

Essaydali

D E T U N I S I E



Dans ce numéro :

- **Les XVIII èmes JPT**
- **Une Histoire de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIETE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 146 - MARS 2018

Doliprane®

Paracétamol

Dites
OUI



MENTIONS LEGALES COMBINEES GAMME DOLIPRANE INSERTION PRESSE. DENOMINATION DU MEDICAMENT. DOLIPRANE: 1000mg comprimé/ 1000 mg comprimé effervescent/ 500mg gélules/ 500mg comprimé/ 500mg sachets/ 300mg sachets. **DOLIPRANE VITAMINE C** 500 mg/150 mg, comprimé effervescent. **DOLIPRANE PRO** 325 mg/37,5 mg, comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE/COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Doliprane 1000mg comprimé: Paracétamol 1000,00 mg par comprimé. Excipients : Povidone K30, amidon de maïs prégelatinisé, Croscarmellose sodium, acide stéarique, Doliprane 1000mg, comprimé effervescent: Paracétamol 1000,00 mg par comprimé effervescent. Excipients : acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, L Leucine, arôme orange. Teueur en sodium : 408 mg par comprimé. Doliprane 500mg comprimé 500 mg de Paracétamol par comprimé. Excipients : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre et amidon de blé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium. Doliprane 500mg gélule 500 mg de Paracétamol par gélule. Excipients : amidon de riz, précircol, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : tête : gélatine, dioxyde de titane, bleu patenté V ; corps : gélatine, dioxyde de titane (E 171), jaune de quinoléine (E 104), jaune orangé S (E 110). Doliprane 500mg sachets 500 mg de Paracétamol (DCI) par sachet. Excipients : benzoate de sodium, monoglycérides acétylés, povidone, dioxyde de titane (E 171), saccharine, saccharose (environ 2 g/sachet), arôme orange en poudre. Teueur en sodium : 0,56 mg/sachet. Doliprane 300 mg sachets Paracétamol 300,00 mg par sachet. Excipients : Benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, saccharine, arôme orange, saccharose. Composition de l'arôme orange: eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange. Doliprane Vitamine C 500 mg/150 mg, comprimé effervescent Paracétamol 500,00 mg. Acide ascorbique 150,00 mg par comprimé effervescent. Excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, povidone K90, L leucine, mannitol, colorant orange, arôme orange. Doliprane Pro 325 mg/37,5 mg, comprimé Paracétamol 325,00 mg Chlorhydrate de tramadol 37,50 mg par comprimé pelliculé. Excipients : Amidon de maïs, lactose, gélatine, hydroxybenzoate de propyle, stéarate de magnésium. Indications thérapeutiques: Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Doliprane 1000mg est indiqué en plus dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. Doliprane Vitamine C 500 mg/150 mg, comprimé effervescent Douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses. Doliprane Pro 325 mg/37,5 mg, comprimé Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation de Doliprane Pro® 325mg/37,5mg, comprimé doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de tramadol et de paracétamol. Posologie et mode d'administration Mode d'administration Voie orale. Comprimés/ gélules: à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Comprimés effervescents: Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. Boire immédiatement après. Sachets: Agiter le sachet avant emploi. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). Remuer et boire. Posologie Doliprane 1000mg: Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans). Attention: cette présentation contient 1000 mg de paracétamol par unité: ne pas prendre 2 unités à la fois. La posologie unitaire usuelle est de un comprimé à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. Doliprane 500mg et Doliprane Vitamine C 500 mg/150 mg, comprimé effervescent Réserve à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. "Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé/gélule ou sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés/gélule ou sachet par jour. "Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé/gélule ou sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 4 comprimés/gélules ou sachets par jour. "Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans): La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés, gélules ou sachets à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Doliprane 300mg: Cette présentation est réservée à l'enfant de 16 à 48kg (environ 4 mois à 15 ans). Pour les enfants ayant un poids de 16 à 24 kg (environ 4 à 9 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour. Pour les enfants ayant un poids de 25 à 30 kg (environ 8 à 11 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour. Pour les enfants ayant un poids de 31 à 48 kg (environ 10 à 15 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Fréquence d'administration: Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre: chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. Insuffisance rénale: En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes: adultes de moins de 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, alcoolisme chronique, malnutrition chronique, déshydratation. Doliprane Pro 325 mg/37,5 mg, comprimé RÉSERVE À L'ADULTE ET L'ADOLESCENT (à partir de 12 ans) La dose devra être individuellement adoptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient. La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de Doliprane Pro®. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol). Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures. Doliprane Pro® ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire. Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire. Sujets âgés: La posologie habituelle peut être utilisée bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée chez des sujets sains de plus de 75 ans après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, un intervalle minimum de 6 heures entre deux prises est recommandé en raison de la présence de tramadol. Insuffisance rénale: En raison de la présence de tramadol, l'usage de Doliprane Pro® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min). En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 mL/min), l'intervalle entre les prises doit être de 12 heures. Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration post-dialyse n'est généralement pas nécessaire pour maintenir l'analgésie. Insuffisance hépatique: Doliprane Pro® ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère. En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé. Contre-indications: Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire. Doliprane comprimé 500mg: contre indiqué également en cas d'allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). Doliprane Vitamine C 500 mg/150mg, comprimé effervescent: contre indiqué également en cas Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses de vitamine C supérieures à 1 g par jour. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions: Grossesse et allaitement: Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Effets indésirables: Surdosage "Propriétés pharmacodynamiques: Propriétés pharmacocinétiques": Pour toute information complémentaire, demander les Mentions légales à l'information médicale: 71 427 456. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS. AMM Tunisie: N° AMM: Titulaire d'AMM. Doliprane 1000mg comprimé sécable B/8 910 365 7. Doliprane 1000mg, comprimé effervescent B/ 2 Tubes de 8, 910 365 6. Doliprane 500mg gélule B/16.910 348 1. Doliprane 500mg comprimé B/16.910 348 2. Doliprane 500mg sachets B/12.910 348 9. Doliprane 300 mg sachets 910 365 4. Doliprane Vitamine C 500 mg/150 mg, comprimé effervescent B/ 2 Tubes de 8.910 367 1. Doliprane Pro 325 mg/37,5 mg, comprimé B/20.910 381 1. Tableau A. Winthrop pharma Tunisie. 34 av de Paris Megrine 2033. Tél : 79 10 82 00 Fax : 79 10 84 20. Information médicale : 71427456. site web : <http://tn.sanofi-aventis>. Date de révision 30 Mai 2016 spécifique pour insertion presse.

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Senda Bahri

Secrétaire Adjoint

Hager Battikh

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseurs

Taieb Messaoud
Zeineb Krichen

Comité de rédaction

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

Adresse :

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

Imprimerie : Maghreb Edition (IME)

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

Tous droits réservés

Mars 2018

N° 146

SOMMAIRE

- Journées Pharmaceutiques Tunisiennes

- **Allocution de Monsieur le Ministre de la Santé Publique**..... 3
- **Allocution de Madame la Présidente de la SSPT** 5
- **l'Exposition environnementale humaine aux micro-organismes**
Docteur Fabien SQUINAZI 6
- **Obésité ou surpoids, comment agir.**
Pr. Leïla ALOUANE 9
- **Obésité de l'adulte: les déterminants périnataux**
A. BEZZINE, Z. MARRAKCHI 11
- **Perspectives européennes des vigilances sanitaires**
Aude VIDAL 13
- **Prix Ibn AL Jazzar** 14

- Articles

- **Une " Histoire " de la résistance des bactéries aux antibiotiques**
Jean Freney 16
- **Prise en charge des polymyosites et des dermatomyosites : revue de la littérature.**
D. Jarraya, F. Ben Mbarka, I. Kallel, R. Lajnef, A. Bourguiba, S. Derbel, D. Ghlila 27
- **Effets indésirables des antituberculeux : à propos de 43 cas.**
I. Gouia, D. Jarraya, A. Chamakh, R. Lajnef, I. Kallel, N. Hasni, D. Ghlila 31
- **Caractéristiques épidémiocliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives de salmonelloses**
H. Battikh, B. Mahdi, A. Berriche, M. Laïfi, A. Tazarki, M. Zribi, R. Ben Aissa, H. Tiouiri Benaïssa, C. Fendri.... 37

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

Zartan[®]
Losartan

Co-Zartan[®]
Losartan et Hydrochlorothiazide

Les boîtes de 90 cp



| OBJECTIF SANTÉ

Allocution de Monsieur Imed Hammami

Ministre de la Santé Publique

à l'ouverture des Journées Pharmaceutiques Tunisiennes



بسم الله الرحمن الرحيم

- السيد عميد كلية الصيدلة بالمنستير،
- السيد رئيس مجلس عمادة الصيدلة،
- السيدة مديرة وحدة الصيدلة والدواء بوزارة الصحة،
- السيدة رئيسة الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية،
- حضرات الضيوف الكرام،
- سيداتي، سادتي،

يسعدني أن أفتتح هذه الأيام الصيدلانية الثامنة عشرة للجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية التي يطيب لي بهذه المناسبة أن أتوجه إلى كافة أفراد أسرتها وفي مقدمتهم السيدة شاذلية الفندري مشيدا بما تحلت به هذه الجمعية ولا تزال منذ نشأتها من حيوية ونشاط وروح المبادرة وحرص متواصل لمساعدة الصيدلي على مواكبة أحدث المستجدات العلمية.

كما يطيب لي أن أتوجه بعبارات الشكر والترحيب إلى هذه النخبة المتميزة من الأطباء والصيدالين التونسيين ونظرائهم من الدول الصديقة والشقيقة متمنيا لأعمالكم كل النجاح.

وإكبارا لضيوف هذه التظاهرة من غير الناطقين بالعربية أستسمحكم مواصلة كلمتي باللغة الفرنسية :

Mesdames et Messieurs,

Il m'est agréable de présider en ce jour la cérémonie d'ouverture des 18^{èmes} journées pharmaceutiques tunisiennes. Cette manifestation, organisée par la Société Tunisienne des Sciences Pharmaceutiques avec une régularité exemplaire a acquis ses lettres de noblesse au niveau local et international à travers la qualité de ses programmes. Cela n'est pas une surprise quand on connaît le sérieux des différents bureaux qui se sont succédé à sa tête.

Un sérieux et une compétence que traduit votre revue scientifique » Essaydali « qui, depuis sa création en 1981 n'a jamais manqué son rendez-vous trimestriel. Elle constitue en effet, un excellent support pour la profession pharmaceutique ainsi que pour les chercheurs et les universitaires.

Dans ce cadre, je voudrais féliciter le bureau actuel pour les efforts fournis afin que cette revue demeure pérenne en attendant de la voir, un jour, indexée au niveau international.

Il me plaît aussi de souhaiter la bienvenue aux invités de marque de cette rencontre. Comme vous tous, je suis persuadé qu'ils contribueront très efficacement au succès de vos travaux.

Mesdames et Messieurs

Pour revenir à la manifestation d'aujourd'hui, j'ai noté, à travers le programme, que vous allez passer

en revue trois thèmes importants.

L'obésité, tout d'abord. Il s'agit là d'un réel problème de santé publique en Tunisie qui a des conséquences sur la morbidité et la mortalité.

Je voudrais, à cette occasion, rappeler le rôle éminent du pharmacien en matière de conseil et d'éducation pour la santé, un des grands enjeux de la profession. En effet, le pharmacien doit s'impliquer dans la prévention, l'éducation pour la santé en plus de son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient.

D'autre part, et pour aborder le domaine de la sécurité sanitaire, je relève avec intérêt que vous comptez aborder dans vos travaux les différents aspects liés à la « vigilance en produit de santé ».

Je voudrais rappeler, ici, que les produits en circulation en Tunisie ont été soumis à une évaluation rigoureuse et répondent à des normes élevées d'innocuité, de qualité et d'efficacité. Cependant le risque zéro n'existe pas. Étant donné le nombre et la complexité grandissante de ces produits qui servent à maintenir et améliorer la santé du citoyen, il importe que le système de vigilance demeure ouvert, transparent, accessible et responsable. Je voudrais rappeler les avancées en matière de vigilance : le centre national de pharmacovigilance, créé en 1993, et l'hémovigilance, introduite dans le décret organisant le centre national de transfusion, et qui a fait l'objet d'une circulaire en 2007 définissant les procédures en la matière, sans parler de la matériovigilance assurée par l'ANCSEP. Il demeure entendu qu'un effort doit être fait par tous les professionnels de la santé, les patients et les consommateurs qui doivent être encouragés à déclarer tout problème observé (dangers, effets indésirables, défauts et cas de non-conformité).

Le troisième thème de votre congrès concernera les nouveautés dans un certain nombre de domaines médical et pharmaceutique. Thème qui, doit-on le rappeler, s'intègre dans la formation continue du pharmacien afin qu'il soit au fait des avancées de la science.

La formation continue permet, en effet, au praticien de mettre à jour ces connaissances afin d'accomplir sa mission dans les meilleures conditions. Car former, enrichir nos connaissances, faire évoluer notre pratique et notre quotidien en tenant compte de notre spécificité et de l'évolution des sciences, constituent la meilleure garantie de la pérennité de votre profession.

Le pharmacien se doit, à travers ses compétences et la polyvalence qui caractérise sa formation, développer au maximum ses atouts dans les diverses branches de son exercice pour maintenir et accroître son rôle de maillon indispensable et fondamental de la chaîne de santé.

Mesdames, Messieurs,

En conclusion de ces quelques réflexions, permettez-moi de renouveler mes félicitations à la société des sciences pharmaceutiques pour l'excellente organisation de cette manifestation et de l'assurer de notre appui et de tous nos encouragements pour consolider son rayonnement scientifique et professionnel sur la place pharmaceutique nationale et internationale.

Cette manifestation m'offre l'occasion de rendre hommage à la profession pharmaceutique et à ses représentants ordinaires, syndicaux et professionnels, publics et privés, auxquels je témoigne de mon appui dans le meilleur intérêt du secteur de la pharmacie et du médicament.

Soyez assurés que le ministère de la santé œuvrera, avec vous, pour faire évoluer les dossiers et pour instaurer les solutions idoines pour le bien du citoyen et des équilibres financiers du pays.

Merci de votre attention



Allocution de Madame Chédli Fendri

Présidente de la SSPT

Chers Invités, Chers Confrères, Messieurs Dames, les sponsors, Mesdames et Messieurs,

Permettez-moi, en votre nom et au nom de tout le bureau de la SSPT, de souhaiter la bienvenue à Monsieur le MS, qui a bien voulu accepter de mettre nos journées sous son patronage et qui, malgré ses nombreuses occupations ? a bien voulu ouvrir nos journées.

Permettez-moi aussi de vous souhaiter la bienvenue à tous

La Conférence inaugurale : portera sur un sujet qui nous préoccupe tous, à savoir : l'exposition environnementale humaine aux micro-organismes. Elle sera présentée par Pr Squinazi Fabien, Membre de l'Académie nationale en France, je le remercie d'avoir accepté de se joindre à nous et je lui souhaite la bienvenue.

L'obésité : qui n'a pas envie de se débarrasser d'un surpoids, pour des raisons esthétiques ou physiologiques ? Mais, malgré notre volonté, les facteurs génétiques joueraient probablement un rôle non négligeable. Nos éminentes conférencières (Les Pr Zahra Marrakchi, Leila Alouène et Asma Ommezzine) vont nous aider à comprendre ces aspects.

Vigilance et produits de santé en Tunisie : je tiens à remercier nos confrères exerçant dans les différentes structures traitant de ce thème (Pharmacovigilance, Matéiovigilance, Cosmétovigilance, Réactovigilance, Hémo-vigilance) (Les Dr Sihem El Aydi, Ryadh Daghfous, Bochra Bejaoui, Zohra Jammali, Zied Snoussi, Noura Ghariani, Slama Hmida) d'avoir accepté de nous livrer leur expérience en Tunisie. Mme Aude Duval Belaiba à qui je souhaite la bienvenue en Tunisie, nous parlera des perspectives européennes en la matière.

