

Ali Bouhageb, (1888-1965) fut le premier pharmacien tunisien, diplômé en 1913 de la Faculté de Pharmacie de Toulouse. Issu d'une famille originaire du Sahel tunisien (Bembla, gouvernorat de Monastir). Son père Mohamed Kachoukh, juge à la Driba de Tunis (le tribunal). Son grand-père maternel, Cheikh Salem BOUHAGEB, enseignant à l'Université de la Zitouna, érudit réformateur, ami et collaborateur de Khair-Eddine Pacha et des généraux Hussein et Rostem (futurs dirigeants et réformateurs de la Régence). Ses oncles furent parmi les 1ères promotions du Collège Sadiki, devenus figures de proue de l'élite moderne de la Tunisie (Amor : propriétaire agricole, Khalil : Grand Vizir de 1926 à 1932, Hassine : 2ème médecin tunisien et Ahmed : Avocat).

Après des études primaires et secondaires au Lycée Carnot de Tunis, il a obtenu son baccalauréat en 1908, pour poursuivre des études de pharmacie à Toulouse et obtenir son diplôme en 1913. De retour en Tunisie, il crée une officine à la rue *Al-jazira* à Tunis, quartier à majorité italienne et maltaise. Pour concurrence déloyale, il l'a transférée à la rue Halfaouine en 1931.

Publiciste-militant, il tenait une rubrique constante « La Voix du Guenillard » qu'il faisait paraître dans des journaux nationalistes en langue française « La Voix du Tunisien » (1930), « L'Action Tunisienne » (novembre 1932). Suite à la Campagne de dénonciation du comportement politique de M'hamed Chenikh au sujet de Coopérative Tunisienne de Crédit en février 1933, Ali Bouhageb est devenu rédacteur à la « La Voix du Peuple » nouvel hebdomadaire porte-parole du *Destour*, paru de mars à mai 1933. Au Congrès de la rue du Djebel à Tunis, le 12-13 mai 1933, il a été intégré au Comité Exécutif du Destour. A la censure des journaux nationalistes en langue française, le 31 mai 1933, « Tunis Socialiste » et « Le Petit Matin » ont offert leur hospitalité aux nationalistes.

En 1934, scission du Destour : Vieux et Néo-Destour. Ali Bouhageb a fondé en 1936, son propre journal « La Charte Tunisienne » devenu porte-parole du Vieux Destour. Dans sa rubrique toujours la même « La Voix du Guenillard », il dénonçait l'expropriation des terres agricoles, la misère des paysans et des salariés des campagnes, durement exploités par les colons et il préconisait les moyens de relever la condition sociale de cette classe déshéritée. Patriote sincère et éclairé mais ennemi juré de la turbulence et de la démagogie.

Après la seconde guerre mondiale, un vent de décolonisation souffle sur les empires coloniaux. Le protectorat français envisageait de tester la capacité des Tunisiens à participer à l'administration de leur pays.

Jean Mons, Résident général à Tunis de 1947 à 1950 était chargé d'introduire des « réformes substantielles » qui s'est effrité en « réformettes » contre « le mur d'incompréhension » de la colonie française. Ali Bouhageb, est désigné ministre de la Santé dans le gouvernement, préfiguration d'une autonomie, formé en juillet 1947. Les crédits alloués à son prédécesseur pour un projet d'une Cité hospitalière ont été utilisés pour une réalisation populaire de nombreuses infirmeries-dispensaires dans tout le pays.

Ali Bouhageb a inauguré les Premières Journées Pharmaceutiques tunisiennes organisées par le Syndicat des Pharmaciens de Tunisie, en avril 1948. Il a mené une action prophylactique de lutte contre les épidémies et les maladies contagieuses favorisées par la sécheresse catastrophique des années précédentes 1947 principalement le paludisme et la tuberculose.

Du 8 au 22 septembre 1949 il a effectué un voyage officiel à Paris pour s'entretenir avec les doyens des facultés de médecine et de pharmacie pour la mise au point d'une campagne de vaccination B.C.G. réalisée d'octobre 1949 à avril 1951. De même une école d'infirmière a été inaugurée à Sousse en octobre 1949.

En août 1950, le gouvernement pris fin pour céder la place à un ministère de négociation qui devait préparer l'indépendance de la Tunisie.

Après le ministère, A. Bouhageb a continué son activité officinale, ses activités politiques et culturelles (publications....) jusqu'en 1965, date de son décès.

