

Essaydali

D E T U N I S I E



Dans ce numéro :

Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 147 - JUIN 2018

Switch

PEROZYL[®]
NITRATE D'ÉCONAZOLE

VERMOZOL[®]
Mébendazole

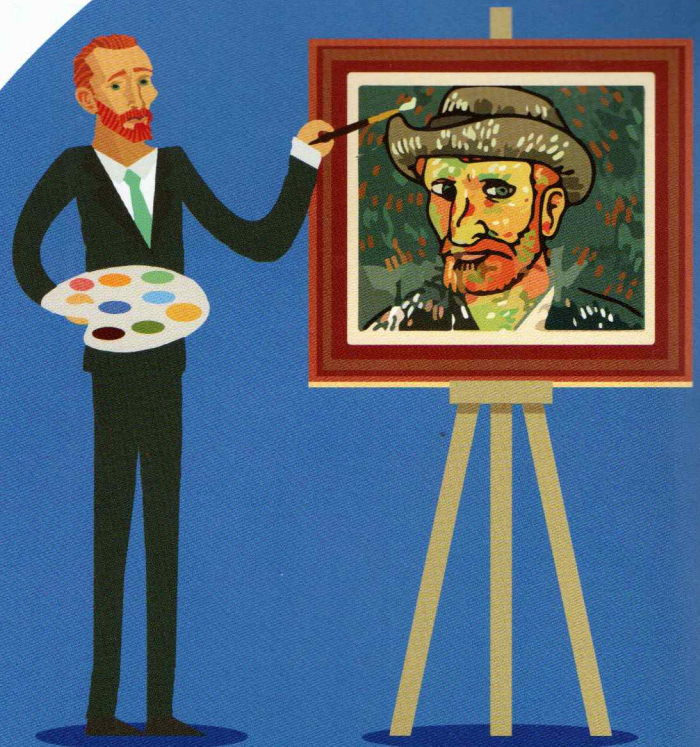
Halidol[®]
Halopéridol

Perilium[®]
Dompéridone

GYNO-PEROZYL[®]
Nitrate d'éconazole

Idium[®]
Chlorhydrate de lopéramide

Koderm[®]
Kétoconazole



*Bien plus qu'une
ressemblance...*



Pharmaghreb
La qualité pour la Santé

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Senda Bahri

Secrétaire Adjoint

Hager Battikh

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseurs

Taieb Messaoud
Zeineb Krichen

Comité de rédaction

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

Adresse :

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

Imprimerie : Maghreb Edition (IME)

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

Tous droits réservés

Juin 2018

N° 147

SOMMAIRE

- Editorial	3
- Articles	
• L'allaitement maternel : une bénédiction pour la santé de la mère et de l'enfant Z. Marrakchi, A. Bezzine	5
• Prise en charge du patient asthmatique : mise au point et conseils en officine D. Jarraya, A. El Mousli, I. Bachouch, R. Lajnef, I. Kallel, S. Fenniche, D. Ghlila	11
• Insuffisance cardiaque chronique : aspects cliniques et prise en charge thérapeutique M. Drissa, S. Hélali, M. Madiouni, Y. Ben Hamida, H. Drissa	19
• Evaluation des pratiques de préparation des anticancéreux dans un service d'oncologie médicale W. Naiet el Gaid, D. Jarraya, N. Mejri, H. El Banna, H. Boussen, D. Ghlila	23
- Pharmacie Clinique	
• Les contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses M. Laribi, D. Jarraya, F. Ben Mbarka	33
- Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne K. Boukef	38

COMITÉ DE LECTURE

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

EFFERALGAN®

PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite contre la douleur



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

3

comprimés
par jour

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
En cas de douleurs plus intenses, la posologie
maximale peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés
par jour.

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent. COMPOSITION : Paracétamol 1 g pour un comprimé effervescent. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé effervescent. **DONNÉES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé. **Posologie et mode d'administration :** **Mode d'administration :** Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. **Posologie :** Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence d'aspartame, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Mises en garde spéciales :** En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour. **Précautions d'emploi :** En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** **Interactions avec les anticoagulants oraux :** Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. **Interactions avec les examens para-cliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement :** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage :** Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes :** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une 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 lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence :** Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** analgésique et antipyrétique. **Propriétés pharmacocinétiques :** Absorption L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acetyl 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. Elimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (80 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : **Insuffisance rénale :** en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** Liste des excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse, aspartame, acésulfame potassique. Durée de conservation : 3 ans. Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 8 comprimés en tube (Polypropylène). **TITULAIRE DE L'AMM :** INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID 1111 CHEYLLS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. **NUMÉRO DE L'AMM :** 913 306 G.

EDITORIAL

L'allaitement maternel, qu'en est-il en Tunisie ? D'après Dr Zahra Marrakchi, Professeur HU en médecine, Chef du service néonatalogie – CHU Charles Nicolle :

Les indicateurs épidémiologiques qui tracent le comportement de la population tunisienne révèlent un déclin de cette pratique ; les données de l'enquête nationale MICS 2012 ont montré que :

- 29% seulement des nouveau-nés sont mis au sein avant la 2ème heure de vie
- La durée moyenne de l'allaitement maternel (AM) exclusif est de 15 jours
- 8% des nourrissons sont allaités exclusivement au sein à 6 mois

Devant ce déclin de l'AM et pour renforcer et promouvoir sa pratique en Tunisie, des recommandations ont émané d'un groupe de réflexion fait d'experts dans ce domaine.

Les principales recommandations peuvent être résumées ainsi :

- Mettre en œuvre des standards de pratiques optimales (Initiative Maternité Amie des Nouveaux-nés « IMAN »), à intégrer dans les critères d'accréditation des maternités
- Généraliser l'entretien prénatal individuel lors de la consultation prénatale du 4ème mois, et en consacrer une partie aux informations sur l'allaitement
- Inciter les maternités à proposer des mesures de soutien à l'allaitement pour l'accompagnement des mères dans l'initiation de l'allaitement
- Accompagner chaque couple mère/enfant dès la sortie de la maternité
- Mettre en place dans chaque localité un référent pour l'allaitement
- Mettre en place un projet sociétal de promotion de l'AM qui s'appuie sur
 - un programme efficace de développement des compétences des professionnels de santé particulièrement dans les maternités et les services de soins infantiles
 - la mise en image et la représentation positive de l'allaitement dans les différents média pour sensibiliser le public à l'intérêt d'une nutrition infantile saine
 - un renforcement de la législation en faveur de l'AM
 - le soutien de la société par le biais de projets locaux et de programmes communautaires, fondés sur la collaboration entre les services publics et les associations bénévoles.

Pourquoi doit-on mettre en place toute cette stratégie ?

Les avantages du lait maternel (LM) pour la santé du bébé et de la mère restent incontournables malgré tous les efforts des industriels qui œuvrent à adapter la composition à l'âge ou à certains besoins spécifiques. Les avantages de l'allaitement maternel sont nombreux et sont résumés dans « le guide de l'allaitement maternel, INPES, Décembre 2017 par Dr Lyonel Rossant et Dr Jacqueline Lumbroso) :

D'abord le LM permet une protection contre les microbes des gastro-entérites, des otites, ainsi que d'autres infections. Le bébé n'ayant pas encore un système de défense immunitaire bien développé, profite de celui de la mère grâce à son lait qui contient des anticorps spécifiques absents au niveau des cellules intestinales du nouveau-né. Le LM contient aussi des facteurs stimulants de l'immunité (nucléotides) et des facteurs non immunologiques (lactoferrine, lysozyme, facteurs antiviraux, facteurs de croissance...).

L'AM semble aussi protecteur en cas d'antécédent atopique familial.

Il favorise la bonne digestion en raison de facteurs suivants : un taux élevé de lactose, une concentration protéique faible et une basse teneur en phosphore. Ceci explique la rapidité du transit intestinal. Très digeste, le LM ne fatigue ni les reins ni le foie et diminue les gaz chez le bébé.

D'autre part, il est reconnu que les bébés allaités au sein sont moins exposés au risque d'obésité pendant l'enfance et l'adolescence. Et il protège contre la mortalité infantile.

La composition du LM varie et évolue constamment selon les besoins du bébé, le colostrum (1er au 6e jour), pauvre en lactose et en lipides, mais riche en sels minéraux, en protéines (anticorps, lactotransferrine) et en oligosaccharides, le lait de transition (6e au 14e jour) et le lait mature après le 14e jour : il a une composition qui varie au cours de la tétée. Cette modification semble régulatrice de l'appétit du nourrisson.

Aucun lait infantile industriel ne peut actuellement s'adapter à ce point aux besoins exacts de l'enfant.

L'AM crée des liens affectifs entre la mère et l'enfant sans oublier que la succion du mamelon déclenche au niveau de l'hypophyse de la mère la sécrétion de prolactine (réflexe somatique) qui détermine la sécrétion lactée.

Enfin, l'AM procure aussi des avantages pour la mère. Il accélère les contractions de l'utérus, lui permettant de reprendre sa place plus rapidement après l'accouchement, diminue les risques de certains cancers et d'ostéoporose.

Arnigel

les bienfaits de l'arnica en gel !

Fatigue
musculaire ?



Bleus,
bosses ?



Mal
de dos ?



Aïe !



Traumatologie bénigne en l'absence de plaie

• Ecchymoses • Contusions • Fatigue musculaire...

45g
gel

Arnigel®

BOIRON®

Médicament homéopathique

BOIRON®

L'allaitement maternel : une bénédiction pour la santé de la mère et de l'enfant

Zahra Marrakchi *, MD, Ahlem Bezzine**, MD.

Service de Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle-Tunis, Université Tunis El Manar

*Présidente de l'Association HANEN pour la Promotion de l'Allaitement Maternel

** Secrétaire générale de l'Association HANEN pour la Promotion de l'Allaitement Maternel

1- INTRODUCTION

L'allaitement maternel (AM) constitue la référence pour l'alimentation du nourrisson pendant les premiers mois de la vie [1-3]. Ses liens sont étroits avec la mortalité et la morbidité infantiles ainsi qu'avec la morbidité maternelle et la morbidité à long terme du futur adulte. Pourtant, les données Tunisiennes proviennent de multiples enquêtes nationales dont l'enquête MICS4 [1]réalisée entre 2011 et 2012 montrent une nette régression de la pratique de l'AM: des taux nationaux d'allaitement maternel précoce dans la maternité de 40% et d'allaitement maternel exclusif (AME) à 6 mois à 8.5%. Ainsi, promouvoir l'AM s'avère être une priorité de santé publique.

L'objectif de cette mise au point est de contribuer à la promotion de l'AM à travers un rappel sur la composition du lait humain et sur les principaux avantages de l'AM pour la santé.

2- COMPOSITION ET VARIATION DU LAIT MATERNEL

2-1- Composition :

Le lait maternel (LM) constitue le seul aliment bénéfique pour le nourrisson au cours des 6 premiers mois de la vie et continue à être bénéfique pour l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans. En effet aucune industrie n'a pu produire un lait aussi parfait tant par ses constituants que par son adaptation aux besoins du nourrisson et au degré de maturité de ses organes, et il est à ce titre inégalable.

Il assure des:

- **Apports en eau** : L'eau représente 87% du lait maternel mature : le bébé n'a pas besoin d'apport hydrique supplémentaire jusqu'à l'âge de 6 mois même en saison chaude
- **Apports protidiques** qui apparaissent faibles (0,9%) mais sont adaptés à la fonction rénale du nouveau né (rein immature). Le LM est moins riche en caséine que le lait de vache (LV) qui est responsable de formation de grumeaux épais et indigestes (aérocolie et intolérance). Le LM est riche en lactosérum ou protéines solubles constituées en grandes parties d'éléments anti-infectieux (alpha lactalbumine). Il contient 20 acides aminés dont 8 essentiels ; la cystine et la taurine sont totalement absentes dans les autres laits et indispensables au développement du cerveau et des yeux.
- **Apports lipidiques** : Les lipides contenus dans le LM assurent l'apport énergétique nécessaire. Le LM contient les acides gras essentiels (absents dans les autres laits) indispensables au développement du cerveau et des yeux et à la protection des vaisseaux sanguins. Il présente le meilleur rapport omega6 / omega3 (= 5). Il contient la lipase, « lipase stimulée par les sels biliaires », qui facilite la digestion des graisses. La teneur en lipides varie au cours de la même tétée et pendant la journée ; en effet, le lait de fin de tétée est plus riche en graisses (« une tétée, un sein ») ; La tétée nocturne contient moins de graisses ; La teneur en lipides dépend aussi de l'alimentation de la mère.
- **Apports glucidiques** : Le LM est le lait le plus riche en lactose qui favorise l'absorption de calcium. Il ne contient pas d'amidon qui est difficile à digérer.

- **Apports en sels minéraux :** Le contenu en fer est entre 0,5 à 0,7 mg/l (même quantité que dans les autres laits) ; mais sa biodisponibilité est différente; en effet, seul 10% du fer du lait de vache est absorbé contre 50% de celui du lait de mère. L'apport en fer par le lait maternel est suffisant jusqu'à 6 mois. Pour le calcium, le LM en contient une petite quantité mais qui est absorbée à 70%.
- **Apports en vitamines :** le lait maternel contient une quantité importante et suffisante de vitamine C ; la supplémentation (jus) est donc inutile. Une alimentation équilibrée en vitamine A de la mère apporte la quantité nécessaire à son enfant jusqu'à l'âge de 2 ans. Le colostrum est encore plus riche et contient le double de la quantité contenue dans le lait mature. L'apport en vitamine D peut être insuffisant si l'alimentation de la mère n'est pas riche en vitamine D et si l'enfant n'est pas exposé au soleil, d'où la nécessité de la supplémentation en D mais celle-ci ne doit JAMAIS être donnée au biberon chez l'enfant allaité. Le lait de mère est moins riche en vitamine B que le lait de vache mais la quantité apportée par le lait maternel est suffisante pour l'enfant.

2-2- Variations de la composition du lait maternel

La composition du LM varie :

a- selon l'âge de l'enfant

- A la naissance : Le colostrum est le lait produit au cours des premiers jours ; il est de couleur jaune ou d'apparence claire, de consistance épaisse, riche en protéines, en anticorps et en globules blancs, en facteurs de croissance qui aident à la maturation intestinale ainsi qu'en vitamine A ; il possède un important pouvoir laxatif utile pour l'élimination de méconium et de bilirubine en cas d'ictère. Il se transforme progressivement en lait mature en 2 semaines.
- Après l'âge de six mois : le LM continue à être un aliment essentiel pour l'enfant jusqu'à l'âge de deux ans. Il couvre 50% des besoins énergétiques du nourrisson de 6 à 12 mois et 33% de ces besoins au cours de la 2ème année de vie. Ainsi, après l'âge de 6 mois les besoins de l'enfant en énergie comme pour les autres nutriments (protéines, lipides, fer, vitamines, etc.) augmentent et le LM devient insuffisant à lui seul pour les couvrir. D'où la nécessité d'ajouter des aliments de complément à partir de l'âge de 6 mois parallèlement à la poursuite de l'AM jusqu'à l'âge de 2 ans.

b- entre le début et la fin de la tétée

- le lait de début de tétée est d'apparence bleuté car riche en eau et en hydrates de carbone ; il permet ainsi de calmer la soif du bébé et de corriger assez rapidement la baisse de sa glycémie.
- le lait de fin de tétée est plus épais et riche en graisses ; il assure l'apport énergétique et induit la satiété.

