

Essaydali

DE TUNISIE



La Société des Sciences Pharmaceutiques

Organise

**Les XVIII^{èmes} Journées
Pharmaceutiques Tunisienne
15 - 16 Février 2018**

Dans ce numéro :

Malva Sylvestris L.

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

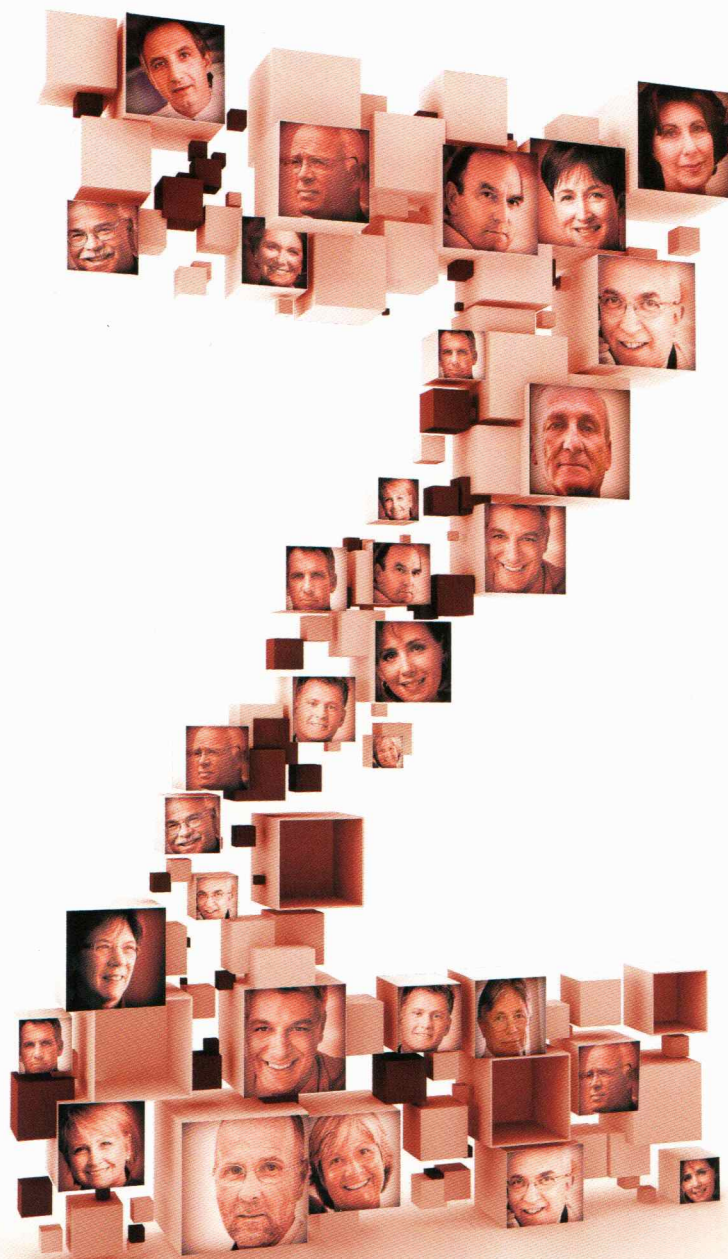
www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 145 - DÉCEMBRE 2017

Zartan[®]
Losartan

Co-Zartan[®]
Losartan et Hydrochlorothiazide

Les boîtes de 90 cp



| OBJECTIF SANTÉ

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

**SOCIÉTÉ DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Senda Bahri

Secrétaire Adjoint

Hager Battikh

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Asseseurs

Taieb Messaoud
Zeineb Krichen

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi K. Ben Jeddou
A. Toumi Z. Krichen
C. Fendri S. Bahri

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847
Site web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Imprimerie : 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

Décembre 2017

N° 145

SOMMAIRE

Editorial 3

Articles

- **Prise en charge de l'hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique**
A. Krid, K. Zribi, L. Allouche, G. Ben Zid, E. Triki Zribi 5
- **Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides à l'hôpital**
B. Kacem, S. Mahfoudhi, N. Kalboussi, M. Trabelsi, O. Bacha, A. Hassairi, A. Omezzine, M. Kallel 13
- **Iatrogénie médicamenteuse des AVK : Fréquence et facteurs de risque**
F. Ben Mbarka, Kh. Ben Jeddou 19
- **Les antidépresseurs imipraminiques**
F. Sallemi, F. Ben Mbarka 25
- **L'accréditation des institutions des sciences de la santé : l'indispensable label d'ici 2023**
A. Elargoubi 29
- **Essaydali Professionnel**
Informations Professionnelles 36
- **Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne**
Malva Sylvestris L.
Kamel Boukef 38

COMITÉ DE LECTURE

Amor Toumi - Mohamed Zili - Nour El Houda Toumi - Abderrazek Hedhili - Babba Hammouda - Taieb Messaoud
Naziha Kaabachi - Mohamed Fadhel Najjar - Kamel Boukef - Brahim Nsiri - Mériam Zribi - Emna Mhiri - Hajer Battikh
Farouk Barguelli - Senda Bahri - Inés Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem - Zeineb Ouahchi
Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani

RHUME - ÉTAT GRIPPAL

FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA
VITAMINE C



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

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



FORMES et PRÉSENTATIONS Granulés : Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8. **COMPOSITION** Fervex Adulte : Phéniramine (DCI) maltate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antiaïris - Gomme arabique - Saccharinate de sodium - Saccharose. Fervex Sans sucre Adulte : Phéniramine (DCI) maltate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antiaïris - Aspartame - Magnésium citrate - Mannitol - Polyvidone. **INDICATIONS** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Traitement symptomatique d'affections ORL aiguës : rhumes, rhinites allergiques, rhinopharyngites. **TRAITEMENT** symptomatique des états grippaux. En cas d'affection bactérienne, une antibiothérapie peut être nécessaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Adultes et enfants à partir de 15 ans : 1 sachet 2 ou 3 fois par jour. Lors d'affections grippales, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir, à l'apparition des premiers symptômes. En effet, la boisson chaude ainsi constituée favorise la diurèse et la transpiration propices à une élimination plus rapide des toxines. **CONTRE-INDICATIONS** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : • Hypersensibilité à l'un des constituants. • Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. • Glucose par fermeture de l'angle. • Adénome prostatique. • Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Enfants de moins de 15 ans. • Fervex Adulte : Personne souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrose-isomaltase en raison de la présence du glucose. • Fervex Sans sucre Adulte : En cas de phénylalanine en raison de la présence de l'aspartame. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Mises en garde : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique surdosage). Précautions d'emploi : L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier), qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques, est à éviter pendant le traitement. Fervex Adulte : Chaque sachet contient 115 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** Associations déconseillées : + Alcool (liées à la présence de phéniramine). Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : + Autres médicaments sédatifs (liés à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liés à la présence de phéniramine) : Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **GROSSESSE et ALLAITEMENT** En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu, par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À LA PHÉNIRAMINE** Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Effets neurovégétatifs : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé. Incoordination motrice, tremblements, confusion mentale, hallucinations - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. Réactions d'hypersensibilité (rare) : érythème, prurit, eczéma, purpura, urticaire, - oedème, plus rarement oedème de Quincke, choc anaphylactique. Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, - anémie hémolytique. **LIES AU PARACÉTAMOL** : - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur 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** LIE À LA PHÉNIRAMINE : Le surdosage lié à la phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), trouble de la conscience, coma. **LIE AU PARACÉTAMOL** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui, elle peut être mortelle. Symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 160 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE** : Transférer immédiatement en milieu hospitalier - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol - Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale. Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale le possible avant la 10ème heure - Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : • une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinites et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salive ; • une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; • une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **PHARMACOCINETIQUE** Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue facilement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450 est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détecté par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à l'acide mercaptopyrique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire, 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjugate (60 à 80%) et sulfoconjugate (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : • Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maltate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 11 à 11,30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION** : 03 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : Fervex adulte : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Fervex sans sucre Adulte : pas de précautions particulières de conservation. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** AMM N° : Fervex Adulte : 9133181 Fervex Sans sucre Adulte : 9133182 Fabriqués par : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus, Tunisie. Sous licence de : UPISA, 3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison, France.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

EDITORIAL

Fidèle à son habitude, la Société des Sciences Pharmaceutiques organise les 15 et 16 Février prochains les XVIIIèmes Journées Pharmaceutiques Tunisiennes.

Il est à rappeler que les premières Journées Pharmaceutiques Tunisiennes furent organisées, avant l'Indépendance, en 1948, par le Syndicat Pharmaceutique de Tunisie pour fêter la création de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie et la réalisation de la « Maison du Pharmacien ».

C'est en 1984 que la SSPT a repris le flambeau et a organisé les premières Journées Pharmaceutiques Tunisiennes d'après l'indépendance à l'Hôtel Hilton, à Tunis les 23 et 24 Février. Ces journées, qui furent la première manifestation pharmaceutique d'envergure organisée, ont connu un grand succès avec la participation de 350 pharmaciens tunisiens de l'époque (soit le tiers). Depuis cette date, tous les deux ans, la SSPT est fidèle au rendez-vous du mois de Février.

Pour la présente édition, le programme est copieux et comprend de nombreux sujets d'actualité et fort intéressants pour les pharmaciens :

- Evaluation des expositions aux micro-organismes*
- L'obésité*
- Vigilance et produits de santé*
- Une table ronde : « Quoi de neuf au niveau des Génériques et Bio-similaires, de la Pharmacie hospitalière, de la Biologie et de l'Officine ».*
- Des ateliers sur les dispositifs médicaux et le bon usage des antibiotiques sont également programmés.*

Le bureau de la SSPT compte sur la présence massive des confrères pour donner l'éclat nécessaire à la réussite de l'organisation. A la fin de ces journées seront distribués :

- Le prix Ibn El Jazzar qui récompense le meilleur poster de ces journées.*
- Le prix des Thèses en Pharmacie qui récompense les meilleures thèses de Doctorat en Pharmacie.*

Moncef Zmerli

AnaSpasm

Phloroglucinol

Oro[®]

80 mg

LUTTER CONTRE LE SPASME



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

Prise en charge de l'hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique

Amal Krid, Kaouther Zribi, Lobna Allouche, Ghada Ben Zid, Emna Triki Zribi

Service Pharmacie – CHU Habib Bourguiba Sfax

Résumé :

De nombreuses études épidémiologiques ont montré la relation entre pression artérielle élevée et altération de la fonction rénale progressive. Des cibles de pression artérielle chez le patient insuffisant rénal ont été proposées par de nombreuses sociétés savantes.

Que la maladie rénale éventuellement détectée soit cause ou conséquence de l'hypertension artérielle (HTA), le traitement anti-hypertenseur peut réduire le risque d'atteinte rénal, l'évolution vers l'insuffisance rénale et le risque cardiovasculaire dont la néphropathie est un déterminant important.

Le premier objectif du traitement antihypertenseur en cas d'atteinte rénale chronique est la réduction de la pression artérielle systolique au-dessous de 130 mmHg.

Le deuxième objectif du traitement antihypertenseur est la réduction de la protéinurie au-dessous de 0,5 g/jour.

L'inhibition du système rénine-angiotensine est un élément essentiel du traitement antihypertenseur.

L'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces destinées au traitement de l'hypertension artérielle (HTA) comme la technique de

dénervation sympathique rénale a suscité un regain

d'intérêt pour le dépistage et l'évaluation du pronostic de cette entité spécifique, qui constitue un sous-ensemble parmi les cas d'HTA non contrôlée.

Abstract :

Several epidemiological studies have indicated that high blood pressure is associated with deterioration of renal function in patients with renal disease. Target blood pressures in patients with renal diseases have been defined and proposed to

the community in several national and international guidelines.

Antihypertensive therapy may attenuate both the risk of progression toward renal failure and the cardiovascular risk associated with chronic kidney disease, albeit the cause or the consequence of hypertension.

The goal of antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease is first to reduce systolic blood pressure below 130 mmHg. The second goal is to lower urinary protein excretion to less than 0.5 g per day. The presence of proteinuria calls for blockers of the renin-angiotensin system among antihypertensive drugs.

The emergence of new effective therapeutic strategies for the treatment of resistant hypertension such as renal sympathetic denervation technique has lead to a renewed interest in the screening and assessment of prognosis of this specific entity which constitutes a subset of uncontrolled hypertension.

Introduction :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la conséquence d'une lésion des unités fonctionnelles du parenchyme rénal que sont les néphrons. Il en résulte une diminution de l'excrétion des produits métaboliques et toxiques (déchets) qui s'accumulent dans le plasma. Le processus lésionnel est habituellement lent et progressif, partiellement masqué par une hyperfiltration compensatrice qui correspond à un surcroît de travail des néphrons restants [1].

Les affections rénales touchent des millions de personnes, dont une partie décède prématurément faute de dépistage et de prise en charge précoce et adaptée [2].

Afin de sensibiliser le grand public, il faut mettre l'accent sur l'importance du contrôle de la tension artérielle sur la protection rénale [3].

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique, la prévalence de l'hypertension

artérielle s'accroît avec le déclin du débit de filtration glomérulaire et est voisine de 90 % au stade 5 de la maladie rénale chronique [4].

Une détection précoce est particulièrement importante, d'autant que depuis plusieurs années l'évolution de l'insuffisance rénale peut être ralentie, voire stoppée par le traitement médical approprié, du moins si elle est diagnostiquée suffisamment tôt [5].

Notre objectif est de discuter des mécanismes impliqués et des mesures thérapeutiques à instaurer, chez des patients insuffisants rénaux et hypertendus.

Les mécanismes associant l'hypertension artérielle à l'insuffisance rénale :

Afin de mieux comprendre les altérations et les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez le sujet avec une insuffisance rénale chronique, nous ferons un bref rappel de la régulation rénale de la pression artérielle.

De manière succincte, la pression artérielle est le résultat de deux paramètres: le débit sanguin (autrement dit: le volume intra vasculaire effectif et le débit cardiaque) et les résistances vasculaires (qui dépendent principalement du diamètre et du tonus des vaisseaux).

Ces deux paramètres sont maintenus dans des limites fixes, par de nombreux systèmes dont les principaux sont: le système nerveux (incluant le système sympathique et parasympathique), les substances vasoactives parmi lesquelles les plus importantes sont l'angiotensine II, l'aldostérone et finalement la fonction rénale [5]. Le rein est un élément central du contrôle de la pression artérielle. Tout d'abord, le rein règle l'état volumique en éliminant la charge journalière de sel et d'eau.

Le rein est aussi la source de la production de

rénine et un organe effecteur important pour les effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone [6].

Pour illustrer le rôle essentiel de la régulation de l'élimination du sel par le rein dans la genèse de l'hypertension artérielle, on peut relever que plusieurs d'hypertension sont liées à des altérations du transport rénal de sodium (fig 1) [7].

Les mécanismes principaux par lesquels l'insuffisance rénale chronique conduit à l'hypertension artérielle sont mentionnés dans le tableau 1 :

	Fonction normale	Insuffisance rénale chronique
Fonction rénale	- Excrétion journalière de sodium et d'eau - Organe cible du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone - Producteur de la rénine, érythropoïétine, vit. D	- Diminution de la filtration glomérulaire et capacité d'élimination hydrosodique - Anémie normocytaire car manque de l'érythropoïétine - Déficit en vitamine D

Tab 1 : Les mécanismes impliqués dans la genèse de l'hypertension artérielle [4].

L'élément essentiel est la sensibilité au sel c'est-à-dire l'augmentation excessive de la tension artérielle suite à une charge en sel, indiquant que les insuffisants rénaux ont besoin d'une tension artérielle plus élevée pour éliminer la même quantité de sel que des sujets sains.

Les origines de cette hypersensibilité au sel sont multiples et complexes [4].

Tout d'abord, le débit de filtration glomérulaire est diminué, ensuite il existe une vasoconstriction rénale et une probable activation, au lieu d'une inhibition du système sympathique (fig 1).

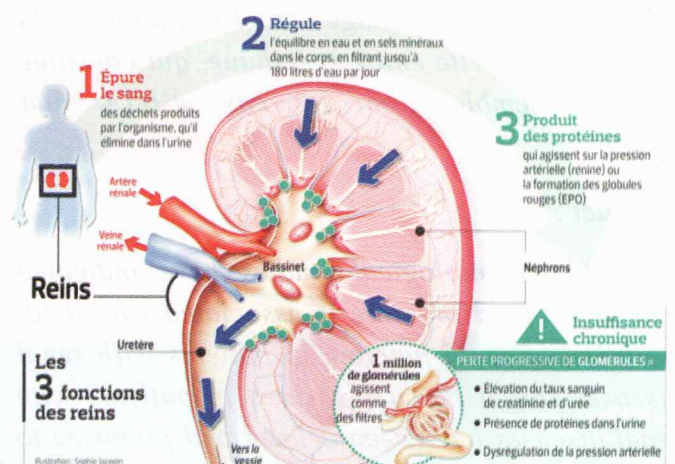


Fig 1 : Les mécanismes impliqués dans la genèse de l'hypertension artérielle [4] .

Il faut également prendre conscience que l'hypertension artérielle n'est pas seulement une conséquence de l'insuffisance rénale chronique ,mais aussi un facteur de risque et une cause important d'une péjoration progressive et accélérée de l'insuffisance rénale chronique [7]. Effectivement, l'hypertension artérielle est transmise aux artérioles et aux capillaires glomérulaires où elle induit une hypertension intraglomérulaire.