Enfin un amphithéâtre de la Faculté de Pharmacie de Monastir ne devrait-il pas porter son nom en hommage à son militantisme ?

Présenté à la séance de la Société d'Histoire de la Pharmacie du mercredi 7 juin 2017, à la Salle des Actes de la Faculté de Pharmacie de Paris



Les Plantes Utilisées dans le Traitement de l'Insomnie

Enquête dans la région de Nabeul

(1ère PARTIE)

SGHAIER NAJAH, BOUKEF K

RESUME

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. Les statistiques révèlent à ce propos que 30% des Tunisiens souffrent d'insomnie. La dernière édition de l'ICSD (classification internationale des troubles du sommeil) 2014 classe l'insomnie en plusieurs catégories. Dans cette première partie, nous passerons en revue les médicaments homéopathiques et les plantes connues dans le traitement des troubles du sommeil et ayant fait l'objet d'une étude scientifique démontrant leur utilisation dans le traitement de l'insomnie.

Mots clés : insomnie, médicaments homéopathiques, plantes

SUMMARY

Insomnia is the most common sleep disorder. Statistics show that 30% of Tunisians suffer from insomnia. The latest edition of the ICSD (International Classification of Sleep Disorders) 2014, classifies insomnia into 9 categories. In this first part of our study we will review, the homeopathic drugs and plants which have been the subject of a scientific study demonstrating their use in the treatment of insomnia.

Keys words : insomnia, homeopathic drugs, plants

INTRODUCTION

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. C'est une plainte subjective de mauvais sommeil qui se traduit de différentes façons :

- Difficultés d'endormissement supérieur à 30 minutes,
- Réveils nocturnes : au moins deux éveils par nuit avec des difficultés pour se rendormir,
- Réveil trop précoce d'au moins une heure avant l'heure choisie avec l'impossibilité de se rendormir.

L'insomnie s'accompagne souvent d'un retentissement sur la qualité de la journée du lendemain :

- Fatigue,
- Troubles de la mémoire, difficultés de concentration,
- Irritabilité, humeur fluctuante,

- Difficultés professionnelles (6,12).

EPIDEMIOLOGIE

30% des Tunisiens souffriraient d'insomnie, bien que les troubles du sommeil soient sous diagnostiqués (13).

En France, 50% des sujets âgés de plus de 65 ans se plaindraient d'une manière régulière de troubles du sommeil.

L'insomnie concerne majoritairement plus les femmes que les hommes (2,19).

CLASSIFICATION (20)

La dernière édition de l'ICSD (classification internationale des troubles du sommeil) 2014 classe l'insomnie en plusieurs catégories :

1) Insomnie chronique :

- **insomnie psychophysiologique :**

Elle est caractérisée par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.

- **insomnie paradoxale :**

La personne se plaint d'un très mauvais sommeil, voire d'absence totale de sommeil alors que l'enregistrement poly-somnographique indique un sommeil normal.

- **insomnie idiopathique :**

Ce sont des insomnies qui débutent dans l'enfance sans cause identifiée et qui restent stables et permanentes

- **insomnie secondaire à une maladie mentale :**

L'insomnie peut précéder de quelques jours ou semaines l'émergence de la pathologie psychiatrique. Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux étant les plus fréquemment associés à l'insomnie.

- **insomnie liée à une maladie :**

Une pathologie médicale est responsable de l'insomnie, soit du fait des symptômes qui perturbent le sommeil (maladie respiratoire, cardiovasculaire), soit en raison de l'angoisse engendrée par le diagnostic de cette maladie, soit parce que la maladie en elle-même est responsable d'une atteinte des mécanismes du sommeil (dans les maladies neuro-dégénératives).

- **Insomnie liée à un médicament:**

L'insomnie peut alors être la conséquence des effets indésirables d'un médicament, ou bien de l'abus d'une drogue ou du sevrage à un médicament.

- **Insomnie comportementale de l'enfant :**

- **Insomnie liée à l'environnement et à une mauvaise hygiène de sommeil :**

On retrouve dans ce cas une ou plusieurs mauvaises habitudes autour du sommeil : soit une consommation de substances stimulantes (nicotine, caféine, alcool), soit un environnement de chambre à coucher inadapté au sommeil, soit des activités physiques ou intellectuelles trop proches du coucher ou bien encore un mauvais planning de sommeil (10).