3- AVANTAGES DU LAIT MATERNEL

3-1- SUR LA SANTÉ DU BÉBÉ

a- Rôle protecteur contre les infections :

Le lait maternel est une substance vivante qui contient:

- des immunoglobulines surtout des IgA
- en cas d'exposition d'une mère à une infection, des leucocytes pénètrent dans le sein produisent des anticorps qui passent dans le lait et protègent le nourrisson (ne pas isoler le bébé de sa mère malade)
- La lactoferrine fixe le fer et empêche la prolifération des entérobactéries ferro-dépendantes
- Les lysozymes assurent la destruction des bactéries
- Les facteurs Bifidus favorisent la colonisation de l'intestin par les lactobacillus compétitifs avec les bactéries pathogènes.

b- Rôle protecteur contre les allergies :



- Les anticorps contenus dans le lait maternel protègent le nouveau né des allergies en tapissant la muqueuse intestinale
- Le colostrum et le lait mature contiennent un « facteur de croissance épidermique » qui stimule la croissance et la maturation des villosités intestinales, ce qui empêche le passage dans le sang du nouveau né de grosses molécules responsables d'intolérances et d'allergies. D'où la règle de ne pas introduire d'aliments autres que le lait maternel avant la maturité finale de la muqueuse intestinale.

c- Les aspects affectifs positifs de l'allaitement :

- L'allaitement maternel établit une relation affective spéciale entre la mère et son enfant renforcée par le contact corps à corps ce qui procure au bébé un sentiment de sécurité et d'amour.
- Le contact étroit « peau à peau » immédiatement après l'accouchement facilite l'instauration de cette relation
- Les nourrissons pleurent moins lorsqu'ils sont en contact avec leur mère
- Les mères qui allaitent répondent plus affectueusement à leurs bébés ; elles se plaignent moins de l'attention que leur réclame le nourrisson et de la fatigue des tétées nocturnes

d- Les aspects négatifs pour le bébé d'aliments autres que le lait maternel :

- Les laits artificiels : malgré les efforts pour les adapter ils ne conviennent toujours pas aux nourrissons (présence de soja, huiles végétales, forte teneur en protéines, etc.)
- L'introduction d'autres aliments avant 6 mois habitue l'enfant à des quantités inadaptées à son appareil digestif (distension gastrique), l'enfant réclame d'avantage d'aliments et est exposé ultérieurement à l'obésité et au diabète de type 2.
- L'utilisation d'autres laits nécessite un matériel supplémentaire (tétine, biberon...) qui représente une porte d'entrée aux infections.

3-2- SUR LA SANTÉ DU FUTUR ADULTE

a- développement cognitif

L'influence positive de l'allaitement maternel sur le développement intellectuel a été explorée dans différentes populations : une étude néo-zélandaise de plus de 1000 enfants (de 8 à 18 ans) a montré une augmentation du quotient intellectuel et les aptitudes d'apprentissage scolaire chez ceux qui avaient été allaités plus de 8 mois [5]. Le bénéfice semble encore plus grand pour les anciens prématurés [6] et pour les enfants à petit poids de naissance [7]. Ces différences restent encore détectables à l'âge adulte [8].

b- prévention du diabète de type 1 et de type 2

L'alimentation précoce par le lait de vache multiplie par 1.5 le risque de diabète de type 1 ultérieur par facilitation de réactions auto-immunes [9]. Il en est de même pour la consommation d'aliments solides avant l'âge de 3 mois [10].

L'allaitement exclusif sur les 12 premiers mois est un facteur protecteur contre le développement ultérieur de diabète de type 2 ; ceci a été démontré chez les indiens Pima qui sont une population à une très forte prévalence de diabète de type 2 [11] et l'effet est indépendant de l'obésité.

c- prévention de l'obésité :

Une alimentation trop riche du nourrisson et une diversification prématurée (laitages et farines) entraînent une suralimentation qui va favoriser l'obésité chez l'enfant. Cette obésité persiste à l'âge adulte où elle sera responsable de l'apparition de diabète de type 2 et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

Ainsi, on a pu montrer que l'apport calorique journalier est supérieur d'environ 13 Kcal/kg de poids chez les bébés en alimentation artificielle par rapport à ceux qui sont allaités [12].

De nombreuses études ont démontré que l'allaitement s'associe à une diminution du risque d'obésité chez le petit enfant [13], le grand enfant et l'adolescent [14].

Les laits artificiels et la diversification trop précoce seraient responsables de perturbations dans la régulation de la sensation de faim et d'une mauvaise programmation métabolique [12] ainsi qu'une stimulation trop précoce de la leptine [15] et, enfin, d'altérations du sens du goût.

3-3- SUR LA SANTÉ DE LA MÈRE:

A. L'INVOLUTION UTÉRINE

La mise au sein précoce stimule l'ocytocine qui provoque l'involution utérine et réduit le risque d'hémorragie du post-partum.

B. UNE CONTRACEPTION NATURELLE (MAMA)

L'élévation de la prolactine au cours de la lactation bloque le fonctionnement gonadotrope normal et empêche le retour des ovulations. Le nombre des tétées par 24H (et leur régularité, surtout nocturne) ainsi que le caractère exclusif de l'allaitement sont les principaux facteurs de stimulation de la prolactine et donc du blocage des ovulations[16].

Les 6 premiers mois d'allaitement, les règles peuvent être absentes ou espacées mais, même en présence de règles, les cycles sont le plus souvent anovulatoires ou dysovulatoires et la fertilité est ainsi très réduite.

C. UNE PROTECTION POSSIBLE CONTRE L'OSTÉOPOROSE POST MÉNOPAUSIQUE.

Une étude australienne chez des femmes de plus de 65 ans [17] a montré une relation entre la durée cumulée d'allaitement et la baisse du risque de fracture de hanche. Ceci reste à confirmer par d'autres études mais pourrait être dû à une augmentation de l'absorption digestive du calcium au cours de la grossesse et de l'allaitement.

d. le risque de cancer ovaire

Il a été démontré que l'allaitement a un effet de réduction du risque de cancer de l'ovaire [18].

e. Le risque de cancer du sein

L'allaitement a un effet beaucoup plus important de réduction du risque de cancer du sein qui a été démontré par de nombreuses études sur de grandes cohortes de femmes. Cette protection est surtout documentée chez la femme en pré-ménopause, elle augmente avec l'augmentation de durée de l'allaitement et elle est d'autant plus efficace que la femme était plus jeune au premier allaitement [19,20]. Mais cette protection se vérifie aussi pour les cancers du sein apparaissant en post ménopause [21].

f. Des effets bénéfiques sur le poids de la femme

L'idée selon laquelle l'allaitement maternel est responsable d'un excès de poids de la mère s'avère complètement fausse.

Une étude a surveillé des mères (allaitantes ou non) jusqu'au 9ème mois du post partum : chaque mois d'allaitement a contribué à une perte supplémentaire de 0.44 kg de l'excès de poids accumulé pendant la grossesse par rapport aux mères non allaitantes [22].

Une étude sur plus de 120 000 femmes [23] a montré que les mères qui étaient obèses avant la grossesse allaient moins longtemps que celles qui avaient un poids antérieur normal et que les mères qui avaient pris trop de poids pendant la grossesse allaient aussi moins longtemps que celles qui avaient eu un gain de poids correct.



La mère qui allaite consacrerait plus de temps à son bébé.

L'allaitement maternel épargne à la famille les dépenses nécessitées par le lait artificiel et réduit les coûts directs et indirects des maladies du nourrisson et du jeune enfant. Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté que les enfants allaités seraient moins exposés au risque de délinquance.

4- CONCLUSION

Le Lait maternel constitue l'aliment de référence du nouveau-né et du nourrisson. Ses avantages sont prouvés et concerne le nouveau-né, la mère allaitante et la famille. Ainsi, promouvoir et encourager l'allaitement maternel doit être une priorité des organisations sanitaires afin d'améliorer les taux bas déterminés par MICS4.

Références

1. Berthold Koletzko, *Drivers of Innovation in Pediatric Nutrition*, Karger Publishers, 2010.
2. Société française de pédiatrie/Comité de nutrition/allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de pédiatrie* 2013
3. The American Academy of Pediatrics, Work group on breast-feeding. *Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics* 1997; 100: 1035-9.
4. MICS 4. *Suivi de la situation des femmes et des enfants par grappes à indicateurs multiples 2011-2012.*
5. Horwood LJ, Fergusson DM. *Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. Pediatrics.* 1998;101(1).
6. A Lucas, R Morley, T J Cole. *Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. BMJ* 1998;317:1481-1487.
7. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. *Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84 :F23 -F27
8. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. *The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. JAMA.* 2002;287 :2365 -2371.
9. Gerstein HC. *Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. Diabetes Care.* 1994;17 :13 -19.
10. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, et al. *Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and the risk of IDDM. Diabetes.* 1993;42 :288 -295.
11. Pettit DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. *Breastfeeding and the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. Lancet.* 1997;350 :166 -168.
12. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Pearson JM, Lonnerdal B. *Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 year of age: the DARLING study. Am J Clin Nutr.* 1993;57 :140 -145.
13. Armstrong J, Reilly JJ, Child Health Information Team. *Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. Lancet.* 2002;359 :2003 -2004.
14. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, et al. *Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. JAMA.* 2001;285 :2461 -2467.

15. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002;75 :993 –999.
16. Labbok M. The lactational amenorrhoea method (LAM). A postpartum introductory family planning method with policy and programme implications. *Advances in Contraception*, 1994, 10(2):93-109.
17. Cumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidemiol.* 1993;22 :684 –691.
18. Rosenblatt KA, Thomas DB. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. *Int J Epidemiol.* 1993;22 :192 –197.
19. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 1994;330 :81 –87.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002; 360 :187 –195.
21. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7 :365 –369.
22. Li R, Jewell S., Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breast feeding practices. *Am J Clin Nutr* 2003, 77, 931-6
23. Kac G, Bz »nicio M, Velasquez-Melendez G, Valente J, Struchiner C Breastfeeding and post partum weight retention in a cohort of Brazilian women *Am J Clin Nutr* 2004, 79,487-93. .

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 du patient asthmatique : mise au point et conseils en officine

D Jarraya ¹, A El Mousli ¹, I Bachouch ², R Lajnef ¹, I Kallel ¹, S Fenniche ², D Ghlila ¹

1 : Service de pharmacie. Hôpital Abderrahmen Mami.

2 : Service de pneumologie 4. Hôpital Abderrahmen Mami

Résumé

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique. Il s'agit d'une maladie qui évolue, le plus souvent, par poussées. Les principaux facteurs déclenchant les crises sont l'exercice, les allergènes, les produits irritants, les infections respiratoires et le tabac. La prise en charge dépend de la sévérité de la maladie. Elle associe des traitements pharmacologiques (traitements de crise associés ou non à des traitements de fond) et des mesures non pharmacologiques dont l'objectif majeur est le contrôle de l'asthme. Le pharmacien joue un rôle indispensable dans l'accompagnement des patients asthmatiques à travers les conseils qu'il donne.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease. This disease generally progresses in flare-ups. The main triggers for seizures are exercise, allergens, irritants, respiratory infections and tobacco. The management depends on the severity of the disease. It combines pharmacological treatments (treatment of crisis associated or not with basic treatments) and non-pharmacological measures whose main objective is the control of asthma. The pharmacist plays an indispensable role in supporting asthmatic patients through the advice he gives.

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre.(1).Il provoque des symptômes respiratoires paroxystiques entraînant une limitation de l'activité et des exacerbations nécessitant parfois des soins médicaux urgents(2)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

Sur le plan clinique, l'asthme se caractérise par des symptômes tels que le sifflement expiratoire, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux dont la fréquence et l'intensité sont variables dans le temps. Ces symptômes sont habituellement associés à un trouble ventilatoire variable, en raison d'une bronchoconstriction, à un épaississement de la paroi des voies respiratoires et à une augmentation de la production de mucus.(2)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA). Les voies aériennes s'obstruent rapidement lorsqu'elles sont en contact avec certains facteurs déclenchant à l'origine d'une bronchoconstriction. Outre l'exercice, les principaux facteurs déclenchant les crises sont les allergènes (pollens, acariens, phanères d'animaux), les produits irritants (produits ménagers, pollution de l'air intérieur ou extérieur), les infections respiratoires ou la fumée de tabac. (2)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA). Le passage de l'air y devient difficile, provoquant une crise d'asthme. A ce moment, la paroi des bronches se gonfle, ce qui entraîne un rétrécissement de leur calibre et réduit le débit de l'air inspiré et expiré. (1)

Prise en charge thérapeutique de l'asthme

La prise en charge thérapeutique de l'asthme dépend de la sévérité de la maladie. L'asthme est, en effet, classé par le GINA (Global Initiative for Asthma) en 4 stades (tableau I)

Tableau I : Classification de l'asthme selon les stades de sévérité (3)

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde,

DEP : débit expiratoire de pointe

Stade de l'asthme	Signes respiratoires	VEMS* ou DEP*/ théorique	Variations DEP*
Asthme intermittent léger (Stade I)	-Symptômes intermittents et brefs moins d'une fois/semaine -Symptômes nocturnes moins de 2/mois -Asymptomatique entre les crises	$\geq 80\%$	$< 20\%$
Asthme persistant léger (Stade II)	-Symptômes > 1 fois/semaine et non quotidiens -Symptômes nocturnes > 2 /mois -Possibilité de perturbation de l'activité physique	$\geq 80\%$	20-30%
Asthme persistant modéré (Stade III)	-Symptômes quotidiens -Symptômes nocturnes > 1 fois/semaine -Activité physique perturbée	$< 80\%$ et $> 60\%$	$> 30\%$
Asthme persistant sévère (Stade IV)	-Symptômes permanents - Symptômes nocturnes fréquents - Activité physique limitée	$< 60\%$	$> 30\%$

L'objectif majeur est de réaliser, en collaboration avec le malade, le contrôle des signes cliniques et la réduction des risques d'exacerbations permettant ainsi de mener une vie aussi normale que possible. L'évaluation du patient doit être établie à chaque consultation(4).

Le GINA a ainsi défini une échelle des critères de contrôle qui sont déclinés en trois stades : contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé. Les paramètres définissant le contrôle clinique sont évalués à partir des 4 dernières semaines et sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau II):

Tableau II : Les paramètres définissant le contrôle clinique acceptable de l'asthme selon le GINA(2,3,5) du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa

prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA)

La prise en charge repose sur la mise en place d'un régime thérapeutique mais également sur l'éducation des patients et le contrôle des facteurs environnementaux(2)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte



	Asthme Contrôlé (tous les critères présents)	Partiellement contrôlé (PC) 1-2 caractéristiques/semaine, Non contrôlé (NC) ≥ 3/semaine
Symptômes diurnes	Maximum 2 fois/semaine	>2 fois/semaine
Limitation Activité	Pas	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Pas	Tout symptôme nocturne
Besoins en bronchodilatateurs	Maximum 2 fois/semaine	>2 fois/semaine
VEMS ou DEP	Normale	<80% valeur prédictive ou meilleure Valeur

augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

Les stratégies thérapeutiques non pharmacologiques sont très importantes afin d'assurer une qualité de vie correcte du patient. Elle repose essentiellement sur la prévention, notamment vis-à-vis des facteurs aggravants et déclenchants :

- le sevrage tabagique y compris le tabagisme passif
- l'éviction des irritants et allergènes domestiques (animaux, moquettes, acariens, moisissures...) ou professionnels (masque de protection)
- l'interdiction d'utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine et les bêtabloquants sous toutes leurs formes
- le traitement d'une rhinite allergique et d'un reflux gastro-œsophagien (RGO)
- la désensibilisation
- la vaccination antigrippale.

Par ailleurs la prise en charge pharmacologique de l'asthme repose sur une approche par étapes. Le traitement est adapté selon la sévérité de la maladie.