Cette dernière endommagement à long terme l'endothélium des capillaires et les membranes basales glomérulaires, induisant ainsi des dépôts protéiques sous-endothéliaux («dépôts hyalins»), une accélération de la glomérulosclérose et de la protéinurie, et par conséquent une péjoration de la fonction rénale [4]. Ces mécanismes illustrent bien pourquoi le lien entre l'hypertension artérielle et la progression de l'insuffisance rénale chronique est tellement fort.

Soit par un effet indirect de l'hypertension artérielle surtout si elle est associée à d'autres facteurs de risque en tant que facteur favorisant l'athérosclérose avec ses localisations aortiques et rénales, phénomène pourvoyeur d'insuffisance rénale par le biais de l'occlusion et des embolies [4] .

Objectifs thérapeutiques :

Pression artérielle systolique:

130/80 mm Hg et de 125/75 mm Hg si la protéinurie est supérieure à 1 g/j [1,5] .

Protéinurie sur une collection de 24 heures : 0,5 g/24 h

Avec un Apport sodé : ≤ 100 mmol sodium ~ 6 g chlorure de sodium/j [1,5] .

Les traitements non médicamenteux doivent être proposés avec un régime pauvre en sel, une perte pondérale et du tour de taille en cas d'obésité, et l'arrêt du tabac , du traitement d'une dyslipidémie, et de la prescription d'un antiagrégant plaquettaire [1,5].

Ces mesures sont par ailleurs nécessaires pour ré-

duire le risque cardiovasculaire, fréquemment très élevé chez le sujet insuffisant rénal chronique .

Prise en charge de l'hypertension en cas d'insuffisance rénale chronique :

En générale, la prise en charge d'un patient hypertendu avec une insuffisance rénale chronique est

partiellement identique à celle d'un patient hypertendu avec une fonction rénale conservée (Tab 2) .

Mode de vie	- Régime pauvre en sel (<100 mmol/j) - Perte de poids en cas d'obésité - Exercice physique et arrêt du tabac
Traitement antihypertenseur	- Inhibiteurs du système rénine angiotensine - Diurétiques - Inhibiteurs calciques - Bêtabloquants - Vasodilatateurs centrales
Autres traitements	- Traitement des dyslipidémies (si nécessaire) - Aspirine - Traitement du diabète (si nécessaire) - Allopurinol en cas de goutte - Traitement de l'anémie (EPO, fer)

Tab 2 : Prise en charge de l'hypertension artérielle chez un sujet avec une insuffisance rénale chronique [6] .

Néanmoins, plusieurs points méritent une attention particulière. Tout d'abord, la prise en charge conjointe par l'interniste et par un néphrologue dès le stade III d'une néphropathie (clairance <45 ml/min) est recommandé car il a été démontré que la prise en charge conjointe conduit à un meilleur contrôle de la tension artérielle et de la protéinurie [6].

Par ailleurs, la cible recherchée est plus basse et se situe en dessous de 130/80 mm Hg et même plus bas dans le cas d'une protéinurie >1 g/24 h [8]. Enfin, un régime pauvre en sel est essentiel pour les raisons évoquées ci-dessus mais également pour augmenter l'efficacité des bloqueurs du système rénine angiotensine. Il est important de noter qu'un régime pauvre en protéines pourrait également s'avérer efficace mais il est recommandé d'instaurer un suivi étroit par une diététicienne afin d'éviter une malnutrition et/ou une perte de la masse musculaire [9].

Si les mesures d'hygiène de vie et de diététique sont insuffisantes pour faire baisser la tension artérielle, un traitement médicamenteux est mis en

place. Il peut faire appel à plusieurs familles de médicaments. Cinq classes d'antihypertenseurs sont privilégiées : les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II. Ces médicaments ont montré leur efficacité pour prévenir les accidents cardiovasculaires chez les personnes hypertendues.

La nomenclature hospitalière est une liste, par classes pharmacologiques des médicaments (DCI) à utiliser dans les établissements sanitaires publics [10]. Elle est déposée par l'unité de la Pharmacie et du Médicament. Elle répond aux critères suivants :

La couverture des soins primaires ,

La couverture des soins de santé spécialisés ,

La couverture des soins dans les institutions spécialisés .

Blocage du système rénine-angiotensine :

<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
CAPTAPRIL 25 mg	Comprimés / Gélules
CAPTAPRIL 50 mg	Comprimés / Gélules
ENALAPRIL 5 mg	Comprimés / Gélules
ENALAPRIL 20 mg	Comprimés / Gélules
RAMIPRIL 5 mg	Comprimés sécables
CAPTAPRIL 50 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg	Comprimés sécables

Tab 3 : La nomenclature hospitalière 2017 des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion [10] .

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des inhibiteurs d'enzyme de conversion (les IEC) et des bloqueurs des récepteurs AT-1 (les sartans) dans la néphropathie diabétique.

Ces derniers diminuent la tension artérielle et la protéinurie et offrent probablement des effets néphroprotecteurs indépendants de la tension artérielle. L'effet dans la néphropathie non diabétique est peut-être moins bien établi. Toutefois, plusieurs études ont démontré un effet néphroprotecteur des bloqueurs du système rénine-angiotensine dans les néphropathies primitives [11, 12]. L'avantage des bloqueurs du système rénine-angiotensine est qu'ils diminuent non seulement l'hypertension artérielle, mais également l'hypertension intraglomérulaire. En outre, ils ont des effets anti-fibrotiques

grâce à la diminution de l'angiotensine II et du TGFb («transforming growth factor b») [12].

Cependant, Cette augmentation survient surtout dans le cadre d'une hypoperfusion rénale associée, par exemple, avec une sténose de l'artère rénale, une hypovolémie /déshydratation, une insuffisance cardiaque et/ou une hypotension artérielle. il suffit d'arrêter temporairement le médicament et de corriger une éventuelle hypotension artérielle et/ou hypovolémie [13].

Dès que le facteur déclencheur s'est corrigé, la fonction rénale se normalise et l'IEC ou sartan peut être réintroduit.

En résumé, il ne faut pas arrêter immédiatement les bloqueurs de système rénine-angiotensine en cas d'une hausse initiale de la créatininémie, mais il est indispensable de suivre minutieusement la fonction rénale (10–15 jours après l'introduction du médicament) et de les stopper seulement si la créatininémie augmente plus que 20–30%. Dans les cas d'hypovolémie aiguë, les bloqueurs du système rénine-angiotensine devraient être arrêtés temporairement.

Risque de développer une hyperkaliémie: la deuxième crainte fréquente concerne le risque de développer une hyperkaliémie. Toutefois de nombreuses études cliniques ont démontré une faible incidence d'hyperkaliémie sous IEC et sous sartans pour autant que certaines règles soient respectées et certains facteurs de risque d'hyperkaliémie évités. Parmi ces risques, il faut citer l'hypovolémie, le diabète, l'insuffisance cardiaque, et surtout l'administration de médicaments dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de calcineurine, le ketoconazole, les bêtabloquants et la spironolactone [13].

Il faut aussi se méfier des régimes riches en potassium et/ou protéines.

En résumé, l'introduction des IEC et sartans est donc justifiée, mais sous réserve que certaines

mesures soient appliquées :

- Si possible, arrêter des médicaments qui interfèrent avec l'excrétion rénale de potassium (AINS, spironolactone ...)



- Régime pauvre en potassium (éviter les fruits) .
- Introduire thiazidique (si clairance >45 ml/min) ou diurétique de l'anse .
- En cas d'acidose métabolique, introduire bicarbonate de sodium 1000–2000 mg/j .
- Débuter avec une dose faible d'IEC/sartan .
- Contrôler le potassium environ une semaine après l'introduction de l'IEC/sartan et en cas de changement de dose .
- Si potassium <5,5 mmol/l: surveiller régulièrement + mesures diététiques .
- Si potassium >5,5 mmol/l: dans un premier temps, si combinaison IEC avec sartan, antagoniste de l'aldostérone : arrêter un des médicaments et contrôler le potassium après une semaine. Si persistance de l'hyperkaliémie malgré ces premières mesures: arrêter les médicaments augmentant la kaliémie .
- En cas d'hyperkaliémie (K >6 mmol/l) prescrire un chélateur de potassium et adresser le patient à un néphrologue .

Les diurétiques :

<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
FUROSEMIDE 20 mg	Injectable
FUROSEMIDE 40 mg	Comprimés / Gélules
FUROSEMIDE 500 mg	Comprimés / Gélules
FUROSEMIDE 250 mg Injectable	Injectable
CHLORTHIAZIDE 500 mg	Comprimés / Gélules
SPIRONOLACTONE + DIURETIQUE THIAZIDIQUE	Comprimés / Gélules
SPIRONOLACTONE 100 mg	Comprimés / Gélules
TRIAMTEREN +THIAZIDIQUE	Comprimés sécable

Tab 4 : La nomenclature hospitalière 2017 des Diurétiques [10]

Les diurétiques ont un rôle primordial dans la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'insuffisant rénal chronique, en raison de l'importance de la rétention sodée.

De plus, la déplétion sodée diminue la protéinurie et renforce l'effet des IEC et des sartans.

Les patients insuffisants rénaux ont très souvent besoin d'une bi- ou trithérapie afin de contrôler leur tension artérielle, et l'association diurétique

IEC/sartan représente le traitement de choix pour tous les néphropathies protéiques, ayant comme avantage leur synergie et la diminution du risque d'hyper-vs hypokaliémie.

Les diurétiques de l'anse sont préférés si la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min, les thiazides si elle est supérieure à 45 ml/min, au vu de leur demi-vie plus longue [14].

Ceci s'explique également par leur mécanisme d'action: suite à leur fixation à l'albumine, les diurétiques de l'anse et les thiazides ne sont pas filtrés, mais sécrétés par des cotransporteurs au niveau du tube proximal.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, la diminution du flux plasmatique

et la compétition avec des anions organiques diminuent leur débit de sécrétion.

Cet effet est contrebalancé en augmentant la dose des diurétiques de l'anse, mais les thiazidiques ont une courbe dose-réponse plate et doubler leur dose est donc peu effectif [14].

Il faut signaler qu'aucun ajustement de la dose initiale des diurétiques n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée . Cependant, ils sont contre indiqués chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère aigue dont la créatinine est inférieure à 25 ml /min ou lorsqu'elle est accompagnée d'une anurie .

Les Inhibiteurs calciques :

<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
AMLODIPINE 5 mg	Comprimés / Gélules
DILTIAZEM 60 mg	Comprimés / Gélules
DILTIAZEM LP 200 mg	Comprimés / Gélules
DILTIAZEM LP 300 mg	Comprimés / Gélules
NIFEDIPINE LP 20 mg	Comprimés / Gélules
NICARDIPINE 10 mg / 10 ml Injectable	Injectable

Tab 5 : La nomenclature hospitalière 2017 des Inhibiteurs calciques [10] .

Les inhibiteurs calciques ont quasiment la même efficacité que les IEC et/ou les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais leur effets néphroprotecteurs sur la protéinurie sont

inférieurs. Ceci est probablement dû au fait que les inhibiteurs calciques dilatent les artérioles afférentes, et qu'une dilatation de l'artériole afférente augmente l'hypertension glomérulaire [15]. Il est donc conseillé de prescrire

les inhibiteurs calciques en combinaison avec des IEC et/ou sartans, qui dilatent eux l'artériole efférente.

Certains nouveaux dihydropyridines, comme par exemple le lercanidipine dilatent aussi les artérioles efférentes et changent moins la pression intraglomérulaire.

Le problème principal des inhibiteurs calciques est la survenue d'œdèmes périphériques qui sont plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. L'incidence d'œdèmes des membres inférieurs peut être réduite d'environ 50% par l'utilisation des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine de 3e génération (lercanidipine, lacidipine) [15]

Les bêtabloquants :

<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
ACEBUTOLOL 400 mg	Comprimés / Gélules
ATENOLOL 50 mg	Comprimés / Gélules
ATENOLOL 100 mg	Comprimés / Gélules
METOPROLOL LP 200 mg	Comprimés / Gélules
PROPRANOLOL 40 mg	Comprimés / Gélules

Tab 6 : La nomenclature hospitalière 2017 des Bêtabloquants [10].

Les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hyperactivité du système sympathique. Il paraît donc raisonnable de leur prescrire des bêtabloquants.

En plus, les insuffisants rénaux ont souvent un profil cardiovasculaire à haut risque (infarctus du myocarde, angor instable, défaillance cardiaque globale, ...) nécessitant l'introduction d'un bêtabloquant. Pourtant, ils sont relativement peu prescrits à cette catégorie de patients [16]. Ceci pourrait être lié au fait que les bêtabloquants augmentent la résistance à l'insuline et qu'on compte beaucoup de diabétiques parmi les patients avec une insuffisance rénale chronique.

Par ailleurs, les bêtabloquants induisent souvent une vasoconstriction périphérique et certains d'entre eux diminuent le flux sanguin rénal et

éventuellement la filtration glomérulaire.

Pourtant, le groupe de bêtabloquants est très large et divers. Par exemple, le carvédilol

est un bêtabloquant relativement nouveau, non sélectif, et non disponible dans les établissements de santé publique, il présente des effets vasodilatateurs grâce à son activité bloquante des récepteurs alpha 1 et son effet anti-oxydant. Le carvédilol est lié aux protéines à raison de 95%, augmente la sensibilité à l'insuline et n'aggrave pas le profil lipidique, tout en préservant la filtration glomérulaire [16]. Pour finir, ses capacités anti-protéïnurique sont supérieures aux autres bêtabloquants comme par exemple l'aténolol ou le métoprolol.

Un autre nouveau bêtabloquant, le nebivolol qui ne figure pas aussi dans la nomenclature hospitalière, a aussi des effets vasodilatateurs, grâce à son influence sur la voie de synthèse de l'oxyde nitrique.

Cependant, il convient d'adapter la posologie des bêtabloquants à l'état de la fonction rénale et à surveiller le rythme cardiaque (Tab 6) :

Créatinine sérique		Clairance de la créatinine (Cl _{CR}) (ml/min/1,73 m ²)	Posologie
mg/l	mmol/l		
< 25	< 0,3	≥ 35	inchangée (2 x 50 mg/j) en 1 prise
25 - 50	0,3 - 0,6	15 ≤ Cl _{CR} < 35	1 x 50 mg/j
> 50	> 0,6	< 15	1 x 25 mg/j, soit ½ comprimé par jour d'ATENOLOL BIOGARAN 50 mg ou 1 x 50 mg tous les 2 jours
Hémodialyse chronique : traitement initié en milieu hospitalier			50 mg après chaque séance

Tab 7 : Les doses d'aténolol recommandées à adapter [17].

A. Les autres antihypertenseurs :

NOMENCLATURE HOSPITALIERE des Antihypertenseurs d'action central	
<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
CLONIDINE 0,15 mg / ml	Injectable
METHYLDOPA 250 mg	Comprimés / Gélules

NOMENCLATURE HOSPITALIERE des Alpha Bloquant	
<u>DCI</u>	<u>FORME</u>
ALPHA BLOQUANT	Comprimés / Gélules

Tab 8 : La nomenclature hospitalière 2017 des autres antihypertenseurs [10].



Les autres antihypertenseurs comme les alphabloquants, les agonistes alpha 2 et les vasodilatateurs comme le minoxidil peuvent également être prescrits, mais plutôt en deuxième ou troisième ligne ou en cas de non tolérance aux catégories médicamenteuses décrites ci-dessus.

Les antagonistes de l'aldostérone sont de plus en plus investigués dans le cadre de la néphroprotection en particulier chez les patients présentant une néphropathie diabétique. Dans cette indication, les bloqueurs de l'aldostérone (avant tout la spironolactone et l'éplérenone) semblent avoir des effets très intéressants sur la protéinurie [16].

Toutefois, il est important de prescrire de faibles doses (par ex. 25 mg d'Aldactone) et de surveiller attentivement la kaliémie.

Nouveautés : La dénervation rénale

Lorsqu'un hypertendu traité n'est pas à l'objectif tensionnel, en dépit de la prescription d'une trithérapie comportant des médicaments prescrits à la dose maximale tolérée et incluant un diurétique, il est décrit comme présentant une « HTA résistante » [8].

La dénervation rénale par voie endovasculaire est une méthode nouvelle pour laquelle une étude clinique randomisée a montré une baisse de la pression artérielle (PA) chez des hypertendus résistants aux médicaments antihypertenseurs.

Un appareillage spécifique (sonde et générateur) permettant la dénervation rénale est commercialisé en France depuis 2011. Il permet la réalisation d'une dénervation

rénale par un courant de radiofréquence de faible énergie dont l'effet thermique va atteindre par dissipation l'adventice de l'artère rénale dans laquelle cheminent les fibres nerveuses sympathiques qui seront alors détruites [8].

En effet ; Une stimulation du système sympathique participe à la constriction vasculaire par deux mécanismes : la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques de l'appareil juxta-glomérulaire entraînant la stimulation du système rénine angiotensine et l'augmentation de la volémie ; et la stimulation des récepteurs vasculaires alpha-adrénergiques induisant une constriction vasculaire directe. Donc

la réduction de l'activité du tonus sympathique rénal efférent par des méthodes expérimentales de dénervation rénale réduit la PA [8].

La dénervation rénale est une voie thérapeutique en cours d'investigation dans la prise en charge alternative de l'HTA essentielle. Elle n'est, pour l'instant, conseillée en France que dans l'HTA résistante, et pourrait être réservée à quelques centres de référence.