Quoi de neuf dans le secteur Pharmaceutique ? Au niveau des biosimilaires et des génériques, de l'officine, de la pharmacie hospitalière, et de la biologie. Nos éminents conférenciers (Dr Hajer Felfel, Sonia Sebai, Mariem Guerfali, Mouna Sassi et Mahdi Jardak) nous permettront, j'espère, de faire le point de la situation qui concerne le pharmacien en Tunisie, suite à tous les efforts constamment fournis par les structures et du Ministère de tutelle.

Cette année, nous avons réservé une place importante à 2 ateliers consécutifs, ce qui permettra à tous ceux qui veulent assister aux 2 de le faire:

1/ Place des dispositifs médicaux dans la prise en charge des maladies coronariennes, coordonnée par notre SG, Pr Senda Bahri et animé par nos confrères les Dr Khoulood Ben Jeddou, Dorra jarraya et Aimen Abbassi

2/ L'antibiorésistance : coordonnée par Pr Asma Ghariani et animé par nos confrères les Pr Mériam Zribi, Chérifa Chaouch et Mehdi Dridi

Je terminerai par :

- Le prix Ibn El Jazar (1000 DT) qui sera offert par la SSPT, à la meilleure communication affichée

Afin d'encourager les étudiants en Pharmacie et en reconnaissance au rôle que joue notre faculté dans la formation du pharmacien, nous avons décidé d'offrir un prix de thèse (500 DT chacun) à 3 étudiants déjà nominés pour un prix de thèse au niveau de en collaboration la commission de thèse de notre faculté.

Permettez- moi de renouveler mes remerciements à tous les conférenciers et à tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à l'organisation de ces journées et plus particulièrement à tous les laboratoires exposants qui sont le pilier de de l'épanouissement des activités de la SSPT et des autres associations scientifiques.

Tous mes souhaits de succès à nos journées.

Permettez- moi de passer la parole à Mr le Ministre de la Santé, pour ouvrir les journées

L'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE HUMAINE AUX MICRO-ORGANISMES

A propos d'un avis de l'Académie Nationale de Pharmacie (avril 2016)

Docteur Fabien SQUINAZI

Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie, section «Sciences appliquées à la santé environnementale»

Nos milieux de vie sont peuplés d'une flore microbienne diversifiée, constituée de bactéries, virus, protistes parasites, cyanobactéries et champignons microscopiques, dont la composition et la diversité évoluent dans le temps et dans l'espace. Ces différents micro-organismes, sont présents sur les supports inertes (surfaces, sols, matériels, équipements, textiles, etc.), dans l'air extérieur ou intérieur, les eaux et, par extension, les aliments. Leurs origines sont humaines, animales ou environnementales. Ils ont la particularité d'augmenter leur nombre en se multipliant sur divers supports (biofilms) ou dans des organismes-hôtes et d'émettre des métabolites comme des toxines bactériennes, des cyanotoxines et des mycotoxines. Si la plupart de ces micro-organismes sont considérés comme inoffensifs, voire bénéfiques pour la fabrication de produits, d'autres conduisent à des dégradations des supports sur lesquels ils se développent ou à des effets indésirables pour la santé humaine ou animale.

Dans les divers environnements, notamment intérieurs (domestiques, collectifs, industriels, établissements de santé, etc.), des transferts permanents de micro-organismes se produisent entre les composantes de l'environnement elles-mêmes et les personnes, induisant une exposition par inhalation, par ingestion ou par contact cutané-muqueux.

L'expologie environnementale est une discipline scientifique faisant appel aux mesurages physico-chimiques et biologiques ainsi qu'à la modéli-

sation pour évaluer les expositions individuelles



ou collectives des êtres vivants aux polluants et contaminants microbiologiques, quelle que soit leur nature. Elle s'applique tout particulièrement aux expositions humaines. L'expologie ou sciences des expositions s'étudie dans les conditions réelles de la vie et de l'activité des individus.

La connaissance des expositions humaines aux micro-organismes nécessite d'établir les niveaux de contamination microbienne dans les divers environnements et leurs évolutions spatio-temporelles. Elle permet ainsi de fournir aux gestionnaires d'installations des éléments indispensables afin de les aider à adopter les mesures de réduction des expositions les plus pertinentes et des orienter vers les cibles prioritaires, puis d'évaluer l'efficacité des interventions techniques sur les installations.

Les méthodes traditionnelles de recherche des micro-organismes environnementaux font appel à une collecte d'échantillons d'air, de surface, d'eau ou d'aliments, une incubation sur gélose et une identification selon des critères morphologiques



ou des caractéristiques biochimiques, conduisant à un résultat en unités formant colonies (UFC). L'étude et le suivi de la flore microbienne globale, des bactéries indicatrices de contamination fécale et/ou cutané-muqueuse, et des micro-organismes pathogènes, sont couramment utilisés pour l'étude et le suivi des milieux de l'environnement.

De nouvelles méthodes dites alternatives (acides nucléiques, spectrométrie de masse...), identifiant des germes viables non cultivables, donnent en général des résultats plus sensibles, plus précis, plus reproductibles.

Quatre situations d'exposition humaine aux micro-organismes environnementaux sont présentées, comprenant les pathogènes impliqués et les facteurs de risque de prolifération microbienne, afin de mettre en œuvre une prévention adaptée.

L'exposition aux moisissures visibles concerne en France entre 14 et 20 % des logements. Les pathologies les plus fréquemment rencontrées chez les personnes exposées sont la rhinite allergique, le développement et l'exacerbation de l'asthme chez les enfants et chez les adultes exposés sur leur lieu de travail. Le risque infectieux est plutôt présent chez les patients immunodéprimés. Les moisissures responsables sont souvent les genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Cladosporium*. Les facteurs favorisant l'apparition de moisissures sont multiples et liés à l'enveloppe du bâtiment (mauvaise réalisation du pare-vapeur, infiltrations, ponts thermiques), au renouvellement d'air du logement (qualité de l'installation de ventilation, entretien/maintenance insuffisants, obstruction par l'occupant de bouches ou grilles d'aération), aux équipements (condensation au niveau des gaines, tuyauteries et échangeurs) et au comportement des occupants (manque d'aération régulière, notamment lors de production de vapeur d'eau, chauffage insuffisant, sur-occupation du logement).

Une piscine est définie comme un bassin artificiel, étanche, dans lequel se pratiquent des activités aquatiques et dont l'eau est filtrée, désinfectée et désinfectante, renouvelée et recyclée, ainsi que tous les équipements nécessaires à son fonctionnement. Il existe une grande diversité de micro-organismes présents dans ces environnements chauds, humides et

confinés, mais seule une petite proportion peut être à l'origine de pathologies chez l'homme. Il s'agit fréquemment de mycoses cutané-muqueuses, verrues plantaires, otites, angines, conjonctivites ou rhinites, plus rarement de gastro-entérites, pneumopathies et méningites. Les principaux agents microbiens impliqués sont d'origine cutané-muqueuse (*Staphylococcus aureus*, *Candida* sp., Dermatophytes, Moluscipoxvirus et Papillomavirus, Adenovirus), fécale (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* sp., norovirus, rotavirus, entérovirus, virus de l'hépatite A), et environnementale (*Pseudomonas aeruginosa*, mycobactéries non tuberculeuses, *Legionella pneumophila*, Amibes libres, *Aspergillus*, *Penicillium* et *Cladosporium*). Les facteurs d'amplification des contaminations microbiologiques sont de plusieurs natures : déficience dans le traitement de l'eau des bassins, gestion inadaptée des installations techniques, dysfonctionnement de la centrale de traitement d'air, manquements vis-à-vis des règles d'hygiène par les usagers, dérives dans les bonnes pratiques en hygiène par le personnel.

Les systèmes de climatisation, qu'il s'agisse de systèmes collectifs et centralisés, ou de systèmes individuels, muraux ou plafonniers, peuvent être des sources de contamination bactérienne et fongique et de leurs produits dérivés (endotoxines bactériennes, mycotoxines). Les pathologies rencontrées chez les occupants des bâtiments sont de natures inflammatoires (ORL, respiratoires, oculaires, cutanées), infectieuse (aspergillose, légionellose) ou immuno-allergologique (ORL, asthme, alvéolite). Dans une centrale de traitement d'air, plusieurs éléments peuvent contribuer à la contamination microbienne de l'air du bâtiment : la prise d'air extérieur (introduction de micro-organismes de sources externes), le préfiltre (développement et relargage de micro-organismes), échangeurs thermiques (développement microbien sur les batteries chaudes du fait de la température favorable et sur les batteries froides du fait de la condensation), l'humidificateur (risque d'aérosolisation d'une eau contaminée), le recyclage de l'air (réintroduction de micro-organismes d'origine intérieure). Les systèmes individuels sont le lieu de développement microbiologique, en raison d'un empoussièrement et d'une contamination des bacs à condensats, si la maintenance est défectueuse.

Les réseaux de distribution d'eau véhiculent une grande diversité de contaminants microbiologiques (virus, bactéries, protozoaires, fungi) qui peuvent être impliqués dans des problématiques sanitaires. Ils sont soit transportés par l'eau, en particulier les micro-organismes d'origine fécale quasi incapables de se multiplier dans ces milieux, soit adaptés à l'écosystème que représente les unités de production et de transport d'eau (*Mycobacteria*, *Legionella*,...). Chaque année aux USA, des cas de gastro-entérite associés à l'usage d'eau de consommation sont identifiés (10 à 20 millions de personnes), mais ce sont les problèmes de type légionellose, otites externes et infections à mycobactéries qui semblent progresser ces dernières années (40 000 hospitalisations). En France, le nombre de cas de légionellose reste relativement stable depuis 2005, variant entre 1200 et 1500 cas, et les indicateurs de contamination fécale, dont *Escherichia coli*, montre une faible fréquence de résultats non conformes (3%) souvent associés à de petits captages difficiles à protéger ou à modifier. La présence de micro-organismes indésirables dans les eaux au robinet du consommateur est liée à 4 causes majeures : traitement insuffisant de la ressource, contamination accidentelle lors du transport en réseaux, multiplication dans le réseau (biofilm et sédiments), en particulier dans les réseaux intérieurs

privés, et enfin contamination au point d'usage.

Ces exemples témoignent de la multiplicité des expositions humaines aux micro-organismes, liées aux différentes composantes de l'environnement et à nos milieux de vie. Le nombre d'indicateurs microbiens pertinents et le suivi temporel des niveaux de contamination des milieux mériteraient d'être développés afin d'obtenir une vision aussi globale que possible des expositions humaines. L'étude des microbiomes environnementaux, par des outils biomoléculaires détectant l'ADN ou l'ARN des cellules microbiennes, pourrait fournir des indications sur les influences anthropiques, favorables ou non à la santé : populations microbiennes, leurs dynamiques, la présence de pathogènes potentiels, l'influence des interventions techniques ou des comportements humains.

Enfin, ces exemples montrent la nécessité d'intégrer (ou d'intensifier selon les cas) la formation des professionnels aux enjeux des risques santé-environnement dès la conception des installations, la sensibilisation au bon respect des règles d'hygiène, d'entretien et de fonctionnement des installations techniques et l'enseignement sur l'expologie aux micro-organismes dans les cursus universitaires en favorisant l'approche interdisciplinaire.



Voici les résumés de quelques conférences des JPT. Vous pouvez trouver le texte intégral des différentes interventions sur le site de la Société des Sciences Pharmaceutiques :

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Obésité ou surpoids, comment agir.

Pr. Leila ALOUANE,

*Chef du Service Formation & Information à l'Institut
National Zouhair Kallel de Nutrition et de technologie Alimentaire-Tunis*

Résumé

Au cours des dernières décennies, l'obésité a pris des proportions endémiques dans le monde en général et en Tunisie en particulier. Les chiffres sont réellement alarmants d'autant plus que cette endémie touche toutes les catégories d'âge, indépendamment du sexe, du milieu de vie, des régions et du niveau socio-économique.

Il est important d'agir pour contrer cette situation, car l'obésité, voire même le surpoids sont à l'origine des maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, diabète, cancer et maladies respiratoires, auxquels s'ajoutent les maladies neurodégénératives). Indépendamment des effets délétères sur la santé, l'obésité agit négativement sur le psychisme pouvant mener à la dépression et aux troubles du comportement alimentaire.

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui nuit à la santé. Ils sont évalués par

l'indice de masse corporelle qui est étroitement corrélé à la masse grasse.

Il est plus aisé de prévenir le surpoids que de traiter l'obésité. Connaître les causes facilite la prévention et la prise en charge.

Il est urgent d'agir en corrigeant la mauvaise



alimentation à laquelle contribue l'industrie alimentaire (restauration rapide, plats préparés, portions plus élevées, publicité, etc.). La prévention et la prise en charge imposent la réduction du manque d'activité physique (sédentarité) et du nombre d'heures passées devant les écrans de tout genre. En cas de terrain génétique favorable il faut agir par des précautions particulières dès la naissance. Ne pas hésiter à traiter certaines maladies endocriniennes à l'origine de la prise pondérale. Enfin insister sur l'intérêt d'un sommeil suffisant. Prévenir et combattre le surpoids et l'obésité implique l'individu, la famille, la communauté et le gouvernement. Elle doit être considérée comme une priorité sanitaire et économique.

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 antiaïslas - 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 antiaïslas - Aspartame - Magnésium citrate - Mannitol - Polividone. **INDICATIONS:** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Traitement symptomatique d'affections ORL aiguës : rhumes, rhinites allergiques, rhinopharyngites. **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 diaphèse et la transpiration propices à une élimination plus rapide des toxines. **CONTRE-INDICATIONS:** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : • Hypersensibilité à l'un des constituants. • Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. • Glaucome par fermeture de l'angle. • Adénome prostatique. • Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte : Enfant de moins de 15 ans. • Fervex Adulte : Personne souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrose-isomaltase en raison de la présence du glucose. Fervex Sans sucre Adulte : En cas de phénylcétonurie en raison de la présence de l'aspartame. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:** Mises en garde : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte et l'enfant, de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique surdosage). Précautions d'emploi : - L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier), qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques, est à éviter pendant le traitement. Fervex Adulte : Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** Associations déconseillées : + Alcool (liées à la présence de phéniramine). + Mojeur par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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 (antalgiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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 apparaissant généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE :** - transfert immédiat en milieu hospitalier - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol - Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale. - Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure - Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE:** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : • une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en 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 détournée par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjugue (60 à 80%) et sulfoconjugue (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 1130 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 :** A.M.N. N° : Fervex Adulte : 9133181 Fervex Sans sucre Adulte : 9133182 Fabriqués par : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus, Tunisie. Sous licence de : UPSA, 3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison, France.

UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.

ips INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID

Obésité de l'adulte: les déterminants périnataux

A.BEZZINE, Z.MARRAKCHI

Service de Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle

L'obésité est un problème majeur de la santé publique. Les sujets obèses sont exposés à de nombreuses maladies cardio-vasculaires, métaboliques et cancéreuses, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité. Les facteurs déterminants de l'obésité sont multiples pouvant être nutritionnels, environnementaux, génétiques,...

David Barker a évoqué que certaines pathologies chroniques de l'adulte dont l'obésité trouvent leur origine dans la période fœtale, périnatale et la petite enfance. Depuis, beaucoup d'études se sont intéressées aux déterminants périnataux de l'obésité mettant en évidence l'importance de l'environnement nutritionnel et hormonal durant la vie fœtale. En effet, les modulations épigénétiques influenceraient des mécanismes hormonaux, neuronaux et autocrines contribuant à l'équilibre énergétique, pouvant conduire à long terme à une obésité.