Celle-ci se définit par le niveau de pression

thérapeutique minimale nécessaire à l'aboutissement d'un contrôle durable de la maladie. Elle correspond donc à l'histoire de la maladie sur une longue durée(4). Elle est évaluée sur la charge thérapeutique nécessaire au maintien du contrôle des symptômes et des crises. En effet, l'asthme léger est un asthme qui peut être contrôlé avec un traitement de stade 1 ou 2. Par contre, l'asthme sévère est un asthme qui requiert un traitement de stade 4 ou 5 pour maintenir le contrôle des symptômes. Il peut se présenter de la même façon que l'asthme incontrôlé par absence de traitement (2,5) du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA). Ainsi, à chaque stade de la maladie lui correspond un palier de traitement adéquat comme le mentionne le graphique ci-dessous.

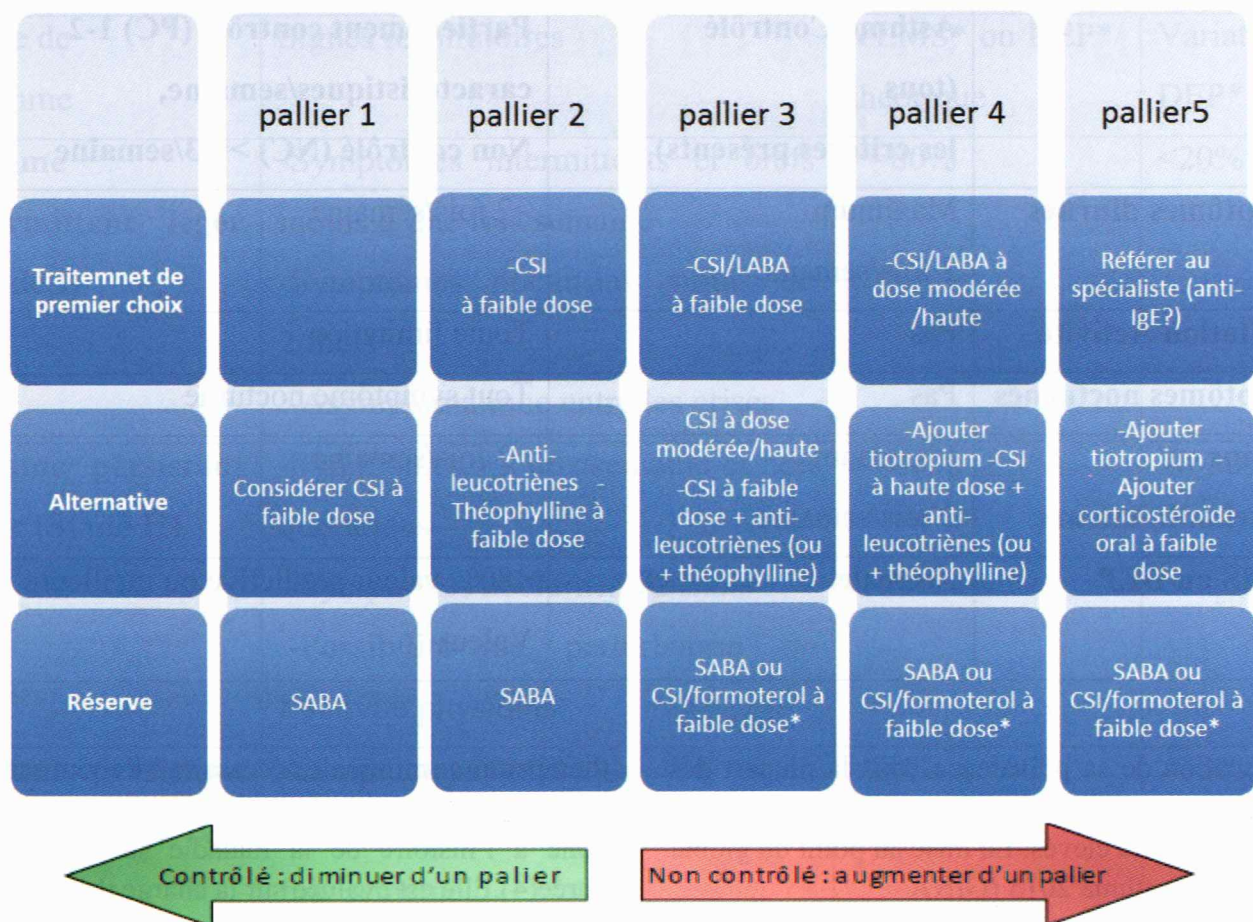


Figure 1: Approche par augmentation progressive du traitement de l'asthme(2)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé élevés. La mise au

point du global initiative for asthma 2015 (GINA

Il s'agit de cinq paliers thérapeutiques d'intensité croissante. Le palier 1 correspond à l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action à la demande, en cas d'apparition de symptômes, d'une crise ou d'une exacerbation. Si l'asthme n'est pas correctement contrôlé, l'introduction d'un traitement de fond est envisagée. Le palier 2 se base sur l'usage régulier de corticoïdes inhalés à faibles doses. Le palier 3 s'appuie sur l'utilisation d'une association de corticoïdes inhalés à faibles doses avec un bronchodilatateur à longue durée d'action, ou l'utilisation de corticoïdes inhalés à moyennes doses. Le palier 4 repose sur l'utilisation d'une association de corticoïdes inhalés à moyennes ou fortes doses avec un bronchodilatateur à longue durée d'action. Le palier 5 introduit la corticothérapie par voie orale et l'utilisation de l'omalizumab, en complément des traitements du palier 4(2,5)du nourrisson aux

personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA.

En cas de changement dans la sévérité de l'asthme, le traitement en cours est augmenté, maintenu ou diminué.

Le traitement pharmacologique de l'asthme se fonde essentiellement sur les anti-inflammatoires (les corticoïdes), les bronchodilatateurs (les bêta-2 mimétiques et atropiniques) et leur association. L'objectif du traitement est double. Il vise d'une part à lutter contre l'inflammation, l'œdème et les sécrétions; et d'autre part à prévenir la bronchoconstriction(2,6)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte



morbidity et de coûts da santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

1.1. Médicaments de traitement de la crise:

Ce sont des médicaments pris « à la demande », qui agissent rapidement lors des crises d'asthme. Les bronchodilatateurs d'action rapide et notamment les Bêta-2 agonistes inhalés à action rapide sont les médicaments de choix pour soulager la bronchoconstriction induite.

1.1.1. Les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques inhalés de courte durée d'action (salbutamol) :

Ce sont des médicaments utilisés en première intention dans la crise d'asthme. Ils assurent une bronchodilatation rapide des muscles lisses des bronches qui peut durer environ quatre heures.

Leur tolérance est bonne, mais des effets indésirables peuvent être observés à doses répétées tels que des tremblements des extrémités, une tachycardie, des crampes et des céphalées(2,6)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

1.1.2. Les anticholinergiques inhalés (ipratropium) :

Ce sont des antagonistes des récepteurs cholinergiques ayant une action bronchodilatatrice inférieure aux bêta-2 mimétiques inhalés, mais une durée d'action allant jusqu'à six heures.

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de la crise ou de l'asthme associés à un bêta-2 mimétique d'action rapide par voie inhalée, et en cas d'exacerbation sévère ou de crise d'asthme aigu grave.

Leurs effets secondaires sont liés à leurs propriétés atropiniques bien connues (rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation) dont les plus fréquents sont locaux, telles une sécheresse buccale ou une irritation pharyngée. À noter que leur projection accidentelle dans les yeux peut induire

une mydriase, voire un glaucome par fermeture de l'angle dans certains cas(2,6)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

1.2. Médicaments du traitement de fond :

Ces médicaments visent à diminuer l'intensité et la fréquence de survenue des crises d'asthme. Ils sont utilisés à plus ou moins forte dose et/ou en association en fonction de la gravité de l'asthme.

1.2.1. Les corticoïdes inhalés :

Ce sont les anti-inflammatoires les plus utilisés et sont instaurés dès le stade de l'asthme persistant. Ils diminuent le nombre de crises et améliorent la capacité respiratoire. Ils agissent en quelques jours ou en quelques semaines. Leurs effets secondaires locaux sont gênants : candidose, raucité de la voix et maux de gorge. Néanmoins, ils peuvent être prévenus par rinçage de la bouche et de l'arrière gorge après inhalation. Des doses importantes peuvent être administrées supérieures à 1 000 µg de béclo-métasone par jour chez l'adulte et jusqu'à 500 µg/jour chez l'enfant(2,6)du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

1.2.2. Les bêta-2 mimétiques de longue durée :

Leur durée d'action s'étend sur 12 heures d'où leur prescription matin et soir sous forme inhalée (salmétérol, Serevent® ; formotérol, Foradil®) ou orale (terbutaline, Bricanyl LP® ; bambutérol, Oxéol®). Ainsi, les bêta-2 mimétiques de longue durée améliorent l'observance en diminuant le nombre de bouffées quotidiennes. Les effets secondaires observés sont des tremblements des extrémités ou des crampes musculaires, une tachycardie et, à forte dose, une hypokaliémie(2,5,6) du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts da santé

élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

1.2.3. Les antileucotriènes per os :

Ce sont des anti-inflammatoires et bronchodilatateurs à la fois. Ils sont prescrits en monothérapie ou en association aux CSI dans le traitement de fond de l'asthme(2,5,6) du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

Cependant leur efficacité est moindre comparée aux corticoïdes inhalés. Ils sont indiqués lors d'échec d'adhésion aux CSI (en particulier chez le fumeur et l'obèse), refus ou contre-indication des CSI, asthme à l'aspirine, asthme d'effort, rhinite associée(2,5,6) du nourrisson aux personnes âgées. Depuis plus de 30 ans, on observe une forte augmentation de sa prévalence dans la plupart des pays du monde, à l'origine d'une forte morbidité et de coûts de santé élevés. La mise au point du global initiative for asthma 2015 (GINA).

La prise médicamenteuse est plus efficace une heure avant ou deux heures après un repas.

Les effets secondaires sont rares : céphalées, désagréments digestifs mineurs, troubles psychiques (nervosité, insomnie, cauchemars)(6).

1.2.4. La théophylline à libération prolongée :

C'est un bronchodilatateur oral indiqué en dernière intention dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte et l'enfant en raison de ses effets secondaires importants (troubles digestifs, céphalées, convulsions, insomnies et tachycardie) et de ses nombreuses interactions médicamenteuses (risque de surdosage en association avec l'énoxacine et l'érythromycine, et de sous-dosage avec le millepertuis). Elle doit être prescrite avec prudence chez les patients insuffisants cardiaques et coronariens(6).

1.2.5. Les corticoïdes oraux :

Ils sont prescrits en dernier recours, à la dose minimale efficace et selon les règles en vigueur dans l'asthme persistant ou sur des courtes durées en cas d'exacerbations ou en cas d'asthme aigu grave(6).

Leur utilisation est limitée aux patients ne répondant pas aux CSI aux doses maximales (2000 µg/j de bécloéthasone) associés à 2 ou 3 traitements additionnels(5).

Compte tenu des effets secondaires majeurs de la corticothérapie orale au long cours, il est primordial d'évaluer le rapport bénéfice-risque sur un asthme évolutif sévère(6).

1.2.6. Anticorps monoclonal :

Les anti-IgE (omalizumab) sont réservés à un asthme allergique persistant sévère chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 6 ans résistants à un traitement bien conduit.

Son administration s'effectue par voie sous-cutanée, toutes les deux à quatre semaines en fonction du taux d'IgE sériques et du poids du patient.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des maux de tête et des réactions au point d'injection. Plus rarement, peuvent survenir un choc anaphylactique, une thrombopénie sévère et des accidents ischémiques cardiovasculaires(6).

1. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique :

Une étude effectuée en France a retrouvé que parmi les 57 pharmaciens ayant effectué une démonstration de l'utilisation de dispositifs inhalés, 16,3 % ont réalisé toutes les étapes de manipulation d'un spray-doseur(7). De même, 262 patients asthmatiques ont été questionnés, 63,4 % des répondants déclarent que leur pharmacien leur a montré comment utiliser leur inhalateur. Aussi, 16,8 % déclarent que leur pharmacien a vérifié comment ils prenaient leur inhalateur, 27,1 % seulement disent que leur pharmacien leur a expliqué la différence entre le traitement de fond et le traitement de la crise(8).

Grâce à sa qualité d'acteur de santé de proximité et de spécialiste en médicament, le pharmacien est indispensable dans l'accompagnement des patients asthmatiques. Pour cela Le pharmacien aide le malade à :

- comprendre les mécanismes de l'asthme et le rôle de chacun des médicaments.
- différencier le mécanisme d'action du traitement de



fond et de crise. Le pharmacien pourra fournir un plan de prise, rappeler au patient de toujours avoir son traitement de crise sur lui, insister sur la nécessité de prise quotidienne du traitement de fond et informer le patient du délai d'action des corticoïdes inhalés et de le sensibiliser sur les éventuels effets indésirables.

- reconnaître les signes annonciateurs d'une crise

et les symptômes de gravité (toux, essoufflement, sifflement, l'oppression thoracique...)

- identifier les facteurs déclenchant de la crise d'asthme (les allergènes, la pollution, le tabac....) et la mise en œuvre des mesures de prévention (tableau III).

Tableau III : Prévention des facteurs déclenchant de l'asthme

Facteurs pouvant déclencher une crise d'asthme	Comment éviter les facteurs déclenchants
Les Allergènes	
Les acariens et les moisissures	• Laver régulièrement la literie • Eviter les éléments qui retiennent la poussière : moquette, doubles rideaux, canapés en tissu... • Aérer les chambres quotidiennement • Aérer les pièces humides, telles que salle de bains, afin de limiter la moisissure
Les animaux domestiques	• Evaluer la pertinence d'adopter un animal domestique • Eviter de faire entrer l'animal dans l'habitation • Garder l'animal à distance de la chambre à coucher ou de la pièce principale
Les pollens	• Bannir les plantes allergisantes ex le cyprès • Passer régulièrement l'aspirateur • Enlever la poussière avec un chiffon humide
Les aliments Additifs alimentaires : sulfite, tartrazine (E102).... Allergies alimentaires : cacahuètes, noix, sésame, crustacés, produits laitiers, œufs...	• Eviter de consommer les aliments identifiés comme déclenchant l'asthme • Porter sur soi la liste des allergies connues
Pollution	
Atmosphérique	• Eviter l'exercice physique en cas de pic de pollution
De l'habitat	• Eviter d'utiliser des polluants domestiques (solvants peintures, irritants...) • En cas d'utilisation de ces produits, aérer les pièces de votre habitation
Tabac	
Actif	• Arrêter le tabac, consulter l'unité de sevrage tabagique
Passif	• Limiter le contact avec les fumeurs, • Demander aux fumeurs de ne pas fumer dans les lieux de vie communs si ce n'est pas possible il faut les aérer
Autres facteurs	
Facteurs psychologique Changements de temps	• Penser à toujours avoir sur soi le traitement de la crise

La pharmacie peut également contrôler régulièrement la technique d'inhalation par le patient ainsi que la bonne observance du traitement et s'assurer de la non exposition aux interactions médicamenteuses du patient. Parmi eux, il sera nécessaire d'être attentif à repérer toute automédication de la part du patient et de mettre en garde quant à l'utilisation de :

- Bronchoconstricteurs : bêtabloquants, aspirine, AINS.
- Dépresseurs opiacés ou sédatifs.
- Irritants locaux comme les aérosols.

CONCLUSION

Grace aux traitements disponibles, le patient asthmatique est généralement bien contrôlé et peut mener une vie normale. Toutefois la prise en charge thérapeutique s'inscrit dans une démarche globale d'éducation thérapeutique où le pharmacien joue un rôle indispensable dans la formation et l'information du patient sur sa maladie, les signes de gravité, les facteurs déclenchant et les moyens de prévention.