Les patients susceptibles de bénéficier de cette technique doivent impérativement présenter une HTA avec un bilan exhaustif négatif de causes secondaires, notamment l'absence d'une HTA rénovasculaire. Cette technique est réservée à des équipes entraînées, disposant d'un plateau technique autorisant les gestes endovasculaires en toute sécurité. Les premiers essais semblent encourageants sur le contrôle tensionnel, ne concernant encore qu'un petit nombre de patients suivis sur une durée brève.

Des essais de plus grande ampleur sont en cours afin d'en cerner le rapport bénéfice/risque [8].

Conclusion :

L'hypertension artérielle joue un rôle primordial dans la progression de l'insuffisance rénale chronique, quel que soit le diagnostic primaire de la néphropathie. Les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle associée à l'insuffisance rénale sont relativement bien connus et ils sont à la base de la palette de mesures thérapeutiques dont on dispose pour traiter nos patients.

Le traitement optimal de l'hypertension artérielle est essentiel car cela permet non seulement de diminuer le risque cardiovasculaire global des patients, mais aussi de ralentir la péjoration de la fonction rénale, ou même de la stabiliser. Les mesures principales sont un régime pauvre en sel, une perte de poids en cas d'obésité, et un traitement antihypertenseur agressif, avec comme premier choix les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Références :

- [1] Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388(10056):2142–52 .
- [2] Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2032–43 .
- [3] Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: results from the survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension in China. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(12):2160–7.
- [4] Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60:1451–7.
- [5] Rosendorff C, Writing Committee. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A case-based summary of the 2015 AHA/ACC/ASH scientific statement. *Am J Med* 2016;129:372–8.
- [6] Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2133–43.
- [7] Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the strong heart study. *J Hypertens* 2010;28(2):384–8.
- [8] K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*.2004;43(5):S1–290.
- [9] Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets in chronic kidney disease for non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD001892.
- [10] Nomenclature hospitalière 2017, ministère de la santé publique [En ligne] . disponible : <http://www.dpm.tn/PDF/NH2017> , [Consulté le 15/10/2017].
- [11] Contreras G, Greene T, Agodoa LY, Cheek D, Junco G, Dowie D et al. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension*. 2005; 46: 44-50 .
- [12] Chiurchiu C, Remuzzi G, Ruggenti P. Angiotensins-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection in Nondiabetic Patients: The Data of the Meta-Analyses. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S58–63.
- [13] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403– 19 .
- [14] Presne C, Monge M, Mansour J, et al. *Nephrol Ther*. 2007;3(6):392–426
- [15] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28.
- [16] Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta-blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:1905–13.
- [17] Vidal [En Ligne]. 2017. disponible : <https://www.vidal.fr> , [Consulté le



Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides à l'hôpital : A propos de 115 patients

Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in hospital : about 115 patients

B.Kacem¹, S.Mahfoudhi¹, N.Kalboussi¹, M. Trabelsi¹, O. Bacha¹, A.Hassairi¹, A. Omezzine², M.Kallel¹

1 Service de Pharmacie, CHU Sahloul, route de la ceinture, 4054 Cité Sahloul Sousse, Tunisie.

2 Service de Biochimie, CHU Sahloul, route de la ceinture, 4054 Cité Sahloul Sousse, Tunisie.

Résumé

L'usage des aminosides, antibiotiques largement prescrits en milieu hospitalier, est délicat du fait de leur faible index thérapeutique et de l'importante variabilité interindividuelle. L'objectif de ce travail est d'évaluer les prescriptions des aminosides moyennant un suivi pharmacologique thérapeutique. Une étude prospective a permis le dosage sanguin de la concentration maximale et résiduelle de l'amikacine et de la gentamicine chez les patients hospitalisés. Sur 115 patients, 76,6% ont reçu des posologies de l'antibiotique inférieures à celles recommandées ce qui pourrait être à l'origine d'une inefficacité thérapeutique. Les concentrations des pics plasmatiques confirment cette hypothèse puisque tous les patients étaient sous dosés dès la première injection, source probable d'échec thérapeutique mais aussi de l'émergence de résistance. Une dispersion des concentrations est expliquée par la variabilité inter-individuelle des paramètres cinétiques. Les concentrations maximales et les taux résiduels augmentent proportionnellement avec les doses prescrites ($p < 0.001$). Le risque de toxicité serait ainsi majoré. Ceci n'est pas en faveur d'une diminution des doses, notamment chez les insuffisants rénaux, car l'objectif thérapeutique ($C_{max} = 8$ à 10 fois la CMI) ne sera pas atteint et le risque d'inefficacité est augmenté. Néanmoins, le respect d'une durée de traitement ne dépassant pas les cinq jours permettrait d'éviter la toxicité.

Mots clés :

Suivi thérapeutique pharmacologique, aminoside, posologie, évaluation

Summary :

The use of aminoglycosides, an antibiotic widely prescribed in hospitals, is delicate due to their narrow therapeutic index and significant inter-individual variability. This study's objective is to evaluate aminoglycosides' prescriptions by means of a therapeutic, pharmacological monitoring. A prospective study allowed the blood dosage of the maximum and residual concentrations of amikacin and gentamicin in hospitalized patients. Of 115 patients, 76.6% received doses lower than the recommended antibiotic which could cause an ineffective treatment. The concentrations of plasmatic peaks confirm this hypothesis because all patients were under-dosed since the first injection which constitutes a probable source of not only treatment failure but also the emergence of resistance. The distribution of concentrations shows a dispersion, which could be explained by the inter-individual variability of kinetic parameters. The maximum concentrations as well as the residual rates increase proportionally with the prescribed dose ($p < 0.001$). The risk of toxicity would, therefore, be increased. This is not in favor of a decrease in the prescribed doses, mainly with patients suffering renal insufficiency because the therapeutic objective ($C_{max} = 8-10$

times the MIC) will not be achieved and the inefficiency risk is increased. Nevertheless, compliance with a treatment duration not exceeding five days is paramount to avoid toxicity.

Keywords :

Therapeutic drug monitoring, aminoglycoside, dosage, evaluation

Introduction

L'activité bactéricide des aminosides vis à vis de nombreuses bactéries nosocomiales font d'eux des antibiotiques de choix largement prescrits en milieu hospitalier. Ce sont des antibiotiques utilisés, généralement, en association pour le traitement des infections bactériennes graves. Leur utilisation peut cependant être limitée par la crainte des effets indésirables, principalement l'oto- ou la néphro-toxicité. Cette dernière est majorée par une altération initiale de la fonction rénale, un âge avancé, une durée prolongée du traitement ou l'association à d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, impliquant ainsi une surveillance particulière lors de l'utilisation. La bactéricidie des aminosides est concentration-dépendante et leur efficacité dépend des taux thérapeutiques sanguins. Une concentration du pic plasmatique inférieure à huit fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) entraîne un risque majeur d'inefficacité thérapeutique. Leur usage est aussi délicat du fait de leur faible index thérapeutique et de l'importante variabilité interindividuelle affectant la relation dose-concentration sérique. Ainsi, une surveillance thérapeutique des aminosides par la mesure des concentrations circulantes est parfois, justifiée pour avoir une meilleure efficacité et éviter leur toxicité[1].

L'amikacine et la gentamicine sont des aminosides très prescrits dans le service d'urologie, notamment pour le traitement des infections urinaires communautaires et nosocomiales post-opératoires des patients hospitalisés. L'objectif de ce travail est d'évaluer les posologies prescrites des aminosides moyennant un dosage sanguin de l'amikacine et de la gentamicine chez les patients hospitalisés.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective recrutant 115

patients du service d'urologie de l'hôpital universitaire Sahloul de Sousse, pendant une période de 5 mois allant du 15 Janvier 2016 au 26 Mai 2016. Tout patient ayant dans sa prescription un aminoside (gentamicine et amikacine) avec une durée de traitement supérieure à 2 jours a été inclus dans cette étude. Les aminosides ont été administrés en dose unique journalière (DUJ), en intraveineux sur trente minutes. Les concentrations plasmatiques au pic étaient prélevées soixante minutes après le début de l'injection de l'aminoside, soit trente minutes après la fin de la perfusion. Les dosages de la résiduelle étaient prélevés 24 heures après l'injection, soit juste avant l'injection suivante. Certaines données ont été recueillies pour chaque patient (Age, sexe, poids, posologie de l'aminoside, résultats du dosage et la durée de l'antibiothérapie par aminoside).

Les prélèvements ont été effectués sur un tube sec pour la gentamicine et sur un tube à héparinate de lithium pour l'amikacine. Si le dosage n'a pas été réalisé dans les 3 heures qui suivent le prélèvement, l'échantillon a été centrifugé et le plasma a été conservé à -20°C.

Au total, trois prélèvements ont été effectués pour chaque patient.

- Le premier permet le dosage du pic plasmatique de l'aminoside (concentration maximale : Cmax). Il a été réalisé après une heure de la première dose administrée. La Cmax reflète l'efficacité du traitement et permet d'évaluer la posologie prescrite.
- Un premier taux résiduel (TR1) réalisé avant l'administration de la deuxième dose. La résiduelle reflète l'élimination de l'aminoside chez les patients et sa toxicité potentielle.
- Un 2ème taux résiduel (TR2), réalisé



24h après la dernière dose d'aminoside administrée, est effectué pour tout patient ayant dépassé 5 jours de traitement.

Les dosages ont été réalisés par FPIA (fluorescent polarization immuno assay) sur l'automate d'immunoanalyse AxSYM® Abbott au niveau du service de biochimie.

Les variables ont été colligées par informatique de manière anonyme. L'analyse des données statistiques a été réalisée avec le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

L'évaluation des posologies, de la durée des traitements et des concentrations plasmatiques des pics et des résiduelles a été faite en se référant aux recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments en France : (ANSM) de Mars 2011 [1]. Les posologies des aminosides sont considérées conformes lorsqu'elles sont entre 3 et 8 mg/kg/jour pour la gentamicine et entre 15 et 30 mg/kg/jour pour l'amikacine. Une durée de traitement par aminoside est dite conforme si elle ne dépasse pas les cinq jours (hormis certaines indications telles que les endocardites, les infections ostéo-articulaires...). Un pic plasmatique de gentamicine est conforme s'il est situé dans l'intervalle [30-40 mg/L], une concentration résiduelle est normale si elle est inférieure à 0.5 mg/L. Pour l'amikacine, le pic plasmatique est dit normal s'il est situé entre 60 et 80 mg/L. La concentration résiduelle normale est inférieure à 2.5 mg/L. Chez les insuffisants rénaux, les mêmes posologies normales ont été utilisées pour évaluer la conformité des posologies prescrites. En effet, insuffisant rénal ou pas, le patient doit recevoir une dose qui assurera un pic sérique huit à dix fois la CMI du germe impliqué.

Résultats

Le service d'urologie est un service à visée chirurgicale, il comporte 85 lits. Pendant une période de cinq mois, 115 prescriptions ont été analysées et 18 patients ont été exclus (durée de traitement de l'aminoside < 2 jours). Deux cents soixante-neuf prélèvements sanguins ont été réalisés, dont 57,3% pour dosage des taux résiduels et 42,7% des pics plasmatiques.

Tableau I: Caractéristiques sociodémographiques de la population

	Groupe gentamicine	Groupe amikacine	
Paramètre	N=40	N=75	p
Age	38,413,17±	46,2516,35±	0,010
Poids	61,98,32±	64,98,93±	0,084
Sexe (h/f)	35/5	56/19	0,149

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont représentées dans le Tableau I.

Sur 115 patients, seulement 23,4% ont reçu des posologies de l'antibiotique conformes. La non-conformité était dans tous les cas, due à des posologies inférieures à celles recommandées (3 mg/kg/j pour la gentamicine et 15 mg/kg/j pour l'amikacine). La posologie moyenne de gentamicine est de 2,6 mg/kg/j. Parmi les prescriptions de gentamicine, 82,5% des posologies étaient inférieures à 3 mg/kg/j. Pour l'amikacine, la posologie moyenne était de 11,7 mg/kg/j. Seulement 26,6% des posologies prescrites étaient conformes aux recommandations.

La durée moyenne de l'antibiothérapie par aminoside était de 4,8 jours. Dans 66% des cas, le traitement n'a pas dépassé les cinq jours. Néanmoins, la durée a dépassé 8 jours chez sept patients (6%).

Toutes les concentrations maximales prélevées au pic étaient inférieures aux recommandations des sociétés savantes pour les deux antibiotiques (gentamicine [30- 40 mg/L], amikacine [60- 80 mg/L]).

A partir de ces résultats, nous avons noté que la Cmax augmente proportionnellement et dans le même sens que la dose prescrite ($p < 0.001$) dans le groupe amikacine (tableau II). Ceci n'a pas pu être vérifié pour la gentamicine.

Tableau II : Concentrations maximales Cmax et taux résiduels TR1 en fonction de la dose prescrite

Dose prescrite (mg/kg/j)	C _{max} (mg/L)	TR ₁ (mg/L)
Gentamicine		
De 2 à 2,5	8,81±2,17	0,2±0,12
De 2,5 à 3	9,87±2,72	0,24±0,14
De 3 à 3,5	13,31±4,01	0,37±0,21
	p=0,04	p=0,03
Amikacine		
<10	19,13±4,96	0,35±0,15
De 10 à 15	27,55±7,36	0,8±0,41
>15	41,62±5,19	1±0,62
	p<0,001	p<0,001

Vingt et un patients, soit 18,2 %, ont eu des TR1 supérieurs aux valeurs normales (gentamicine : $TR < 0,5 \text{ mg/L}$ et amikacine : $TR < 1,5 \text{ mg/L}$). Sur 39 patients ayant bénéficié d'un second taux résiduel, 38,4% ont eu des TR2 supérieurs à ceux recommandés.

4. Discussion

Les aminosides sont très largement prescrits au service d'urologie essentiellement pour le traitement des infections urinaires. En effet, ils sont indiqués en première intention dans des pyélonéphrites et des prostatites [2]. Leur association à une β lactamine permet une synergie d'action et dans une moindre mesure, une complémentarité de spectre [3].

Sur le plan pharmacologique, les aminosides constituent une famille d'antibiotiques homogène. Il s'agit de molécules polarisées, très hydrosolubles non absorbées et éliminées sous forme inchangée par voie rénale [4]. Les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont comparables et caractérisées par un faible volume de distribution (Vd) de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg et une faible fixation aux protéines plasmatiques. Après injection les aminosides ont une biodisponibilité avoisinant 100%, le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes justifiant le prélèvement à trente minutes de la fin de perfusion des aminosides pour la détermination du pic plasmatique [4].

L'élimination des aminosides est caractérisée par deux phases. Une phase d'élimination précoce (environ deux heures après injection) et une phase d'élimination tardive (supérieure à 20 heures) par accumulation au niveau du cortex rénal. Celle-ci est responsable de l'apparition de toxicité lorsque la durée de traitement excède une semaine. La mesure de la concentration résiduelle est réalisée juste avant l'administration suivante. En effet, elle va permettre de juger du risque d'accumulation de l'antibiotique. Elle est essentiellement recommandée en cas d'insuffisance rénale [4].

Par ailleurs, les aminosides sont des antibiotiques « concentration dépendant » dotés d'un effet post antibiotique important correspondant à l'absence de recroissance bactérienne lorsque la posologie

de l'antibiotique est inférieure à la CMI du germe [4]. De ces propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des aminosides se justifient les grands principes de leur utilisation à savoir la posologie et le mode d'administration en dose unique journalière en perfusion de trente minutes.

La dose unique journalière permettrait d'obtenir une bactéricidie rapide et intense qui permet de réduire rapidement l'inoculum bactérien tout en améliorant la tolérance. Elle permettrait, également, de réduire l'impact de la variabilité, inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique (volume de distribution et demi-vie d'élimination) [5,6].

Dans notre population, 76,5% des patients ont reçu des posologies inférieures aux posologies recommandées. La posologie maximale prescrite de la gentamicine était égale à 3,20 mg/kg/j alors qu'elle pourrait atteindre 8 mg/kg/j, celle de l'amikacine était de 20mg/kg/j et pourrait atteindre 30 mg/kg/j selon les nouvelles recommandations [1]. Ceci pourrait être à l'origine d'une inefficacité thérapeutique. Les résultats de dosage des pics plasmatiques confirment cette hypothèse puisque tous les patients étaient sous dosés en aminoside dès la première injection, ce qui pourrait être source d'échec thérapeutique mais aussi d'émergence de souches bactériennes résistantes. Même à des posologies conformes, les concentrations maximales de l'aminoside n'ont pas atteint les valeurs cibles efficaces nécessaires pour une bactéricidie optimale. En effet, les cliniciens ont tendance à prescrire des doses appartenant aux bornes inférieures 14 et de 14,3 à 46,8 mg/L pour l'amikacine. Cette dispersion avait déjà été retrouvée dans d'autres études [8,9]. Elle peut être expliquée par la variabilité intra et inter-individuelle des paramètres cinétiques liés au faible volume de distribution de ces antibiotiques [4].

L'augmentation des posologies augmenterait la C_{max} . Ceci a été démontré dans notre étude pour l'amikacine ($p < 0,001$). Les faibles doses de gentamicine prescrites n'ont probablement pas permis de justifier cette hypothèse. De nombreuses équipes ont montré que le pourcentage de succès thérapeutique était directement corrélé au quotient inhibiteur de l'aminoside. Celui-ci doit être



compris entre 8 et 10 pour observer plus de 85% de guérison dans les infections sévères [10,11]. Cependant, il existe un seuil au-delà duquel une augmentation de la concentration plasmatique n'améliore plus la bactéricidie des aminosides : ce phénomène est observé pour des quotients inhibiteurs supérieurs à 12 [12].