Nous nous proposons de faire une revue de la littérature sur les déterminants périnataux de l'obésité chez l'adulte.

Ces facteurs ont été identifiés suite à une recherche documentaire portant sur des études issues de bases de données telles que, entre autres, PubMed,

MedLine et Elsevier.

Ainsi, les principaux facteurs de risque périnataux de l'obésité cités sont : le tabagisme maternel, le diabète, le surpoids et obésité parentale notamment de la mère en début de grossesse, la prise de poids excessive pendant la grossesse, les difficultés socio-économiques des parents et le cadre de vie défavorable, l'excès ou le défaut de croissance intra-utérine. Le concept de programmation fœtale suggère que le déséquilibre nutritionnel maternel et les perturbations métaboliques ont un impact durable et intergénérationnel sur la santé de la progéniture et sur le risque d'obésité. L'impact de la nutrition maternelle est différent selon le terme de la grossesse. Une dénutrition maternelle en début de grossesse est associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle avec risque d'obésité chez la progéniture. Cette dénutrition est protectrice lorsqu'elle survient en fin de grossesse. L'impact de la nutrition maternelle est modelé par des facteurs hormonaux, particulièrement la Leptine, hormone régulatrice de développement anténatal des circuits hypothalamiques impliqués dans le contrôle homéostatique de l'alimentation pendant la période postnatale.



Mme Z.MARRAKCHI

CLAVOR

Amoxicilline - acide clavulanique



FALOXIM[®]

Céfixime / Cefixime



Perspectives européennes des vigilances sanitaires

Aude VIDAL – Juriste

Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Résumé :

Les vigilances européennes relèvent de l'histoire contemporaine et se sont progressivement construites à travers et en réponse aux grandes affaires sanitaires survenues dans les différents États membres depuis le XXème siècle. La mise en place des différents systèmes de vigilance dans l'Union européenne répond au double objectif de garantir le niveau le plus élevé de sécurité sanitaire des produits de santé tout en assurant leur libre circulation sur le territoire de l'Union européenne. Pour répondre à ces objectifs, une véritable harmonisation européenne de l'ensemble des systèmes de vigilance a été mise en place par l'élaboration de normes et obligations

communes à l'ensemble des acteurs, ainsi que le développement de processus décisionnel européen. Système le plus abouti à ce jour, la pharmacovigilance a impulsé les modes de gouvernance de l'ensemble des vigilances européennes et poussé cette harmonisation jusqu'à une véritable logique d'intégration européenne. Ces perspectives européennes des vigilances montreront ces évolutions communes à toutes les vigilances réglementées en Europe qui permettent de garantir la sécurité des produits de santé dans l'ensemble des États membres mais aussi leurs limites dans un secteur aussi sensible qu'est la sécurité sanitaire où chaque État membre demeure responsable sur son territoire.



Mmes Zeineb KRICHEN, Latifa BENZARTI et Chadlia FENDRI

Prix Ibn AL Jazzar

Attribué au meilleur poster présenté lors des XVIIIèmes JPT

ENQUÊTE SUR LA PRÉSENCE DE DEHP DANS CERTAIN DISPOSITIFS MÉDICAUX RÉFÉRENCÉS DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTE PUBLIC

B.BEJAOUII, A.GUETTITI, Z.SNOUSSII

1- Agence Nationale de Contrôle sanitaire et environnemental des produits

Introduction :

Le **phtalate de bis 2-éthylhexyle** de formule brute $C_{24}H_{38}O_4$, aussi désigné sous les sigles **DEHP** (de l'anglais *DiEthylHexyl Phthalate*), est le plus utilisé de tous les phtalates pour assouplir le PVC en augmentant la flexibilité des plastiques.

Le DEHP contenu dans les dispositifs médicaux migre et entre en contact avec le patient. Il est dangereux pour la santé, il est classé **cancérigène, mutagène ou toxique** pour la reproduction (substance CMR). C'est un **puissant perturbateur endocrinien** qui provoque une diminution de la synthèse de la testostérone. Il a des effets néfastes sur le système reproducteur mâle.

Le rapport SCENHIR (Scientific Committee on Emerging and Newling Identified Health Risks) a permis de définir 10 procédures médicales à risque d'exposition au DEHP, ainsi qu'une population à risque : nouveau-nés, jeunes enfants, personnes dialysées.

La dose journalière tolérable DJT est de 0.05 mg par kg de poids corporel par jour.

Objectif :

Évaluation de l'utilisation des dispositifs médicaux contenant du DEHP dans un service de néonatalogie et par conséquent évaluation de l'exposition d'une population à risque au DEHP en fonction des différents actes à risque.

Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive analytique qui consiste en l'évaluation de l'exposition d'une population à risque « service de néonatalogie » d'un établissement de santé public, au DEHP contenus dans les dispositifs médicaux à risque utilisés dans ce service. Elle a été réalisée sur 4 étapes :

- ❖ Recensement des dispositifs médicaux utilisés au niveau du service de néonatalogie.
- ❖ Classification des dispositifs médicaux en fonction des différents actes à risque (par abord).
- ❖ Analyse des fiches techniques envoyées par les fournisseurs suite à notre demande.
- ❖ Recherches bibliographiques concernant ces dispositifs médicaux.

Résultats :

Service de Néonatalogie	Avec DEHP	Sans DEHP
Nutrition parentérale +Perfusion + Transfusion	50%	50%
Abord Parentéral	57%	43%
Abord Respiratoire	63	37%
Total = DM à risque	58%	42%



Discussion :

Dans cette étude, les dispositifs médicaux contenant du DEHP représentent une proportion non négligeable (58%). Ainsi les nouveaux nés du « service de néonatalogie » de cet établissement de santé public sont exposés au DEHP « Puissant perturbateur endocrinien » à travers 58% des dispositifs médicaux à risque utilisés dans ce service. Cependant parmi les dispositifs recensés, il y a ceux ne contenant pas du DEHP. En effet certains fournisseurs appliquent déjà la réglementation européenne, alors que d'autres ignorent la réglementation et importent ainsi des dispositifs médicaux qui selon leur fiches techniques, contiennent du DEHP. Grâce à cette étude il paraît clairement qu'il faut prendre en compte le problème des phtalates dans le secteur des dispositifs médicaux.

Conclusion :

Les phtalates doivent être exclus des dispositifs médicaux en particulier de ceux utilisés pour les populations à risque telles que les nouveaux nés, les femmes enceintes et les dialysés. En conséquence les pharmaciens hospitaliers chargés de l'acquisition des dispositifs médicaux doivent veiller à l'application de la réglementation en Europe « Directive 2007/47/CE » et qui notifie que :

- ❖ Si des parties d'un dispositif (ou un dispositif lui-même) destiné à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances, contiennent des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2, ces dispositifs doivent être

étiquetés sur le dispositif lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates.

- ❖ Si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances en ce qui concerne le respect des exigences essentielles, dans la documentation technique et dans la notice d'utilisation, des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées.
- ❖ A cet effet les pharmaciens doivent être vigilant lors de l'achat des dispositifs médicaux afin de pouvoir éviter l'utilisation des ces dispositifs pour la classe des populations à risque et exiger des dispositifs médicaux exempts de phtalates (DEHP) dans le cahier des charges des nouveaux appels d'offres.

Actuellement, il est désormais possible de faire un choix éclairé sur l'utilisation de chaque dispositif médical en fonction du rapport bénéfice-risque.

Références :

- Directive 2007/47/CE.
- Rapport SCENHIR 2008.
- Recommandations Afssaps- Mars 2009.
- Guide pratique sur les phtalates.

Une « Histoire » de la résistance des bactéries aux antibiotiques

Jean Freney, Professeur émérite,
Université de Lyon 1

Ce sujet a été présenté par l'auteur lors du XIIIe congrès de la Société Tunisienne de Microbiologie qui s'est tenu à Hammamet du 17 au 19 novembre 2017

Résumé

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques, tant chez l'homme que chez l'animal, a profondément modifié l'écologie bactérienne. En exerçant une pression de sélection sur les bactéries, la surconsommation d'antibiotiques a favorisé le développement de souches résistantes aux antibiotiques. Si l'émergence de ces résistances a été au départ contrée par la mise au point de nouveaux antibiotiques, l'essoufflement de la recherche et la diminution du nombre de nouvelles molécules disponibles menacent aujourd'hui notre « capital antibiotique ». Ce phénomène de résistance aux antibiotiques est d'autant plus préoccupant qu'il concerne aujourd'hui l'ensemble des bactéries pathogènes.

Si cette « mauvaise » utilisation des antibiotiques continue sur la même voie qu'aujourd'hui, certains scénarios prédisent que les infections par des bactéries résistantes constitueront la principale cause de mortalité dans le monde en 2050 avec environ 10 millions de morts par an devant des maladies comme le cancer (8,2 millions) ou le diabète (1,5 millions). On évoque même la fin des antibiotiques au milieu du XXIe siècle et la naissance d'une ère post-antibiotiques au cours de laquelle des infections banales ne pourraient plus être soignées.

Afin de limiter ce scénario « catastrophe » des solutions semblent exister mais exigent une forte mobilisation à l'échelon mondiale comme l'usage à bon escient des antibiotiques, la mise au point d'alternatives médicamenteuses, la généralisation de la vaccination et des règles d'hygiène telles que le lavage des mains.

Le 30 avril 2014, le docteur Keiji Fukuda, sous-directeur de l'OMS, déclarait « ... le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer ». Dans les années 1990, la fin des antibiotiques était déjà annoncée dans des revues telles que « Newsweek » du 28 mars 1994 qui en faisait sa « une ». La question qui peut se poser est la suivante : « Comment en est-on arrivé là ? ».

La pénicilline et la période d'euphorie



L'histoire commence pourtant comme un conte de fées avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 dans son laboratoire du St Mary's Hospital de Londres. Cette découverte majeure aurait pu rester ignorée si au début des années 1930 Howard Florey et ses collaborateurs de l'université d'Oxford comme le chimiste Ernst Chain n'avaient réussi à extraire, purifier et enfin utiliser la pénicilline pour lutter contre les infections chez l'homme. Au début de l'année



1941, un policier d'Oxford, Albert Alexander, qui s'était blessé au visage en taillant ses rosiers et avait développé une infection à staphylocoques et à streptocoques fut pour la première fois traitée par la pénicilline. Le traitement fut un succès et la fièvre chuta rapidement mais la quantité de pénicilline produite par les chercheurs britanniques se révéla insuffisante et le patient finalement décéda du fait de l'absence de production de cette « molécule miracle ». L'Angleterre étant alors en guerre totale contre l'Allemagne nazie, il n'était pas possible de développer une activité de production de cet antibiotique localement ; les chercheurs d'Oxford se tournèrent alors vers les États-Unis.



À l'époque, le président américain, Franklin Delano Roosevelt savait que son pays allait inévitablement devoir entrer en guerre. Le 28 juin 1941, il créa l'OCRD (Office of Scientific and Research Development), un organisme scientifique chargé de l'effort de guerre. L'OCRD établit le 19 octobre 1942 le projet « Manhattan » qui aboutit à la réalisation de la première bombe atomique larguée sur Hiroshima et Nagasaki en 1945. L'OCRD intervint également en obligeant les principaux producteurs de médicaments américains et anglais (Merck, Lederle, Squibb, ... ainsi que 35 autres firmes) à s'engager à produire de la pénicilline en grande quantité ce qui joua un rôle important dans la victoire des armées alliées contre les armées de l'axe comme le montre la célèbre publicité où l'on voit un soldat américain blessé sur un atoll du Pacifique traité par l'antibiotique avec la légende

« grâce à la pénicilline, il pourra rentrer chez lui » (1).

La période qui suivit la fin de la seconde Guerre Mondiale fut sans contexte une période de très grand optimisme. La barbarie nazie avait été vaincue et l'on pouvait maintenant soigner grâce à des antibiotiques un grand nombre d'infections. Les plus optimistes prédisaient même la fin des maladies infectieuses ! Alexandre Fleming, Ernst Chain et Howard Florey reçurent le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1945. Néanmoins, dès les années d'après-guerre, certains microbiologistes redoutaient déjà l'émergence de bactéries résistantes. Ainsi, Alexander Fleming lui-même, lors d'une conférence donnée à l'hôtel Waldorf Astoria de New York, conférence qui fut reprise par le New York Times du 26 juin 1945, alertait les autorités médicales et les médecins sur le fait que l'utilisation de quantités trop faibles de pénicilline risquait de sélectionner des bactéries résistantes (2).

La résistance antibiotique, première cause de mortalité dans le monde en 2050 ?

On estime actuellement qu'environ 2 millions de personnes chaque année aux États-Unis et 400 000 en Europe développent des infections à bactéries résistantes et que 700 000 personnes en meurent chaque année dans le monde ; ce dernier chiffre étant vraisemblablement très sous-estimé.

En 2014, le Premier Ministre britannique David Cameron demanda à Lord Jim O'Neill, ancien économiste en chef de Goldman Sachs, de réunir un groupe d'experts internationaux afin d'évaluer l'impact de la résistance des bactéries aux antibiotiques sur la santé mondiale dans les prochaines décennies et d'émettre des recommandations et solutions. Le rapport intitulé « Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations » fut publié en 2016 (3) et provoqua un trouble certain puisqu'il y était annoncé que l'augmentation continue de la résistance bactérienne aux antibiotiques serait responsable en 2050 de la mort de 10 millions de personnes par an c'est-à-dire plus que le cancer ou le diabète et une réduction de 2 à 3,5 % du produit intérieur brut (PIB) « si une solution urgente au

problème global des résistances bactériennes n'était pas apportée ». La mortalité surviendrait principalement en Asie (4,7 millions) et en Afrique (4,1 millions). L'étude prévoyait une moyenne annuelle de 390 000 morts en Europe et de 317 000 aux Etats-Unis. En annonçant la création de cette commission, le Premier Ministre britannique avait qualifié de « menace bien réelle et inquiétante » le développement rapide des bactéries résistantes à l'échelle mondiale, craignant que l'inefficacité des antibiotiques puisse renvoyer le monde « au Moyen-âge de la médecine, avec des morts provoquées par des infections et lésions qu'on peut soigner aujourd'hui ». Bien que ces prévisions sur l'avenir aient pu être l'objet de réserves et discussions (4), ce rapport a le mérite d'exister et de révéler certains des énormes challenges à relever dans les prochaines décennies.

Les premières estimations internationales de l'impact de la résistance aux antimicrobiens proviennent de l'« European Centre for Disease Prevention and Control » (ECDC) qui a publié le rapport « The bacterial challenge: Time to react » en 2009 (5). L'ECDC estime à 25 000 le nombre de morts causés chaque année par les infections hospitalières dues à 5 bactéries résistantes (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de 3^e génération, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes). Ce chiffre de 25 000 morts par an correspond exactement au nombre de morts causés par des accidents de la route chaque année dans l'Union Européenne. Cette mortalité causée par des infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques varie beaucoup selon les situations géographiques. Ainsi on compte 25 000 morts par an pour 500 000 millions d'habitants au niveau de l'Europe alors que cette mortalité est de 38 000 pour 70 millions d'habitants en Thaïlande.

La résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

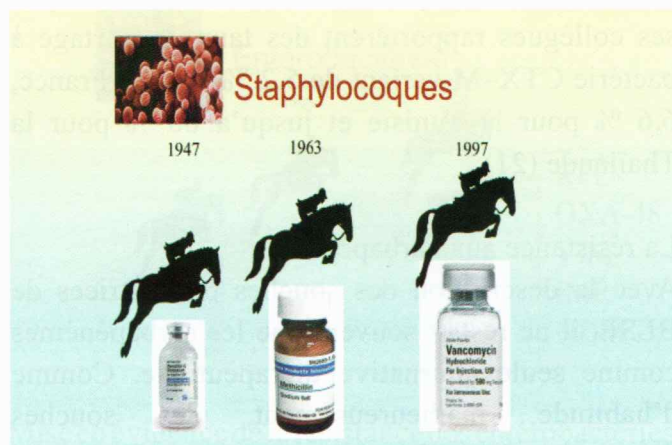
Lors d'une étude réalisée à l'hôpital central de Boston en 1941 et publiée dans les « Archives of Internal Medicine », David Skinner et Chester Keefer ont évalué le taux de mortalité des

patients qui avaient développé une septicémie à *Staphylococcus aureus*. Celui-ci était de 82 % (6). Avec l'introduction de la pénicilline, lors d'études tout à fait comparables réalisées en 1947, ce taux était tombé aux alentours de 20 %. Malheureusement, au début des années 1960, il était remonté à 50 % ! (7). L'apparition des premières souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline G avait en effet fait l'objet d'une publication de la grande bactériologiste britannique Mary Barber dès 1947 (8).

Lors de « l'âge d'or des antibiotiques » au cours des années 1950, la firme britannique Beecham, alors plutôt sur le déclin, décida d'investir dans la recherche de nouveaux antibiotiques. Pour cela, elle recruta en 1955 une « pointure » en l'occurrence le prix Nobel de médecine 1945 Ernst Chain. Ce dernier et ses collaborateurs mirent au point le premier antibiotique semi-synthétique, la méticilline, antibiotique spécifiquement actif contre le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) qui fut commercialisé sous le nom de Celbenin. Le succès fut immédiat. On arrivait à traiter des infections jusque-là fatales. Néanmoins, dès le 14 janvier 1961, on annonçait dans le « British Medical Journal » la présence de souches résistantes à ce « super antibiotique » (9). Le phénomène n'a pas cessé de s'amplifier dans les années qui suivirent. De nos jours, les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) constituent toujours une des principales causes d'infection à bactéries résistantes à l'hôpital.

Pour traiter ce type d'infection à SARM, le médecin n'avait souvent comme ultime recours que l'utilisation d'un antibiotique constamment efficace sur *Staphylococcus aureus*, la vancomycine. Malheureusement, en 1997, le Docteur Hiramatsu et ses collègues mirent en évidence au Japon la première souche à sensibilité diminuée à la vancomycine (10). Deux années plus tard, le « New England Journal of Medicine » du 18 février 1999 annonçait l'isolement de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine dans deux états américains (11). L'impossibilité de ne plus pouvoir traiter ce type d'infection par la vancomycine représentait une menace majeure. Heureusement, ce phénomène est resté limité jusqu'à présent !





Mise en évidence de la résistance de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline G (1947), à la méticilline (1963) et à la vancomycine (1997)

La résistance des bactéries aux antibiotiques est très ancienne

Sept années avant la description de l'existence de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline G par Mary Barber et donc bien avant l'utilisation de la pénicilline en médecine, Edward Abraham et Ernst Chain dans un article de « Nature » du 28 décembre 1940 avaient montré par des expériences *in vitro* que la pénicilline pouvait être dégradée par une enzyme émise par une souche d'*Escherichia coli*, la pénicillinase (12). Ceci montrait que les bactéries avaient le pouvoir d'inactiver des antibiotiques bien avant qu'ils ne soient commercialisés.

Les premières formes de vie sont apparues il y a environ 3,5 milliards d'années sur la terre. Ces ancêtres de tous les êtres vivants qui ressemblaient à des bactéries ont dû évoluer dans des conditions extrêmement hostiles aussi bien physiques que chimiques. Elles ont dû également constamment contrer l'action des antibiotiques produits par d'autres micro-organismes (champignons, bactéries). Dans le journal « Nature » du 22 septembre 2011, Vanessa M D'Costa et ses collègues rapportèrent la remarquable étude qu'ils avaient réalisée dans le Yukon à l'ouest du Canada à proximité de Dawson City (13). En profondeur de ces terres constamment gelées, ils ont retrouvé des traces d'animaux datant de 25 à 30 000 ans (mammouths, chevaux, volatiles, ...), de plantes mais aussi des traces de gènes de résistance aux

antibiotiques, en particulier à la vancomycine alors que cet antibiotique n'a été commercialisé qu'en 1960 !

La saga de la résistance aux β -lactamines

L'ampicilline et les pénicillines à large spectre

Comme cela avait été réalisé avec la méticilline, les chercheurs de Beecham essayèrent de mettre au point des antibiotiques actifs non seulement sur *Staphylococcus aureus* mais également sur d'autres bactéries afin de traiter différentes infections (septicémies, infections urinaires, méningites, diarrhée, ...). Ils ont ainsi mis au point une pénicilline à large spectre, l'ampicilline commercialisée sous le nom de Penbritin, antibiotique capable de résister à l'acidité gastrique (14). Cet antibiotique allait connaître un énorme succès puisqu'il est encore aujourd'hui largement utilisé dans le traitement des maladies infectieuses. Malheureusement, en 1963, Polyxeni Kontomichalou, bactériologiste à Athènes, isole la première souche d'*Escherichia coli* résistante à l'ampicilline (15). Elle baptisa la pénicillinase responsable du nom de TEM à partir des trois premières lettres du prénom de la patiente chez laquelle la souche avait été isolée, Temoniera. Cette première pénicillinase, TEM1, aura plusieurs centaines de descendants. Elle diffusa en effet chez toutes les autres espèces d'entérobactéries puis chez *Pseudomonas aeruginosa* en 1969 (TEM-2), *Vibrio cholerae* en 1971, *Haemophilus influenzae* en 1973, *Neisseria gonorrhoeae* en 1976, *Neisseria meningitidis* en 1983, ...

Les BLSE ou bêta-lactamases à spectre élargi

Au cours des années 1980, on utilisait largement les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) dans les hôpitaux. C'est ainsi qu'en 1985, Danielle Sirot et ses collègues isolèrent dans le service de réanimation du CHU de Clermont-Ferrand des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes au céfotaxime (16). Ces pénicillinases (TEM-3), appelées bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) conféraient aux bactéries une résistance à toutes les bêta-lactamines en particulier aux céphalosporines de troisième génération à l'exception de la cefoxitine et des carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème). L'émergence de ces

bactéries BLSE eut des conséquences cliniques redoutables comme le montre l'étude de Schwaber et ses collègues qui révélait que les infections dues à des entérobactéries BLSE causaient une mortalité 3,6 fois plus élevée que les bactéries sensibles. De plus la durée d'hospitalisation était 1,6 fois plus longue, le retard à la prescription adéquate 25 fois plus grand et le coût de l'hospitalisation 1,6 fois plus élevé (17).

En 1990, Bauernfeind et ses collègues de l'Institut Max von Petenkoffer de Munich, mirent en évidence chez une souche d'*Escherichia coli* isolée de l'exsudat auriculaire d'un nouveau-né un nouveau mécanisme de résistance aux céphalosporines, une céfotaximase c'est-à-dire une enzyme capable de dégrader préférentiellement le céfotaxime qu'ils nommèrent CTX-M, M pour Munich (18). Cette nouvelle bêta-lactamase qui conférait une résistance élevée au céfotaxime et plus faible au ceftazidime mais qui conservait une sensibilité à la cefoxitine et aux carbapénèmes connut malheureusement un grand succès. Avec la description des céfotaximases, s'opéra un changement majeur correspondant à l'émergence de souches BLSE dans la communauté. En effet, jusque-là, les souches résistantes aux céphalosporines comme *Klebsiella pneumoniae* ou *Enterobacter cloacae* se recrutaient essentiellement en milieu hospitalier et présentaient des résistances de type TEM ou SHV (sulfohydrovariable inhibited). Avec l'émergence des bêta-lactamases CTX-M, les souches concernées étaient aussi bien d'origine hospitalière par exemple *Klebsiella pneumoniae*, que communautaires comme *Escherichia coli*. Les équipes d'Alain Philippon et de Patrick Grimont montrèrent que le gène qui codait pour cette bêta-lactamase plasmidique CTX-M provenait d'un gène du chromosome d'une souche d'entérobactérie environnementale habituellement peu pathogène pour l'homme du genre *Kluyvera*, appartenant aux espèces *Kluyvera ascorbata* et *K. georgiana* (19). Les bêta-lactamases de type CTX-M ont eu de très nombreux descendants dont l'un appelé CTX-M 15 est préférentiellement associé à un groupe d'*Escherichia coli* appartenant au clone très répandu ST131 (ST : « sequence type ») (20).

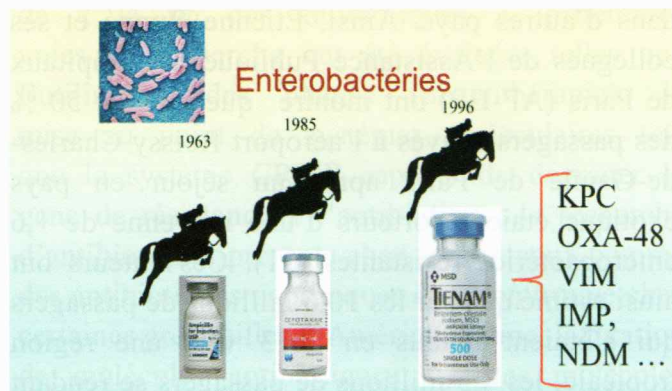
Lors d'une étude publiée en 2013, D'Andrea et ses collègues rapportèrent des taux de portage à bactérie CTX-M variant de 5,2 % pour la France, 6,6 % pour la Tunisie et jusqu'à 66 % pour la Thaïlande (21).

La résistance aux carbapénèmes

Avec la description des souches productrices de BLSE, il ne restait souvent que les carbapénèmes comme seule alternative thérapeutique. Comme d'habitude, malheureusement, des souches d'entérobactéries (*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*) isolées en particulier d'urines présentant une résistance aux carbapénèmes furent mises en évidence en 1996 au Japon par Kazuyoshi Senda et ses collègues (22). À la suite de cette description, d'autres systèmes d'inactivation des carbapénèmes furent décrits tels que les systèmes KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), OXA(oxacillinase), VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), IMP (Imipenemase), SPM (Sao Paulo metallo- β -lactamase), GIM (Germany imipenemase), FIM (Florence imipenemase), NDM (New Dehli metallo- carbapenemase), ...

En 2007, un sujet suédois d'origine indienne qui revenait d'une hospitalisation pour chirurgie esthétique en Inde fut diagnostiqué à son retour porteur d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* qui présentait une résistance globale à toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'aztréonam. Deux ans plus tard, l'équipe de Timothy Walsh de Cardiff décrivait une mutation chez *Klebsiella pneumoniae* leur faisant fabriquer une nouvelle métallobetapénémase qu'il appela NDM-1 pour « New Delhi metallo-carbapenemase » (23). Les souches d'entérobactéries en particulier *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, porteuses de ce gène ont comme foyer le sous-continent indien. Elles ont diffusé essentiellement dans les pays ayant des relations anciennes, avec l'Inde et le Pakistan c'est-à-dire le Royaume-Uni et les pays d'émigration tels que les États-Unis ou le Canada. Depuis des foyers secondaires à souches NDM ont été mis en évidence dans les Balkans et au Moyen-Orient. En Afrique du Nord, NDM est retrouvé essentiellement dans des souches d'*Acinetobacter baumannii*.





Mise en évidence de la résistance des entérobactéries à l'ampicilline (1963), aux céphalosporines de 3^e génération (1985) et aux carbapénèmes (1996)

Causes de l'augmentation de l'antibiorésistance

Elles sont diverses et concernent essentiellement la mauvaise utilisation des antibiotiques, leur surconsommation aussi bien en médecine humaine que vétérinaire ainsi que le problème posé par la contrefaçon des antibiotiques.

La surconsommation des antibiotiques

Il est évident que les populations humaines et animales consomment trop d'antibiotiques de nos jours. Van Boeckel et ses collègues ont publié en 2014 une étude qui révélait que la consommation d'antibiotiques au niveau de la planète avait augmenté de 36 % entre 2000 et 2010 (24). Parmi les principaux pays impliqués dans cette augmentation, figuraient les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) qui à eux-seuls étaient responsables de 75 % de cette hausse.

Dans le domaine de la médecine vétérinaire, les pionniers de la recherche sur les vitamines, Stokstad et Jukes, avaient présenté une étude lors du congrès de l'« American Chemical Society » à Philadelphie le 9 avril 1950. Ces chercheurs avaient montré qu'en nourrissant des poules et des porcs avec du mycélium de *Streptomyces aureofaciens* producteur d'une tétracycline appelée Aureomycine, celui-ci provoquait un gain pondéral des animaux. Depuis, de nombreux éleveurs de par le monde ont pris l'habitude de donner systématiquement des antibiotiques à leurs animaux. L'apport de ces antibiotiques comme facteurs de croissance en milieu vétérinaire a été associé à une augmentation considérable de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Cette tendance ne semble malheureusement pas prête de s'inverser à l'échelle mondiale comme le montre l'article de Van Boeckel et al. paru dans les PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences) du 5 mai 2015 (25) dans lequel ces auteurs estiment qu'entre 2010 et 2030, la consommation globale d'antibiotiques chez le bétail au niveau de la planète augmentera de 67 % passant de 63 000 tonnes à 105 000 tonnes. En ce qui concerne les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud), elle devrait s'accroître de 99 % !

Rôle de l'industrie pharmaceutique dans l'augmentation de la résistance

La fabrication des médicaments et en particulier des antibiotiques dans les pays développés a considérablement diminué depuis les dernières décennies et s'effectue actuellement essentiellement en Asie, principalement en Inde et en Chine (26). C'est ainsi que dans le centre de l'Inde à une trentaine de kilomètres de Hyderabad se trouve la petite ville de Pantacheru qui héberge environ 90 firmes pharmaceutiques. En 2007, une équipe suédoise conduite par Joakim Larsson de l'Université de Göteborg a analysé les médicaments trouvés dans les eaux d'effluents des fabricants de produits chimiques (27). Les résultats étaient spectaculaires. Par exemple, ils ont retrouvé dans ces eaux des taux de ciprofloxacine de l'ordre de 31 000 µg par litre ce qui équivalait à 1000 fois la dose toxique pour les bactéries. Ces concentrations correspondaient à quelquefois 60 fois le taux normal de l'antibiotique lorsqu'il était injecté chez un patient par voie intraveineuse ! Environ 45 kg de ciprofloxacine étaient éliminés chaque jour par ces eaux d'effluents ce qui correspondait à la consommation totale de la Suède, qui compte 9 millions d'habitants, pendant 5 jours.

Les antibiotiques contrefaits

La contrefaçon des médicaments est un des problèmes majeurs touchant en particulier les pays en développement. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la consommation de médicaments contrefaits est responsable du décès de 100 000 personnes chaque année en Afrique. Parmi les médicaments contrefaits, 30 % sont des antibiotiques. À l'échelle mondiale, on estime que 700 000 personnes meurent chaque année du fait de l'utilisation de ces drogues falsifiées contre le paludisme et la tuberculose. Les deux continents

les plus touchés par l'utilisation de ces « faux » antibiotiques sont le Sud-est asiatique (44 %) et l'Afrique subsaharienne (30 %). En ce qui concerne les antibiotiques, les bêta-lactamines falsifiées en représentent la moitié. Plusieurs situations peuvent être mises en évidence dans le cas des médicaments falsifiés. Dans environ 40 % des cas, ils ne possèdent pas de molécules actives. La qualité est mauvaise dans 25 % des cas ou le produit est sous-dosé dans 20 % des cas (28). Dans le cas de la sélection de souches résistantes, le fait que l'antibiotique soit en quantité insuffisante a deux inconvénients : il ne sera pas ou peu efficace sur la bactérie et d'autre part comme l'avait prédit Alexander Fleming en 1945 (2), il peut être responsable de la sélection de bactéries résistantes (29).