1) trouble de l'insomnie à court terme

Insomnie d'ajustement (insomnie aiguë ou insomnie liée au stress)

2) Autres troubles du sommeil

Durée de sommeil objectivement courte

3) Symptômes isolés et variantes normales

- **Temps excessif au lit**

- **Sommeil court**

TRAITEMENT

Les traitements pharmacologiques à base d'hypnotiques et de sédatifs chimiques possèdent des effets indésirables. Nous nous limiterons dans le présent article aux **médicaments homéopathiques ainsi que les plantes utilisées dans le traitement des troubles du sommeil**

A- L'HOMÉOPATHIE (7)

L'homéopathie ne provoquant aucun risque de somnolence diurne ou de dépendance. Dans le traitement de l'insomnie occasionnelle, différentes souches homéopathiques pourront être prises suivant les symptômes à la posologie de 5 granules au coucher, à répéter une ou plusieurs fois avant l'endormissement et/ou en cas de réveil nocturne. Les granules devront être pris à distance des repas soit 30 minutes ou 2 heures après. Les souches homéopathiques indiquées dans le traitement de l'insomnie sont:

- **Aconitum napellus 15 CH :**

Indiqué lorsque le réveil se produit vers 1h du matin accompagné de palpitations, d'une sensation d'avoir chaud et d'une certaine anxiété, qui peut être motivé par un cauchemar.

- **Argentum nitricum 9 CH :**

Patients ayant un comportement de nature précipitée (par exemple des commerciaux toujours pressés).

- **Arnica montana 9 CH :**

A conseiller pour un endormissement difficile en raison d'efforts physiques inhabituels.

- **Cocculus indicus 9 CH :**



A proposer pour les personnes souffrant de décalage horaire.

- **Coffea cruda 9 CH ou Coffea tosta 9 CH**

A utiliser lorsque l'endormissement est gêné car la personne ne peut s'empêcher de penser.

- **Gelsemium 7 CH :**

Indiqué en cas d'insomnie par anxiété d'anticipation (par exemple des étudiants à la veille d'examens).

- **Ignatia amara 9 CH :**

A proposer lorsque l'anxiété provoque une sensation d'impossibilité de respirer à fond.

- **Kalium bromatum 9 CH :**

Utilisé dans les endormissements difficiles et les terreurs nocturnes.

- **Nux vomica 15 CH :**

Personnes dont l'endormissement est gêné par une colère récente et/ou lorsqu'il existe un réveil nocturne vers 3h du matin suivi d'une anxiété importante.

- **Stramonium 9 CH :**

Indiqué dans les cauchemars.

Des spécialités peuvent aussi être conseillées. Elles sont composées d'une ou plusieurs de ces souches homéopathiques et sont ainsi indiquées en cas d'insomnie occasionnelle. On peut citer parmi ces spécialités :

- **Homéogène 46® :**

Utilisé dans les troubles légers du sommeil.

- **L 72® :**

Utilisé dans les troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité.).

- **Sédatif PC® :**

Traitement de l'irritabilité, de la nervosité, des troubles du sommeil et autres troubles légers liés à l'anxiété et à l'émotivité.

- **Quiétude® :**

Traitement de la nervosité passagère ou des troubles du sommeil chez l'enfant. [9]

B- LES PLANTES CONNUES DANS LE TRAITEMENT DE L'INSOMNIE (25)

Le sommeil est un des domaines où le recours aux plantes est possible. De nombreuses plantes sont connues pour agir sur le sommeil en favorisant l'endormissement et en améliorant sa qualité de façon naturelle. Certains troubles du sommeil peuvent ainsi être régulés grâce à la phytothérapie, permettant d'éviter les effets secondaires induits par les médicaments psychotropes (1) (9). Nous citerons les plantes ayant fait l'objet de travaux scientifiques démontrant cette activité en nous référant à la dernière étude scientifique publiée.

1) *Valeriana officinalis* L. (valériane)

De la famille des Valérianaceae. En Occident ses racines sont traditionnellement utilisées pour leurs effets sédatif et anxiolytique. Elles permettraient de favoriser le sommeil et d'atténuer l'anxiété et sont donc considérées comme une alternative naturelle aux somnifères et aux anxiolytiques chimiques

La valériane réduit le temps d'endormissement et améliore la qualité du sommeil. Ceci a été démontré par une étude contrôlée par placebo. La valériane se consomme en tisane, à base de racines séchées, en gélules, en teinture mère ou en granulés. Prendre la valériane pendant au moins deux à trois semaines avant d'en ressentir les effets. (11). Déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans.