Il est donc important, à la lumière de ce travail, de rappeler les règles de prescription des aminosides publiées par l'ANSM en 2011. Les prescriptions de « 160 mg/j de gentamicine » et « 1g/j d'amikacine » devraient être abandonnées. Les posologies devraient être bien réfléchies et mieux adaptées aux patients.

Concernant la durée, 52 % des patients ont dépassé les cinq jours de traitement, et dans 6% des cas, le traitement a dépassé les huit jours alors qu'aucune des indications rencontrées, au sein du service d'urologie, ne requiert une durée supérieure à cinq jours [1].

D'après la littérature, la durée de traitement est directement corrélée à la toxicité rénale. L'accumulation dans le tube contourné proximale conduit à une réduction de la filtration glomérulaire responsable d'une augmentation de la créatininémie [4]. Sur 39 patients ayant bénéficié d'un second taux résiduel, 38,4% ont eu des TR₂ supérieurs à ceux recommandés entraînant un risque de toxicité qui aurait été intéressant d'évaluer. De tels accidents se rencontrent chez le sujet âgé, quand le traitement dépasse dix jours et quand les doses sont élevées [13]. En effet, dans ce travail, les taux résiduels d'aminosides étaient directement corrélés aux doses (amikacine ; $p < 0,001$) et le risque de toxicité serait majoré. Ceci n'est pas en faveur d'une diminution des doses prescrites, notamment chez les insuffisants rénaux, car l'objectif thérapeutique ($C_{max} = 8$ à 10 fois la CMI) ne sera pas atteint et le risque d'inefficacité sera augmenté. D'après l'ANSM, la posologie de la première injection chez l'insuffisant rénal doit être identique à celle du sujet à fonction rénale normale quelque soit

le degré d'insuffisance rénale. S'il est décidé de faire plusieurs injections, toutes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la première injection. Aucune réinjection ne devra être effectuée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité. Cependant, afin d'éviter la néphrotoxicité chez les insuffisants rénaux qui sont plus prédisposés, un dosage du TR est recommandé et l'espacement des prises serait plus adapté pour une meilleure efficacité et une moindre toxicité [4].

La toxicité rénale et cochléaire des aminosides est objectivée par la mesure du taux résiduel, nécessaire dans certains cas particuliers, comme l'insuffisance rénale préexistante ou la nécessité de prolonger le traitement par aminosides au-delà de sept à dix jours [4,12]. Par ailleurs, leur indication reste controversée pour la prévention de l'insuffisance rénale aigüe des sujets à fonction rénale normale [14].

CONCLUSION

Notre étude a montré que les posologies des aminosides, prescrites par les cliniciens, sont souvent inférieures à celles recommandées par l'ANSM, entraînant des sous dosages confirmés par des concentrations maximales inférieures aux normales dès la première injection. Ces habitudes de prescription peuvent être une source d'échec thérapeutique. Il est donc important d'abandonner les prescriptions « type » et d'adapter les posologies au patient.

Il est important de rappeler les règles de prescription des aminosides (posologie et durée du traitement) et de mettre en place des protocoles institutionnels voire nationaux afin d'assurer l'efficacité de ces antibiotiques en toute sécurité (en évitant la toxicité et la sélection de mutants résistants).

Le recours au suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides est très utile voire nécessaire dans certaines situations (insuffisants rénaux, personnes âgées) pour adapter les posologies. Ce dosage est souvent négligé et les causes sont dues en grande partie à un manque de sensibilisation, dans le sens où cette pratique est caractérisée comme inutile et assimilée à une perte de temps.

Une telle évaluation pourrait être envisagée pour d'autres antibiotiques et dans d'autres services cliniques dans le cadre d'une politique consensuelle sur le bon usage des antibiotiques au sein de l'établissement.

Références

- [1] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Recommandations. Paris: AFSSAPS ; Mars 2011.
- [2] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Paris: AFSSAPS; juin 2008
- [3] Faure S. Les actualités pharmaceutiques: Les aminosides. Elsevier Masson SAS 2009 février; 482:51-5.
- [4] Padoin C, Jacolot A, Nicolas P, Soreda S, Petitjean O. Apport du dosage des aminoglycosides. Département de pharmaco-toxicologie. 2004 juin; 365:27,29-34.
- [5] Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. J Basic Clin Pharm. 2016 Jun;7(3):65-9
- [6] Blunston MA, Yonovitz A, Woodahl EL, Smolensky MH . Gentamicin-induced ototoxicity and nephrotoxicity vary with circadian time of treatment and entail separate mechanisms. Chronobiol Int. 2015;32(9):1223-32 .
- [7] Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kergueris M-F, Batard E. et al. Antibiotic dosages in intensive Care Unit : When and how should we ask for and perform tests. Réanimation. 2006 ;15:188.
- [8] Martin C, Brun-Buisson C. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Ann Fr Anesth Reanim. 2007;26:53-73.
- [9] Commandeur D, Eyrieux S, Le Noel A, Nguyen V.B, Giacardi C. Monitoring des aminosides en réanimation. Médecine et maladies infectieuses. 2010;40:94-9.
- [10] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:623-9.
- [11] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis. 1987;155:93-9.
- [12] Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. Int J Antimicrob Agents 2008;32:294-301.
- [13] Co-production de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et de l'association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine. Aminosides : effets indésirables et toxicité. 2005 octobre [Consulté le 18/12/2012]; Consultable à l' URL : http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_311.html
- [14] Schortgen F. Néphrotoxicité et médicaments. Reanimation. 2005;14(5):436-41.



Iatrogénie médicamenteuse des AVK : Fréquence et facteurs de risque

Fatma Ben Mbarka¹, Khouloud Ben Jeddou²

1 AHU, Hôpital Habib Thameur

2 AHU Hôpital Charles Nicolle

Résumé

Les antivitamines K (AVK) constituent le traitement anticoagulant de référence pour traiter et prévenir les thromboses et les embolies, artérielles ou veineuses. Toutefois, ces médicaments ont un grand potentiel iatrogène et peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, en particulier hémorragiques. L'âge avancé, l'intensité de l'anticoagulation et l'instauration récente du traitement semblent être des facteurs associés à une augmentation du risque d'iatrogénie sous AVK. De nombreux autres facteurs qui sont liés à un manque d'information et d'éducation des patients semblent être associés à un risque d'iatrogénie, ce qui rappelle l'importance de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique pour tous les patients sous AVK. Les nouveaux anticoagulants oraux qui ont vu le jour offrent une utilisation et un suivi moins contraignant que les AVK. Ces molécules sont commercialisées en Tunisie mais leur AMM EST encore restreinte à une seule indication.

Abstract

Vitamin K antagonists (VKA) are the standard anticoagulant treatment for treating and preventing arterial or venous thrombosis and embolism. However, these drugs have high iatrogenic potential and can cause serious adverse effects, especially bleeding. Older age, intensity of anticoagulation, and recent treatment initiation appear to be factors associated with an increased risk of iatrogenic accidents. Many other factors that are linked to a lack of information and patient education appear to be associated with a risk of iatrogenic disease, which is a reminder of the importance of implementing a therapeutic education program for all patients under VKA therapy. The new oral anticoagulants that have emerged offer less restrictive use and follow-up than VKAs. These drugs are marketed in Tunisia but marketing authorization is still restricted to a single indication.

Introduction

Après plus de 50 ans d'utilisation, les antivitamines K (AVK) constituent le traitement anticoagulant de référence pour traiter et prévenir les thromboses et les embolies, artérielles ou veineuses. Ils sont aussi indiqués au long cours dans le cadre de certaines pathologies, en particulier, certaines cardiopathies emboligènes. Toutefois, ces médicaments ont un grand potentiel iatrogène et peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, en particulier hémorragiques. Avec la gestion complexe des AVK et l'augmentation de la fréquence de survenue d'événements indésirables graves sous ce traitement, d'autres anticoagulants oraux ont vu le jour.

Dans cet article nous allons exposer la problématique de l'iatrogénie des AVK quelle fréquence ? Quelles en sont les principaux facteurs de risque ? Comment la prévenir ? Et qu'en est-il des nouveaux anticoagulants oraux ?

1. Iatrogénie médicamenteuse des AVK : quelles manifestations ?

Les hémorragies sous AVK sont les accidents les plus fréquents et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulant. Les premiers symptômes d'un accident hémorragique sont souvent les hématomes, les épistaxis, les gingivorragies et les pétéchies. Le patient peut présenter une hématurie, des crachats ou des vomissements sanglants. Chez la femme, les saignements peuvent aussi correspondre à des règles plus abondantes ou à des saignements entre les cycles. D'autres symptômes non extériorisés tels que la fatigue, les maux de têtes ou l'essoufflement anormal peuvent signer aussi une hémorragie.

La survenue d'un événement thromboembolique sous AVK témoigne généralement d'un sous-dosage en AVK. L'accident thrombotique peut survenir

sous différentes formes : une phlébite, une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Dans 15 à 30% des cas, les surdosages en AVK sont asymptomatiques [1]. Un surdosage est identifié par une valeur d'INR située en dehors de la cible thérapeutique établie pour l'indication en question sans qu'il y ait des signes cliniques associés. C'est une situation à risque qui est généralement gérable par des mesures simples comme l'adaptation de la dose de l'AVK, l'arrêt temporaire du traitement ou l'administration de la vitamine K.

2. Iatrogénie médicamenteuse des AVK : quels chiffres ?

Selon le rapport de l'ANSM sur les AVK en 2012, ces derniers représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène avec une estimation de 17000 hospitalisations et environ 5000 accidents hémorragiques mortels par an [2]. Deux enquêtes nationales clés sur les événements indésirables graves liés aux soins en France ont été menées, l'une en 2004 (ENEIS 1) et l'autre en 2009 (ENEIS 2). Ces deux études ont rapporté que plus que la moitié des événements indésirables graves en lien avec un médicament et causes d'hospitalisation étaient évitables. (51% pour ENEIS 1 et 58% pour ENEIS 2). Ces 2 études ont mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique qui arrive en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009) [3].

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) menée en 2007 en France a montré que les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment en cause (26%) suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6%). Les résultats de cette étude confirment que les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (0,45%). Ce qui représente 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable [4]. L'étude EVISA portant sur les événements indésirables liés aux soins extrahospitaliers, réalisée en 2009, a montré que les AVK viennent au premier rang des médicaments impliqués dans la survenue d'événements indésirables avec 10 accidents sur un total de 38 accidents de cause médicamenteuse [5].

La majorité des travaux publiés sur la fréquence des événements indésirables sous AVK ont étudié la fréquence des hémorragies graves voire fatale. Dans ce contexte, une étude de cohorte de Palareti et al qui a inclut 2745 patients sous warfarine ou acenocoumarol suivi pendant 22 mois pour des indications diverses a trouvé que l'incidence des hémorragies sous AVK pour toutes les indications combinés étaient de 1% des patients pour les hémorragies graves et de 0.18% des hémorragies fatales [6].

En Tunisie, on ne dispose pas de données à l'échelle nationale sur l'iatrogénie des AVK. Néanmoins, nous disposons des résultats de quelques études monocentriques. Ainsi, une étude rétrospective réalisée en 2009 au service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur rapporte une incidence d'hospitalisation pour hémorragie grave sous AVK de 0,8% [7]. A l'hôpital régional de Ben Arous, la prévalence d'hospitalisation pour hémorragie sous AVK en 2013 a été estimée à 20% [8]. A l'hôpital Charles Nicolle, en 2011, une étude transversale réalisée entre les services de médecine et de cardiologie a rapporté une prévalence d'iatrogénie globale sous AVK de 55,1% avec une prévalence d'hémorragie 14,5% et de thrombose de 3,8% [9].

3. Iatrogénie médicamenteuse des AVK : quels facteurs de risque?

L'âge avancé est sans doute le facteur de risque d'iatrogénie le plus cité dans la littérature [10-13]. Cette prédisposition des sujets âgés au risque iatrogène pourrait être expliquée par plusieurs facteurs notamment la présence de comorbidités et par conséquent de polymédication qui peut générer plusieurs interactions médicamenteuses, ainsi que le contexte psychosocial et la démence qui peuvent être à l'origine de problèmes d'observance et / ou de surveillance.

Le problème posé c'est que les principales indications des AVK correspondent à des pathologies dont la fréquence augmente considérablement avec l'âge, la prise en charge de ce type de patients reste très controversé. En effet, si certains considèrent que l'âge avancé doit limiter la prescription des AVK et peut constituer une vraie cause de non-prescription, pour d'autres l'âge avancé, malgré tous les facteurs de risque qui lui y sont attachés, ne doit pas constituer



une limite à la prescription des AVK surtout quand le risque thromboembolique est très important et en dehors des contre-indications spécifiques.

Une cause majeure d'instabilité d'INR rapportée dans la littérature est l'inobservance thérapeutique qui constitue un facteur de risque majeur de survenue de thrombose essentiellement [14, 15]. L'observance thérapeutique devient un concept plus large quand il s'agit des AVK puisqu'elle ne se limite pas à la prise médicamenteuse mais elle englobe aussi le suivi biologique qui est indispensable quand il s'agit d'un traitement à marge thérapeutique étroite comme les AVK. En effet plusieurs études ont rapporté que le risque d'iatrogénie, en particulier thromboembolique, était plus élevé chez les patients non adhérents au suivi biologique. L'hypothèse avancée est que la plupart des patients qui ne sont pas observants par rapport à leur suivi biologique ont tendance à ne pas être observant par rapport à leur prise de traitement ce qui entraîne souvent une diminution de la dose prescrite ou encore une abstinence de prise [16,17].

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 [18-20]. Mais la connaissance à elle seule ne garantit pas un meilleur suivi si elle n'est pas associée à une bonne observance thérapeutique [20].

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Ces médicaments peuvent soit potentialiser, soit diminuer l'action des AVK. Les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les statines, l'amiodarone et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont les plus fréquemment associés aux événements hémorragiques sous AVK [21]. Le paracétamol a toujours été l'analgésique de première intention, étant donné qu'il présente très peu d'interactions médicamenteuses.

De ce fait, il est fréquemment co-prescrit avec les AVK. Toutefois, Hylek et al en 1998 [22] ont mis en évidence une relation dose dépendante entre la prise de paracétamol et des valeurs d'INR supérieures à 6. L'association du paracétamol avec les anticoagulants oraux figure parmi les interactions nécessitant une précaution d'emploi, du fait du risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant

oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4g/jour) pendant au moins 4 jours. Il est également conseillé de contrôler régulièrement l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt [23]. Le mécanisme de cette interaction demeure peu connu, toutefois il semblerait qu'à des doses importantes, le paracétamol exerce une action anti-agrégante plaquettaire, par une action sur les cyclooxygénases 1 plaquettaires [24].

L'intensité du traitement anticoagulant est le facteur de risque majeur des accidents hémorragiques et plus particulièrement des hémorragies intracérébrales avec une nette augmentation pour des valeurs d'INR supérieures à 5 [25-27]. Ce résultat paraît tout à fait logique vu que l'INR mesure l'intensité de l'anticoagulation sanguine. D'après le rapport de l'ANSM sur les AVK en 2012, quel que soit l'indication de l'AVK et la fourchette cible de l'INR, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique [2].

L'hypothèse qu'un traitement récemment instauré en AVK puisse augmenter le risque hémorragique a été souvent évoquée. Selon la plupart des études, le risque d'iatrogénie semble être plus important lors de l'initiation du traitement par AVK [6,10]. L'étude ISCOAT [6] a montré que le risque relatif des événements hémorragiques est deux fois plus élevé durant les 90 premiers jours du traitement. La difficulté à équilibrer la dose de l'AVK au début du traitement et éventuellement la mauvaise compréhension et la mauvaise observance du traitement anticoagulant par le malade peuvent expliquer ce risque.

La présence d'un handicap physique chez les patients comme la limitation de l'habilité manuelle ou les problèmes de vue peut constituer une contrainte pour les patients qui doivent couper leurs comprimés surtout pour les posologies au quart de comprimé. Ce problème est plus fréquemment rencontré chez les personnes âgées qui présentent des capacités physiques réduites. La limitation de l'habilité manuelle et les problèmes de vue ont été identifiés comme des facteurs de risque significatifs de thrombose plutôt que d'hémorragie sous AVK. Les hypothèses avancées sont la perte de poids engendrée par la découpe des comprimés et la

tendance à sauter des doses en raison de la difficulté de prise [9].

4. Iatrogénie médicamenteuse des AVK : quelle prévention?

La prévention de l'iatrogénie des AVK a fait l'objet de plusieurs campagnes d'information, aussi bien auprès des professionnels de santé que des patients, et ce, afin d'améliorer les pratiques de prescription, de surveillance et d'éducation des patients. Ainsi le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité de Médicaments et de Produits de Santé (ANSM) paru en 2012 évoque 7 points clés [2] :

1/ La prescription doit être limitée aux indications validées, après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, ainsi que des interactions potentielle du traitement avec les pathologies et traitements associés. Le contexte médicosocial, l'âge et les fonctions cognitives du patient doivent aussi être pris en considération.

2/ La zone thérapeutique de l'INR se situe pour la plupart des indications entre 2 et 3 (INR cible de 2,5) ; il peut être plus élevé chez certains patients porteurs de prothèses mécaniques (jusqu'à 4)

3/ L'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa modification).

4/ La réévaluation régulière du bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement par AVK.

5/ La prise en charge d'un patient sous AVK nécessite une véritable coordination des soins. En particulier, le biologiste doit connaître l'indication afin de prévenir rapidement le médecin qui suit régulièrement le patient, et le patient en cas de résultats en dehors de la zone cible.