Portage a bactéries résistantes

On estime aujourd'hui que plus d'un milliard de personnes sur la planète est porteur au niveau intestinal d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération ce qui n'existait pas il y a 30 ou 40 ans ! Paul-Louis Woerther et ses collègues de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif ont montré que le portage humain à souches d'entérobactéries productrices de BLSE était de 1,1 milliard de personnes pour l'Asie du Sud-est, 280 millions pour la zone Ouest Pacifique (Chine, Mongolie, Australie), 180 millions pour le Moyen-Orient et l'Afrique du nord et 110 millions pour l'Afrique subsaharienne (30). D'autre part ces auteurs ont montré que le portage à bactéries productrices de BLSE augmentait dans toutes ces régions en particulier en Asie du Sud-est où cette progression était de 7,2 % par an. Cette augmentation du portage à bactéries résistantes s'explique, entre autres, par le fait que la période 1990–2000 a correspondu à la fin de nombreux brevets que les firmes pharmaceutiques possédaient sur ces antibiotiques souvent de dernière génération. Cet état de fait a été responsable d'une augmentation considérable de la production et de la consommation d'antibiotiques par les pays en développement.

Les causes d'acquisition de bactéries résistantes sont bien connues. Des sujets peuvent rencontrer ces souches en milieu hospitalier (infections nosocomiales), dans leur environnement proche, au contact d'animaux porteurs, ou lors des voyages

dans d'autres pays. Ainsi, Etienne Ruppé et ses collègues de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) ont montré que plus de 50 % des passagers arrivés à l'aéroport Roissy Charles-de-Gaulle de Paris après un séjour en pays exotique étaient porteurs d'une moyenne de 1,6 entérobactéries résistantes (31). Ces auteurs ont ainsi estimé que sur les 10,6 millions de passagers qui s'étaient rendus en 2013 vers une région tropicale, les 4,3 millions de passagers se rendant en Asie, 3,1 millions revenaient porteurs d'une bactérie résistante. Pour l'Afrique, ce portage était estimé à 2,1 millions sur 4,5 millions de départs et pour l'Amérique du sud de 0,6 million de portages pour 1,8 millions de départs. Après 3 mois plus de 95 % des passagers n'étaient plus porteurs de ces bactéries résistantes.

La recherche de nouveaux antibiotiques

Après « l'âge d'or » des antibiotiques au cours des années 1950-1960, l'industrie pharmaceutique s'est progressivement désintéressée de la mise au point de nouveaux antibiotiques au profit du développement de produits « plus rentables » tels que ceux utilisés en cancérologie, immunologie, cardiologie, virologie ou en tenant compte du vieillissement des populations dans les pays occidentaux. Ainsi, le dernier antibiotique original breveté, la daptomycine, date de 1987 (26). Ceci s'explique aisément par le fait que cette recherche est extrêmement coûteuse et longue pour un industriel. De plus, il est arrivé qu'après des années de recherches, l'antibiotique proposé soit toxique ou sélectionne rapidement des bactéries résistantes. Il semble de nos jours que la recherche de nouveaux antibiotiques soit plus accessible à de petites structures plus souples telles que les « start-ups » plutôt que les grandes sociétés pharmaceutiques « Big Pharma ».

Il faudrait une vraie volonté politique comme cela a été le cas en 1941 avec la création de l'OCRD « Office of Scientific and Research Development » par Franklin Roosevelt qui obligea les industriels à fabriquer en grande quantité de la pénicilline (voir plus haut). Cette situation exceptionnelle qui ne concernait que des pays en guerre (États-Unis et Grande-Bretagne) n'apparaît malheureusement pas possible de nos jours à l'échelle mondiale.

Voies de recherche pour lutter contre les infections Depuis ces dernières années, devant l'évocation



de « la fin des antibiotiques », différentes voies de recherche ont été évaluées telles que l'utilisation des phages (phagothérapie), la mise au point de systèmes moléculaires tels que le système CRISP capable de dégrader le gène de résistance à l'antibiotique, la recherche d'antibiotiques présents chez les animaux comme des antibiotiques peptidiques que l'on trouve chez certaines grenouilles d'Amérique latine, la fixation de molécules antibiotiques sur des molécules antiseptiques, des huiles essentielles ou sur des anticorps spécifiques de pathogènes déterminés ou celle de la mise au point d'inhibiteurs du « quorum sensing » afin d'altérer la communication chimique des bactéries entre elles et ainsi d'inhiber la formation de biofilms bactériens. La plupart de ces pistes de recherche se situe néanmoins très en amont et ne permettra pas dans un proche avenir de remplacer les antibiotiques qui restent indispensables.

L'ère post-antibiotique ou l'utilisation écologique des antibiotiques

Il est peu probable que l'on retrouve dans l'avenir des épidémies telles que la peste noire qui décima la moitié de la population européenne du Moyen Âge. Néanmoins, les antibiotiques restent essentiels pour des opérations courantes telles que les greffes de genou, de hanche, les greffes d'organes, la chimiothérapie des cancers, la réanimation, ...

La méthode la plus simple et la plus efficace serait de renforcer les règles d'hygiène de base telles que le lavage des mains. Par exemple, on estime que depuis la mise au point des solutés hydro-alcooliques par le médecin genevois Didier Pittet, plus de 8 millions de vies ont été sauvées (32). La mise au point d'une vaccination généralisée pourrait également permettre de réduire le recours aux antibiotiques et donc la sélection de souches résistantes. Ainsi selon l'OMS, « Si chaque enfant dans le monde était vacciné contre l'infection à *Streptococcus pneumoniae* (une bactérie pouvant provoquer la pneumonie, la méningite et des infections de l'oreille moyenne), on éviterait selon les estimations 11 millions de journées de traitement antibiotique par an » (33).

Une des solutions qui permettrait « de sauver les antibiotiques » serait de les utiliser de façon beaucoup plus rationnelle. Deux exemples démontrent que l'augmentation de la résistance aux

antibiotiques n'est pas un phénomène inéluctable : le cas des pneumocoques à sensibilité diminuée ou résistants à la pénicilline et le plan EcoAntibio 1 (2011-2016) destiné à diminuer l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire (34).

Pneumocoques

La pneumonie franche lobaire aiguë autrefois appelée « congestion pulmonaire » était avant l'ère des antibiotiques une infection gravissime puisque la mortalité était supérieure à 80 %. Avec l'utilisation de la pénicilline, cette infection à pneumocoques avait été réduite dans des conditions considérables jusqu'à ce que en 1967 les auteurs australiens Hansman et Bullen décrivent les premières souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline (35). Quelques années plus tard, Appelbaum et ses collègues de l'hôpital de Durban en Afrique du Sud mirent en évidence chez des enfants atteints de méningite ou de septicémie les premières souches de pneumocoques résistantes à plusieurs antibiotiques (36). Au cours des années qui suivirent, le phénomène n'a fait que s'accroître avec la description de souches à sensibilité diminuée à la pénicilline G ou de souches franchement résistantes. La situation devenait très préoccupante en particulier en France puisqu'en 1999, 45 % des souches étaient résistantes à la pénicilline G et 17 % présentaient une sensibilité intermédiaire (37). Il y avait de grandes disparités selon les pays européens puisque pour l'Allemagne par exemple ces chiffres étaient respectivement de 0,8 % et 3,9 %. Cette situation s'explique aisément par le fait que les antibiotiques étaient trop largement prescrits en particulier chez les enfants à la suite d'angines qui étaient la plupart du temps d'origine virale. Au début des années 2000, le Ministre de la santé français, Bernard Kouchner, proposa de réduire cette consommation d'antibiotiques avec en particulier un slogan largement diffusé dans les médias « les antibiotiques c'est pas automatique ». Ce message clair fut très efficace puisqu'en 2008 la consommation d'antibiotiques avait été réduite de 25 % en France et dans le même temps les pneumocoques peu à peu retrouvaient une sensibilité aux antibiotiques. Malheureusement, dans les années qui suivirent, il y eut un certain relâchement qui conduisit à une remontée de la résistance des pneumocoques aux antibiotiques. Une des causes peut être trouvée dans le fait que

le slogan « les antibiotiques c'est pas automatique » avait été changé par une annonce beaucoup moins facile à intégrer pour le grand public : « les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts » ! Actuellement, les autorités sanitaires développent une nouvelle stratégie pour 2018 dans laquelle les médecins seront beaucoup plus impliqués. En effet, 9 Français sur 10 font confiance à leur médecin en cas de non prescription d'antibiotiques.

Le plan EcoAntibio 1 en médecine vétérinaire

Afin de limiter la consommation des antibiotiques chez les animaux, les autorités sanitaires françaises ont mis sur pied le plan EcoAntibio 1 pour la période 2011–2016 avec des objectifs de réduction des principales classes d'antibiotiques de 25 % (34). Le plan consistait à promouvoir les bonnes pratiques et à sensibiliser les acteurs, développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques, renforcer

l'encadrement des pratiques commerciales et des règles de prescription et d'améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance. Les résultats ont été extrêmement spectaculaires puisque la réduction pour tous les antibiotiques a été de 36,6 % en cinq ans, de 81,3 % pour les seules céphalosporines en 3 ans et de 74,9 % pour les fluoroquinolones en 3 ans.

Ces deux exemples démontrent que des solutions existent qui, selon le mot d'Antoine Andreumont, seraient « de plaider pour une utilisation beaucoup plus parcimonieuse, « écologique » en quelque sorte des antibiotiques » (1).

Ouvrages à consulter :

Antoine Andreumont. *Antibiotiques, le naufrage*. Éditions Bayard, 2014, Montrouge.

Yvon Michel–Briand. *Une histoire de la résistance aux antibiotiques. À propos de six bactéries*. Éditions L'Harmattan, 2009, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andreumont A. *Antibiotiques, le naufrage*. Montrouge, France: Bayard; 2014.
2. Fleming A. *Penicillin's finder assays its future. Sir Alexander Fleming says improved dosage method is needed to extend use*. *New York Times*. June 26, 1945.
3. *Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance. 2014 [Internet]. 2016.
4. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. *Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050?* *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002184.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and European Medicines Agency (EMA) Joint Working Group. *The bacterial challenge: Time to react*. Stockholm: ECDC; 2009.
6. Skinner D, Keefer CS. *Significance of bacteremia caused by Staphylococcus aureus*. *Arch Inter Med*. 1941;68(5):851-75.
7. Michel–Briand Y. *Une histoire de la résistance aux antibiotiques. À propos de six bactéries*. Paris: L'Harmattan; 2009.
8. Barber M. *Infection due to penicillin-resistant staphylococci*. *Brit Med J*. 1947;2(4534):863-5.
9. Jevons MP. *Celbenin «-resistant staphylococci*. *Brit Med J*. 1961:124-5.
10. Hiramatsu K, Hanaki, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):135-6.
11. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. *Emergence of*



vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 1999;340(7):493-501.

12. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*. 1940;146:837.

13. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-61.

14. Doyle FP, Nayler JH, Smith HM, Stove ER. Some novel acid-stable penicillins. *Nature*. 1961;191:1091-2.

15. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature*. 1965;208(5007):239-41.

16. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 1987;20(3):323-34.

17. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1257-62.

18. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection*. 1990;18(5):294-8.

19. Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):3045-9.

20. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):273-81.

21. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):305-17.

22. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (*blaIMP*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams. *J Clin Microbiol*. 1996;34(12):2909-13.

23. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5046-54.

24. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742-50.

25. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):5649-54.

26. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):71-109.

27. Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 2007;148(3):751-5.
28. Delepierre A, Gayot A, Carpentier A. Update on counterfeit antibiotics worldwide; public health risks. *Med Mal Infect.* 2012;42(6):247-55.
29. Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):293-7.
30. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):744-58.
31. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):593-600.
32. Crouzet T. *Le geste qui sauve.* Lausanne: L'Age d'homme; 2014.
33. OMS. *Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques ?* Genève 2016.
34. Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. *Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance.* 2016.
35. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet.* 2:264-5.
36. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet.* 1977;2(8046):995-7.
37. Felmingham D, Gruneberg RN, editors. *Streptococcus pneumoniae: prevalence of strains with intermediate and high-level resistance to penicillin - 1999.* 40th ICAAC; 2000; Toronto, Canada.

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.



Prise en charge des polymyosites et des dermatomyosites : revue de la littérature.

Dorra Jarraya¹, Fatma Ben Mbarka², Ines Kallel¹, Rabeb Lajnef¹, Amira Bourguiba¹, Safa Derbel², Dalila Ghlila¹.

1 : Hôpital Abderrahmen Mami.

2 : Hôpital Hbib Thameur.

Auteur correspondant : dorrajarrayakamoun@gmail.com

Résumé

Les myosites peuvent être classées en trois affections principales : les polymyosites, les dermatomyosites et les myosites à inclusions. Les mécanismes physiopathogéniques sont bien distincts. Le traitement de cette pathologie repose essentiellement sur la corticothérapie. En cas de cortico-résistance, les traitements proposés en deuxième ligne sont les immunosuppresseurs. Le choix des médicaments immunosuppresseurs demeure empirique, toutefois, l'azathioprine et le méthotrexate sont les plus employés dans cette indication. Les immunoglobulines polyvalentes par voie IV et l'échange plasmatique trouvent surtout leur intérêt dans les formes sévères ou réfractaires de la maladie. Les anti-TNF alpha ne sont désormais plus recommandés en raison du risque de complications essentiellement infectieuses.

Mots clés : Dermatomyosite, polymyosite, traitement

Abstract

Myositis can be classified into three main diseases: polymyositis, dermatomyositis and inclusion myositis. The physiopathogenic mechanisms are quite distinct. The treatment of this pathology is essentially based on corticosteroid therapy. In case of cortico-resistance, the second-line treatments are immunosuppressive. The choice of immunosuppressive drugs remains empirical, however, azathioprine and methotrexate are the most used in this indication. IV polyvalent immunoglobulins and plasma exchange are of particular interest in the severe or refractory forms of the disease. TNF alpha antagonists are no longer recommended because of the risk of mostly infectious complications.

Keywords : polymyositis, dermatomyositis, treatment

INTRODUCTION

Les myosites (ou myopathies inflammatoires) primitives sont un large groupe de myopathies acquises et potentiellement traitable. En se basant sur des critères cliniques, histologiques, et immunologiques, ces dernières peuvent être classées en trois affections principales : les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM) et les myosites à inclusions (MI).

La polymyosite et la dermatomyosite se manifestent par un déficit moteur proximal, évoluant sur plusieurs semaines à plusieurs mois, avec élévation des enzymes musculaires (créatine kinase) (1). La DM est cliniquement caractérisée par une atteinte cutanée à type d'érythro-oedème photosensible et un

début soit dans l'enfance, soit à l'âge adulte, alors que la PM ne concerne que l'adulte (1,2). Le terme de MI est né en 1971 pour des patients étiquetés PM présentant des inclusions tubulofilamenteuses sur leur biopsie et une résistance à la corticothérapie ou aux immunosuppresseurs (3)

La DM et la PM se différencient par leurs caractéristiques histologiques et physiopathologiques. La présence dans le tissu d'une cytotoxicité musculaire médiée par des infiltrats lymphocytaires T, d'un dépôt de complément, d'auto-anticorps et de molécules HLA de classe I anormales et surexprimées suggèrent un mécanisme auto-immun qui pourrait être amplifié par des mécanismes non immunologiques. (2,3,4). Néanmoins, le rôle de chacun de ces mécanismes physiopathologiques

dans le développement des différents phénotypes reste non encore résolu.

Avant l'utilisation des corticoïdes le taux de mortalité des patients atteints de myopathies inflammatoires dépassait les 60% (5). Les soins en réanimation ont permis de supprimer les premières causes de mortalité notamment les fausses routes par l'arrêt de l'alimentation orale lors d'un dépistage précoce d'une dysphagie et le déficit mécanique ventilatoire par la ventilation artificielle. De plus, les traitements actuels visent à améliorer la qualité de vie des malades (capacité à effectuer les mouvements quotidiens) en augmentant la force musculaire et en atténuant les manifestations extra-musculaires.