2) *Humulus lupulus* L. (Houblon) (14)

De la famille des Cannabaceae. Le houblon est une plante connue pour ses effets sédatifs, c'est un inducteur du sommeil. Il sert à la fabrication de la bière. Une étude effectuée chez 30 étudiants et pendant une période de 3 semaines, 1 semaine de contrôle et 2 semaines au cours desquelles, il a leur a été demandé de boire de la bière non alcoolisée, pendant le dîner. Les résultats confirment une amélioration de la qualité du sommeil. (5)

Déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante, dans les antécédents de cancer du sein, de cancers hormono-dépendants et dans les mastoses.

3) *Passiflora incarnata* L. (Passiflore officinale)

Les parties aériennes sont utilisées traditionnellement pour traiter l'insomnie et l'anxiété. Elle est inscrite à la 10e édition de la Pharmacopée française.

Une étude menée par Maroo (11) sur 91 patients souffrant d'insomnie, un groupe de 39 recevant du Zolpidem 10 mg ; le reste recevant un mélange standardisé à base de valériane, passiflore et houblon.

Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes

1) *Hypericum perforatum* L. (Millepertuis perforé) (23)

Inscrit à la pharmacopée française (parties aériennes), appartenant à la famille des Clusiaceae/Hypéricaceae Utilisée pour ses effets antidépresseur, anxiolytique et sédatif.

2) *Eschscholzia californica* Cham. (Pavot de Californie) (16)

Inscrit à la pharmacopée française (parties aériennes fleuries) cette plante appartenant à la famille des Papaveraceae, C'est un hypnotique et un inducteur du sommeil, un sédatif et un anxiolytique, (16). Déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante.

3) *Matricaria recutita* (L.) (Camomille allemande)

Chang (4) a montré que la camomille a un effet bénéfique sur le sommeil et sur la dépression de la femme en postpartum.

4) *Verbena officinalis* L. (verveine officinale) (15)

La verveine appartient à la famille des verbenaceae. Elle inscrite à la pharmacopée française (parties aériennes). Des auteurs ont montré qu'un extrait de verveine avait des effets anxiolytiques, anticonvulsivant et sédatif chez la souris (7)

5) *Tilia cordata* Mill. (tilleul à petites feuilles) (22)

C'est un sédatif, antispasmodique et anxiolytique.

6) *Angelica archangelica* Linn (angélique) (24)

De la famille des apiaceae. Plante anxiolytique. Indiquée (huile essentielle) dans les insomnies d'origine nerveuse.

7) *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* Engler
et *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engler
(oranger amer)

Appartenant à la famille des rutaceae. Les fleurs, les feuilles et le péricarpe sont inscrits à la pharmacopée française. C'est un sédatif du système nerveux central, antispasmodique et un hypnotique léger

Communément utilisé comme alternative au traitement de l'insomnie, l'épilepsie et l'anxiété. Carvalho (3) a montré les effets bénéfiques de l'huile essentielle sur la souris en utilisant le modèle sédation et le modèle anxiété.

8) *Melissa officinalis* L. (Mélisse) (18)

Famille des Lamiaceae, c'est une plante sédatrice, elle diminue le stress. Les feuilles de mélisse sont traditionnellement connues pour leurs propriétés apaisantes sur le système nerveux et le système digestif (antispasmodique). La mélisse est donc proposée en cas de difficultés d'endormissement liées à la nervosité. Son effet calmant a été validé par plusieurs études cliniques. Déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans.

9) *Piper methisticum* G. Forst. (Kava-kava, Poivrier inébriant) (17)

Famille des Piperaceae. Agit sur le sommeil en luttant contre le stress, l'anxiété et la dépression. Interdit en France depuis 2003, du fait de son hépatotoxicité.

10) Autres (21,25)

L'infusion de fleurs séchées d'**aubépine** (*Crataegus oxyacantha* L.) est utilisée pour calmer la nervosité et les troubles légers du sommeil. Cet usage repose essentiellement sur la tradition, car une seule étude a montré des effets positifs sur le sommeil, mais en association avec la prise de magnésium et d'escholtzia (*Eschscholtzia californica* Cham.).