6/ La prescription et la délivrance d'un traitement par AVK doivent être accompagnées d'éducation thérapeutique. Il faut notamment insister sur la nécessité de : • prendre le traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ; • effectuer régulièrement une prise de sang pour mesurer l'INR ; • connaître les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage.

7/ Un carnet d'information et de suivi doit être remis

au patient.

5. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Depuis quelques années des nouveaux anticoagulants sont apparus sur le marché. Trois molécules sont commercialisées : rivaroxaban, apixaban et dabigatran. Le service médical rendu (SMR) de ces 3 médicaments est important selon les rapports de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2015 et 2016 [28,29]. Contrairement aux AVK, ces nouveaux anticoagulants ont un mécanisme d'action direct, leur action est immédiate, leur utilisation est moins contraignante avec des doses standardisées pour les différentes indications et ils ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves et avec l'absence de surveillance biologique et la facilité de prescription, ces médicaments peuvent favoriser le non respect des recommandations thérapeutiques. Initialement indiqués dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE) en chirurgie programmée de la hanche et du genou, leurs indications ont été élargies en Europe en 2011 et 2012 à la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire ayant un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire associés. En Tunisie, le rivaroxaban était le premier à avoir l'AMM en 2013, puis l'apixaban et le dabigatran ont suivis en fin 2015. Mais leur indication est restreinte à la prévention des ETE chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou [30].

Conclusion

Les complications hémorragiques constituent le risque le plus redoutable lors de l'instauration d'une anticoagulation orale, essentiellement pour les sujets âgés. La majorité des facteurs de risque sont relatifs à une mauvaise gestion ou compréhension du patient de son traitement et de son suivi biologique. Le patient doit être acteur de sa prise en charge afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse, et pour cela il doit acquérir les connaissances et des



compétences qui lui permettront de gérer au mieux sa pathologie et son traitement. Ainsi l'éducation thérapeutique des patients sous AVK demeure sans

doute pertinente et le rôle du pharmacien clinicien hospitalier et du pharmacien d'officine dans cette éducation est primordial.

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. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance. Paris: ANSM; 2012.
3. Ministère de la Santé et des Sports. Comparaison des deux enquêtes nationales sur les événements indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009: Rapport final à la DREES. Paris: Ministère de la Santé et des Sports; 2011.
4. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : Résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Paris: ANSM; 2008.
5. Comité de coordination et d'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine. EVISA : Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes. Aquitaine : CCECQA ; 2009.
6. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, 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(9025):423-8.
7. Ben Ameer Y, Chaabane O, Zairi I, Longo S, Battikh K, Slimane ML. Les accidents hémorragiques graves sous antivitamines K. Etude descriptive et pronostique. *Tunis Med*. 2009; 87(11):763-69.
8. Jouini S, Djebbi O, Souissi S, Bouhajja B. Part de l'iatrogénie médicamenteuse dans le recours des personnes âgées aux urgences : Etude épidémiologique observationnelle prospective. *Tunis Med*. 2013; 91(3):200-204.
9. Ben Mbarka F. Iatrogénie sous AVK : Etude de la prévalence et des facteurs de risque chez 158 patients sous acénocoumarol à l'hôpital Charles Nicolle. [thèse de docteur en pharmacie]. Monastir : Faculté de pharmacie ; 2014.
10. Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, Calop J, Allenet B. Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K ? *Ann Pharm Fr*. 2010;68(1):36-43.
11. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2001;119 Suppl 1: S108-S21.
12. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):917-20.
13. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87(2):144-52.

14. Van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP, Sramek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 1997;98(4):893-900.
15. Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, Peaker S, Davies JA, Roberts BE, et al. Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1989;62(2):729-32.
16. Witt DM, Delate T, Clark NP, Garcia DA, Hylek EM, Ageno W, et al. Nonadherence with INR monitoring and anticoagulant complications. *Thromb Res.* 2013;132(2):124-30.
17. Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J Gen Intern Med.* 2007;22(9):1254-9.
18. Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann. Pharmacother.* 2003;37(1):34-9.
19. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol.* 2005;129(1):72-8.
20. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *haematologica.* 2002;87(10):1081-6.
21. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106.
22. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA.* 1998;279(9):657-62.
23. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Thésaurus des interactions médicamenteuses.* Paris: ANSM; 2014.
24. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2005;103(4):712-7.
25. Linkins LA. Bleeding risks associated with vitamin K antagonists. *Blood Rev.* 2013;27(3):111-8.
26. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Recent Cerebral Ischemia. *N Engl J Med.* 1995;333(1):5-10.
27. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different Intensities of Oral Anticoagulant Therapy in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 1982;307(27):1676-81.
28. Haute Autorité de Santé. (page consulté le 26/11/2017). Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demonstre-la-meme-efficacite.
29. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence/Avis : dabigatran étexilate (mésilate). Paris : HAS; 2016.
30. Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM). (page consulté le 26/11/201) [en ligne] http://www.dpm.tn/Francais/ind_med.html.



Les antidépresseurs imipraminiques

Fatma Sallemi, Fatma Ben M'Barka

Abstract :

Imipramines are the historical antidepressants of reference. The effects of imipraminic antidepressants are mainly based on a decrease in reuptake of norepinephrine and serotonin. Their main drug interactions are pharmacodynamic with an increase in the effects of catecholamines, a risk of serotonin syndrome, an increased risk of an accident with hypotensives and an increase in the risk related to the use of anticholinergics. In addition, their hepatic metabolism involving the cytochrome (CYP) P450 pathway is at the origin of pharmacokinetic interactions with CYP450 substrates, inducers or inhibitors.

Résumé:

Les imipraminiques sont les antidépresseurs historiques de référence. Les effets des antidépresseurs imipraminiques reposent essentiellement sur une diminution de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Leurs principales interactions médicamenteuses sont d'ordre pharmacodynamique avec une majoration des effets des catécholamines, un risque de syndrome sérotoninergique, un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et une majoration du risque lié à l'emploi d'anticholinergiques. Par ailleurs, leur métabolisme hépatique impliquant la voie du cytochrome (CYP) P450 est à l'origine d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP450.

Introduction

« La dépression est un trouble mental courant se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration » [1]. Les antidépresseurs permettent d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. L'imipramine, découverte en 1957 par R. Kuhn fût la première molécule à être utilisée contre la dépression [2]. Les imipraminiques sont

des molécules apparentées à l'imipramine comme l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, la doxépine et la trimipramine.

Les effets des antidépresseurs imipraminiques reposent essentiellement sur une diminution de la recapture pré-synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine. Par ailleurs, les imipraminiques ont une composante histaminergique entraînant un effet sédatif et leurs propriétés anticholinergiques centrales et périphériques, sérotoninergiques et adrénolytiques sont à l'origine d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses [3].

1. Interactions d'ordre pharmacodynamiques

1.1. Majoration des effets atropiniques

Les antidépresseurs imipraminiques possèdent des effets atropiniques ou anticholinergiques propres qui découlent de leurs propriétés pharmacologiques périphériques. L'association avec des médicaments ayant le même effet majore le risque. Comme médicaments anticholinergiques on cite : l'atropine et la scopolamine ; certains antiparkinsoniens atropiniques comme le trihexyphénidyle ; certains antispasmodiques (tiémonium, oxybutynine) ; certains bronchodilatateurs tels que l'ipratropium ; des antitussifs antihistaminiques H1 tel que l'alimémazine, la chlorphénamine, l'oxomémazine, la prométhazine ; de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines ; le nefopam, etc [4,5].

1.2. Risque d'hypertension

Les antidépresseurs imipraminiques inhibent la recapture de la noradrénaline. De ce fait, un risque d'interaction médicamenteuse existe en cas d'association avec un sympathomimétique alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline et dopamine). Le risque est celui d'une hypertension avec possibilité de troubles du rythme cardiaque par inhibition de l'entrée de l'amine dans la fibre sympathique.

L'association avec les sympathomimétiques administrés par voie IV ou IM est déconseillée.

En revanche, pour l'adrénaline par voie buccodentaire ou sous-cutanée, le risque est moins important et l'association est possible avec limitation de l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte [4,5].

1.3. Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition, éventuellement brutale, d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner le décès : agitation, confusion, hypomanie, hypo ou hypertension, tachycardie, myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité. Ce syndrome est observé essentiellement en cas d'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs. En effet, les IMAO produisent une augmentation rapide et prolongée de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine dans le cerveau. Cette augmentation existe aussi dans d'autres tissus comme le cœur, le foie et l'intestin ainsi que dans le plasma. L'association aux IMAO non sélectifs est une **contre-indication absolue**, alors que celle aux IMAO sélectifs est **déconseillée**.

Sur le plan pratique, il faut respecter un intervalle de 15 jours pour passer des IMAO aux imipraminiques, ou de 7 pour passer des imipraminiques aux IMAO. [4-6]

1.4. Addition d'effets convulsivants

Une crise convulsive est une conséquence d'une décharge hypersynchrone anormale et excessive partant d'un groupe neuronal du système nerveux central. Un médicament entraîne d'autant plus de crises convulsives que d'autres facteurs de convulsions sont déjà présents. Le seuil de convulsion dépend de facteurs endogènes et de facteurs exogènes tels que la fièvre, ou de nombreux médicaments. L'addition de facteurs qui abaissent ce seuil peut aboutir à une crise convulsive.

Les antidépresseurs imipraminiques exposent à un abaissement du seuil épileptogène. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore

le risque. Parmi ces médicaments on cite : les atropiniques, le néfopam, les triptans et l'ergotamine. [4,5].

1.5. Addition d'effets hyponatrémiants

Le risque d'hyponatrémie des antidépresseurs imipraminiques est à prendre en compte, en particulier chez les patients âgés. En effet, les antidépresseurs stimulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) ce qui amène le rein à retenir plus d'eau que de sodium. L'association avec des médicaments hyponatrémiants peut majorer cet effet. Parmi ces médicaments on cite : les diurétiques thiazidiques et apparentés, les diurétiques de l'anse, les diurétiques hyperkaliémiants, quelques antiépileptiques tels que la carbamazépine et la lamotrigine ; les sulfamides hypoglycémiants [4-7].

1.6. Majoration du risque de torsade de pointe

Les antidépresseurs imipraminiques exposent à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, et exposent à des troubles du rythme ventriculaire graves, notamment des torsades de pointes. L'association avec un autre médicament qui allonge l'intervalle QT de l'électrocardiogramme majore ce risque, ainsi qu'avec un médicament bradycardisant ou hypokaliémiant. Les médicaments qui allongent l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et exposent aux torsades de pointes sont principalement : les antiarythmiques de diverses classes, les neuroleptiques, y compris la dompéridone, le cisapride, le dropéridol, le sertindole, les fluoroquinolones, les macrolides, notamment par voie intraveineuse, y compris la spiramycine, les antirétroviraux, les antihistaminiques H1, les antipaludiques, les immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique, les antifongiques : le fluconazole, le posaconazole, le voriconazole, etc [2-5].

1.7. Antagonisme d'effet

Les antidépresseurs imipraminiques exposent à une inhibition de l'effet antihypertenseur des antihypertenseurs centraux, notamment la clonidine par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques. Cet effet est décrit essentiellement pour la désipramine et l'imipramine. L'association est déconseillée [4,5].



2. Interactions d'ordre pharmacocinétique

2.1. Avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6

Plusieurs isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme des imipraminiques comme les isoenzymes CYP 3A4, CYP 2C9, et CYP 2D6 du cytochrome P450. Néanmoins, ce sont les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP 2D6 qui entraînent des interactions avec les imipraminiques avec un risque d'accumulation et d'augmentation des effets dose-dépendants.

Parmi ces médicaments, on cite : la cimetidine ; des médicaments cardiovasculaires tel que l'amiodarone, d'autres antidépresseurs (le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la venlafaxine, la duloxétine); des neuroleptiques (l'halopéridol, la diphénhydramin) ; etc [4,5].

2.2. Avec les inducteurs enzymatiques

Tous les antidépresseurs imipraminiques sont

métabolisés et sensibles à l'effet des inducteurs enzymatiques qui diminuent les effets des imipraminiques. Si l'équilibre est retrouvé au cours de l'association, l'arrêt de l'inducteur peut exposer à un surdosage avec risque de toxicité. Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement : les antiépileptiques (la carbamazépine, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la phénytoïne) ; la rifampicine ; des antirétroviraux (névirapine, ritonavir, efavirenz..) ; le millepertuis ; le méprobamate ; la griséofulvine ; l'aprépitant et son précurseur le fosaprépitant ; etc [4,5].

Conclusion

Du fait de leurs propriétés pharmacodynamiques essentiellement, les antidépresseurs imipraminiques sont largement pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses. L'association aux IMAO est sans doute la plus redoutable avec un risque de syndrome sérotoninergique. Ainsi une évaluation du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant l'instauration de chaque nouveau traitement et notamment en cas d'association à un autre antidépresseur.

Références

1. Organisation Mondiale de la santé (OMS). Disponible à l'URL: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition> (Consulté le 29/11/2017).
2. N.Niederhoffer; N. Etienne-Selloum, S.Faure. Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs. Actualités Pharmaceutiques, 2016; 55(561):1-10.
3. Site du collège national de pharmacologie médicale. Disponible à l'URL: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques> (consulté le 29/11/2017).
4. Guide des interactions médicamenteuses, revue Prescrire 2017.
5. Thesaurus des interactions médicamenteuses, Version : Septembre 2016.
6. Michel Bourin. Les antidépresseurs. Neurobiologie de l'anxiété et de dépression. Faculté de médecine Nantes. Disponible à l'URL: <http://docplayer.fr/64402883-Les-antidépresseurs-michel-bourin-ea-3256-neurobiologie-de-l-anxiété-et-de-la-dépression-faculté-de-médecine-b-p-nantes-cedex-1.html>
7. A. Lassonde. L'hyponatrémie une conséquence diluée de l'hydratation. Le Médecin du Québec, 2005; 40 (12).

XVIII^{èmes} Journées Pharmaceutiques

Programme

Jeudi 15 Février 2017

Matin

09h : Ouverture

09h30 : Conférence inaugurale : L'exposition environnementale humaine aux micro-organismes: à propos d'un avis de l'Académie Nationale de Pharmacie.

Dr Fabien Squinazi, Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie en France

10h30 - 11h : Pause café et inauguration de l'Exposition pharmaceutique

Thème 1 : L'Obésité (Modérateurs : A. Trabelsi et Chedly Fendri)

11h : Facteurs génétiques à l'origine de l'obésité : Pr. Asma Ommezzine.

EPS Sahloul, Faculté de Pharmacie de Monastir

11h30 : Obésité ou surpoids, comment agir ? :

Pr. Leila AOUEANE, Institut National Zouhair Kallel de Nutrition - Tunis.

12h : Les déterminants périnataux de l'obésité : Pr. Zahra Marrakchi, Chef de service néonatalogie du CHU Charles Nicolle - Tunis.

12h30 - 13h : Discussion

Après midi

Thème 2 : Vigilances et produits de santé (Modérateurs : Pr. R. Daghfous - Pr. A. Toumi)

15h 00 : Pharmacovigilance : Pr Sihem El Aidi, Pr. Ryadh Daghfous

15h15 : Matériovigilance : Mme Bochra Béjaoui - ANCSEP

15h30 : Cosmétovigilance : Mme Zohra Jemmali et M. Zied Snoussi - ANCSEP

15h45 : Pause-café

16h15 : Réactovigilance : Mme Noura Ghariani - ULB - MS

16h 30 : Hémo-vigilance : Pr Slama Hmida - CNTS

16h45 : Perspectives Européennes en matière de vigilance des produits de santé : Mme Aude Vidal Belaiba (Département juridique de l'IANSM et enseignante à la Fac de Pharmacie de Paris 5

17h15 : Discussion

Vendredi 16 Février 2017

Matin

Atelier 1 : Coordinatrice : Pr. Senda Bahri

09h – 10h30 : Place des dispositifs médicaux dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires : cas des maladies coronaires : Mme Khoulood Ben Jeddou - Fac de Pharmacie - CHU Charles Nicolle

10h30 : Pause-café

11h : Atelier 2

Coordinatrice : Pr. Asma Ghariani,

- Epidémiologie de l'antibiorésistance : Pr Mériam Zribi - Fac de Pharmacie - CHU La Rabta
- Impact de l'utilisation des antibiotiques sur l'émergence des résistances : Pr. Chérifa Chouch : Fac de Pharmacie - CHU Sahloul - Sousse
- Le bon usage des antibiotiques, Rôle du pharmacien : Pr. Mehdi Dridi : Fac de Pharmacie - Hôpital militaire -Tunis

13h : Déjeuner

Après midi

Thème 3 : Quoi de neuf dans le secteur pharmaceutique?

Modérateurs : Senda Bahri et Ines Fradi,

15h00 : Génériques: Dr Hajer Felfel - AHU en Pharmacie - LNCM- Tunis

15h 20 : Biosimilaires : Dr Sonia Sebai - Chef de service Pharmaco-toxicologie - LNCM

15h 40 : Pharmacie hospitalière : Mme Mériam Guerfali - Chef de service Pharmacie - CHU la Rabta

16h 00: Biologie : Les anticoagulants oraux : Mme Mouna Sassi, Pr. en hématologie

16h 20 : Pause-café

16h 50: Officine

17h 10 : Discussion et clôture



L'accréditation des institutions des sciences de la santé : l'indispensable label d'ici 2023

Accreditation of Health Sciences Institutions: The Essential Label by 2023.

Aida Elargoubi

Revue bibliographique : Aida Elargoubi, Amira Cherif, Mohsen Hassine, Maha Mastouri

Faculté de Pharmacie de Monastir.