Références

1. OMS | *Asthme [Internet]*. WHO. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/asthma/fr/>
2. Dutau G, Lavaud F. *Prise en charge et prévention de l'asthme chez les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans. Global initiative for asthma (GINA). Mise à jour 2015. Rev Fr Allergol. 1 févr 2017;57(1):35-41.*
3. SPLF. *L'asthme. Rev respir. 2002;19:2S25-2S29*
4. Didier P, Tillie-Lebond P, Chanez P. *Asthme de l'adulte. CEP*
5. Hamzaoui A, Rekik K. *Référentiel sur l'asthme. STMRA 2014*
6. Battu V, Saint-Paul A. *L'asthme et son traitement. Actual Pharm. 2014;53:5-12.*
7. Casset A, Rebotier P, Lieutier-Colas F, Glasser N, Heitz C, Saigne J, et al. *Prise en charge de l'asthme à l'officine : enquête auprès de 120 pharmaciens du Bas-Rhin. Rev Mal Respir. 1 nov 2004;21:925-33.*
8. Rolland C, Sapène M, Rufin P. *Le pharmacien et l'asthme : peut mieux faire ! Rev Mal Respir. 2018;35:A90*



Insuffisance cardiaque chronique : aspects cliniques et prise en charge thérapeutique

M. Drissa, S. H  lali, M. Madiouni, Y. Ben Hamida, H. Drissa
Service de cardiologie adulte. Hôpital la Rabta - Tunis

Résumé

Le but de notre étude était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques cliniques et la prise en charge des patients admis en insuffisance cardiaque (IC) chronique dans un centre hospitalier tunisien

Méthodes :   tude prospective incluant 350 cas consécutifs de patients hospitalisés pour IC avec une fraction d'éjection FE altérée $\leq 40\%$ sur une période allant de 2014 à 2017.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 59 ± 12 ans, Une prédominance masculine est notée soit un sexe-ratio H/F de 1,2. L'étiologie ischémique était l'étiologie prédominante observée chez 45% des cas. Sur le plan thérapeutique, les médicaments les plus utilisés étaient les diurétiques de l'anse (90%), les B-bloquants (BB) (91%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (88%), la spironolactone (49%) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) (7%); Le pourcentage de patients mis sous triple association (IEC, BB, spironolactone)   tait de 45%. une revascularisation myocardique a été réalisée chez 140 patients. Parmi les 80 patients ayant une valvulopathie, une indication opératoire était posée chez 14 d'entre eux (17%). Un défibrillateur mutisite a été implanté chez 53 patients (15%), une implantation d'un défibrillateur automatique sans resynchronisation a été effectuée chez 26 patients (7.5%).

Conclusion : Lic est un problème de santé publique d'où l'importance de sa prévention qui repose sur une prise en charge précoce et efficace de la pathologie causale avant la détérioration de la fonction ventriculaire gauche

Mots clés : insuffisance cardiaque,   pid  miologie, traitement

Abstract

Introduction

The aim of our study was to determine the epidemiological clinical characteristics and management of patients admitted for chronic HF in a Tunisian hospital center.

Methods

Our prospective study included 350 consecutive cases of IC patients with an impaired EF ejection fraction $\leq 40\%$ during the period between 2014 to 2017.

Results : The average age of our patients was 59 ± 12 years, the ischemic etiology was the predominant causes observed in 45% of cases.

The most used drugs were the loop diuretics (90%), beta-blockers (BB) (91%), antagonist converting enzyme (ACE inhibitors (88%), spironolactone (49%) and angiotensin-2 receptor antagonists (ARA2) (7%); The percentage of patients under triple combination (ACE inhibitor, BB, spironolactone) was 45%. But the maximum doses for these main classes was reached only at respectively 11%, 10% and 20% of cases. Myocardial revascularization was performed in 140 patients. 14 patient underwent a surgery treatment of the valvulopathy among 80 patients. A resynchronization defibrillator was implanted in 53 patients (15%), an implantation of an automatic defibrillator without resynchronization was performed in 26 patients (7.5%).

Conclusion: Heart failure is a major public health problem, the importance of its prevention based on early and effective management of the causal pathology before the deterioration of left ventricular function

Key words: heart failure, epidemiology, treatment

Introduction : Mots-clés : Insuffisance cardiaque,   pid  miologie, étiologie, Togo

Introduction :

L'insuffisance cardiaque (IC) constitue un important problème de santé publique par sa fréquence, sa mortalité, mais aussi par sa morbidité et, les ressources médicales et économiques significatives qu'elle absorbe [1]. Le but de notre étude était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des patients admis en insuffisance cardiaque chronique dans un centre hospitalier tunisien

Matériels et méthodes :

Notre étude est prospective ayant inclus 350 patients hospitalisés pour IC avec une FE altérée $\leq 40\%$ au service de cardiologie « adultes » de l'hôpital la Rabta durant la période allant du mois d'octobre 2012 au mois d'octobre 2017, les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, principales étiologies, modalités thérapeutiques ont été recueillies.

Données statistiques : Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentage) pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes et des écarts types et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 59 ± 12 ans, une prédominance masculine a été notée soit un sexe-ratio H/F de 1,2. Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire rencontrés étaient: le tabagisme (47%), le diabète 46 %, et l'hypertension artérielle (43 %). L'étiologie ischémique était observée chez 45% des cas. La présentation clinique était dominée par une dyspnée stade 3 en rapport avec des signes d'insuffisance cardiaque gauche chez 92% des cas. Le tableau I résumé les différences caractéristiques de nos patients. Sur le plan thérapeutique, les médicaments les plus utilisés étaient les diurétiques de l'anse (90%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (88%), les B-bloquants (BB) (91%), la spironolactone (49%) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) (7%) ; 10 patients (3%) étaient mis sous Ivabradine en raison d'un échec ou d'une intolérance aux bêtabloquants. Le captopril était l'IEC le plus utilisé dans notre série, la dose cible (50 mg 3 fois par /J) n'a été atteinte chez 11 % de nos patients,

Tableau I : les caractéristiques de notre population

Caractéristiques épidémiologiques	
Age (ans)	59 $\pm$ 12
Sexe masculin (%)	70
HTA(%)	46
Diabète(%)	43
Tabac(%)	47
Étiologies(%)	
Cardiopathies ischémiques	45
Cardiopathies valvulaires	23
Cardiopathies hypertensives	17
Cardiomyopathies dilatées primitives	10
Electrocardiogramme (%)	
Fibrillation auriculaire	41
Bloc de branche gauche Echocardiographie (%)	
20%<FE<30	28
31%<FE<35 %	24
36%<FE <40%	48

en raison d'une aggravation de la fonction rénale dans 60% et d'une hypotension artérielle dans 40%. Le bisoprolol était le bêtabloquant utilisé dans notre série mais 85% patients de notre série n'étaient pas sous dose optimale recommandée (10 mg 1 fois par jour) en raison d'une hypotension artérielle. La spironolactone était prescrite dans 49% des cas. La dose maximale recommandée (50 mg 1 fois par jour) n'était atteinte que chez 20% des patients et ceci à cause d'une aggravation de la fonction rénale. Le pourcentage de patients mis sous monothérapie (IEC ou BB), bithérapie (IEC+BB) et triple association (IEC, BB, spironolactone) est résumé dans le graphique 1).

Parmi les patients ayant une cardiopathie ischémique une revascularisation myocardique était réalisée dans 41% des cas par angioplastie coronaire dans 82% et par pontage aortocoronaire dans 18, 17% des cardiopathies valvulaires ont bénéficié d'une chirurgie valvulaire. La resynchronisation cardiaque



avec défibrillation (CRT-D) a été réalisée chez 30 patients (8%). Quinze patients (4.2%), non éligibles à la resynchronisation ont bénéficié d'un défibrillateur automatique implantable isolé. Aucun cas de transplantation cardiaque n'a été réalisé dans notre série. Nos patients n'avaient pas bénéficié de la réadaptation cardiovasculaire car il n'existait pas de centre de réadaptation dans le secteur publique à Tunis. La mortalité globale hospitalière était de 4%.

Discussion : Le nombre de patients suivis pour insuffisance cardiaque a connu une véritable hausse ces dernières années, dû essentiellement au vieillissement de la population et une meilleure prise en charge des coronaropathies et de l'hypertension artérielle qui restent les principales étiologies (1). L'âge moyen des insuffisants cardiaques varie selon les différentes études entre 64 et 77 ans (2). Nos patients sont les plus jeunes comparativement aux Américains et Européens. La majorité de nos patients sont de sexe masculin ce qui rejoint les données de la littérature. L'origine de l'insuffisance cardiaque est représentée essentiellement par la cause ischémique dans notre série ce qui rejoint le profil occidental dans les études européennes, américaines et aussi thaïlandaises (1). Au Congo (3), l'hypertension artérielle qui est la principale cause de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte africain, constitue un véritable problème de santé publique. Au cours des dernières années, la prise en charge de l'insuffisant cardiaque est de mieux en mieux codifiée depuis les mises à jour récentes des recommandations européennes [1]. On considère toujours à l'heure actuelle que les principales molécules restent sous-utilisées ou sous-dosées dans le traitement des patients insuffisants cardiaques comme l'a affirmé l'enquête Euro Heart sur l'insuffisance cardiaque [4]. Dans notre série

88% de nos patients recevaient les IEC, 91% les bêtabloquants, et 49 % de la spironolactone mais la dose recommandée n'était atteinte que chez respectivement 11%, 15 % et 20%. Ceci pourrait être dû à la mauvaise observance des médicaments par les patients et à l'existence de comorbidités et le coût économique élevé de la prescription médicamenteuse. La trithérapie IEC/bêtabloquant/spironolactone s'est révélée supérieure aux bithérapies IEC/bêtabloquant ou IEC/spironolactone [1]. La prise en charge non pharmacologique (dispositifs de resynchronisation avec ou sans défibrillateur) peut améliorer le pronostic comme l'ont rapporté certaines séries [5], mais le taux d'implantation de ces dispositifs reste faible (1%-10%) [6], par rapport à ce qui est recommandée [1]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans notre étude où le pourcentage de patients implantés était de 8%. Ce pourcentage est expliqué par le problème de logistique et le coût. La transplantation cardiaque n'est pas réalisée fréquemment avec pour principale contrainte le coût économique [7]. Récemment l'étude STICH [8] a révélé l'importance pronostique de la revascularisation myocardique chirurgicale dans l'IC chronique. De même une réparation ou le remplacement valvulaire reste indiquée dans le cas d'une IC liée à cette valvulopathie car l'évolution spontanée en cas de dysfonction VG majeure étant très fâcheuse [9]. La réadaptation cardiaque un traitement incontournable de l'IC et les centres de réadaptation cardiaque devraient jouer un rôle clé dans les réseaux de prise en charge qui se mettent en place [10]. Nos patients n'avaient pas subi de réadaptation cardiovasculaire car il n'existe pas de centre de réadaptation dans le secteur publique.

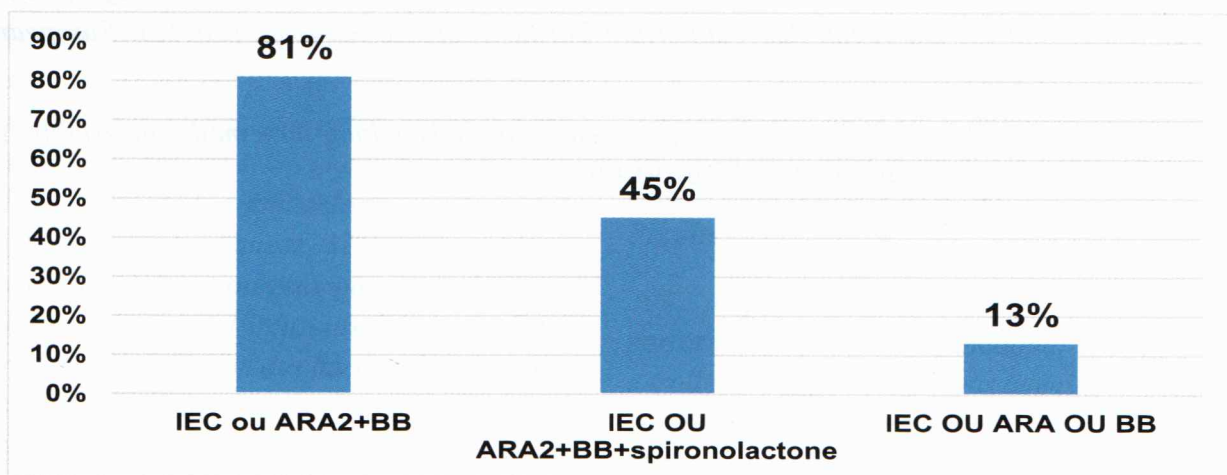


Figure 1 : les différentes associations de traitements de l'insuffisance cardiaque chronique

Conclusion :

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique, dû à sa fréquence en nette croissance du cout de sa prise en charge, et de ses nombreuses complications. Il est ainsi primordial de concorder toutes les ressources disponibles afin de mieux traiter nos patients, en mettant le point sur le bon fondement et rôle important de la thérapeutique instauré en leur faveur.

Références :

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al . 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.

2- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM et al . A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.

Kama MS, Kimbally-Kaky G, Gombet T, Ellenga-Mbolla BF, Dilou Basse mouka L, et al. Insuffisance cardiaque du sujet âgé à Brazzaville. *Med Trop.* 2008;68(3):257–260.

4-Nieminen, Markku S , Dickstein K, al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur heart J.* 2006;27(22):2725–2736..

5- Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-34

6-McAlister FA. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization Insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J.* 2005;27(3):323-9.

7-Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al . The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(7):611-26

8- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.

9- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2012;33(19):2451

10- Georgiou D, Chen Y, Appadoo S, et al. Cost-effectiveness analysis of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87(8):984-98



Evaluation des pratiques de préparation des anticancéreux dans un service d'oncologie médicale

W. Naiet el Gaied¹, D. Jarraya¹, N. Mejri², H. El Banna², H. Boussen², D. Ghlila¹

1- Service de pharmacie, Hôpital Abderrahmen Mami

2- Service d'oncologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami

Résumé:

Introduction

La préparation des anticancéreux injectables exige l'application de normes rigoureuses qui conditionnent l'efficacité de la cure et la sécurité du manipulateur et du patient.

Objectif

Evaluer la conformité des pratiques de préparation des chimiothérapies dans un service d'oncologie médicale.

Méthodes

Une étude prospective de 1 mois a été réalisée dans la salle dédiée à la préparation des anticancéreux. 7 infirmiers ont fait l'objet de l'évaluation.

Résultats

299 préparations ont été évaluées, 96% ont été réalisées sous une hotte non fonctionnelle, le reste sur un chariot. La protection du personnel a été adéquate dans uniquement 8% des cas. Les conditions de conservation des médicaments avant et après préparation ont été respectées respectivement dans 84% et 32% des cas. Concernant la préparation, sur 87 reconstitutions seulement 13 étaient conformes et la limpidité des solutions n'a été vérifiée que pour 16 préparations. Le solvant de dilution adéquat a été choisi dans 57.3% des cas et le volume dans 68% des cas. La dose, à 5% près, a été conforme uniquement dans 53% des cas. Seulement 32% préparations photosensibles ont été protégées par un emballage opaque. Le remplissage de l'infuseur a été correct dans 2 cas sur 45. La désinfection des flacons, l'utilisation de prises d'air pour éviter l'aérosolisation, le respect des concentrations de stabilité, l'utilisation de tubulures avec filtres pour certaines préparations, la double vérification et la traçabilité des préparations

étaient absentes. L'étiquetage a été soit omis (1%) soit incomplet (91%).

Discussion et conclusion

Plusieurs erreurs ont été constatées. Elles sont dues au manque de matériel, au déficit de formation et à la charge de travail du personnel. Les répercussions sur la santé du patient et des infirmiers sont potentiellement graves, et de ce fait, un plan d'action global a été mis en œuvre afin de requalifier les pratiques de préparation.