Ainsi et en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les taux de survie actuels au bout de 5 ans sont devenus de l'ordre de 90% (1).

Malgré des mécanismes physiopathologiques différents, le traitement des myosites primitives (PM et DM) reste encore empirique et semblable. En revanche aucun traitement n'a montré son efficacité dans les différentes formes de myosites à inclusions. La rareté de ces myopathies (prévalence de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes) explique le nombre réduit d'études randomisées montrant le bénéfice d'un traitement par rapport à un autre et le faible effectif de patients dans celles qui ont été menées à terme (3).

A travers cette revue de la littérature, nous avons voulu dresser un aperçu sur la prise en charge des différentes formes de myopathies, ainsi que de mettre le point sur les avancées actuelles sur le sujet.

1. Les corticostéroïdes :

La corticothérapie constitue le traitement de première intention dans la PM et la DM en association aux mesures hygiéno-diététiques. En effet, des études ouvertes prospectives et rétrospectives ont montré que 60 à 70% des patients répondent bien à la prednisone par voie orale (5).

Bien que, le mécanisme d'action de la prednisone n'a pas été complètement élucidé, plusieurs hypothèses ont été proposées. En effet, cette molécule pourrait exercer son effet grâce à l'inhibition du recrutement et la migration des lymphocytes dans les régions inflammatoires d'une part, et la synthèse des lymphokines d'autre part.

La prednisone est administrée à une posologie de (1mg à 1.5 mg/Kg/j). Ces fortes doses doivent être maintenues plusieurs semaines (4 à 6 semaines)

après la normalisation de la Créatine Kinase et l'amélioration de la force musculaire, puis la dose est réduite progressivement par palier de 10mg/mois (1,5, 6).

Certaines formes aiguës et sévères surtout juvénile ou en cas de troubles de la déglutition nécessitent l'initiation de la corticothérapie par des bolus de méthylprednisolone (15-30mg/m²) pendant trois jours consécutifs (3,5,7).

Cependant, au fur et à mesure de l'évolution, 30 à 50% des PM et DM vont développer une résistance primitive ou secondaire, une intolérance ou une dépendance aux corticoïdes justifiant le recours à une thérapie immunosuppressive (5).

2. Première ligne de traitements immunosuppresseurs :

Le choix des médicaments immunosuppresseurs demeure empirique. Il dépend des cliniciens et du rapport bénéfice risque. Toutefois, l'azathioprine et le methotrexate sont les plus employés, plus rarement la ciclosporine (2).

Le méthotrexate est un antifolate. Il bloque le développement et l'activation des lymphocytes T en inhibant la dihydrofolate réductase. L'administration est hebdomadaire en injection sous cutanée ou intramusculaire ou par voie orale à la posologie moyenne de 0.3 à 0.4mg/Kg/semaine. L'amélioration de l'état des patients survient au bout de 6 à 12 semaines. Néanmoins, la toxicité pulmonaire peut être gênante surtout lors d'une atteinte pulmonaire associée à la myosite (1,2,3,5). Dans les DM juvéniles, le méthotrexate est recommandé en première intention en association aux corticoïdes (15-20 mg/m²/semaine) permettant ainsi une épargne cortisonique de 50% (7 et 8). Chez l'adulte, jusqu'à ce jour aucun essai n'a démontré la supériorité d'un traitement associant méthotrexate et corticoïdes par rapport aux corticoïdes seuls en traitement initial pour le traitement des PM et des DM (un essai européen contrôlé et randomisé est en cours de réalisation mais les résultats n'ont pas encore été publiés (9)).

L'azathioprine est administrée par voie orale à une dose de 2-3 mg/Kg/j (3,5). Elle est généralement bien tolérée. Des études ouvertes rétrospectives ont montré une amélioration de la myosite chez 57 à 75% des patients traités par l'azathioprine. (5) L'efficacité de cette molécule apparaît au bout de 4 à 6 mois (2). Une seule étude randomisée en double



aveugle a été conduite comparant l'association azathioprine (2 mg/Kg/j) et prednisone (60mg/j) versus prednisone (60mg/j) seule. Mais la courte période d'étude (3mois) n'a pas permis de donner des résultats statistiquement significatifs (5). Par ailleurs une étude rétrospective chinoise a démontré que l'utilisation de l'azathioprine est corrélée négativement à la mortalité des patients (10).

Certains cliniciens ont même proposé l'association du méthotrexate et de l'azathioprine en se basant sur une étude croisée randomisée (5,6).

3. Deuxième ligne de traitements immunosuppresseurs:

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes (IgIV) chez 67 à 92% de patients atteints de myosites réfractaires (5,11). Les IgIV sont prescrits à la dose de 2g/Kg/cure mensuelle (2,5). Néanmoins, ce traitement est proposé uniquement en alternative aux corticoïdes, méthotrexate et/ou azathioprine ou en cas de leur échec très probablement à cause de leur origine biologique humaine et leur coût relativement élevé qui limite leur emploi (1,3).

La ciclosporine, la cyclophosphamide, le mycophénolatemofétil et le tacrolimus ont également été proposés dans le traitement de PM et DM résistantes (1,2,5).

4. Immunothérapie ciblée:

Les antagonistes du TNF α et la rituximab ont été utilisés d'une manière empirique chez les patients atteints de myosites réfractaires aux autres thérapies. Les anti TNF α (infiximab, etanercept et adalimumab) ne sont désormais plus recommandés. En effet, des études récentes ont démontré la non

réponse et parfois la détérioration clinique des sujets traités par ces molécules. De plus, certains rapportent l'augmentation du risque de survenue de complications infectieuses sévères. (5)

Par ailleurs, la rituximab a montré son intérêt dans le traitement de myosites résistantes dans plusieurs études. Néanmoins, jusqu'à ce jour aucune recommandation spécifique de la dose optimale à utiliser dans cette indication n'existe dans la littérature (5,12).

5. Les échanges plasmatiques :

Les échanges plasmatiques ont été largement employés dans le traitement des myosites. L'efficacité est toutefois sélective : ils n'ont aucune efficacité dans les myosites à inclusion. Les DM et PM sont les meilleures indications des échanges plasmatiques. Un seul essai contrôlé et randomisé n'a pas permis de démontrer l'efficacité des échanges plasmatiques dans la prise en charge des DM et PM. L'indication de ces dernières reste ainsi mal codifiée et est basée sur des études rétrospectives et/ou anciennes. Toutefois, les échanges plasmatiques demeurent des traitements sûrs et efficaces utilisés en complément des corticoïdes et des immunosuppresseurs dans les cas sévères permettant une amélioration et ou une stabilisation des symptômes (6,13-16).

CONCLUSION

Les myopathies inflammatoires sont des pathologies auto-immunes

Dans la littérature, plusieurs médicaments sont proposés dans le traitement des myosites rendant complexe la décision du clinicien. Toutefois, ce qu'il faut retenir se résume dans les recommandations suivantes :

- La prédnisone par voie orale à forte dose (à partir de la dose initiale de 1 mg/kg/j) est le pilier du traitement de la PM / DM.
- Chez les patients qui n'ont pas répondu à la prédnisone seule, la première ligne de traitement immunosuppresseur comprend le méthotrexate ou l'azathioprine. Un traitement par IgIV doit être envisagé en cas de contre indication aux médicaments cytotoxiques.
- chez les patients atteints de PM / DM présentant des complications systémiques graves en particulier œsophagiennes, l'association de prédnisone et IgIV est indiquée en première intention.
- Chez les patients qui n'ont pas répondu à une association de prednisone, méthotrexate ou azathioprine, et IgIV, il n'y a pas de consensus. Néanmoins, on dispose des options suivantes: thérapie combinée de méthotrexate et azathioprine, mycophénolate mofétil ou rituximab.
- À ce jour, les anti-TNF alpha ne devraient pas être pris en compte dans le traitement des patients atteints de PM / DM à cause des préoccupations concernant l'efficacité et la sécurité de ce traitement

Références

1. Cherin P. Polymyosites et dermatomyosites. *mt* 2007 ; 13 : 122-134
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *LANCET* 2003 ; 362 : 971-982
3. Benveniste O, Pavy S, Maisonneuve T et al. Actualités des myopathies inflammatoires : nouvelles classifications, critères diagnostiques, histologie, et traitements. *Revue du Rhumatisme* 2007 ; 74 : 774-782
4. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 603-612
5. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011 ; 11 : 6-13.
6. A. Tournadre. Prise en charge thérapeutique des polymyosites, dermatomyosites, myosites de chevauchement et myopathies nécrosantes auto-immunes. *Rev Med Interne*. 2013 ;
7. B. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 329-40
8. Ruperto CN, Pistorio A, Oliveira S et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016 ; 387:671-8
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00651040> visité le 26/02/2018
10. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol*. 2011 ; 12 : 1595-1601
11. D Erin Vermaak Sarah L. Tansley Neil J. McHugh. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015;34(12):2089-95
12. E Serena Fasano, Patrick Gordon, Raouf Hajji et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology*. 2017;56(1):26-36
13. L. Gilardin, S. Saheb, N. Champtiaux et al. Myopathies inflammatoires traitées par échanges plasmatiques. *Rev Med Interne* 2015 ; 36 : A38-A39
14. Herson S, Lok C, Roujeau JC, Coutellier A, Etienne SD, Revuz J, et al. Plasma exchange in dermatomyositis and polymyositis. Retrospective study of 38 cases of plasma exchange. *Ann Med Interne* 1989; 140(6):453-5.
15. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326(21):1380-4.
16. L. Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle. *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65



Effets indésirables des antituberculeux : à propos de 43 cas.

Imène Gouia¹, Dorra Jarraya¹, Anouar Chamakh¹, Rabeb Lajnef¹, Ines Kallel¹, Nesrine Hasni², Dalila Ghlila¹

1 : Hôpital Abderrahmen Mami

2 : Hôpital Charles Nicolle

Résumé :

Introduction : Le traitement antituberculeux permet actuellement la guérison dans la majorité des cas sous réserve d'un traitement adapté et d'une observance optimale. Sa présentation sous forme de doses fixes combinées simplifie l'observance. Cependant, elle est moins adaptée au poids des patients que la forme séparée. Le but de notre étude est d'évaluer la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables dans une population de malades tunisiens tuberculeux, afin d'évaluer leur tolérance aux produits anti-tuberculeux. **Patients et méthodes :** Une étude rétrospective basée sur la fréquence des effets indésirables des antituberculeux durant la phase intensive a été établie à l'Hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana et portant sur 46 patients tuberculeux de primo-infection. Les données ont été collectées puis analysées.

Résultat : 43 patients ont été inclus. 32 effets indésirables ont touché 23 patients. Ces effets sont dominés par les troubles digestifs, articulaires, cutanés et neurologiques. La survenue de ces effets n'était pas corrélée ni à l'âge, ni au diabète ni à l'hypertension.

Conclusion : La forme associée offre l'avantage de réduire le nombre de comprimé mais est responsable de plusieurs effets indésirables.

Mots clés : Médicaments antituberculeux, effets indésirables, forme combinée

Abstract

Introduction: Tuberculosis treatment permits actually the recovery from the disease in the most of the cases under an adequate treatment and good compliance. Fixed dose combination simplifies the administration of the drugs. However, the dosage of fixed dose combination differ from those for separate formulation. The aim of our study is to evaluate the safety of the tuberculosis treatment in the intensive phase and to analyse the different side effects identified.

Patients and methods: A retrospective study based on the frequency of the of the antituberculosis drugs in the intensive phase was conducted in Abderrahmen Mami Hospital and enrolled 43 patients.

Results: A total of 43 patients were inrolled. 32 side effects were recorded in 23 patients. The majority of adverse event were gastrointestinal, articular, dermatologic and neurologic disorders. Age, diabetes, hypertension were not correlated with the occurrence of side effects.

Conclusion: The fixed dose combination offers the advantage of reducing the number of tablets but is responsible for several adverse effects

Keywords: Antituberculosis drugs, adverse effects, fixed combination

INTRODUCTION

La tuberculose, une maladie infectieuse curable par un traitement antibiotique adéquat, reste un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire. En effet, la tuberculose latente touche le tiers de la population mondiale avec un haut risque de passage à la tuberculose active. La stratégie thérapeutique standard qui fait appel à quatre antituberculeux majeurs constitue la première ligne : l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et

l'éthambutol. D'autres médicaments plus anciens ou de nouvelles générations peuvent s'avérer efficaces en cas de tuberculose résistante ou d'une intolérance aux médicaments usuels. L'association de plusieurs antituberculeux a largement contribué à limiter l'expansion de cette maladie mais s'avère responsable de plusieurs effets indésirables fréquents et potentiellement graves. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer la tolérance des patients tuberculeux durant la phase

intensive, en évaluant la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables dans une population de malades tunisiens.

1. PATIENTS ET METHODES :

Une étude rétrospective basée sur la fréquence des effets secondaires des antituberculeux de première ligne a été établie à l'hôpital Abderahmen Mami de l'Ariana et portant sur 43 individus dans un service de pneumo-phthisiologie. Les patients étudiés étaient âgés de plus de 18 ans et plus, hospitalisés pour tuberculose pulmonaire de primo infection. ont été exclus de l'étude, les patients décédés avant les deux mois de l'étude, ou qui présentaient des complications pulmonaires, rénales, hépatiques, ou hématologiques, ainsi que tout malade présentant une contre-indication aux médicaments utilisés. Les patients résistants aux antituberculeux de première ligne ont été aussi exclus de cette étude.

Une fois le traitement antituberculeux initié, la surveillance au cours du traitement était mentionnée et archivée pour tous les patients afin de détecter les effets indésirables médicamenteux. La tolérance aux médicaments était évaluée par la fréquence et la nature des effets indésirables observés durant les 8 premières semaines. Ces effets indésirables sont considérés mineurs lorsqu'ils régressent spontanément ou sous l'effet d'un traitement symptomatique. Les effets indésirables majeurs sont définis comme étant ceux qui nécessitent l'arrêt du traitement et le passage à un traitement substitutif ou l'admission urgente à l'hôpital. Les renseignements sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients ont été recueillis à partir des médicaux et des fiches de traitement des malades sur une fiche standardisée de recueil préalablement établie. Les données ont été par la suite saisies sur le logiciel Excel 2010 et le traitement statistique a été fait avec le logiciel IBM SPSS Statistics version 20. Ce traitement a comporté une analyse descriptive de tous les paramètres et des analyses statistiques monovariées. (test de CHI 2 de Pearson)

2. RESULTATS

L'étude a porté sur 43 malades (36 homme et 7 femmes, sexe ratio=5.14) d'âge moyen égal à 47.18 $\pm$ 15 ans. 23 étaient célibataires et 20 étaient mariés. Concernant les comorbidités : 10 étaient diabétiques et 3 étaient hypertendus. 23 patients ont développé

au total 32 effets indésirables soit en moyenne 1.39 effet indésirable par patient. 16 patients ont présenté un seul effet indésirable, 5 ont développé deux effets et 2 ont souffert de trois effets indésirables. Toutefois ni le diabète ni l'hypertension n'étaient corrélés à la survenue des effets indésirables (respectivement $p=0.801$ et $p=0.94$). De même, 48% des patients âgés de moins de 65 ans (16 malades parmi 33) avaient développé au moins un effet indésirable contre 70% de ceux âgés de plus de 65 ans (7 patients parmi 10) ($p=0.232$).