Résumé

Un des principaux défis pour les institutions des sciences de la santé est l'accréditation d'ici 2023. Ces institutions doivent démontrer leurs aptitudes à mettre en correspondance d'une part les structures et d'autre part les prestations fournies de formation et de recherche, les missions et les objectifs déclarés. Le but essentiel étant de fournir un jugement de la qualité du programme professionnel de l'institution et de la compétence de ces diplômés pour répondre aux besoins en santé et de la société en général. La base de cette évaluation est un ensemble d'exigences formelles, éventuellement légales et un corpus de bonnes pratiques en matière de pédagogie médicale, formulées par les autorités scientifiques et administratives. La mise en place d'un système de management efficace et pérenne pose beaucoup de défis. La mise en place d'une culture de qualité reste l'affaire de toute la communauté universitaire. C'est un travail qui doit être muni en étroite collaboration avec tous les partenaires dans le secteur sanitaire et les autres secteurs reliés. Cependant, la responsabilité revient en premier lieu aux institutions elles-mêmes, plus spécifiquement aux responsables de l'enseignement, de la recherche et de l'administration.

Mots clés : Accréditation, normes, compétences, pédagogie,

Abstract :

One of the main challenges for health science institutions is accreditation by 2023. These institutions must demonstrate their ability to match structures on the one hand and the provision of training and research on the other hand, stated missions and objectives. The main goal is to provide a judgment of the quality of the professional program of the institution and the competence of these graduates to meet the needs of health and society in general. The basis of this evaluation is a set of formal and possibly legal requirements and a body of good practice in medical education formulated by the scientific and administrative authorities. Establishing an effective and sustainable management system poses many challenges. The establishment of a quality culture remains the responsibility of the entire university community. It is a job that must be provided in close collaboration with all partners in the health sector and other related sectors. However, the primary responsibility lies with the institutions themselves, more specifically with those responsible for teaching, research and administration.

Key words: Accreditation, standards, skills, pedagogy,

Introduction

Parmi les attributions des institutions des sciences de la santé est de contribuer à l'amélioration de la performance des systèmes de santé et du niveau de santé des citoyens et des populations [1-3].

Mais le principal défi en ce XXI^{ème} siècle pour ces institutions, reste la reconnaissance de performance et de conformité aux standards, soit l'obtention d'un label de qualité après un processus d'accréditation réussi. D'ici 2023, date butoir, l'ensemble des institutions doivent avoir obtenues leur accréditation sous peine de voir leurs formations non reconnues à l'échelle internationale [1,4].

Chaque institution doit démontrer sa capacité à offrir des professionnels d'une formation meilleure et diversifiée, en nombre suffisant et mieux répartis sur le territoire [1,5]. Cette démarche d'obtention de reconnaissance exige non seulement des réformes de cursus pour une meilleure adéquation des programmes de formation aux problèmes prioritaires de santé mais également un plus grand engagement à anticiper les besoins en services et en professionnels [1,3].

La mise en place d'un système de management efficace et pérenne pose beaucoup de défis et plusieurs aspects méritent d'être considérés pour l'obtention de l'accréditation [1,6].

Nous nous proposons par cette revue répondre aux différentes questions autour de ce processus afin d'éclairer la communauté académique ainsi que ses différents partenaires sur les enjeux d'accréditation des institutions d'études médicales et paramédicales et leurs responsabilités dans la mise en place d'une culture qualité. Nous présenterons également les grandes lignes de cette démarche, les standards à suivre, les domaines à accréditer ainsi que les différents facteurs à prendre en considération pour réussir son accréditation avant 2023.

II- Enjeux de l'accréditation

Dans le cadre de l'enseignement médicale et para médicale, l'accréditation s'est imposée pour des raisons inhérentes à la responsabilité des institutions universitaires face à la société en termes de nécessité d'assurance de compétences, d'obligation de « rendre

des comptes » et à la mondialisation qui requiert la mobilité des professionnels et des étudiants [1,3].

Le but essentiel de l'accréditation étant de fournir un jugement de la qualité du programme professionnel de l'institution et d'encourager l'amélioration continue de celui-ci pour une meilleure adéquation aux besoins en santé des différentes populations et d'un marché de travail très évolutif [7].

L'évolution des technologies, des exigences et attentes des citoyens en terme de qualité, et des caractéristiques des populations et des pathologies contraint le système de santé d'assurer son évolution pour une meilleure qualité, équité, pertinence et efficience dans sa prestation de services et une meilleure adaptation des rôles et tâches des différents professionnels de santé [1].

En général, c'est une vision plus communautaire des sciences médicales et des médicaments et de toutes leurs spécialités ainsi que des exigences croissantes dans le champ de l'éthique et de l'économie de la santé qu'il faut considérée [2, 4, 7, 8].

III- Standards et organismes d'accréditation

La démarche d'accréditation procède à la vérification du degré de conformité des activités de formation et de recherche d'une faculté par rapport à un ensemble d'exigences formelles, éventuellement légales, formulées par les autorités scientifiques et administratives [6, 9, 10, 11].

Selon le pays, cela peut être entrepris par un ministère, un organisme de réglementation professionnel, un organisme national d'accréditation ou une société professionnelle [6].

L'ensemble des différentes normes constituent la base de l'accréditation. Elles ont été repensées avec comme référence un corpus de bonnes pratiques en matière de pédagogie médicale, une assise juridique, un contexte propre à chaque pays ou région. Elles se sont concentrées sur l'évaluation des résultats des programmes, les structures et les éléments liés aux processus de l'enseignement. Elles abordent également les domaines de recherche et dans lesquels les programmes didactiques peuvent expérimenter et innover [1, 5, 7, 8].

La majorité de ces standards ont été développés par



des organisations professionnelles internationales. Les principaux critères pour l'accréditation des études médicales ont été établis par la Fédération Mondiale d'Education Médicale (WFME), la Conférence Internationale des Doyens de Facultés de Médecine d'Expression Française (CIDMEF), le LCME (Liaison Committee in Medical Education, organisme canado-américain d'accréditation) [11-14].

Les standards de la WFME offrent des outils pour une évaluation interne et pour conduire un exercice d'évaluation externe. La Suisse avait adopté dans sa démarche les mêmes standards de la WFME depuis 2006 tout en adaptant leurs spécifications au contexte local. La CIMS (Commission Inter-facultés Médicale Suisse), l'OAQ (Organe d'accréditation et d'Assurance Qualité des hautes écoles suisses) et l'OFSP (Office Fédéral de la Santé Publique) se sont chargées d'adapter la démarche au contexte local [1, 15].

L'accréditation de l'enseignement en pharmacie aux Etats Unis est assurée par l'organisme d'accréditation des études pharmaceutiques (Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE)). Celui-ci s'occupe de l'accréditation des programmes de diplôme professionnel en pharmacie et de la formation des différents prestataires du domaine pharmaceutique. L'ACPE a élargi ses activités pour inclure l'évaluation et la certification des programmes de diplôme professionnel sur le plan international depuis 2011 et est entré en collaboration avec la société américaine du système de santé pharmaceutique (American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) [12].

Les normes ACPE sont des exigences minimales qui décrivent les différents éléments nécessaires à la qualité assurée de l'éducation professionnelle des pharmaciens. Ces normes ont été établies en consensus avec toutes les parties intéressées du domaine médicale et pharmaceutique [12].

En Tunisie, les doyens des facultés de médecine, de médecine dentaire et de pharmacie ont exprimé leur engagement à intégrer ce projet d'accréditation académique internationale [16]. Un plan stratégique national d'une réforme de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique a été lancé en 2014. Ce plan vise à développer une culture qualité au

sein des institutions d'enseignement publiques et privées grâce à un dispositif basé sur la bonne gouvernance, la transparence et l'innovation et qui consacre les valeurs universelles énoncées dans les directives et conventions internationales relatives à l'enseignement supérieur, notamment celles de l'ONU, de l'UNESCO et du processus de Bologne : l'auto-apprentissage tout au long de la vie, les libertés individuelles et académiques, l'équité, l'égalité des chances, la diversité [17].

III- Processus d'accréditation

L'accréditation est un certificat de management total de la qualité. C'est la démonstration de l'aptitude d'une institution à mettre en correspondance d'une part les structures et d'autre part les prestations fournies, les missions et les objectifs déclarés. Il s'agit d'identifier dans quelle mesure ces objectifs sont atteints et de proposer des mesures d'amélioration en conséquence [6].

Globalement, l'institution dans sa démarche doit répondre à cinq grandes questions:

1. L'institution a-t-elle défini sa mission et ses objectifs institutionnels ?
2. Le programme établi et les ressources disponibles permettent-ils à l'institution de répondre à sa mission et d'atteindre ses objectifs ?
3. L'institution a-t-elle effectivement atteint ses objectifs ?
4. Quelles en sont les preuves ?
5. Comment fait-elle pour maintenir sa performance et s'améliorer ?

Si l'institution est capable de répondre à toutes ces questions, elle garantit sa conformité aux spécifications réglementaires et normatives (nationales, régionales, ou internationales...). Elle est alors accréditée [6].

L'approche la plus courante en matière d'accréditation comporte trois volets:

- l'autoévaluation fondée sur les normes publiées;
- un examen par les pairs qui devrait inclure une visite du site;

- un rapport indiquant le résultat de l'accréditation (accréditation complète, accréditation conditionnelle ou pas d'accréditation) [6].

De ce fait, le processus d'évaluation pour l'accréditation comprend nécessairement un regard externe. Il s'agit d'un audit effectué par une organisation agréée ou une évaluation par une tutelle.

Outre, l'objectif d'accréditation, la visite et l'intervention des experts extérieurs peut s'inscrire dans une démarche d'accompagnement et de formation dans la démarche qualité [12].

En préparation à cette évaluation externe, l'institution procède à son auto-évaluation, une condition préalable à une évaluation externe efficace. Il s'agit d'une évaluation interne qui pourra être effectuée par les responsables de la faculté, par une structure interne. Cette structure peut être instituée spécialement pour répondre à ce besoin ou composée par une association des professeurs) [15, 19].

VI- Domaine d'accréditation

Répondre aux cinq questions suscitées revient en pratique à se questionner sur les domaines à accréditer au sein d'une institution d'études médicales et para-médicales ? S'agit-il d'une accréditation du diplôme, de gouvernance et d'administration ou accréditation de parcours académique et de curriculum ? Et la réponse est bien tous à la fois [7, 10, 15].

VI.1 Compétences en fin de cursus

Sont indispensables pour une pratique contemporaine dans un environnement nécessitant la collaboration interprofessionnelle et l'implication professionnelle pour le bien être du patient [1,12].

A titre d'exemple, le programme menant au doctorat en pharmacie est tenu de développer dans le diplôme les connaissances, les compétences, les habilités, les comportements et les attitudes nécessaires pour appliquer les connaissances fondamentales afin d'offrir des prestations centrés sur le patient et sur les populations, gérer les systèmes d'utilisation des médicaments, promouvoir la santé et le bien-être [5,12]. Il se rajoute également de construire les aptitudes, les compétences et les outils nécessaires pour la résolution des problèmes, l'éducation,

la collaboration, la communication efficace, le leadership, le professionnalisme et l'innovation [1,12, 18].

VI.2 Cadre institutionnel

Les compétences en fin de cursus ne peuvent être obtenues que dans un cadre académique mettant en place les différentes structures et processus nécessaires pour la stabilité et le progrès de l'organisation pour l'amélioration continue de l'enseignement et dans un environnement prônant une culture d'aide aux étudiants, de soutien aux administrateurs et tout le staff enseignant [1, 12].

VI.2.1 La gouvernance

Consiste à l'évaluation de la capacité de l'institution à gérer, à susciter et accompagner le changement. Dès lors qu'elle veut s'investir dans une politique d'évaluation, toute institution facultaire est rapidement confrontée à l'évaluation de :

- Ses priorités institutionnelles, ses objectifs qualité, ses planifications stratégiques et ses réalisations ainsi que ses perspectives de recherche.
- Son rôle de gouvernance dans le fonctionnement administratif de la Faculté.
- La relation entre les processus de formation et l'administration de l'institution, entre autre l'efficacité des ces interactions et la cohérence de la politique de la direction avec les différentes administrations responsables de la formation académique.
- Le fonctionnement de l'administration et sa stabilité vis-à-vis du changement. [11, 13, 15]

V.2.2 Ressources

L'institution doit être consciente des enjeux quant à l'évaluation :

1. Des infrastructures, outils, logistiques et documents nécessaires pour l'enseignement et les stages...
2. L'adéquation des ressources (humaines,



matérielles et logistiques)

3. Des aides à l'enseignement et la recherche (administration, structures, prestations).
4. Les possibilités de soutien intra et extra-muros aussi bien pour la recherche que pour l'enseignement [12, 15].

En ce qui concerne le management des ressources humaines, la faculté doit disposer d'une politique de recrutement qui définit les besoins en personnel académique et non académique, administratif et technique et dont les responsabilités seront fixées de façon claire et révisées périodiquement. La procédure de recrutement de formation et de développement personnel doit être publiée et accessible. Une politique de promotion et de valorisation doit être également développée [12,15].

VI.2.3 Etudiants

La faculté doit s'approprier de toutes les ressources et logistiques nécessaires pour un environnement prônant la motivation, la réussite et le bien être des étudiants y compris les aides financières, l'information, la représentativité, les soins de santé et les services de conseil, de prévention et de soutien aux handicapés. Le tout doit se passer dans l'équité et la transparence totale sans aucune discrimination [1, 11, 12,19].

VI.3 Programmes d'apprentissage ou curriculum

Trois domaines doivent être pris en compte simultanément et en cohérence :

1. Les objectifs de l'enseignement : qu'il s'agisse des objectifs généraux de la faculté, souvent négligés sinon inexistant, ou des objectifs des apprentissages. On doit retrouver ces objectifs dans le programme et le curriculum. Un bon enseignement est un enseignement adapté aux objectifs mais il faut également s'assurer qu'il permet de les atteindre.
2. Les moyens et méthodes d'enseignement sont le domaine le plus habituellement évalué. Il s'agit de considérer toutes les étapes de la planification des différents modules d'enseignement. Un regard est porté sur les interventions pédagogiques des enseignants (dont devrait dépendre la sélection et la promotion). L'approche par compétences

quel que soit le niveau de formation ainsi que la spécialisation progressive sont préconisées. Elle prône un ensemble de formations liées par une cohérence disciplinaire, des collaborations et des projets communs [10, 18]. Les méthodes actives centrées sur l'étudiant et de formation en groupe (autour de cas ou de problèmes), l'auto-formation, l'enseignement programmé et autres formes de technologie éducative et d'enseignement à distance (télévision, enseignement assisté par ordinateur) étant nécessaires pour le développement de ces compétences.

La formation universitaire reste également une formation par la recherche. Les étudiants devront être initiés, dès le premier cycle, aux méthodes et démarches et aux enjeux des avancées scientifiques et leur implication dans la progression de la profession.

VI.4 Méthodes d'évaluation

Le système d'évaluation de l'enseignement doit lui aussi être l'objet d'une évaluation dans sa dimension interne et externe.

La définition des objectifs est une étape incontournable dans la politique qualité mais la vérification de l'atteinte de ses objectifs est également indispensable. Ceci implique la mise en place d'un outil d'évaluation pertinent et efficace, permettant d'obtenir des données en temps réel et un processus rigoureux d'analyse des résultats.

L'évaluation basée sur les compétences peut s'avérer être un outil institutionnel efficace et pertinent d'évaluation des programmes d'enseignement. L'évaluation se veut ainsi centrée en priorité sur les enseignements en rapport avec les champs de compétences déficitaires des étudiants. Ce concept de dépistage des déficits d'un programme d'enseignement s'apparente à celui de l'apprentissage basée sur les compétences, en langue anglaise « Competency based-Education » qui vise à développer le curriculum pour les compétences que l'on veut que les étudiants démontrent plutôt que décrire les objectifs pour un curriculum déjà en place.

Pour tout défaut de compétence authentifié sur un thème, une évaluation de tous les enseignements (selon le même principe de dépistage des lacunes des

étudiants) se rapportant au thème sera initiée en « remontant la chaîne » des enseignements du deuxième vers le premier cycle. Cette démarche évaluative « à contrecourant » du sens de l'apprentissage permettra d'identifier si les enseignements non pertinents se situent dans le premier ou le second cycle. Ainsi, en appliquant ce concept, pour le thème final « conduite à tenir devant une situation », des éventuels déficits de compétences pourront être palpables chez les étudiants. L'évaluation des enseignements peut judicieusement être initiée par la comparaison des compétences finales des étudiants avec les objectifs institutionnels [18, 19]

VI.5 L'amélioration continue

L'institution doit avoir une dynamique de changement en continu pour une révision et une actualisation régulières de son organisation et ses activités. Dans ce cadre, l'évaluation est la pièce maîtresse de la stratégie de changement : il faut initier l'évaluation formative continue en interne et la consolider en externe (label, certification).

La question d'évaluation de la qualité est d'autant plus complexe qu'il y a lieu de distinguer l'évaluation de la formation et des activités de service. Néanmoins, pour chacun de ces domaines, il importe que les instruments et les procédures soient développés en tenant compte des missions et objectifs du programme et du contexte de l'institution évaluée. Il faut également avoir une vraie politique de communication interne et externe qui permet d'assumer les résultats négatifs ou discordants et de capitaliser les efforts déployés en valorisant les bons résultats [8]

CONCLUSION

La responsabilité de la mise en place d'une culture qualité reste l'affaire de toute la communauté universitaire mais elle revient en premier lieu aux institutions elles-mêmes, plus spécifiquement aux responsables de l'enseignement, de la recherche et de l'administration. Cependant, le travail doit être muni en étroite collaboration avec des partenaires dans le secteur sanitaire (notamment les gestionnaires et décideurs des politiques de santé, les services de santé, les associations professionnelles, les autres professionnels de la santé, la société civile) et avec d'autres secteurs en vue d'améliorer

la performance du système de santé et le niveau de santé de la population, au travers de ses missions d'enseignement, recherche et prestation de services.