Abstract :

Evaluation of cytotoxic preparation practices in a medical oncology department

Introduction

The preparation of injectable anticancer drugs requires the application of rigorous standards that determine the effectiveness of the treatment and the safety of the operator and the patient.

Goal

Evaluate the compliance of chemotherapy drug preparation practices in a medical oncology department.

Methods

A prospective study of 1 month was conducted in the room dedicated to the preparation of anticancer drugs. 7 nurses were assessed.

Results

299 preparations were evaluated, 96% were performed under a non-functional hood, the rest on a trolley. Staff protection was adequate in only 8% of cases. The storage conditions of the drugs before and after preparation were respected in 84% and 32% of cases, respectively. Regarding the preparation, only 87 reconstructions were compliant and the clarity of

the solutions was checked only for 16 preparations. The appropriate dilution solvent was chosen in 57.3% of cases and the volume in 68% of cases. The dose, within 5%, was compliant only in 53% of cases. Only 32% photosensitive preparations were protected by an opaque packaging. The filling of the brewer was correct in 2 out of 45 cases. The disinfection of the bottles, the use of air intakes to avoid aerosolization, the respect of the concentrations of stability, the use of tubes with filters for certain preparations, double checking and traceability of the preparations were absent. Labeling was either omitted (9%) or incomplete (91%).

Discussion and conclusion

Several errors were found. They are due to lack of equipment, lack of training and staff workload. The health implications of the patient and the nurses are potentially serious, and as a result, a comprehensive action plan has been implemented to re-qualify preparedness practices.

Evaluation des pratiques de préparation des anticancéreux dans un service d'oncologie médicale

Introduction

De nos jours, les anticancéreux sont considérés comme une classe thérapeutique importante et leur utilisation devient de plus en plus courante. De nombreux services (oncologie, hématologie, pneumologie, pédiatrie, dermatologie, rhumatologie...) peuvent être concernés par la prescription de ces médicaments.

Le bon usage des médicaments anticancéreux, souvent innovants et coûteux, est devenu un enjeu majeur de pilotage des établissements de santé.

Du fait de leur pouvoir cancérogène, mutagène et/ou toxique pour la reproduction, les anticancéreux injectables ne sont pas des médicaments anodins et leur préparation exige l'application de normes rigoureuses et des référentiels de bon usage (1).

Ils peuvent être ainsi potentiellement dangereux pour :

*le patient :

D'une part le non-respect des doses prescrites dans les protocoles thérapeutiques peut mettre en jeu l'efficacité thérapeutique ou causer des toxicités graves. D'autre part, le non-respect des bonnes pratiques de préparation peut être fatal pour des sujets immunodéprimés nécessitant des préparations stériles.

*le manipulateur :

La majorité de ces médicaments est classée parmi la liste des médicaments «dangereux à manipuler» dressée par l'Institut national pour la recherche et la sécurité au travail des États-Unis (NIOSH) en 2004(2) et peut causer des toxicités immédiates ou retardées. Plusieurs études internationales menées entre les années 1980 et 2003 rapportent que les préparateurs en pharmacie et le personnel infirmier manipulant ces médicaments sont contaminés par ces derniers, ce qui traduit leur mauvaise manipulation. Dans certaines de ces études, un anticancéreux avait été détecté dans les urines de plus de 75%, voire 90 % du personnel (3-6) infirmiers, médecins, pharmaciens.

Ainsi, vu l'importance de l'application de ces normes et recommandations internationales des pratiques de préparation des chimiothérapies, ce travail a été initié par le service de pharmacie pour évaluer la conformité à ces normes dans un service d'oncologie médicale du même hôpital.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective d'un mois, réalisée dans la salle dédiée à la préparation des cures de chimiothérapies et thérapies ciblées du service d'oncologie médicale.

L'étude a consisté en un accompagnement du personnel soignant lors de la préparation des anticancéreux tout en restant observateur non déclaré et non intervenant.

Les 24 cytotoxiques prescrits dans ce service ont fait l'objet de cette étude. Sur 13 infirmiers concernés par la préparation, 7 ont fait l'objet de cette évaluation. L'acceptabilité de déviation de certains paramètres par rapport aux normes a été fixée à 5%.



Résultats

299 préparations ont été évaluées dont les plus récurrentes ont été celles de 5-Fluorouracile, Paclitaxel, Folate de calcium, Oxaliplatine, Trastuzumab et Docetaxel respectivement au nombre de 55, 37, 32, 26, 20, 20 préparations.

Concernant le local, l'accès n'était pas strictement réservé aux préparateurs. 96% des préparations ont été réalisées sous une hotte non fonctionnelle, le reste sur un chariot de visite médicale à l'intérieur de la salle de préparation. Le champ de préparation n'était pas désinfecté à l'aide d'un désinfectant

de surface approprié mais un simple nettoyage au savon liquide a été réalisé dans 100% du temps en début de journée et dans 60% du temps un nettoyage supplémentaire est réalisé en milieu de matinée. L'ordre sous la hotte n'était pas respecté, les poches et flacons non désinfectés sont gardés sur le champ de travail, même entre 2 préparations différentes.

Les moyens de protection des préparateurs n'ont été conformes que dans 8% des cas. La figure 1 résume les pourcentages relatifs à chaque moyen de protection.

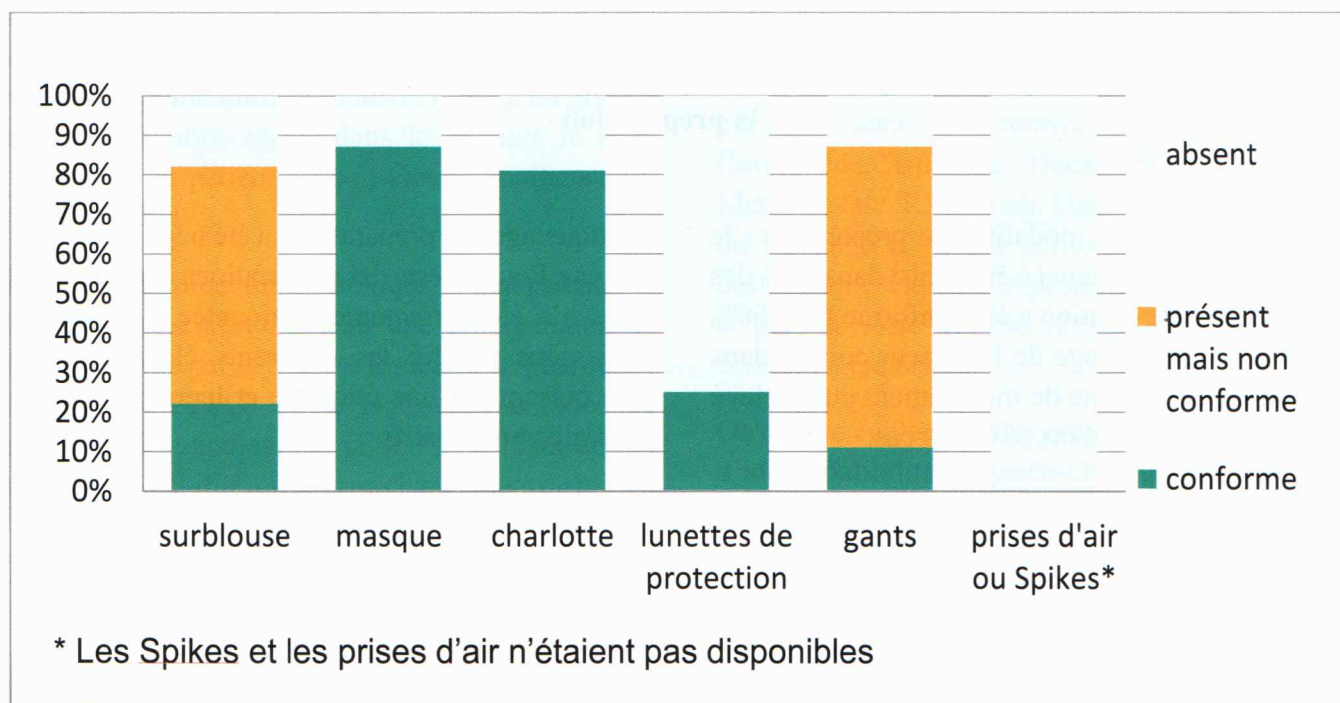


Figure 1 : Moyens de protection du préparateur

Concernant la conservation des médicaments avant préparation, la chaîne de froid a été brisée dans au moins 23.6% des cas et la protection contre la lumière respectée dans 99.3% des cas.

87 médicaments ont été sous la forme de poudre ou lyophilisat pour préparation injectable. 76% ont été reconstitués dans leur solvant approprié et 38% dans un volume suffisant. Une agitation adéquate n'a été réalisée que dans 44% des cas. Sur les 11 préparations de Cyclophosphamide réalisées, le temps de dissolution particulièrement nécessaire n'a nullement été respecté. La vérification de la limpidité

des solutions reconstituées n'a été réalisée que dans 18% des cas.

Certaines notions comme la désinfection des flacons, le nettoyage des bouchons, le risque d'aérosolisation, l'utilisation de prises d'air, la concentration de stabilité, l'incompatibilité de certains médicaments avec le PVC et la nécessité de tubulures avec filtres pour le Paclitaxel et le Pemetrexed étaient absentes. La figure ci-contre illustre l'ensemble des incompatibilités physico-chimiques du cytotoxique avec les autres composants de la préparation.

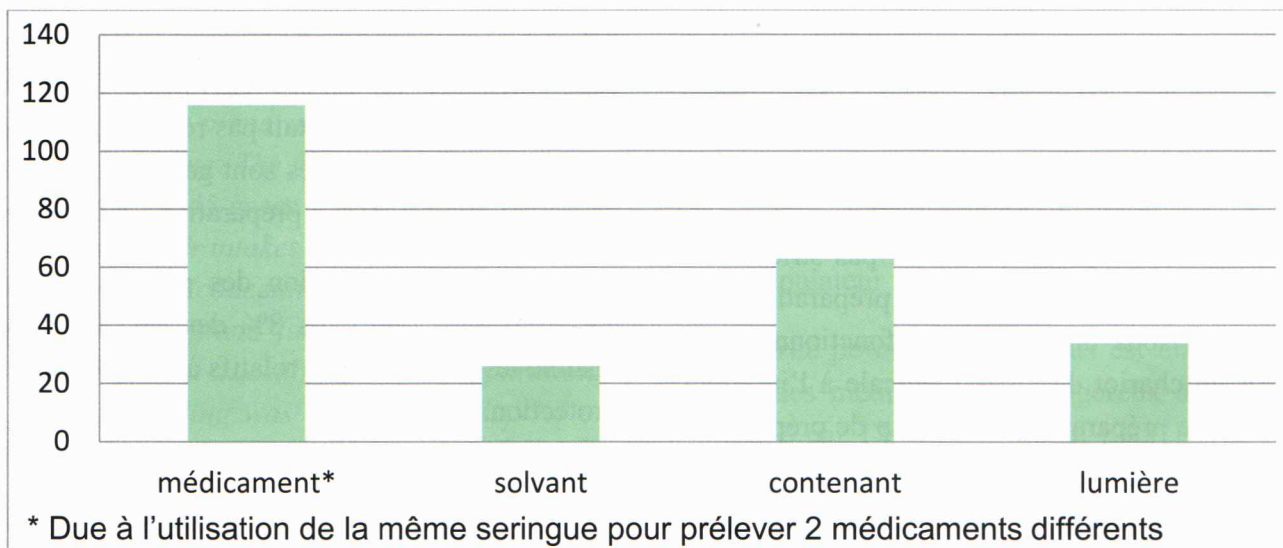


Figure 2 : Les incompatibilités physico-chimiques du cytotoxique avec les autres composants de la préparation

Concernant les autres modalités de préparation ; le solvant de dilution adéquat a été choisi dans 91% des cas. Le volume de dilution a été conforme dans 68% des cas et le remplissage de l'infuseur correct dans 2 cas sur 45. Le volume de médicament pur prélevé n'a été conforme que dans 53% des cas.

L'étiquetage des préparations a été négligé dans 14% des cas. Pour le reste des préparations, aucune d'entre elles n'a été correctement étiquetée. Le graphique ci-dessous montre les différents éléments devant être présent sur une étiquette et leurs pourcentages de réalisation relatifs.

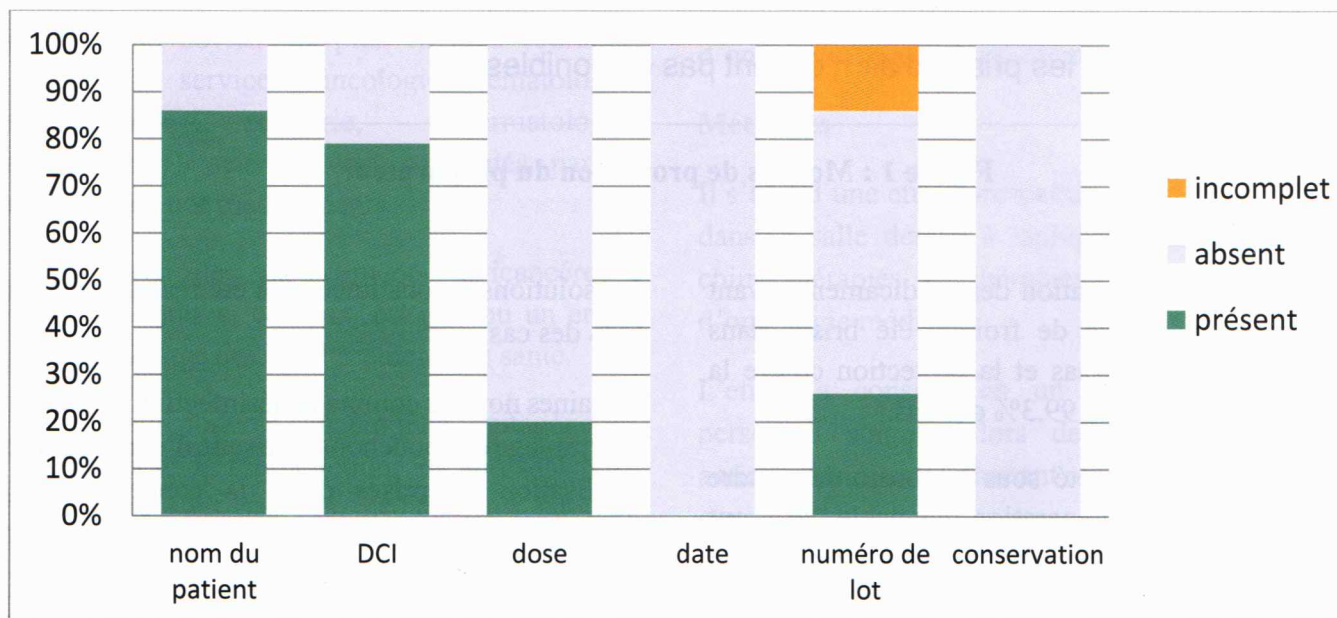


Figure 3: Etiquetage des préparations



1. Dose, stabilité et incompatibilité:

Sur l'ensemble des 299 préparations, plus que la moitié (56%) était à diluer dans une poche, le reste des préparations était soit à reconstituer puis à diluer dans une poche (29%) soit à diluer dans un infuseur (15%). On constate qu'il existe toujours une ou plusieurs étapes et des calculs à faire précédant l'administration du cytotoxique ce qui explique qu'uniquement 38% des poudres et lyophilisats sont reconstitués dans un volume suffisant et que 68% des autres préparations étaient diluées dans un volume correct. La quasi-totalité des remplissages des infuseurs (43/45) est incorrecte. 61% de l'ensemble des erreurs de préparation sont dues soit à l'inattention (5% des cas), soit à un calcul erroné du volume initial à prélever (56%). La gravité de ces aberrations réside dans le fait que la dose administrée au patient est soit élevée, inefficace ou encore instable.