2.1 Les effets indésirables des antituberculeux :

Les 32 effets indésirables ont été classés en troubles digestifs, hépatiques, cutanés, allergiques, hématologiques, neurologiques et articulaires (figure 1)

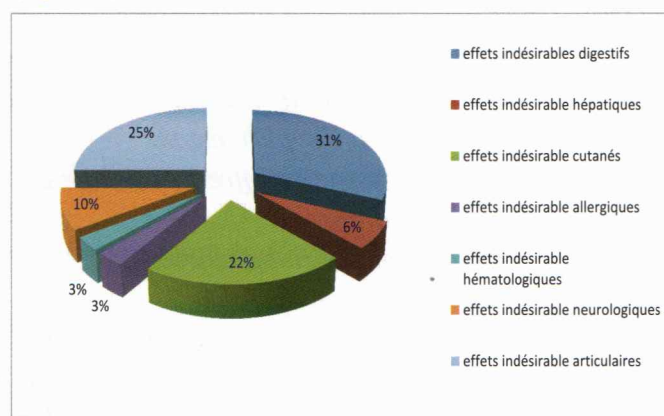


Figure 1 : Répartition des effets indésirables selon le type

- Les effets indésirables digestifs :

Dix effets indésirables (5 épigastralgies, 4 vomissements et un cas de diarrhées) ont été rapportés soit 31% de tous les effets secondaires. Ces troubles digestifs sont apparus dès les premières heures chez un malade. Pour le reste, cinq fois au cours de la première semaine, deux fois au cours du premier mois et deux fois au cours du deuxième mois. La pyrazinamide et la rifampicine étaient les principaux médicaments suspectés avec des pourcentages respectifs de 50% et de 43% des effets indésirables digestifs. Le reste était dû à l'isoniazide. Sur les 10 effets indésirables digestifs rencontrés, un seul effet indésirable a été considéré comme majeur et a ainsi nécessité l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un vomissement abondant survenu quelques heures après la prise du traitement. Il a été rattaché à une intolérance à la pyrazinamide d'où la décision de passer à la trithérapie. Pour les 9 effets indésirables



restants, ils ont été considérés comme mineurs. Un traitement symptomatique a été instauré pour tous les cas.

- Les effets indésirables articulaires

Huit effets indésirables articulaires ont été retrouvés survenus équitablement au cours du premier ou du deuxième mois. Six patients ont développé une hyperuricémie asymptomatique (taux sérique de l'acide urique au-delà de 60mg/ml). Une surveillance rapprochée a été alors conduite. Deux malades ont souffert de douleurs articulaires. Un traitement symptomatique a été prescrit afin de diminuer les douleurs. Il s'agit d'anti-inflammatoires ou de paracétamol ou d'une association des deux selon la sévérité des douleurs. La pyrazinamide a été la seule incriminée dans la survenue des effets indésirables articulaires.

- Les effets indésirables cutanés :

Sept effets indésirables cutanés (acné (1), photosensibilité(1), de plaques papuloérythémateuses (1) et de réactions prurigineuses (4)) ont été observés soit 22% de la totalité des effets indésirables. Dès les premières heures, deux cas de prurit intense ont été retrouvés ce qui renvoie au mécanisme d'hypersensibilité immédiate mis en jeu. Le délai de survenue du reste des effets indésirables cutanés était : 2 à la première semaine, 1 au premier mois et 2 au cours du deuxième mois. Les troubles cutanés ont été causés par : la pyrazinamide dans 50% des cas, l'isoniazide dans 25% des cas, l'éthambutol dans 13% des cas et la rifampicine dans 12% des cas. Deux effets indésirables cutanés à type de prurit, rencontrés chez les patients ont nécessité l'arrêt de la pyrazinamide incriminée dans l'apparition de ces réactions. Pour les autres cas d'érythème et de prurits moins intenses, des antihistaminiques ont été prescrits. L'acné et la photosensibilité n'ont pas été traités laissant les signes régresser spontanément.

- Les troubles neurologiques

Les trois troubles neurologiques rencontrés variaient entre agitation et incohérence (1) survenue au cours de la première semaine et les neuropathies périphériques survenus dès le premier mois (2) exclusivement à cause de l'isoniazide. Le premier trouble a nécessité l'arrêt du traitement. Le reste a régressé spontanément.

- Les troubles hépatiques

L'atteinte hépatique a été notée dans 2 cas. La rifampicine a causé une cholestase hépatique chez un

patient. La démarche était d'arrêter cette molécule et de la réadministrer à des doses plus faibles. Mais devant la persistance des valeurs élevées des GGT et des phosphatases alcalines (PAL) il a été décidé d'arrêter la rifampicine et de passer à la trithérapie. Un autre patient a souffert de cytolyse hépatique, une diminution de la dose d'isoniazide a été effectuée afin de diminuer l'atteinte hépatique.

- Les troubles hématologiques et les troubles allergiques :

Une anémie hypochrome microcytaire apparue dès le quatrième jour a été rapportée, probablement secondaire à la prise de rifampicine. Une supplémentation en fer a été prescrite avec une surveillance du bilan hématologique. Un seul cas de rhinite allergique a été décrit et est survenue le quatorzième jour du début de traitement. Elle est une symptomatologie d'une réaction du phénomène d'Arthus qui peut apparaître suite à une prise de pyrazinamide. Aucune conduite à tenir n'a été instaurée.

2.2 Etude analytique des médicaments suspectés :

La pyrazinamide a été responsable de 19 effets indésirables, la rifampicine de 4, l'isoniazide de 8 et l'éthambutol d'un seul effet indésirable. Pour chaque type d'effet indésirable rencontré, une molécule a été incriminée. La figure 2 englobe les effets indésirables recensés et les médicaments responsables dans chaque groupe

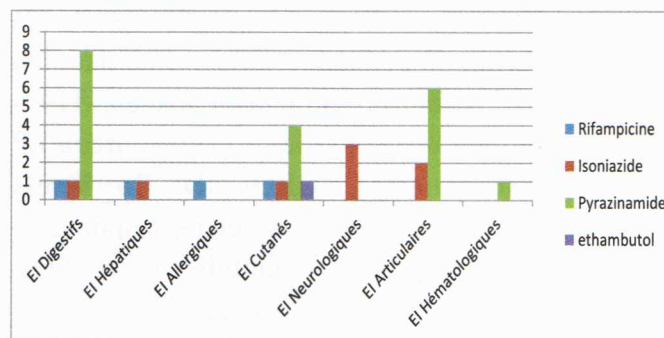


Figure 2 : Répartition des molécules incriminées selon le type d'effet indésirable

3. DISCUSSION :

La guérison de la tuberculose repose sur un traitement antituberculeux correctement mené qui dépend non seulement d'une prescription d'agents antibactériens efficaces mais aussi d'une bonne

tolérance médicamenteuse. Le but de notre travail était de déterminer la tolérance des patients aux traitements antituberculeux en évaluant la fréquence, la nature et la sévérité de leurs effets indésirables dans une population de malades tunisiens.

Nous avons répertorié 32 effets indésirables chez 23 malades qui ont souffert d'au moins un effet indésirable soit 53 % de l'ensemble des malades. Cette fréquence était comparable aux résultats de Boussabah (1) (51.4%, 70 patients) et Bouanane (2) (45.8%, 410 patients). Toutefois, elle était très élevée par rapport à d'autres études où la fréquence était de 4.23 % (1581 patients) pour la *Study C* de Lienhardt (3), 7.7% (1000 patients) pour Esaffa (4) et 14.7% (1407 patients) pour El Fekih. (5). Ces chiffres très variables s'expliquent par les différentes méthodologies utilisées dans les études et dans la détection des effets indésirables. La taille des échantillons est aussi un facteur important, elle est parfois insuffisante pour pouvoir tirer des conclusions. On remarque par ailleurs que les plus grands pourcentages enregistrés ont souvent été rapportés par des études sur une population de petite taille ce qui s'applique aussi à notre étude.

Nous avons essayé de ressortir les caractéristiques des sujets ayant présenté des effets indésirables l'âge avancé n'est pas un facteur de risque ($p = 0.232$). Dans la méta-analyse de Kargar(6) comportant sept séries indépendantes dans la population iranienne, aucune série n'a retenu l'âge avancé comme facteur de risque. Ceci concorde avec les études de Wu (7) et de Duangrithi (8)»container-title»:»International Journal of Clinical Practice»,»page»:»1199-1209»,»volume»:»67»,»issue»:»11»,»source»:»PubMed»,»abstract»:»BACKGROUND: To assess the clinical and laboratory parameters, response to therapy and development of antituberculosis (TB. Par contre dans l'étude de Tavares Castro (9), le diabète était considéré comme facteur de risque dans la survenue des effets indésirables sévères.

Les effets indésirables recensés sont dominés par les troubles digestifs qui représentent 31% de ces effets, dans l'étude de Bartacek(10) cette proportion est de 29.25% alors que pour Wu(7) et Lienhardt(3) les fréquences sont respectivement de 26% et 25,3%. Seule l'étude de Gravendeel(11) Republic of

Indonesia. \nOBJECTIVES: To compare complaints, side-effects and treatment outcome in new smear-positive patients treated with a single-drug short-course (National TB Programme (NTP a retrouvé des effets indésirables digestifs dans 11% des cas. Dans toutes les études, les manifestations digestives les plus fréquentes étaient les douleurs gastriques, les vomissements et à moindre degré les diarrhées. Elles surviennent durant toute la période du traitement et sont principalement dues à la pyrazinamide et à la rifampicine.

Les troubles articulaires représentent 25 % de la totalité des effets indésirables. Des valeurs similaires ont été rapportées dans la *Study C* de lienhardt(3) avec 26.8% et dans la série de Wu(7) avec 22.5%. Toutefois dans l'étude tunisienne de El fekih (5) et l'étude multicentrique de Bartacek(10), les fréquences rapportées sont plus faibles avec respectivement 7.72 % et 14.28 %. A noter que l'hyperuricémie était considérée comme étant une complication articulaire dans certaines études dont la nôtre, d'autres auteurs l'ont traité à part.

Les troubles cutanées ont été recensées dans 22% des effets indésirables et forment ainsi avec les troubles digestifs et articulaires les atteintes les plus fréquentes du traitement antituberculeux. Toutefois, la fréquence des troubles cutanés est relativement plus faible que celle de la littérature notamment dans l'étude de Lienhardt (3) avec 39%, Bartacek (10) avec 23.8%, Gravendeel (11) avec 42% et Wu (7) avec 47.8%. Ces troubles cutanés sont souvent bénins, négligés par le malade et le médecin et sont rarement mentionnés sur les dossiers ce qui peut expliquer, au moins en partie, la faible fréquence de ces effets dans notre série. Ces manifestations cutanées peuvent être plus graves sous forme de réactions allergiques à type de prurit intense obligeant parfois l'arrêt du traitement. La fréquence des troubles neurologiques est élevée dans notre étude avec 10% de la totalité des effets indésirables alors qu'elle est beaucoup plus faible dans les séries européennes comme dans l'étude de Blomberg (12) où elle est de 2%. Dans une série taïwanaise, Wu (7) a enregistré des taux s'élevant à 21.15% de la totalité des effets indésirables. Ceci peut être expliqué par les différences ethniques, en effet, dans l'étude tunisienne de Ben Charrada (13),



la fréquence des manifestations neurologiques était de l'ordre de 11.6%. Des études multicentriques englobant différentes ethnies sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Dans notre étude, les atteintes hépatiques graves ont été évaluées à 6% des effets indésirables ce qui concorde avec les données de la littérature internationale (Lienhardt : 7.59% (3) et Wu : 5.1% (7)). Les effets secondaires hépatiques asymptomatiques tels que les élévations des transaminases et des phosphatases alcalines sont beaucoup plus fréquentes et peuvent toucher jusqu'à 57% des patients comme dans l'étude de Ana Tavares (9). Ces anomalies biologiques n'ont pas été relevées dans notre série tant que leur taux n'était pas suffisamment élevé. Beaucoup de séries de la littérature tels que Aseffa(4), Lienhardt(3) ou Wu et al.(7) n'ont pas jugé nécessaire de mentionner ces anomalies d'autant plus qu'il s'agissait le plus souvent d'anomalies transitoires. Par contre, d'autres effets indésirables plus ou moins fréquents dans la littérature n'ont pas été retrouvés dans notre série. Il s'agit par exemple des cas de fatigue, de fièvre transitoire, d'œdèmes de nature allergique ou des troubles hématologiques à type de thrombopénie ou pancytopénie.

Dans notre étude, l'imputabilité des médicaments a permis de considérer 19 effets indésirables liés à la prise de pyrazinamide soit 59.5% de la totalité des effets, 4 effets indésirables liés à la rifampicine soit 12.5%, 8 effets indésirables liés à l'isoniazide soit 25% et 1 effet indésirable liés à l'éthambutol soit 3% de la totalité des effets secondaires. Ana Tavares (9) a trouvé les proportions suivantes : 45% des effets secondaires sont causés par la pyrazinamide, 27% par l'isoniazide, 18% par la rifampicine et 9% par l'éthambutol. La conduite à tenir devant ces différents effets indésirables était variable selon qu'il s'agissait d'effets mineurs ou majeurs. Ainsi, on a noté 5 effets indésirables majeurs soit 15,6 % des effets indésirables. Dans l'étude de Lienhardt(3) cette proportion était de 17.91% tandis que dans l'étude d'Abraham Aseffa(4) cette proportion était plus élevée pour atteindre les 23.37%. Pour l'étude tunisienne de I. Sahnoun (14), les effets secondaires étaient majeurs dans 38.5% des cas. La gravité de

ces effets apparaît lors d'une intolérance sévère aux traitements antituberculeux de type hypersensibilité ou dans les situations où le pronostic vital était engagé. Ces effets majeurs sont survenus souvent lors des premiers jours et ont été de type prurit intense ou vomissements abondants. D'un autre côté, d'autres effets qualifiés de mineurs surviennent d'une manière plus fréquente mais ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Ces effets peuvent régresser spontanément ou suite à un traitement symptomatique. Ces traitements symptomatiques comportent surtout les inhibiteurs de pompe à proton, les antiémétiques, les analgésiques et les vitamines.

CONCLUSION

Notre étude comme beaucoup d'autres rétrospectives ne peut prétendre cerner le problème des effets secondaires du traitement antituberculeux puisque la recherche de ces effets n'est pas systématique et repose uniquement sur ce qui est noté sur les dossiers. Ainsi, plusieurs effets secondaires jugés mineurs ne sont pas rapportés par le patient ou mentionnés par le médecin. Un autre biais est représenté par la durée d'hospitalisation différente d'un malade à l'autre ce qui risque de ne pas comptabiliser les effets survenant après l'hospitalisation. En effet, lors de l'hospitalisation le suivi quotidien du patient permet de déceler la plupart des troubles rencontrés alors qu'après la sortie, le suivi est certes moins rigoureux. Une étude prospective sur un échantillon plus important serait utile pour évaluer la fréquence des différents effets secondaires et l'efficacité du traitement qui se basera sur les durées de guérison, la fréquence des rechutes et l'émergence d'éventuelles résistances.

Cette étude s'ajoute aux études précédentes pour démontrer une fréquence élevée d'effets indésirables dans la population tunisienne et ceci a un impact important sur l'orientation thérapeutique. En effet, les bilans pré thérapeutiques et la surveillance étroite ultérieure sont très importants pour identifier d'un côté les facteurs de risque et de l'autre côté pour prévenir les différents effets indésirables, évaluer leur sévérité et de proposer les conduites à tenir adéquates.