Une évaluation interne fondée sur les standards, une communication claire aux membres de la communauté facultaire et sensible aux enjeux académiques plutôt que placement utilitaire, est la meilleure préparation à une évaluation externe.

Encourager ces institutions à satisfaire à des exigences revient à promouvoir l'excellence en matière d'éducation et de recherche et par conséquent de compétence professionnelle. La révision en permanence des objectifs en matière de qualité et de leur adéquation avec les besoins des différentes parties prenantes ainsi que la mise en œuvre des actions d'amélioration sont nécessaires pour maintenir la performance du système.

Références bibliographiques

1. Awases M, Bailey R, Boelen C, Dal Poz M, Galikande M, Gutiérrez Caliva J E, et al. Consensus mondial sur la responsabilité sociale des facultés de médecine. *Pédagogie Médicale* 2011 ; 12(1) : 37-48.
2. Se regarder dans les yeux des autres pour améliorer encore la formation. *Information med* [en ligne] [consulté le 18/01/2017]

Disponible sur URL : <http://edumed.unige.ch/information/med>
3. Moineau G. Responsabilité sociale des facultés de médecine et accréditation. *Pédagogie médicale* 2015 ; 16 (3) : 183-188.
4. Le rapport de la commission d'experts pour Genève et divers documents relatifs à l'exercice pilote d'accréditation de 1999. [en ligne] [consulté le 18/01/2017]

Disponible sur URL : http://edumed.unige.ch/etudes/eval_programme/accreditation/index_accréditation_1999.php
5. Boelen C, Bergeron R, Braun M, Chabot JM, Diot P, Dumas JL, et al. Accréditation pour l'excellence et excellence dans l'accréditation. *Faculté de médecine et santé du public. Pédagogie médicale* 2016 ;17



(2) :117-125.

6. Barrier JH, Balde N, Brazeau-Lamontagne L, Normand S, Essoussi A S, Fiche M, et al. L'évaluation de l'enseignement : pour quelles décisions ? Pédagogie médicale 2006 ; 7 (4) : 238-47

7. Koumaré AK, Barrier JH, Normand S. Enquête sur la pratique institutionnelle de l'évaluation de l'enseignement dans les Facultés de médecine francophones, XVème Journées Universitaires Francophones de Pédagogie Médicale, Nancy 22-25 avril 2003. [en ligne] [consulté le 22/09/2017]

Disponible sur URL : <http://www.cidmef.u-bordeaux2.fr>.

8. Conférence internationale des doyens et des facultés de médecine d'expression française (CIDMEF). Politique et méthodologie d'évaluation des programmes d'études médicales et des facultés de médecine, 2006. [en ligne].

Disponible sur : http://www.cidmef.ubordeaux2.fr/pdf/st_ev03.pdf

9. Accreditation Manual Section III 2017 Standards and Criteria. [en ligne] [consulté le 07/09/2017]

Disponible sur URL : <http://www.acenursing.org/accreditation-manual/>

10. Conférence Internationale Des Doyens des Facultés de Médecine d'Expression Française. Conseil d'évaluation « normes de base », 2007 [en ligne] [consulté le 17/01/2017]

Disponible sur URL :

http://www.cidmef.u-bordeaux2.fr/sites/cidmef/files/normes_%20base_cidmef_0.pdf

11. Transforming and Scaling up Health Professional Education and Training Policy Brief on Accreditation of Institutions for Health Professional Education Disponible sur URL : http://whoeducationguidelines.org/sites/default/files/uploads/whoeduguidelines_PolicyBrief_Accreditation.pdf

12. Accreditation Council For Pharmacy Education [en ligne] [consulté le 10/09/2017]

Disponible sur URL: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/Standards2016FINAL.pdf>

13. Stratégie de changement pour une réforme dans une Faculté de Médecine, XVIème Journées Universitaires Francophones de Pédagogie Médicale, Cotonou 3-5 avril 2005, sous press Ed CIDMEF. [en ligne] [consulté le 23/09/2017] Disponible sur URL : <http://www.cidmef.-bordeaux2.fr/>

14. Sahloul Essoussi A, Nawar T, Potvin P, et al. Politique CIDMEF d'évaluation des enseignements : vers une certification des établissements de formation ? Université Laval Québec

15. World federation for medical education: standards. Disponible sur URL <http://wfme.org/standards/>. c[consulté le 31/09/2017]

16. Conférence des doyens des facultés des sciences de la santé. file:///C:/Users/User/Downloads/conf_medecine.PDF.pdf [consulté le 31/09/2017]

17. Plan stratégique de la réforme de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique http://www.utm.rnu.tn/utm/documents/plan_strategique.pdf [consulté le 31/09/2017]

18. Sanson-Fisher RW, Rolf IA, William N. competency based teaching : the need for a new approach to teaching clinical skills in the undergraduatemedicaleducation course. Med Teach 2005 ; 27 : 29-36

19. Rapport de synthèse Auto-évaluation de la Faculté de Biologie et de Médecine 2015. Université de Lausanne [en ligne] [consulté le 31/09/2017]

20. Disponible sur URL : http://www.unil.ch/cover/files/live/shared/Eval_facultes/syntheses/FBM-Synthèse_RAE_20160318_final.pdf

Informations Professionnelles

ELECTIONS AU SPOT

Le bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie et l'équipe d'Essaydali de Tunisie présentent leurs meilleurs vœux de réussite au nouveau bureau du Syndicat des Pharmaciens d'Officine de Tunisie.

Composition du nouveau bureau du SPOT

- Mustapha LAROUCSI : Président
- Naoufel AMIRA : Vice Président
- Mehrez BOUOTHMANI : Secrétaire Général
- Lassaad KHEMIRI: Trésorier
- Malek MAKNI : Trésorier adjoint
- Afef LAHMAR : Secrétaire Général Adjoint
- Thouraya NAIEFER : Secrétaire Général Adjoint
- Nabil MOHSNI : Secrétaire Général Adjoint
- Abdelhakim HAMDY : Secrétaire Général Adjoint
- Walid BOUBAKER : Secrétaire Général Adjoint
- Zied NAJAR : Secrétaire Général Adjoint

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.



Charte de la profession pharmaceutique

Objectif

Cette charte, sur initiative du CNOPT et d'un commun accord avec les parties signataires, a pour objet de rapprocher et d'associer toutes les composantes de la profession pharmaceutique autour d'un projet unique visant à valoriser le rôle du Pharmacien dans les différents secteurs d'activités et assurer une réforme globale, juste et transparente de la réglementation organisant l'exercice pharmaceutique dans le strict respect des règles de déontologie.

Engagements

L'Ordre National des Pharmaciens et les parties signataires de cette charte s'accordent à considérer que les sujets suivants doivent avoir la priorité dans leurs travaux :

- 1- Collaborer avec les autorités compétentes et garantir une approche participative pour assurer une réforme juste, transparente et avant-gardiste de la réglementation pharmaceutique.
- 2- Valoriser l'exercice pharmaceutique dans les différents secteurs d'activité et promouvoir de nouvelles missions du pharmacien par le développement d'un réseau académique et professionnel visant à améliorer le statut du pharmacien dans les différentes structures sanitaires et pharmaceutiques.
- 3- Appuyer et promouvoir l'industrie pharmaceutique locale.
- 4- Défendre le droit légitime au monopole du Pharmacien : médicaments vétérinaires, médicaments spécifiques, produits pharmaceutiques non médicamenteux, analyses médicales, répartition pharmaceutique en gros, etc...

Ce monopole est fondé sur la compétence et met en exergue la mission principale de santé publique du Pharmacien.

- 5- Promouvoir l'adéquation formation emploi selon les besoins de santé du pays.
- 6- Collaborer avec la Faculté de Pharmacie de Monastir et les structures de recherche dans des projets d'études afin de mettre en avant le rôle primordial du Pharmacien dans le système de santé.

La présente charte n'a pas pour vocation à se substituer aux textes législatifs, réglementaires et conventionnels.

Malva Sylvestris l.

Kamel Boukef

FAMILLE : MALVACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE (10) : KHOBBIZA خبيزة

ALGERIE (36): KHOBBIZA خبيزة

YEMEN (21): KHOBBAIZAH خبيزة KHOBBAZ خباز
KHOBBAZI خبازی QARAH قاره

MAROC (7): KHOBBIZA خبيزة



NOMS ARABES (3) ADD HMAA (IBN SAIDIHI) (الدهماء (ابن سيده

M. ROTUNDIFOLIA: KHOBBAZI BARRI خبازی بری
KHOBBAZ خباز

NOM FRANCAIS : Mauve, Grande mauve, Mauve sylvestre, Fromageon.

ESPECES ET HABITAT (17)

G. Pottier –Alapetite, signale dans son ouvrage, l'existence des espèces suivantes:

- M. aegyptica L.
- M. cretica Cavan
- M. Sylvestris L.
- M. Nicacensis All = M. Montana Forsk
- M. Parviflora L.

Les deux espèces les plus répandues étant: M. Sylvestris et M. Parviflora.

HISTOIRE (39) (40)

En plus d'être consommée par voie orale, la mauve a été utilisée à des fins médicinales et thérapeutiques depuis 3000 ans av. J.-C. en raison de ses propriétés laxative, émolliente et anti-inflammatoire.

Deux thèses dans la littérature, quant aux origines de la mauve. Pour certains c'est la couleur de ses fleurs, à l'origine de son nom, pour d'autres l'origine du nom latin, *malva*, proviendrait de *malakai*, de *malakos* mot grec, qui veut dire « mou » et qui provient du verbe *malassô*, signifiant ramollir et qui serait en rapport avec les propriétés émollientes de la plante, à savoir amollir et détendre les tissus.



Hésiode, poète grec, au VIII^{ème} siècle avant J.-C. serait le premier à donner des informations concernant la mauve. Il raillait « les sots qui ne savent pas quelle richesse se trouve dans la mauve et l'asphodèle », deux espèces considérées comme plantes alimentaires des origines.

Hippocrate recommandait la mauve en cas de digestions difficiles. Médicament, mais aussi un légume, la mauve était cultivée en Grèce et en Italie. Appréciée des Romains en raison du fait qu'elle leur permettait de tempérer leurs orgies, il était d'usage de se purger copieusement à l'aide d'un ragoût de mauve et de blettes.

Cicéron en était très friand. Le poète Martial conseilla « un mélange de laitue et de mauve à l'un de ses contemporains, dont le visage attristé traduisait une irréductible constipation ».

Dioscoride, qui la désignait sous le nom de *malachê*, préconisait un mélange de mauve et d'huile en cas de piqûres d'abeille ou de guêpe.

Selon Pline, la décoction de mauve dans du lait soigne la toux, il affirme que la graine de mauve serait dotée d'une grande puissance aphrodisiaque.

Charlemagne la voulait comme ornement dans ses jardins impériaux.

Au XVI^e siècle, en Italie, on la nommait « omnimorbia », « remède à toute maladie ». La mauve était recommandée par Ste Hilledegarde pour soigner les reins et les hémorragies.

Pour l'école de Salerne la mauve est émolliente de la sphère digestive, laxative, c'est un tonique utérin et emménagogue ; l'ensemble rappelé dans les vers suivants:

« La mauve, émollient fourni par la Nature,
Des intestins aide la fonction.
Moyennant sa décoction,
D'un pauvre constipé, la délivrance est sûre.
De ses racines la raclure
Au ventre rend la liberté,
Sert au beau sexe, et lui procure
Le retour de ses fleurs, d'où dépend sa santé. ».

Au début de la renaissance Matthiole signale que la mauve est devenue une panacée médicinale

CROYANCES (40)

Une potion à base de suc de mauve, met à l'abri des malaises pour la journée. Pythagore affirmait que la mauve tenait le ventre et l'esprit en liberté, ses disciples voyaient en elle une plante sacrée, « propre à modérer les passions et à procurer la liberté de l'esprit », à élever l'âme, à s'affranchir des contingences terrestres.

MAGIE (12)

On pense que la mauve stabilise les sentiments, amène la paix familiale, protège contre les mauvaises influences, et serait à l'origine de rêves prémonitoires.

SIGNIFICATION (41)

La mauve signifie : Affection douce et pure

BOTANIQUE

Plante herbacée à tiges diffuses ou dressées de 20 à 70 cm ; les feuilles sont longuement pétiolées et alternes, à limbe palmatilobé et crénelé.

Les fleurs sont assez grandes (2 à 3 cm) à corolle couleur rose violacé, veinée de rouge. Le fruit est composé d'akènes rangés en cercle et porte le nom de « fromageon ». L'ensemble de la plante est couvert de poils simples ou étoilés.

CHIMIE (9) (13)(28) (30) (33)(43)

Plante

- Acide galacturonique
- D-galactose, l-arabinose, l-rhamnose
- Flavonoides : hypoletin-8-o-beta-d-glucoside-3'-sulfate, gossypin-3-sulfate, malvine, rutine, malvidine 3,5-diglucoside, malvidine 3-O-glucoside, malvidine, delphinidine 3-O-glucoside, malvidine 3-O-(6"-O-malonylglucoside)-5-O-glucoside, delphinidine, malvidine chloride, genisteine, myricetine, apigenine, quercetine and kaempferol
- Mucilage
- Terpénoides,

- Dérivés phénoliques ; acides 4-hydroxybenzoïque, 4-méthoxybenzoïque, 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque, 2-hydroxybenzoïque, 4-hydroxy-2-méthoxybenzoïque,
- 4-hydroxybenzyl alcohol, acide 4-hydroxydihydrocinnamique, 4-hydroxy-3-méthoxydihydrocinnamique , 4-hydroxycinnamique, ferulique et tyrosol),
- Coumarines : 7-hydroxy-6-méthoxycoumarine and 5,7-diméthoxycoumarine
- Vitamines C et E, carotène
- Acides gras et divers stérols, en particulier des acides gras essentiels tels que les oméga-3 et oméga-6
- Enzymes : sulfite oxydase et catalase
- Acides aminés.

Feuille

- Acide ascorbique
- Bêta-carotène
- Calcium, phosphore, fer
- Carbohydates
- Flavonoïdes : hypolaetin-8-glucuronide, gossypetin-3-glucoside-8-glucuronide , anthocyanine
- Vitamines B : B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine).
- Protéine
- Mucilage

Graines

- Protéine

Fruit

- Lactones stéroïdiques : sylvestrostérol A, sylvestrostérol B, sylvestrostérol C malvanoyl glucoside,, sylvestrogenin A, sylvestrogenin B, sylvestrogenin C)

- glucoside homomonoterpénique : beta-sitosterol-3-beta-D-glucopyranoside.

Fleurs

- mucilage
- Flavonoïdes : Leucocyanidines, malvine, malvidine, malvidine-3-glucoside, malvidine-3,5-diglucoside

PHARMACOLOGIE (9) (30)(42)

Les propriétés suivantes ont été démontrées : émolliente, adoucissante, vulnérable, antitussive, laxative, anti-inflammatoire, antioxydante, anti radicalaire, antibactérienne (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*), antifongique, immuno-modulant, activateur des macrophages et des T helper-1 (Th-1), protection rénale

La tisane s'utilise en cas d'inflammation des muqueuses de l'intérieur du corps : muqueuses de la vessie, de l'appareil digestif et de la cavité buccale, les maladies malignes du larynx, ainsi qu'en cas d'ulcères gastriques et intestinaux, les poumons chargés, le catarrhe bronchial, la toux, le fort enrouement, tout comme la laryngite, l'angine ou la sécheresse de la bouche sont soignés par la mauve.

En usage externe, les plaies, les tumeurs, les pieds ou les mains gonflés suite à une fracture ou à une phlébite sont soignés par la mauve. (12)

Les fleurs font partie des espèces pectorales.

Les anthocyanosides possèdent une activité vitaminique P protègent contre le rayonnement ionisant et ont fait l'objet d'un brevet.

La mauve stimule l'activité phagocytaire du système réticulo- endothélial.

Malva rotundifolia a été utilisée en Suisse pour ses propriétés anti hémorroïdaires.

Nombreuses sont les propriétés de cette plante : des extraits de feuilles de mauve montrent des propriétés anti-complémentaires, suppriment la libération de médiateurs pro-inflammatoires PGE2 et PGD2 et ont des propriétés anti-inflammatoires

L'extrait de mauve montre également des propriétés



antioxydantes et peut détruire H₂O₂ en raison de son activité catalase. L'extrait de mauve protège également contre l'hépatotoxicité causée par le paracétamol et protège le rein contre les dommages induits par le vanadium.

L'extrait hydro-alcoolique de mauve possède des effets protecteurs, chez le rat contre les lésions rénales causées par l'ischémie-reperfusion et la lésion hépatique à distance qui en résulte.

La mauve possède des effets cardioprotecteurs en réduisant le stress oxydatif et la réponse inflammatoire dans l'ischémie-reperfusion myocardique chez le rat.