En effet, pour diluer un cytotoxique, il faut calculer le volume adéquat afin d'obtenir une concentration de stabilité définie par la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) et de la Société européenne de pharmacie oncologique (ESOP)(7). Hors de cet intervalle de stabilité, on aura un changement du milieu et une possibilité de dégradation ou d'hydrolyse. Les erreurs de doses sont aussi récurrentes dans plusieurs études comme celle effectuée en Algérie où elles occupent la deuxième place (8) »page»:»40-50», »volume»:»51», »issue»:»1», »source»:»ScienceDirect», »abstract»:»Résumé\nIntroduction\nL'étude Concord publiée par la revue The lancet oncology en juillet 2008 sur le devenir des maladies oncologiques qui a porté sur 1,9 million de personnes de 31 pays nous a amené à analyser la vulnérabilité du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie, pays rapporté comme ayant les taux de survie à 5 ans les plus bas de l'étude. Le but de notre analyse était de contribuer à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en milieu hospitalier, par une analyse prospective des risques.\nMatériel et méthode\nNous avons analysé le processus existant à la clinique Amine Zirout du CHU Beni Messous à Alger en Algérie, par la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leurs Criticités.

En outre, le problème d'instabilité des préparations n'est pas dû exclusivement à la notion de concentration de stabilité. La température et la photosensibilité peuvent être également des causes d'instabilité(9) »container-title»:»Annales Pharmaceutiques Françaises», »source»:»ScienceDirect», »abstract»:»Résumé\nIntroduction\nDans un centre hospitalo-universitaire spécialisé en onco-hématologie, l'unité de préparation des anticancéreux a mis en place en 2011 un circuit de préparations hospitalières (PH. En effet, la variation des températures peut altérer le médicament surtout après reconstitution et dilution pour les formes poudres et lyophilisats (7) (Tableau I). De même, la lumière altère plusieurs molécules cytotoxiques (7) d'où la nécessité d'un emballage et d'une tubulure tout deux opaques lors de l'administration du produit. Les molécules utilisées dans le service concernées par ceci sont: Actinomycine D, Bevacizumab, Carmustine, Cisplatine, Dacarbazine, Gemcitabine, Methotrexate, Rituximab. Dans l'ensemble, un quart du stockage n'est pas conforme: 2% uniquement des cas sont relatifs à la protection contre la lumière et pour le reste des cas (23%), c'est la chaîne de froid qui a été brisée.

On trouve également des erreurs qui sont à l'origine d'incompatibilités physico-chimiques de type :

a) Médicament-Solvant (Tableau I):

Il s'agit d'erreurs relatives aux solvants de dilution (57.3% des cas). Ces erreurs ne sont pas exclusives aux cytotoxiques et sont récurrentes avec tout produit injectable nécessitant une reconstitution et/ou dilution préalable(10) Germany and France willing to participate in the audit as part of a quality improvement programme.\nMethods: Direct observation of the preparation and the administration of intravenous drugs made by a single observer in each country.\nMain outcome measures: Medication process errors.\nResults: 824 doses were prepared and 798 doses administered. The product was either not labelled or incorrectly labelled in 43%, 99%, and 20% of doses administered in the UK, German and French hospitals, respectively. The wrong diluent was used in 1%, 49% and 18% of cases, respectively, and the wrong rate of administration was selected for 49%, 21% and 5% of doses observed, respectively. At least one deviation from aseptic technique was

observed among 100%, 58%, and 19% of cases in the three countries. Conclusion: Uncontrolled risks in the intravenous systems studied were observed in all three countries. Intravenous therapy must be regarded as a high risk activity where the use of risk management procedures to minimise risk to patients is seen as a high priority by all those involved with these duties. There is a requirement to develop better national (possibly international).

b) Médicament-Médicament :

Ces erreurs se produisent lors de l'oubli du rinçage de la voie d'abord en cas de prémédication ou encore lors de l'utilisation de la même seringue pour prélever deux produits différents. Cette dernière aberration s'est produite 116 fois durant la période d'étude. Les différentes incompatibilités des cytotoxiques avec d'autres cytotoxiques ou autres médicaments sont retrouvées dans le site www.stabilis.org(11).

c) Médicament-Contenant :

Malheureusement la notion d'incompatibilité avec le contenant n'existe pas chez les préparateurs et donc n'est pas prise en considération malgré ses

conséquences potentiellement graves. En effet, certains cytotoxiques sont incompatibles avec le PVC car il existe un risque d'adsorption ou encore de relargage de Phtalates(12)»page»:»341-347»,»volume»:»485»,»issue»:»1»,»source»:»ScienceDirect»,»abstract»:»Medical devices (MD. On cite : Docétaxel, Paclitaxel, Etoposide et Carmustine(13).

La nécessité de tubulures avec filtres lors de la perfusion du Paclitaxel et du Pemetrexed est aussi non appliquée. Il faut faire attention lors du choix du filtre dont la porosité ne doit pas être inférieure à 0.22µm pour éviter le risque de formation de microparticules.

Ces problèmes de dose, d'incompatibilités physico-chimiques et d'instabilité des préparations sont d'une extrême importance vu qu'ils peuvent engendrer des conséquences multiples allant de l'inefficacité thérapeutique où l'enjeu peut être vital pour le patient jusqu'au dépôt des cristaux dans les organes et possibilité d'embolie mortelle.

Tableau I : Solvants de dilution et températures de conservations pour les cytotoxiques prescrits dans notre service

DCI	Solvant de dilution particulier	A conserver au réfrigérateur (avant reconstitution)
Actinomycine D		
Bevacizumab	NaCl 0.9%	
Bleomycine	NaCl 0.9%	Bleomycinesanofi®
Carboplatine	G5%	
Carmustine	G5%	
Cetuximab		
Cisplatine	NaCl 0.9%	
Cyclophosphamide		
Dacarbazine		
Docétaxel		Doxetal®
Doxorubicine		
Epirubicine		
Etoposide		
Gemcitabine	NaCl 0.9%	
Methotrexate		
Oxaliplatine	G5%	
Paclitaxel		Drifen®
Pemetrexed		
Rituximab		
Trastuzumab	NaCl 0.9%	
Vinblastine		
Vincristine		
Vinorelbine		



2. Vérification visuelle avant administration du produit :

Avant d'administrer une préparation cytotoxique, une personne autre que le préparateur doit vérifier la :

- limpidité (surtout après reconstitution des poudres et lyophilisats) : elle n'est vérifiée que dans 1/3 des cas dans notre étude, sachant qu'une agitation correcte n'a été effectuée que dans 44% des cas et un respect du temps de dissolution du cyclophosphamide n'a jamais été réalisé.
- couleur : pour certains produits tel que l'Epirubicine, tout changement de couleur traduit une altération du médicament
- volume

3. Etiquetage des préparations :

L'étiquetage est une étape clé pour minimiser le risque d'erreur relatif au patient, produit, dose, mode de conservation et date de péremption. Il permet également la traçabilité (numéro du lot, personne effectuant la reconstitution, personne effectuant l'administration) et facilite ainsi l'identification précise du niveau où l'erreur s'est produite et sa prise en charge si possible. Mais, malgré son importance, aucune préparation n'a été correctement étiquetée parmi celles étiquetées (86%). La date de reconstitution et le mode de conservation n'ont jamais été mentionnés. Ceci traduit une méconnaissance des éléments nécessaires devant figurer sur une étiquette conforme ou encore une négligence de leurs importance. Ce problème se trouve également dans plusieurs hôpitaux dans des pays développés : en 2005 plus que la moitié des étiquettes des médicaments anticancéreux ne sont pas totalement réglementaires dans les établissements de soins de Champagne-Ardenne(14)»page»:»137-144»,»volume»:»41»,»issue»:»166»,»source»:»ScienceDirect»,»abstract»:»Résumé\nLes pratiques des établissements de Champagne-Ardenne concernés par les préparations de médicaments anticancéreux ont fait l'objet d'une évaluation par l'Inspection Régionale de la Pharmacie en 2003. Suite aux constats de manquements et dysfonctionnements préjudiciables à la santé publique, l'ensemble des résultats ainsi qu'un rappel de la réglementation ont

été présentés en juin 2004 à tous les établissements de la région. Une nouvelle étude a été entreprise en 2005 afin d'en évaluer l'impact et d'établir l'état des lieux préalable à la signature des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations. Parmi les 36 indicateurs retenus, la très grande majorité d'entre eux (92%). Une solution radicale consiste en l'établissement d'une étiquette pré-imprimée avec tous les renseignements nécessaires.

4. Règles d'hygiène et protection du manipulateur :

La salle de préparation des cytotoxiques n'est pas conforme, dans toutes ses mesures, aux recommandations internationales. En effet, le local dédié pour ce faire doit être(15)»page»:»7-16»,»volume»:»64»,»issue»:»1»,»source»:»ScienceDirect»,»abstract»:»Résumé\nEn 15 ans, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orientée vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé, et ce, pour deux raisons principales :—assurer une meilleure protection du personnel,—assurer une meilleure sécurité thérapeutique is-à-vis du patient. Les conséquences de cette organisation conduisent à une standardisation des pratiques, à la mise en place d'un système d'assurance qualité et également à une rationalisation de la consommation des médicaments anticancéreux. Après l'élaboration de protocoles standardisés par les praticiens et validés par les pharmaciens, la démarche s'effectue en quatre étapes essentielles : validation pharmaceutique de la prescription médicale, préparation selon une fiche de fabrication préétablie, contrôle du produit fini, transport de la préparation jusqu'au patient. L'informatique a permis de sécuriser ces différentes étapes. Les reconstitutions sont effectuées soit sous hotte à flux d'air laminaire vertical, soit dans un isolateur. Enfin, au travers du Plan Cancer, le recours à la préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses pourra s'étendre demain aux patients traités à domicile.

- strictement réservé aux préparateurs (ce qui n'est pas le cas).
- renfermant un poste de sécurité microbiologique (PSM) ou un isolateur de classe A(dans notre cas,

les préparations sont réalisées soit sous une hotte non fonctionnelle soit sur un chariot de visite médicale à l'intérieur de la salle de préparation) assurant à la fois la protection du manipulateur vis-à-vis des anticancéreux, la protection de toute contamination bactérienne des produits à préparer et la protection de l'environnement.

- correctement ventilé (zone à atmosphère contrôlée : ZAC C ou D), éclairé et situé dans une zone calme.
- Stérile (notre champ de préparation n'était pas désinfecté à l'aide d'un désinfectant de surface approprié et les poches et flacons non désinfectés y sont gardés)
- contrôlé régulièrement par le laboratoire d'hygiène (contrôle de l'air et des surfaces selon la norme ISO 14 644-1).

Certaines notions comme la désinfection des flacons, le nettoyage des bouchons et le risque d'aérosolisation sont absentes.

Quant aux moyens de protection du manipulateur, certains sont absents ou insuffisants faute de leurs coûts économiques. D'autres sont soit absentes par négligence ou oubli, ou présentes mais non conformes. Prenons le cas des gants qui ne sont portés conformément que dans 10% des cas. A 76%, ils sont portés d'une façon non conforme : à 219 reprises, les gants étaient simples et à 49 reprises, ils étaient déchirés. Comme conséquence, on aura un risque de contamination élevé pour le personnel qui pourrait mettre sa vie en danger.

Pour lutter contre ces aberrations, il faut décrire d'une façon précise le port des équipements de protection individuelle (Cas des gants à titre d'exemple: nature/ nombre/périodicité de changement) et ce avant chaque tâche exposante (1). Le personnel doit respecter les règles d'hygiène générales définies dans les décrets et législations (16) et les Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et reprises dans le manuel qualité de l'unité de reconstitution (14) » page: » 137-144 », » volume: » 41 », » issue: » 166 », » source: » ScienceDirect », » abstract: » Résumé \n Les pratiques des établissements de Champagne-Ardenne concernés par les préparations de médicaments anticancéreux ont fait l'objet d'une évaluation par l'Inspection

Régionale de la Pharmacie en 2003. Suite aux constats de manquements et dysfonctionnements préjudiciables à la santé publique, l'ensemble des résultats ainsi qu'un rappel de la réglementation ont été présentés en juin 2004 à tous les établissements de la région. Une nouvelle étude a été entreprise en 2005 afin d'en évaluer l'impact et d'établir l'état des lieux préalable à la signature des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations. Parmi les 36 indicateurs retenus, la très grande majorité d'entre eux (92%). Il doit connaître les procédures en cas de contact accidentel avec la peau et les yeux et tout incident doit faire l'objet d'une notification auprès de la cellule de gestion des risques et de la médecine du travail (14) » page: » 137-144 », » volume: » 41 », » issue: » 166 », » source: » ScienceDirect », » abstract: » Résumé \n Les pratiques des établissements de Champagne-Ardenne concernés par les préparations de médicaments anticancéreux ont fait l'objet d'une évaluation par l'Inspection Régionale de la Pharmacie en 2003. Suite aux constats de manquements et dysfonctionnements préjudiciables à la santé publique, l'ensemble des résultats ainsi qu'un rappel de la réglementation ont été présentés en juin 2004 à tous les établissements de la région. Une nouvelle étude a été entreprise en 2005 afin d'en évaluer l'impact et d'établir l'état des lieux préalable à la signature des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations. Parmi les 36 indicateurs retenus, la très grande majorité d'entre eux (92%). Les consignes en cas d'incidents doivent être affichées dans les locaux dédiés à la reconstitution (14) » page: » 7-16 », » volume: » 64 », » issue: » 1 », » source: » ScienceDirect », » abstract: ». En 15 ans, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orientée vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé, et ce, pour deux raisons principales : - assurer une meilleure protection du personnel, - assurer une meilleure sécurité thérapeutique vis-à-vis du patient. Les conséquences de cette organisation conduisent à une standardisation des pratiques, à la mise en place d'un système d'assurance qualité et également à une rationalisation de la consommation des médicaments anticancéreux. Après l'élaboration de protocoles standardisés par les praticiens et validés par les pharmaciens, la démarche s'effectue en quatre étapes essentielles : validation pharmaceutique



de la prescription médicale, préparation selon une fiche de fabrication préétablie, contrôle du produit fini, transport de la préparation jusqu'au patient. L'informatique a permis de sécuriser ces différentes étapes. Les reconstitutions sont effectuées soit sous hotte à flux d'air laminaire vertical, soit dans un isolateur. Enfin, au travers du Plan Cancer, le recours à la préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses pourra s'étendre demain aux patients traités à domicile.

Summary

In the last fifteen years, the preparation of antineoplastic agents has tended to be centralized in the hospital pharmacy for two main reasons:—to enable better protection for the staff.—to enable better safety for the patient. The consequences of this organization have led to standardization of techniques, implementation of a quality system and also a better use of antineoplastic agents. After protocols have been standardized by the physician and validated by the pharmacist, four main steps are necessary: pharmaceutical validation of the prescription, preparation of IV admixtures according to a production file, control of the final product, dispatching of the preparation to the patient. Computer-controlled processes guarantee the safety of these different steps. The centralized preparations are made either with a vertical laminar flow hood or with an isolator. With the implementation of the National Cancer Plan, antineoplastic agents for patients on home treatments will also be prepared in centralized hospital pharmacies.»»DOI»»10.1016/S0003-4509(06.

5. Imputabilité :

Au final, aucune préparation n'a été conforme aux bonnes pratiques de préparation. Ceci est dû au manque de matériel, au déficit de formation et à la charge de travail du personnel (30 préparations / jour / infirmier).