La Pharmacopée, propose pour traiter l'insomnie légère, d'autres plantes telles que la **menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.) à faible dose, la **primevère officinale** (*Primula officinalis* (L.) Hill.) ; le **grau d'avoine** (*Avena sativa* L.) ; les



feuilles d'orties (*Urtica dioica* L.) ; **les chatons de saule blanc** (*salix alba* L.) ; **les baies de gattilier** (*vitex agnus-castus* L.) ; **les fleurs de mélilot**, (*Melilotus officinalis* (L.) Pallas), la **lavande** (*Lavendula* sp.) ou **les graines de griffonia** (*Griffonia simplicifolia* (DC) Baill.).

Les racines d'**actée à grappes noires** (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt) sont parfois utilisées pour lutter contre les troubles du sommeil liés à la ménopause.

(La suite dans le prochain numéro)

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Bernadette Gonguet, Eric Mullens .
Insomnie : quel traitement ?.
santé mentale 146 Mars 2010 13
- 2) Caroline Rouger, Séverine Derbré.
Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil Actualité pharmaceutique n° 541. Décembre 2014
- 3) Carvalho-Freitas MI, Costa M
Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L.
Biol Pharm Bull. 2002 Dec;25(12):1629-33
- 4) Chang SM, Chen CH *Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: a randomized controlled trial.*
AJ Adv Nurs. 2016 Feb;72(2):306-15.
- 5) Franco L, Bravo R, Galán C, Rodríguez AB, Barriga C, Cubero J
Effect of non-alcoholic beer on Subjective Sleep Quality in a university stressed population.
Acta Physiol Hung. 2014 Sep;101(3):353-61
- 6) J.Dommer Schwaller .
Insomnies. Phar.Manuel 2013 <http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Publikationen/pharManuel/2013/Insomnies%202013.pdf> (consulté le 15 5 2017)
- 7) Jerome Tomba
Prise en charge de l'insomnie par le pharmacien d'officine
Thèse de doctorat en Pharmacie. 7 juin 2013 Faculté de Pharmacie de Nancy . Université de Lorraine
- 8) Khan AW, Khan AU, Ahmed T.. *Anticonvulsant, Anxiolytic, and Sedative Activities of Verbena officinalis.*
Front Pharmacol. 2016 Dec 21;7:499
- 9) M. Adela Viniegra Domínguez, Neus Parellada Esquiús, Rafaela Miranda de Moraes Ribeiro, Laura Mar Parellada Pérez, Carme Planas Olivares y Cristina Momblán Trejod. *An integral approach to insomnia in primary care: Non-pharmacological and phytotherapy measures compared to standard treatment.*
Aten primaria. 2015 ;47(6) :351-358
- 10) Marco Zucconi Raffaele Ferri . *Assessment of sleep disorders and diagnostic Procedures.* European Sleep Research society 2014, 95 - 109
- 11) Maroo N, Hazra A, Das T.
Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial.
Indian J Pharmacol. 2013 Jan-Feb;45(1):34-9.
- 12) Molen YF, Carvalho LB, Prado LB, Prado GF.
Insomnia: psychological and neurobiological aspects and non-pharmacological treatments. Arq. Neuropsiquiatr. 2014 Jan;72(1):63-71.
- 13) Rym Raftafi, Imène Ben Romdhane, Malek Elkateb, Nesrine Bram
Sommeil du sujet âgé consultant en première ligne : A propos de 50 cas
La Tunisie Médicale - 2013 ; Vol 91 (n°02) : 127-132
- 14) <http://www.wikiophyto.org/wiki/Houblon>
- 15) http://www.wikiophyto.org/wiki/Verveine_officinale
- 16) <http://www.wikiophyto.org/wiki/Eschscholtzia>
- 17) <http://www.wikiophyto.org/wiki/Kava>
- 18) <http://www.wikiophyto.org/wiki/Melisse>
- 19) <http://www.tunisia-today.com/archives/12867>
- 20) <file:///C:/Users/DELL/Desktop/LIISTRO2014.pdf>
- 21) <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie.html?pb=phytotherapie-plantes#CJyfwvgwAqCo2DFT.99>
- 22) http://www.wikiophyto.org/wiki/Tilleul#Description_et_habitat
- 23) <http://www.wikiophyto.org/wiki/Millepertuis>
- 24) http://www.wikiophyto.org/wiki/Ang%C3%A9lique_officinale
- 25) (l'ensemble des sites consulté le 15/5/2017)
- 26) Les fiches pratiques d'ethnopharmacologie : les troubles du sommeil mars 2017

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

- Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.
- Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article
- L'adresse pour la demande de tirés à part

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemples :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

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

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