(38)

La plante a un effet puissant contre la constipation induite par le Loperamide en partie en raison d'une augmentation de la motilité gastro-intestinale, l'augmentation de la sécrétion intestinale de l'eau ainsi que ses propriétés antioxydante **(20)**

La plante possède une activité anticancéreuse ; elle est efficace en cas de gingivite, d'abcès, de douleurs dentaires, de maladies urologiques, de piqûres d'insectes et de plaies ulcéreuses. Une crème à base de mauve s'est montrée efficace dans le traitement des brûlures **(29)**

Il est rapporté **(8)** que l'extrait aqueux était plus efficace que la cimétidine dans le traitement de l'ulcère gastrique et il a été démontré que des préparations à base de mauve inhibaient la multiplication d'*helicobacter pylori* **(15)**. La plante aurait également des propriétés antiseptiques **(35)**.

Un extrait hydro alcoolique de mauve, en application topique, s'est avéré efficace comme traitement anti-psoriasique, en ayant la capacité de prévenir l'hyperprolifération des kératinocytes et ce, avec une faible toxicité **(34)**.

MEDECINE VETERINAIRE (39)

Les mammites et les ophtalmies sont soignées par l'infusion en usage externe

Les états inflammatoires avec de la fièvre chez le mouton ainsi que la gastro-entérite du chien par voie interne

TOXICOLOGIE.

Des accidents chez le bétail (surtout les moutons) du type photosensibilisation ont été parfois signalés **(7)** Malva consommée seule, serait nuisible pour les chameaux **(24)**

Il est rapporté que la consommation de grande mauve a été à l'origine d'un décès par insuffisance rénale et hépatique aiguës **(4)**

USAGES TRADITIONNELS

TUNISIE (10)

La mauve jouit d'une bonne réputation en médecine traditionnelle Tunisienne. Les feuilles écrasées et placées directement sur la plaie passent pour faciliter la cicatrisation, elles sont employées également pour atténuer les piqures d'insectes et d'abeille, et dans le traitement des furoncles.

Les feuilles, ayant subies une cuisson dans l'eau, sont utilisées en ophtalmologie dans les cas d'inflammation.

Les parties aériennes servent à préparer un décocté utile dans le traitement de l'asthme, du rhume et de la constipation, le décocté est également employé pour ses propriétés béchiques et dans les cas d'anurie ou de calculs rénaux.

Enfin les fruits pilés sont utilisés sous deux formes :

Le décocté, employé en gargarisme dans les algies dentaires et les gingivites

Le macérât dans l'huile d'olive en application locale pour traiter les furonculoses.

A Zarzis, on soigne, la grippe et la carence en fer en ayant recours à la mauve **(2)**.

A Siliana, on utilise un cataplasme à base de mauve pour soigner le panaris et comme anti-inflammatoire **(32)**.

ALGERIE

Beloued **(1)**, rapporte que les fleurs et les feuilles

sont utilisées pour soigner les maux de tête, la somnolence, la rétention d'urine et les maladies rénales. L'infusion /décoction des fleurs est émolliente, adoucissante, calmante et diurétique.

La tisane de la plante entière dans du lait est un remède contre la tuberculose.

En usage externe les racines et les feuilles écrasées en cataplasme appliqué sur diverses inflammations : furoncles, phlegmons, seraient analgésiques.

Un cataplasme chaud soulage des accès douloureux de goutte. La décoction de feuilles et de fleurs en gargarisme soigne : amygdalites, angines, maux de gorge et gingivites.

Pour Brette (11), la décoction concentrée des fleurs et de feuilles en usage externe sert à laver les plaies et les brûlures de faible étendue. Pour les furoncles on utilise les feuilles en cataplasme.

En Kabylie, Le décocté concentré et filtré sert pour le lavage des plaies et des brûlures. Abscesses et furoncles sont traités par le même décocté. (27)

LIBYE

Le nom vernaculaire AL KHOBBIZA (الخبيزة) correspond à l'espèce *M. Parviflora*

Usage externe : la plante écrasée en cataplasme soigne les ulcérations ; mélangée avec de l'eau chaude, elle est préconisée en gargarisme pour soigner les amygdalites et les inflammations buccales. Quant à la poudre des racines elle nettoie les dents et renforce les gencives

En usage interne : le décocté est utilisé dans les maladies respiratoires et intestinales. Les fruits frais ou bien le décocté des fruits soigne les calculs rénaux. (47)

La plante est émolliente, antiseptique en usage externe soigne abscesses et tuméfaction. Le fruit et surtout le fruit vert est préconisé pour soigner la coqueluche (22)

MAROC (7)

3 espèces portent le même nom vernaculaire : *M. sylvestris*, *M. rotundifolia* et *M. parviflora*

Les feuilles prescrites sous la forme de bqla (plat apprécié des marocains, et qui consiste à faire revenir rapidement dans de l'huile d'olive les feuilles cuites à la vapeur et hachées tout en ajoutant des olives ; des citrons confis et des épices. On peut ajouter d'autres plantes), ou sous forme de décoction concentrée en cas d'affections gastro-intestinales, constipation, colites et hémorroïdes.

Les feuilles en cataplasme sur la peau ou en compresses anales, sont émollientes en cas de dermatoses, hémorroïdes et pour faire murir les abcès.

La décoction est recommandée en gargarisme contre les inflammations bucco-pharyngées. La racine, s'utilise comme masticatoire ou en friction dans les affections de la bouche ou de la gorge.

ARABIE SAOUDITE (49)

L'auteur se réfère à *M. parviflora* (Khobbiza , Khobbiz) (خبيزة , خبيز)

Les graines sont émollientes, utilisées en cas de rhume et pour soigner l'inflammation de la prostate et de l'appareil respiratoire. la plante serait utile en cas d'ulcère gastrique et de brûlures à la miction.

EGYPTE

Non signalée (6)

IRAQ (5)

Il s'agit de l'espèce *Malva neglecta* Wall.

(KHOUBBAIZA, PENJER)((خبيزة بنجر) Les fleurs possèdent des propriétés expectorantes, pectorales, laxatives, diurétiques, émollientes et sont utilisées comme agent colorant.

Les feuilles sont laxatives, émollientes (catarrhe de l'appareil respiratoire et catarrhe intestinal).



Les fleurs de *M. neglecta* et *M. sylvestris* sont utilisées comme béchique et en cas de refroidissement.

MAURITANIE (26)

Non signalée

PALESTINE (19)

Malva nicaeensis All. (*KHOBBIZA*) (خبيزة) ; la décoction soigne la toux, les blessures et les maladies cutanées.

YEMEN (21)

La mauve possède des propriétés expectorantes et soigne l'inflammation de l'appareil respiratoire.

AFGHANISTAN (14)

Malva rotundifolia , c'est un expectorant et antitussif

Malva sylvestris : *KHOBBAZI* (خبازی), c'est un antitussif et utilisé en cure contre le refroidissement

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

KACHF ARROUMOUZ (45)

La plante est émolliente, soigne le rhume. Le fruit est utilisé contre les maux de gorge. On dit que la consommation de mauve entraîne le ballonnement.

IHYAA ATTADHKIRA (46)

KHOBBIZA (خبيزة) : Les fleurs sont utiles en cas de bronchite. Les feuilles sont recommandées pour la peau. Les préparations à base de mauve et les lavements s'emploient en cas de gastro entérite aigue.

C'est un légume qui facilite la formation de calculs chez les insuffisants rénaux.

L'auteur indique que la plupart de ce qui a été dit dans les livres anciens n'a pas de valeur. Il précise que la grande mauve est émolliente et diurétique.

AL MOOTAMED (44)

IBN ALBAYTAR : la plante est mauvaise pour l'estomac. Elle est utile pour la prostate (surtout les graines). C'est un émollient de l'appareil respiratoire.

IBN JAZLA : la plante soigne l'érysipèle. Les feuilles mélangées avec des olives sont recommandées pour les brûlures ; elles sont mâchées en cas d'aphtes, elles possèdent des propriétés émollientes pour l'appareil respiratoire. C'est un galactogène, béchique, utile dans certaines affections hépatiques. Les fleurs par voie orale soignent les reins et la prostate.

ATTAFISSI : la plante est émolliente et les graines utiles pour la prostate

HADIKAT AL AZHAR (48)

La plante est utile dans les affections du rein et de la prostate. Ecrasée et mélangée à l'essence de rose soigne les fistules ophtalmiques et les brûlures.

Pour les affections utérines on a recours au bain de siège.

La plante est diurétique, émolliente et analgésique de la sphère digestive.

Feuilles et fleurs possèdent des propriétés émolliente, galactogène et béchique.

Les feuilles mâchées soignent les aphtes. En cataplasme utile pour les ulcères, érysipèle et les piqures d'insectes.

DIVERS

Se référant à plusieurs auteurs Le floc'h (24) rapporte que la plante cuite à la vapeur peut avec une sauce condimentée entrer dans la composition d'autres plats. Il est rapporté que les habitants de la région de Takrouna en consomment en quantité importante. Ce serait le cas de *M. parviflora*. Les fleurs et les feuilles entrent dans la composition de bains émollients à base de gombo.

La plante est réputée soigner les maux des entrailles, l'inflammation de la gorge et les plaies.

Pour Leclerc (23), les plantes du genre *malva* possèdent dans leur composition chimique un mucilage qui appartient au mucilage pectosique.

C'est un purgatif : « c'est une médication dont j'ai pu souvent apprécier la réelle efficacité chez les enfants et les vieillards » dit-il.

Pour Yves Rocher (37), la mauve fait partie des sept

plantes pectorales.

En usage interne : c'est un émollient et adoucissant dans les états inflammatoires. En infusion on l'utilise comme béchique et pour traiter les bronchites ; c'est un laxatif léger.

En usage externe on l'utilise en gargarisme pour les maux de gorge et en bain oculaire pour

l'inflammation des yeux. Les furoncles sont soignés par un cataplasme à base de mauve.

Soins esthétiques : une lotion à base d'infusion de mauve est utilisée pour les soins du visage et des paupières et ce pour calmer et adoucir les peaux sensibles et délicates. Les brûlures dues au coup de soleil sont soulagées par le décocté des fleurs et des racines.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 – Algérie
- 2) Abderrazak Sdiri ,Kamel Boukef
Usage des plantes médicinales dans la region de zarzis
Essaydali de Tunisie, N° 136, 43 -47
- 3) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981 Beirut Lebanon
- 4) Aktaş B¹, Coban S, Başar O, Yaman S, Yılmaz B, Ekiz F, Yüksel O.Fu Fulminant liver failure and renal failure related with malva sylvestris.
Turk J Gastroenterol. 2014 Aug;25(4):437
- 5) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces research. National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 6) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN
Switzerland 1999
- 7) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.
- 8) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.



9) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.

Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.

Maloine S.A. 1980 Paris.

10) Boukef K.

Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne

Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.

11) Brette JP.

Phytothérapie Traditionnelle Kabyle

Thèse Doc. Med. Académie de Paris Université René Descartes

Faculté de Médecine Cochin Port Royal.

12) Catherine d'Auxi

Grimoire Secret de Magie végétale

Edt : LULUCOM 2017

13) Cleverson Antonio Ferreira Martins , Michel Leandro Campos, Ana Carolina Irioda , Dile Pontarolo Stremel , Angela Cristina Leal Badaró Trindade, and Roberto Pontarolo

Anti-Inflammatory Effect of *Malva sylvestris*, *Sida cordifolia*, and *Pelargonium graveolens* Is Related to Inhibition of Prostanoid Production.

Molecules. 2017 Nov 3;22(11)

14) Chafik Younos, Jacques Fleurentin, Dominique Notter, Guy Mazars, François Mortier, Jean Marie Pelt
Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan

Journal of ethnopharmacology 20, 1987 245- 290

15) Cogo LL, Monteiro CL, Miguel MD, Miguel OG, Cunico MM, Ribeiro ML, de Camargo ER, Kussen GM, Nogueira Kda S, Costa LM.

Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders.

Braz J Microbiol. 2010 Apr;41(2):304-9

16) Fleurentin J , Pelt JM

Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen

J. of Ethnopharmacology, 6 1982, 85-108

17) G. Pottier-Alapetite,

Flore de la Tunisie. Angiospermes-Dicotylédones. Apétales-Dialypétales, Publications Scientifiques Tunisiennes, 1979.

18) Gasparetto JC, Martins CA, Hayashi SS, Otuky MF, Pontarolo R.

19) Ghannam Mouna

Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine

Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, 2012 Faculté de pharmacie de Monastir

20) Jabri MA, Wannes D, Hajji N, Sakly M, Marzouki L, Sebai H.

Role of laxative and antioxidant properties of *Malva sylvestris* leaves in constipation treatment.

Biomed Pharmacother. 2017 May;89:29-35

21) Kamel Abdullftah AL Shameri

Atlas of Medicinal plants in Yemen

WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen

22) Kotb F.

Medicinal plants in Libya

1985 Arab Encyclopedia House Beirut – Liban

23) Leclerc H.

Précis de Phytotherapie

5ème édition Masson – Paris 1994

24) Le Floc'h E.

Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

25) Maria Treben,

La Santé à la Pharmacie du Bon Dieu - conseils et pratique des simples (des plantes médicinales) [archive].
Éditeur Steyr, Editeur Wilhelm Ennsthaler W. Ennsthaler, Autriche, 112 p. 2004

26) Michel Thouzery abdellahi ould mohamed Vall

Plantes medicinales de Mauritanie remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au fleuve Sénégal
Association Plantes et Nomades,

Le Paquetayre, F 09300 Montferrier imprimerie 34 toulouse 2011

27) Mohand Aït Youssef

Plantes médicinales de Kabylie Ibis Press Paris 2006

28) Mustafa A, Ali M.

New steroidal lactones and homomonoterpenic glucoside from fruits



of *Malva sylvestris* L.

Acta Pol Pharm. 2011 May-Jun;68(3):393-401.

- 29) Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Akbari J, Enayati-Fard R, Azizi S.

Effect of *Malva sylvestris* cream on burn injury and wounds in rats.

Avicenna J Phytomed. 2015 Jul-Aug;5(4):341-54.

- 30) Najafi H, Mohamadi Yarijani Z, Changizi-Ashtiyani S, Mansouri K, Modarresi M, Madani SH, Bastani B.

Protective effect of *Malva sylvestris* L. extract in ischemia-reperfusion induced acute kidney and remote liver injury.

PLoS One. 2017 Nov 20;12(11)

- 31) Ouertani S.

Plantes à Interêt Dermatologique Enquête d'Ethno-pharmacognosie dans un Village tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988 N° 14 Paris.

- 32) Oueslati leila

Les plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans la région de Siliana
Thèse de doctorat en pharmacie novembre 2014

- 33) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

- 34) Prudente AS, Sponchiado G, Mendes DAGB, Soley BS, Cabrini DA, Otuki MF.

Pre-clinical efficacy assessment of *Malva sylvestris* on chronic skin inflammation.

Biomed Pharmacother. 2017 Sep;93:852-860

- 35) Razavi SM, Zarrini G, Molavi G, Ghasemi G

Bioactivity of *malva sylvestris* L., a medicinal plant from iran.

Iran J Basic Med Sci. 2011 Nov;14(6):574-9.

- 36) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes

Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

- 37) Yves Rocher

100 antes 1000 usages Edition de la foret neuve 1976

- 38) Zuo H, Li Y, Cui Y, An Y

Cardioprotective effect of *Malva sylvestris* L. in myocardial ischemic/reperfused rats.

Biomed Pharmacother. 2017 Nov;95:679-684.

39) <https://www.magievegetale.fr/precis/simples-medecines/mauve> (consulté

le 30/11/2017)

40) Books of dante 2015

<https://booksofdante.wordpress.com/tag/mauve-symbole/> (consulté

le 30/11/2017)

41) http://www.thanatosandme.ch/img/thanatos_fleurs.pdf (consulté le 30/11/ 2017)

42) <http://www.wikiphyto.org/wiki/Mauve>

(consulté le 30/11/ 2017)

43) <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search>

44 المعتمد في الأدوية

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

45 كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

46 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

47 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

48 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

49 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني

الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد الله



États grippaux Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille

OSCILLOCCINUM® : Forme et présentation pharmaceutique : Globules, boîtes de 6 doses, boîte de 30 doses. **Composition** : Extrait filtré de foie et cœur d'Anas barbariae dynamisé à la 200ème K. **Excipients** : Saccharose, lactose.q.s.p 1 dose globule de 1 g. **Indications** : États grippaux. **Posologie et mode d'administration** : Laisser fondre sous la langue le contenu entier du tube-dose en dehors des repas. **Pour les nourrissons** : Laisser fondre dans un peu d'eau et donner à la cuillère ou au biberon. OSCILLOCCINUM est d'autant plus efficace et rapide d'action qu'il est pris de façon précoce, dès les premiers symptômes de l'état grippal. La posologie varie selon le moment où l'on intervient : **Pendant la période hivernale** : Prendre une dose par semaine. **Etat grippal à son début** : Prendre une dose le plus tôt possible. Répéter éventuellement 2 ou 3 fois à 6 heures d'intervalle. **Etat grippal déclaré** : Prendre une dose matin et soir pendant 1 à 3 jours. Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, consulter un médecin. **Mises en garde et précautions d'emploi** : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Oscilloccinum est un médicament homéopathique.

Boîtes de 6 doses : AMM n° 6873072.

Boîte de 30 doses : AMM n° 6873073.

BOIRON TN : 1 rue du Laurier, Cité Taïeb M'hiri, El Aouina, 2045 Tunis

Tél : +216 70 727 161 - Fax : +216 70 727 173

E-mail : infos@boiron.com.tn

BOIRON®

الصيدلانية



التونسية

الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

تنظم

الأيام الصيدلانية التونسية

الثامن عشر

15 - 16 فيفري 2018

في هذا العدد :

الخبيرة

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 145 - ديسمبر 2017