Conclusion :

Devant les erreurs récurrentes retrouvées lors de cette étude et les répercussions fatales qui peuvent en résulter à la fois sur le patient et le manipulateur, et dans l'attente de la construction d'une unité centralisée de préparation de cytotoxiques, la mise en œuvre d'un plan de restructuration profond des procédures de préparation au sein du service a été

déclenché en urgence. Il implique:

- La formation du personnel quant aux modalités de préparations ainsi qu'aux incompatibilités et stabilités physicochimiques des préparations.
 - La sensibilisation du personnel quant aux répercussions fatales sur leur santé et sur celle des patients en cas de non-respect des modalités de préparation et des règles d'hygiène et moyens de protection.
 - La mise en place de «fiches de fabrication standard» (15)»page»»7-16»,»volume»»64»,»issue»»1»,»source»»ScienceDirect»,»abstract»»Résumé
- En 15 ans, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orientée vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé, et ce, pour deux raisons principales :—assurer une meilleure protection du personnel,—assurer une meilleure sécurité thérapeutique is-à-vis du patient. Les conséquences de cette organisation conduisent à une standardisation des pratiques, à la mise en place d'un système d'assurance qualité et également à une rationalisation de la consommation des médicaments anticancéreux. Après l'élaboration de protocoles standardisés par les praticiens et validés par les pharmaciens, la démarche s'effectue en quatre étapes essentielles : validation pharmaceutique de la prescription médicale, préparation selon une fiche de fabrication préétablie, contrôle du produit fini, transport de la préparation jusqu'au patient. L'informatique a permis de sécuriser ces différentes étapes. Les reconstitutions sont effectuées soit sous hotte à flux d'air laminaire vertical, soit dans un isolateur. Enfin, au travers du Plan Cancer, le recours à la préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses pourra s'étendre demain aux patients traités à domicile.
- L'achat de nouveaux dispositifs médicaux adaptés.
 - Le suivi journalier des préparations par le service de pharmacie.

Références :

1. Lepage N, Canal-Raffin M, Villa A. Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. *Toxicol Anal Clin*. 2017 Dec 1;29(4):387–417.
2. CDC - NIOSH Publications and Products - Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (2004-165) [Internet]. 2018 [cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/default.html>
3. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Arch Mal Prof Environ*. 2011 Feb 1;72(1):24–35.
4. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):105–12.
5. Sessink PJ, Verplanke AJ, Herber RF, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69(3):215–8.
6. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;70(3):205–8.
7. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr*. 2013 Nov;71(6):376–89.
8. Djermoune SO, Oukkal M, Bouzid K, Denine R, Bonnabry P. Utilisation d'une méthode d'analyse prospective des risques pour améliorer la sécurité du processus chimiothérapie anticancéreuse dans un service d'oncologie médicale en Algérie. *PharmHosp Clin*. 2016 Mar 1;51(1):40–50.
9. Moine M, Hachon L, Sankhare D, Ade A, Madelaine I, Jourdan N. Préparations hospitalières d'anticancéreux : mise en place et évaluation d'un circuit. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2018 Apr 4; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450917301621>
10. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *BMJ Qual Saf*. 2005 Jun 1;14(3):190–5.
11. Tableau d'incompatibilités - Stabilis 4.0 [Internet]. [cited 2018 Jun 3]. Available from: <http://www.stabilis.org/TableIncompatibilites.php>
12. Bernard L, Cueff R, Breyse C, Décaudin B, Sautou V. Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *Int J Pharm*. 2015 May 15;485(1):341–7.
13. Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm*. 1999 Aug 5;185(1):113–21.
14. Philippe L, Daniel A, Dupont H, Debaisieux F. Évolution des pratiques de préparation des médicaments anticancéreux dans les établissements de soins de Champagne-Ardenne entre 2003 et 2005. *PharmHosp*. 2006 Sep 1;41(166):137–44.
15. Descoutures J-M. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. *Ann Pharm Fr*. 2006 Jan 1;64(1):7–16.
16. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).



Les contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses

Meriam Laribi¹, Dorra Jarraya², Fatma Ben Mbarka¹

1 : Hôpital Hbib Thameur, 2 : Hôpital Abderrahmen Mami

Résumé

Dans les très rares cas où une grossesse survient lors de l'utilisation d'un contraceptif oral, on incrimine généralement les oublis ou la prise irrégulière de la pilule tout en négligeant les éventuelles interactions médicamenteuses. La plupart de ces interactions qui réduisent l'activité contraceptive sont dues à l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité microsomale induisant des enzymes. Les contraceptifs oraux peuvent eux-mêmes modifier le métabolisme et l'activité pharmacologique de divers autres médicaments. Ils peuvent également interagir avec des médicaments susceptibles d'augmenter l'incidence de leurs effets secondaires à savoir l'hypertension, le risque accru de troubles thromboemboliques, la rétention d'eau et les troubles métaboliques.

Abstract

In the very rare cases where pregnancy occurs when using an oral contraceptive, it is common to blame for forgetfulness or irregular intake of the pill while neglecting possible drug interactions. Most of these interactions that reduce contraceptive activity are due to the concomitant use of drugs with microsomal enzyme inducing activity. Oral contraceptives can themselves alter the metabolism and pharmacological activity of various other drugs. They may also interact with drugs that may increase the incidence of their side effects including hypertension, increased risk of thromboembolic disorders, fluid retention and metabolic disorders.

Introduction

La contraception orale est une contraception hormonale dont le mode d'action est triple avec à la fois un blocage de l'ovulation, une atrophie endométriale et une modification de la glaire cervicale la rendant impropre à la pénétration des spermatozoïdes. La pilule contraceptive associe le plus souvent deux hormones féminines qui sont l'œstrogène et la progestérone, on parle alors de « pilule combinée » ou « pilule estroprogestative ». Il existe également des pilules contenant uniquement de la progestérone connues sous le nom de « pilule progestative » [1].

Ces pilules permettent une très bonne efficacité contraceptive. En effet, leur taux d'échec théorique est très bas, soit 0,1 à 0,5 %, raison pour laquelle le recours

à ce mode de contraception reste l'une des méthodes de contraception les plus utilisées en Tunisie [2,3].

Toutefois, les interactions médicamenteuses sont certainement responsables d'un nombre non négligeable de grossesses non planifiées. Ces interactions peuvent également majorer les effets indésirables assez fréquents des contraceptifs oraux. Ainsi, la connaissance de la nature de ces interactions médicamenteuses est primordiale pour garantir une efficacité optimale.

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1.1. Diminution de l'efficacité contraceptive

1.2. Par induction enzymatique

Les estroprogestatifs et les progestatifs sont largement métabolisés dans le foie par des enzymes du CYP450, plus spécifiquement au niveau de l'isoenzyme 3A4 [4,5]. Ainsi, les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent leur métabolisme et donc leur élimination. La conséquence est une inefficacité avec un risque de survenue d'une grossesse. Ces médicaments sont principalement [6,7] :

Les antiépileptiques tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, le rufinamide et le topiramate. L'association de ce dernier aux contraceptifs oraux est déconseillée. [6-8]

- Certains antibactériens comme la rifampicine.

⇒ **Conduite à tenir : Utiliser un moyen de contraception additionnel de type mécanique et prolonger cette méthode additionnelle jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine pour un traitement court et jusqu'à 8 semaines pour un traitement prolongé.**

- Les antirétroviraux: l'éfavirenz, l'étravirine, le lopinavir, la névirapine, l'élvitégravir et le ritonavir. L'association de ce dernier aux contraceptifs oraux est déconseillée.

⇒ **Conduite à tenir : Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.**

- Le millepertuis, l'enzalutamide, le bosentan, la griseofulvine, ect [6,10]. L'association des estroprogestatifs à la griseofulvine est déconseillée alors que celle au millepertuis est contre indiquée [7].

1.2.1. Par ralentissement de la vidange gastrique

L'exénatide et le liraglutide ralentissent la vidange gastrique et par conséquent l'absorption intestinale qui peut entraîner une réduction de la biodisponibilité des contraceptifs oraux et de leur efficacité anticonceptionnelle. Ce même effet est observé avec les médicaments qui augmentent le pH gastrique tels que les inhibiteurs de la pompe à protons et les antiacides. [6]

⇒ **Conduite à tenir : Prendre le contraceptif oral au moins 1 heure avant une injection d'exénatide et à un intervalle d'au minimum 2 heures de la prise d'un topique gastro-intestinal ou d'un antiacide.**

1.2.2. Par diminution de l'absorption intestinale

Une diarrhée abondante provoquée par certains laxatifs comme le prucalopride, diminue l'absorption intestinale des contraceptifs hormonaux et donc leur biodisponibilité. Cette diminution expose à la survenue d'une grossesse inattendue [6].

1.3. Modification de l'effet d'autres médicaments en prise concomitante

1.3.1. Diminution de l'effet

Les contraceptifs hormonaux augmentent, par un effet inducteur, l'élimination des médicaments qui subissent une glucuronocouplage. A titre d'exemple, les estroprogestatifs réduisent à moitié les concentrations plasmatiques de lamotrigine avec un risque de crise d'épilepsie [11,12].

Ainsi, l'association estroprogestatifs/lamotrigine est déconseillée [7].

⇒ **Conduite à tenir : Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine. ou consulter votre médecin qui pourra éventuellement augmenter les doses de lamotrigine.**

L'effet inducteur des estroprogestatifs concerne aussi l'acide valproïque, le paracétamol et la morphine [6].

1.3.2. Augmentation de l'effet

Les pilules exercent également une action inhibitrice sur certains médicaments qui subissent un métabolisme oxydatif comme la ciclosporine, le tacrolimus, le ropinirole, la sélégiline et la théophylline. La conséquence de cette action est une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et une majoration de leurs effets indésirables [6].

⇒ **Conduite à tenir : Consulter votre médecin qui pourra assurer une surveillance clinique et éventuellement des dosages plasmatiques.**

2. Interactions d'ordre pharmacodynamique

1.1. Addition d'effets indésirables

2.3.1. Addition d'effets thrombo-emboliques artériel et veineux

Tous les contraceptifs oraux augmentent le risque de thromboembolie veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) [13]. Ce risque est surtout présent durant la première année d'utilisation. En ce qui concerne le risque de problèmes artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique), ce dernier est augmenté seulement chez les femmes de plus de 35 ans ayant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, notamment l'hypertension artérielle, le tabagisme et les dyslipidémies [14-16]. L'association avec un autre médicament ayant ces effets tels que le létrozole, l'anastrozole, les cytotoxiques, les neuroleptiques et le sirolimus, potentialise ce risque [6].

⇒ **Conduite à tenir : Avant l'instauration d'une contraception par voie orale, consulter votre médecin qui pourra dépister des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.**

2.3.2. Addition d'effet hyperglycémiant

Les contraceptifs oraux peuvent entraîner une intolérance aux hydrates de carbone et même une véritable hyperglycémie s'ils contiennent l'éthinylestradiol. Les médicaments qui exposent à des hyperglycémies peuvent majorer cet effet. Ces médicaments sont principalement : les corticoides, les diurétiques thiazidiques, le furosémide, ect. [6,18].



- ⇒ **Conduite à tenir : Chez les patientes ayant une hyperglycémie, choisir une méthode contraceptive efficace non estroprogestative et surveiller attentivement la cholestérolémie.**

2.3.3. Addition d'effet hyperlipémiant

Les œstrogènes ont tendance à augmenter les taux de triglycérides et de cholestérol HDL et à diminuer le taux de cholestérol LDL. Les progestatifs, quant à eux, modifient légèrement ces mêmes paramètres, mais dans le sens inverse. Ainsi, la prise concomitante d'un contraceptif oral et d'un médicament hyperlipémiant peut aggraver ou rendre apparente une hyperlipidémie [16,17]. Ces médicaments sont principalement : les androgènes, l'interféron alfa, certains immunodépresseurs, les corticoïdes, certains antirétroviraux et le fluconazole. [6]

- ⇒ **Conduite à tenir : Avant l'instauration d'une contraception par voie orale, consulter votre médecin qui pourra demander un bilan lipidique. Chez les patientes ayant une hypercholestérolémie, choisir une méthode contraceptive efficace non estroprogestative et surveiller attentivement la cholestérolémie.**

2.3.4. Addition d'effet hypertenseur

Des études portant sur les variations de pression artérielle lors de l'utilisation d'une contraception estroprogestative rapportent une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique de l'ordre de 4 à 7,7 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 1 à 2 mmHg. Cette augmentation est liée à l'induction de la synthèse hépatique d'angiotensinogène par l'œstrogène [19]. Les médicaments qui exposent à l'hypertension majorent cet effet. Ces médicaments sont principalement [6] :

- Les médicaments vasoconstricteurs à savoir les triptans, certains dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, l'ergotamine, l'éphédrine et la bromocriptine.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase, certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et la bupirone.
- Les amphétaminiques tels que le benfluorex, la bupropione, la fenfluramine, le méthylphénidate et la sibutramine.
- L'adrénaline, la noradrénaline, la desmopressine et la vasopressine.

- ⇒ **Conduite à tenir : Chez les patientes hypertendues, choisir une méthode contraceptive efficace non**

estroprogestative. Dans ce cas, un progestatif faiblement dosé peut être utilisé. Arrêter la contraception orale en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

2.3.5. Addition de risques d'œdème et de prise de poids

Les estroprogestatifs favorisent la synthèse de la rénine et exposent donc à des rétentions hydro-sodées. Les conséquences de cet effet sont la prise de poids et le risque d'apparition d'œdème. Les inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine à forte dose, les opioïdes et les corticoïdes à forte dose potentialisent ces effets. [6]

1.1.6. Addition du risque d'hyperkaliémie: cas de Drosipirénone

La drosipirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone qui peut entraîner des hyperkaliémies, particulièrement en cas d'association avec un autre médicament hyperkaliémiant comme les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II, la digoxine et les héparines sans oublier les sels de potassium et certains médicaments contenant du potassium dans les excipients, notamment les formes effervescentes [6,20].

1.2. Antagonisme de l'effet d'autres médicaments

Les contraceptifs estroprogestatifs sont responsables d'une augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation provoquant ainsi une hypercoagulabilité à laquelle s'oppose les antivitaminiques K (AVK). Ils antagonisent aussi les effets des antidiabétiques, des hypolipémiants et des antihypertenseurs. [6,21]

- ⇒ **Conduite à tenir : Sous (AVK), choisir une méthode contraceptive de type mécanique ou un contraceptif progestatif faiblement dosée et éviter surtout les progestatifs dits de troisième génération tels que le désogestrel et le gestodène.**

Conclusion

La pilule permet aux femmes d'avoir une méthode de contraception efficace et simple. Cependant, elle peut être responsable de nombreuses interactions médicamenteuses dont l'effet dépend de la nature de l'interaction. En effet, certains traitements diminuent son efficacité, tandis que d'autres voient leurs effets décuplés. C'est pourquoi il est important de signaler la prise d'une contraception orale lors de toute prescription et de ne pas hésiter à poser des questions au pharmacien.