1. Boussabah EL. Les effets indésirables des antituberculeux: application d'une méthode d'imputabilité utilisée dans les centres de pharmacovigilance [Thèse]. Sfax: Faculté de Médecine; 1992.
2. Bouanane J. Les effets indésirables des antituberculeux [Thèse]. Tunis: Faculté de Médecine; 1996.
3. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separated drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:141523.
4. Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, Aguwa EN, Bedru A, Mebrahtu T, et al. Efficacy and safety of «fixed dose» versus «loose» drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high burden African countries: a randomized controlled trial. *PloS One*. 2016;11:e0157434.
5. El Fekih L. Les effets indésirables des antituberculeux à propos de 249 cas [Thèse]. Tunis: Faculté de Médecine; 2002.
6. Kargar M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Javadi M, Radfar M, Gholami K. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:87591.
7. Wu JT, Chiu CT, Wei YF, Lai YF. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment. *Clinics*. 2015;70:42934.
8. Duangrithi D, Thanachartwet V, Desakorn V, Jitruckthai P, Phojanamongkolkij K, Rienthong S, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical parameters and treatment outcomes of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Thailand. *Int J Clin Pract*. 2013;67:1199209.
9. Tavares e Castro A, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol*. 2015;21:14450.
10. Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M, Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:7606.
11. Gravendeel JMT, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberc Edinb Scotl*. 2003;83:1836.
12. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:60362.
13. Ben Charrada N. Facteurs de risque des effets indésirables des antituberculeux (à propos de 189 cas) [Thèse]. Monastir: Faculté de Médecine; 2002.
14. Sahnoun I, Toujeni S, Mjid M, Akad A, Moamed B, Ben Salah N, et al. Prise en charge des effets secondaires à court terme (ES) des antituberculeux. *Rev Mal Respir*. 2015;32 Suppl.:A2



Caractéristiques épidémiocliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives des salmonelloses

H. Battikh¹, B. Mahdi², A. Berriche², M. Laifi¹, A. Tazarki¹, M. Zribi¹, R. Ben Aissa³, H. Tiouiri Benaissa², C. Fendri¹

¹-Service de microbiologie- hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie

²-Service des maladies infectieuses-hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie, Faculté de Médecine de Tunis- Université Tunis El Manar

³-Centre de référence des Salmonelles et Vibrio, Laboratoire de contrôle des eaux et des denrées alimentaires, Institut Pasteur de Tunis

Introduction

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des Enterobacteriaceae qui sont des bacilles à Gram négatif très fréquents en pathologie. Les hybridations ADN-ADN ont démontré que toutes les souches de salmonelles appartenaient à deux espèces, *Salmonella enterica* et *Salmonella bongori* (ex-sous espèce V). L'espèce *S. enterica* subsp. *enterica* (sous-espèce I), *S. enterica* subsp. *salame* (II), *S. enterica* subsp. *diarizonae* (IIIb), *S. enterica* subsp. *houtenae* (IV). Chacune de ces sous-espèces se divise en sérotypes (ou sérovars) définis par les antigènes O (LPS), H (flagelle) et Vi (capsule) en accord avec le schéma de Kauffmann-White. Actuellement environ 2 500 sérovars sont reconnus (1, 2). La sous-espèce *S. enterica* subsp. *enterica* (I) représente la très grande majorité des souches isolées chez l'homme et les animaux à sang chaud (>95%). Les sérovars des autres sous-espèces sont habituellement associés aux animaux à sang froid et à l'environnement (3).

Lors d'enquêtes épidémiologiques approfondies, l'identification de la souche est nécessaire et de telles enquêtes sont classiquement basées sur les méthodes biochimiques et sérologiques, la lysotypie de certains sérovars et l'antibiogramme. L'analyse génotypique de l'agent pathogène par des techniques d'empreintes moléculaire de l'ADN a été utilisée avec de bons résultats ces dernières années.

Les salmonelloses représentent un problème de santé publique en particulier dans les pays en voie de développement. Ceci est d'autant plus grave

vue l'émergence, au cours des dernières années, de souches résistantes aux antibiotiques classiques.

L'objectif de notre étude était de relever les particularités épidémiocliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives des salmonelloses survenues dans le service des Maladies infectieuses du CHU la Rabta.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive menée au service des maladies infectieuses la Rabta en collaboration avec le service de microbiologie, colligeant tous les cas de salmonelloses sur une période de 10 ans (Janvier 2006 à Décembre 2016).

L'identification bactérienne a été réalisée par les méthodes conventionnelles et le Vitek2. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée conformément aux recommandations du CA-SFM et de l'EUCAST.

Résultats

Nous avons colligé 45 cas de salmonelloses. Il s'agissait de 25 hommes et 20 femmes (sex-ratio=1,25), d'âge moyen égal à 44 ans (18-76). Dix-huit patients étaient immunodéprimés dont 11 avaient une infection par le VIH, 3 avaient une hémopathie maligne, 2 étaient sous corticothérapie au long cours, une granulomatose septique et un déficit une IL12 dans un cas chacun. Le principal motif de consultation était la fièvre, présente chez tous les patients, associée à une asthénie profonde dans 43 cas (95%), une diarrhée chez 37 patients (82,2%) et des douleurs abdominales dans 25 cas (55,6%). Cinq formes cliniques ont été identifiées (tableau I)

Tableau I : formes cliniques rencontrées dans les cas de salmonelloses

Formes cliniques	Nombre de cas (%)
Septicémie à <i>Salmonella</i> mineure	20 (44,45%)
Gastroentérite	15 (33,33%)
Fièvre typhoïde	6 (13,33%)
Abcès multiples	2 (4,44%)
Sacroiliite	1 (2,22%)
Pyélonéphrite	1 (2,2%)
Total	45 (100%)

La figure 1 montre la répartition des souches sur une période de onze ans de janvier 2006 à décembre 2016 avec une moyenne de 4 cas par an. L'évolution du nombre de cas entre 2006 et 2016 (il est à noter qu'aucun cas n'a été enregistré en 2014) a montré une augmentation du nombre total de cas de 1 cas par an en 2006 à 10 cas par an en 2016 avec une ascension nette entre 2013 et 2016

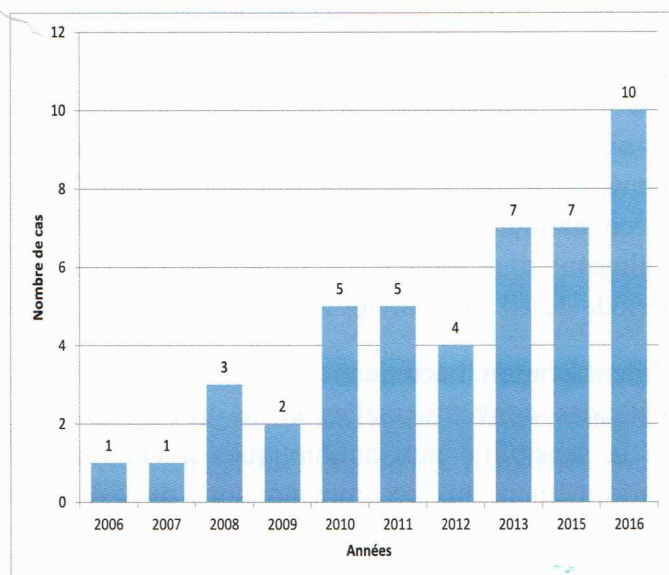


Figure 1: Répartition annuelle des cas de *Salmonella*

L'évolution du nombre de cas entre 2006 et 2016 a montré une augmentation du nombre total de cas de 2 cas par an en 2006 à 9 cas par an en 2016. Les résultats de la Figure 2 démontrent que l'été (de juillet à Septembre) est marqué par l'incidence la plus élevée de cas de salmonelloses (n=22).

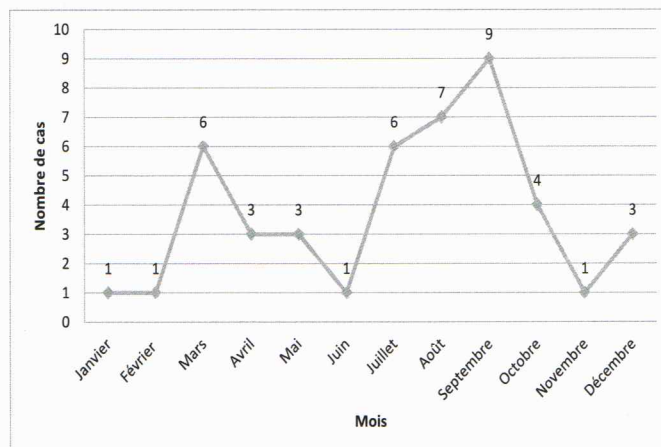


Figure 2: Evolution du nombre de cas de salmonelloses selon les mois en 10 ans (2006-2016)

Les différentes régions de la Tunisie sont touchées par les salmonelles, mais avec une incidence supérieure au nord du pays (20 cas à Tunis) tandis que les taux d'isolement les plus bas sont rapportés au centre (Kasserine, Kairouan) et au sud (Gabès, Gafsa) (figure 3).

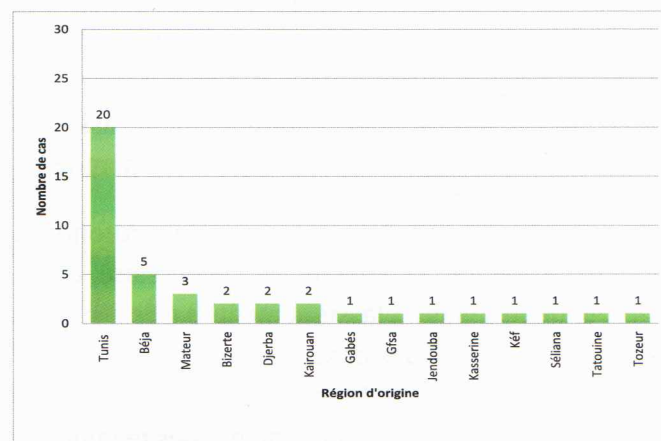


Figure 3: Distribution des Salmonelles en Tunisie selon la région

Sur le plan microbiologique, il s'agissait de salmonellose mineure dans 39 cas et de *S. typhi* dans 6 cas. Selon les résultats du sérotypage, sur



quarante-cinq souches isolées, il s'agissait de 39 cas de salmonelloses mineures et de 6 cas de fièvres typhoïdes. Les sérotypes non typhi les plus fréquents sont respectivement les sérotypes Typhimurium et Enteritidis.

Sur les 39 souches non typhi, nous avons obtenu 23 confirmations du sérotype : 6 S. Typhi, 7 S. Enteritidis, 6 S. Typhimurium, 3 S. Zanzibar et 1 S. Kentucky.

Le diagnostic était basé sur les hémocultures dans 21 cas (46,7%), la coproculture dans 15 cas (33%), la coproculture et l'hémoculture dans 4 cas, pus d'abcès (n=2), ECBU seul (n=1), hémoculture et ECBU (n=1) et une culture de biopsie de l'aile iliaque (n=1).

La sensibilité de ces souches était conservée aux céphalosporines de 3ème génération dans tous les cas (100%), au chloramphénicol (96,6%) et à l'ampicilline (83,3%), à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (89,3%), à la ciprofloxacine (80%), lévofloxacine (72,2%) et à l'ofloxacine (65,8%).

Une antibiothérapie a été prescrite dans 30 cas : fluoroquinolone dans 17 cas et une bêtalactamine 15 cas.

Une complication est survenue dans 4 cas : état de choc septique (n=1), syndrome d'activation macrophagique (n=2) et les deux à la fois (n=1). La guérison a été obtenue dans 43 cas et 3 sont décédés dont 2 par cachexie au VIH.

Discussion

Les salmonelloses humaines sont caractérisées par une saisonnalité nette avec 28 % des souches transmises d'août à septembre (4). Dans notre étude, la majorité des cas sont survenus entre juillet et octobre, coïncidant avec la saison des chaleurs en Tunisie. Les deux principaux sérotypes isolés pendant les 10 dernières années chez l'homme sont respectivement les sérotypes Typhimurium et Enteritidis, ces deux sérotypes représentant près des trois quarts des isollements en France (4). Ceci concorde avec nos résultats.

A part Salmonella Typhi, les formes graves des

infections dues à des sérotypes comme Enteritidis et Typhimurium (septicémies, localisations extradigestives) deviennent de plus en plus fréquentes à cause de l'immunodépression due à l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (5,6) nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie (7,8). En effet, 24,4% (n=11) de nos patients étaient infectés avec le VIH. Même si les aspects cliniques étaient très variés, les septicémies étaient de loin les manifestations cliniques les plus fréquentes. Près de la moitié de nos patients avaient une localisation extradigestive (53,3%) dominée par les septicémies.

L'antibiothérapie au cours des infections dues aux salmonelles est obligatoire si la localisation est extradigestive (9). La majorité de nos patients (66,6%) ont reçu un traitement antibiotique.

Dès 1997, l'organisation mondiale de la Santé (OMS) signalait l'augmentation alarmante de l'incidence des souches de Salmonella non-typhiques résistantes aux antibiotiques. L'OMS mettait en garde contre l'utilisation excessive des agents antimicrobiens utilisés comme promoteurs de croissance chez les animaux destinés à la consommation humaine. A p L'analyse de la sensibilité

Conclusion

Le tableau clinique des salmonelloses est polymorphe. La gravité des formes septicémiques et en particulier de la fièvre typhoïde et des atteintes de l'immunodéprimé, nous incite à évoquer cette étiologie devant toute diarrhée persistante et à démarrer un traitement empirique, afin de prévenir les complications et le décès notamment chez les patients immunodéprimés.

Références

1. Popoff M.Y., Bockemuhl J., Mcwhorter-Murlin A. (1994). Supplement 1993 (No. 37) to the Kauffmann-White scheme. World Health Organization Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella, Unite des Entérobactéries, U389

INSERM, Institute Pasteur, Paris. *Res. Microbiol.*, 145, 711–716.

2. Popoff M.Y. (2001). *Antigenic Formulas of the Salmonella Serovars*. World Health Organization Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. Pasteur Institute, Paris, France.

3. Dupont PAD, Weill FX. *Salmonella*. In *Précis de bactériologie clinique* 2ème édition, Paris 2007. Frenay J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P. 2007;1051-1072.

4. *Salmonelloses en France : tendances en épidémiologie humaine (entre 2002 et 2010), principaux aliments impliqués dans les dernières épidémies*. *Risque alimentaire et infection Option Bio*, 2012, n° 476.

5. Seydi M, Sow PS, Soumaré M, Ndour CT, Dia NM, Diop BM, et al. *Les bactériémies au cours du sida à Dakar, Sénégal*. *Med Mal Infect* 2003;33:323–6.

6. Aliaga L, Mediavilla JD, Lopez de la Osa A, Lopez-Gomez M, de Cueto M, Miranda C. *Non-typhoidal salmonella intracranial infections in HIV*

infected patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1118–20.

7. Ki-Zerbo GA, Sawadogo AB, Kyelem N, Zoubga A, Thiombiano R, Durand G. *Bactériémies à entérobactéries et infection au virus de l'immunodéficience humaine : étude de 26 cas au centre hospitalier national de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)*. *Med Mal Infect* 2000;30:753–6.

8. Seydi M, Soumare M, Sow AI, Diop BM, Sow PS. *Aspects actuels des bactériémies à Salmonella à la clinique des maladies infectieuses Ibrahima Diop Mar du centre hospitalier national de Fann (Sénégal)*. *Med Mal Infect* 2005;35:23–7.

9. Dagnra AY, Akolly K, Gbadoe A, Aho K, David M. *Emergence des souches de salmonelles multirésistantes aux antibiotiques à Lomé (Togo)*. *Médecine et maladies infectieuses* 2007 ;37 : 266–269.

10. Weill FX. *Salmonella : épidémiologie, typage et résistance aux antibiotiques*. *Revue francophone des laboratoires* 2008 ; 400 :37-47.



TROUBLES
DU
SOMMEIL ?

ET SI C'ÉTAIT
LE STRESS !

Réduire le stress avec Sédatif PC



الصيدلانية

التونسية



في هذا العدد :

- الأيام الصيدلانية التونسية
- قصة مقاومة الجراثيم
للمضادات الحيوية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 146 - مارس 2018