Références

- [1] Gronier H et al. Contraception. *La Revue du Praticien*. 2011 ; (6) :849-857
- [2] HAS. État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée [En ligne]. 2013 [consulté le 20 février 2018]. Disponible : https://webzine.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201305/contraception_freins_reco2clics-5.pdf
- [3] Annuaire statistique de Tunisie , 2008-2012. Tunis ; 2013. p 98
- [4] Thorneycroft I et al. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy and Behavior*. 2006; (9) : 31-39.
- [5] Cynthia L et al. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006; 64 (4) : 56-58.
- [6] Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses ; *La revue Prescrire* ; 2017. p 258-262
- [7] Thesaurus des interactions médicamenteuses ; ANSM ; 2016. p 91-92
- [8] Mélanie D'Amours. Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses : Petit guide de poche 101. *Le Médecin du Québec*. 2006 ; 41 (5)
- [9] Dickinson BDt al . Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (5) : 853-60.
- [10] Guidance F. Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005 ; 31 (2) : 139-51.
- [11] Christensen J et al. Oral Contraceptives Induce Lamotrigine Metabolism: Evidence from a Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Epilepsia*. 2007; (48) 3
- [12] Highlights Of Prescribing Information: all the information needed to use LAMICTAL safely and effectively[En ligne]. 2016 [consulté le 03 février 2018]. Disponible : https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Lamictal/pdf/LAMICTAL-PI-MG.PDF
- [13] Organisation mondiale de la santé, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Agence des États Unis pour le développement international. Planification familiale. Un manuel à l'intention des prestataires de services du monde entier. Genève: OMS; 2011
- [14] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Item 27 : Contraception, support de cours [en ligne]. 2011 [consulté le 03 février 2018]. Disponible : http://campus.cerimes.fr/gynecologieobstetrique/enseignement/item27_1/site/html/cours.pdf
- [15] Stewart FH et al. Clinical breast and pelvic examination requirements for hormonal contraception. Current practice vs evidence. *JAMA* 2. 2001 ; 285 (17) : 2232-2239.
- [16] Côté G. Contraceptifs oraux et lipides : l'ABC pour s'y retrouver. *Le Médecin du Québec*. 2002 ; 37(1)
- [17] HAS. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles ligne]. 2013 [consulté le 03 janvier 2018]. Disponible : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
- [18] Gérard Slama. Prise en charge du diabétique non insulino-dépendant. John Libbey. Paris ; 2000. p67
- [19] Portier M et al. Contraception chez la femme hypertendue. *Act. Méd.Int. Hypertension* .2000; 12 (6)
- [20] Prescrire Rédaction. Une contraception orale avec un progestatif trop peu évalué. *Rev Prescrire*. 2007 ; 22 (229) : 410-413
- [21] Thierry adam. Gynécologie de sport. Paris : XL Print ; 2011. p214



TIAGAM®

Anti-inflammatoire non stéroïdien



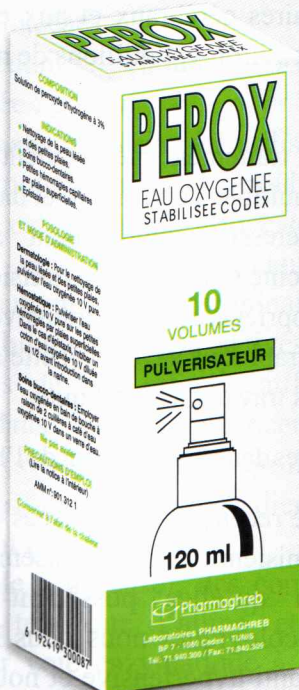
MINOXIDIL®

Anti-chute de cheveux



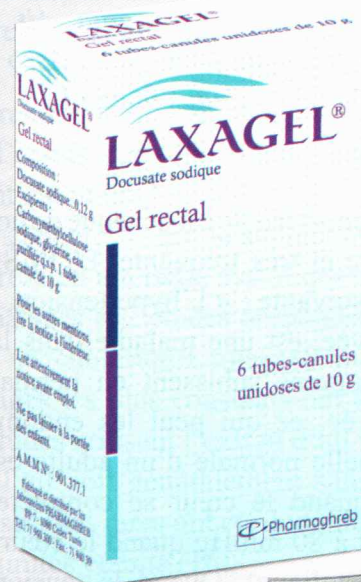
PEROX®

Antiseptique local



LAXAGEL®

Laxatif par voie rectale



• Nettoyage de la peau lésée

• Hémostatique des saignements des plaies superficielles

• Soins bucco-dentaires en bain de bouche



Pharmaghreb
La qualité pour la Santé

Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne

Kamel Boukef

Résumé

Notre étude porte sur les plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement de l'hypertension artérielle. 20 plantes ont été recensées. Une étude bibliographique a montré que sur les 20 plantes, seules 13 plantes ont fait l'objet de travaux démontrant, l'effet hypotenseur. Nous passerons en revue ces études qui confirment l'usage fait de ces plantes en médecine traditionnelle. Dans cette première partie les plantes suivantes seront détaillées : *Pinus halepensis* Mill., *Allium sativum* L., *Pistacia lentiscus* L., *Periploca laevigata* Ait., *Capparis spinosa* L., *Artemisia herba alba* Asso., *Citrillus colocynthis* Shrad., *Arbutus unedo* L.

Abstract

Our study focuses on plants used in traditional medicine in the treatment of high blood pressure. 20 plants have been identified. A literature review showed that of the 20 plants, only 13 plants were the subject of study demonstrating the hypotensive effect. We will review these studies that confirm the use of these plants in traditional medicine. In this first part the following plants will be reviewed : *Pinus halepensis* Mill., *Allium sativum* L., *Pistacia lentiscus* L., *Periploca laevigata* Ait., *Capparis spinosa* L., *Artemisia herba alba* Asso., *Citrillus colocynthis* Shrad., *Arbutus unedo* L.

Introduction

L'hypertension artérielle est devenue de nos jours une maladie grave et très fréquente. L'OMS, en donne la définition suivante : « L'hypertension, ou tension artérielle élevée, est une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins subissent en permanence une pression élevée, ce qui peut les endommager. La tension artérielle normale d'un adulte est établie à 120 mmHg, quand le cœur se contracte (pression systolique) et à 80 mmHg quand le cœur se relâche (pression diastolique). Quand la tension artérielle systolique est supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou que la tension artérielle diastolique est supérieure ou

égale à 90 mmHg, la tension artérielle est considérée comme élevée ».

La plupart des personnes souffrant d'hypertension ne ressentent aucun symptôme. C'est pour cela qu'on parle de « tueur silencieux ». Toutefois, l'hypertension cause parfois les symptômes suivants : maux de tête, essoufflement, étourdissement, douleur thoracique, palpitations cardiaques et saignements de nez.

Cette maladie tire sa gravité non seulement des bouleversements physiopathologiques qu'elle provoque mais aussi de ses complications très sérieuses : crises cardiaques, accidents vasculaires cérébraux (AVC), problèmes rénaux

Les conséquences de l'hypertension pour la santé peuvent être aggravées par d'autres facteurs, ces facteurs sont notamment le tabagisme, la mauvaise alimentation, l'usage nocif de l'alcool, le manque d'activité physique et l'exposition à un stress permanent, ainsi que l'obésité, l'hypercholestérolémie et le diabète sucré.

Dans le monde, plus d'1 adulte sur 3 souffre d'hypertension artérielle, un état pathologique à l'origine de la moitié environ des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux et aux cardiopathies et responsable d'environ 9,4 millions de morts chaque année (18).

Les stratégies de traitement médicamenteux de cette pathologie sont multiples, cependant et dans le présent article on s'intéressera uniquement aux plantes réputées en médecine traditionnelle tunisienne comme possédant des propriétés anti hypertensives, et travers une étude bibliographique savoir si cette activité a été confirmée par des travaux scientifiques.

Les plantes utilisées dans le traitement de l'hypertension 20 plantes ont été recensées et utilisées en médecine traditionnelle tunisienne. Pour l'ensemble de ces plantes et bien qu'elles possèdent différentes activités pharmacologiques nous nous limiterons à la seule activité anti hypertensive et nous passerons



en revue les travaux quand ils existent, démontrant cette activité.

Il s'agit de(4) :

Pinus halepensis Mill.



Pin d'Alep ,

Famille : Pinaceae

Nom vernaculaire : Zgougou زقوقو

Partie utilisée : Les graines

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive

Allium sativum L.



Ail

Famille : Liliaceae

Nom vernaculaire : Thoum ثوم

Partie utilisée : gousse

Pendant des siècles, l'ail a été utilisé comme remède traditionnel pour la plupart des troubles liés à la santé.

En outre, il est largement utilisé comme ingrédient alimentaire - épices et aphrodisiaque. Les propriétés de l'ail résultent d'une combinaison de diverses substances biologiquement actives qui sont toutes responsables de son effet curatif. Les composés contenus dans l'ail s'influencent mutuellement de manière synergique pour qu'ils puissent avoir des effets différents. Les ingrédients actifs de l'ail comprennent des enzymes

(par exemple l'alliinase), des composés contenant du soufre tels que l'alline et des composés produits par voie enzymatique à partir de l'alline (par exemple l'allicine). Il y a beaucoup de

variation parmi les produits d'ail vendus à des fins médicinales. L'allicine est instable et se transforme rapidement en différents produits chimiques. Il est documenté que les produits obtenus même sans allicine comme l'extrait d'ail vieilli (AGE), ont un effet biologique clair et significatif dans l'amélioration du système immunitaire, le traitement des maladies cardiovasculaires, le cancer, le foie et d'autres domaines. Certains produits ont un enrobage (enrobage entérique) pour les protéger contre l'attaque par les acides de l'estomac. Cliniquement, l'ail a été évalué pour un certain nombre d'objectifs, y compris le traitement de l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le rhume ou la prévention de l'athérosclérose et le développement de tumeurs. De nombreuses publications disponibles indiquent les propriétés antibactériennes, anti-hypertensives et anti-thrombotiques possibles de l'ail. En raison de la complexité chimique de l'ail et de l'utilisation de différentes méthodes de traitement, les formulations sont obtenues avec des degrés variables d'efficacité et de sécurité (10).

En effet des milliers d'études ont été publiées sur la base d'études animales et humaines évaluant les effets et la sécurité de l'ail.

Des auteurs ont examiné la documentation disponible sur les effets des suppléments d'ail sur l'hypertension, l'hypercholestérolémie, la protéine C-réactive (CRP), la vitesse des ondes pulsátiles et le calcium des artères coronaires (CAC), ainsi que les données disponibles sur les effets secondaires.

Les recherches ont été effectuées sur PubMed pour toutes les études sur l'homme. Seuls des essais contrôlés randomisés, à double insu, et des méta-analyses d'essais contrôlés, randomisés, en double aveugle ont été inclus.

Les auteurs concluent que la supplémentation à l'ail réduit la pression artérielle systolique et diastolique, (4 méta-analyses et 2 études originales). L'ail réduit également le cholestérol total, (8 méta-analyses). Les avantages les plus constants ont été démontrés dans des études utilisant l'extrait d'ail vieilli (AGE). Bien que l'ail soit généralement sans danger, des effets indésirables rares ont été documentés avec une causalité limitée établie (16).

L'ail est réputé possédant des propriétés protectrices cardiovasculaires et immunomodulatrices.

Des auteurs ont mis à jour une méta-analyse précédente sur l'effet de l'ail sur la pression artérielle et examiné l'effet de l'ail sur le cholestérol et l'immunité.

Ils ont recherché dans la base de données Medline des essais contrôlés randomisés, publiés entre 1955 et décembre 2013 sur l'effet des préparations d'ail sur la pression artérielle. En outre, ils ont examiné l'effet de l'ail sur le cholestérol et l'immunité.

La méta-analyse actualisée sur l'effet de l'ail sur la tension artérielle, comprenant 20 essais avec 970 participants, a montré une diminution moyenne $\pm$ ES de la pression artérielle systolique (PAS) de $5,1 \pm 2,2$ mm Hg ($P < 0,001$) et une diminution moyenne $\pm$ ES de la pression artérielle diastolique (PAD) de $2,5 \pm 1,6$ mm Hg ($P < 0,002$) par rapport au placebo. L'analyse en sous-groupes des essais chez des sujets hypertendus (PAS / PAD $\geq 140 / 90$ mm Hg) a révélé une réduction significative plus importante de la PAS de $8,7 \pm 2,2$ mm Hg ($P < 0,001$; $n = 10$) et en PAD de $6,1 \pm 1,3$ mm Hg ($P < 0,001$; $n = 6$).

L'auteur conclut que les suppléments d'ail ont le potentiel d'abaisser la pression artérielle chez les personnes hypertendues, de réguler des concentrations légèrement élevées de cholestérol, et de stimuler le système immunitaire. Les suppléments d'ail sont hautement tolérés et peuvent être considérés comme une option de traitement complémentaire pour l'hypertension, un taux de cholestérol légèrement élevé et la stimulation de l'immunité (12).

Les études cliniques et expérimentales prouvent que les effets bénéfiques de l'ail se confirment dans la prévention des désordres cardiovasculaires et d'autres maladies métaboliques. La plupart des études publiées après l'année 2000 donnent des résultats convaincants concernant les effets d'ail et de ses différentes formes dans la réduction des risques cardiovasculaires incluant l'hypercholestérolémie, LDL, l'agrégation plaquettaire et l'hypertension artérielle (8).

Dans le cadre de l'évaluation de l'action de quelques plantes médicinales, les effets sur la pression artérielle, chez des rats normotendus, des extraits éthanoliques de Ginkgo biloba, Allium sativum et Allium cepa ont été testés par l'administration

intraveineuse de ces extraits. Les résultats montrent que ces extraits produisent une hypotension et une bradycardie réversibles et dose-dépendante. L'extrait qui a montré le plus d'effet est celui d'allium sativum (5).

Une autre étude a évalué les effets de l'ail sur la pression artérielle chez 210 patients souffrant d'hypertension essentielle. Divisés en 7 groupes de 30 patients. Chaque patient du groupe A, B, C, D et E a reçu des comprimés d'ail à la dose de 300 / mg, 600 / mg, 900 / mg, 1200 / mg et 1500 / mg en doses fractionnées par jour respectivement pendant 24 semaines, alors que le groupe F et le groupe G ont reçu respectivement un comprimé d'Aténolol et un placebo. Les pressions artérielles ont été enregistrées aux semaines 0, 12 et 24. L'étude a montré une diminution significative de la pression artérielle systolique et diastolique dose et durée dépendantes. Dans chaque groupe traité à l'ail, une réduction significative de la PAS et de la DBP ($p < 0,005$) a été observée par rapport à l'aténolol ($P < 0,005$) et au placebo (2).

Il a été démontré également, que l'ail macéré et donné pendant une période de 18 semaines produit un effet hypotenseur statistiquement significatif chez les rats souffrant d'hypertension induite par L-NAME. (NG-nitro-L-arginine ester méthylique) (6).

Par ailleurs le traitement par la S-1-propénylcystéine, composé de soufre caractéristique dans l'extrait d'ail vieilli, à raison de (6,5 mg / kg de poids corporel) diminue significativement la pression artérielle systolique du rat spontanément hypertendu d'environ 10%, 3 h après l'administration, puis la pression artérielle systolique revient progressivement à la valeur initiale en 24 h (15).

Une étude récente a confirmé que le traitement à l'allicine pendant 8 semaines inversait partiellement l'hypertension induite par la dexaméthasone chez le rat (7).

Une autre étude a examiné l'association entre la consommation habituelle de légumes allium (ail et oignon) et l'incidence des maladies cardiovasculaires (MCV), l'hypertension (HTA), la maladie rénale chronique (MRC) et le diabète de type 2 (DT2), chez



des hommes et des femmes adultes, qui ont participé à l'étude sur les lipides et le glucose de Téhéran (2006-2008 à 2012-2014), Les apports alimentaires habituels ont été évalués à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitative validé. La démographie, l'anthropométrie, la tension artérielle et les variables biochimiques ont été évaluées au départ et au cours des examens de suivi.

Au cours d'une période moyenne de suivi de six ans, le taux d'incidence des maladies cardiovasculaires, HTA, MRC et DT2 était respectivement de 3,3, 15,5, 17,9 et 6,7%. Une consommation habituelle plus élevée d'allium a été associée à un risque réduit de 64% de MCV 32% d'incidence plus faible de MRC et une diminution de 26% du développement HTA (3).

Un autre essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo, a été mené sur 56 patients atteints de maladie coronarienne, âgés de 25 à 75 ans. Les patients ont été divisés au hasard en deux groupes: groupe, recevant un comprimé de poudre d'ail (400 mg d'ail) deux fois par jour et un groupe placebo, recevant un placebo pendant 3 mois. La PA a été évaluée au départ et à la fin de l'étude.

Après 3 mois, l'effet de l'ail sur la PAS, était significatif, et cet effet était plus significatif chez les patients hypertendus. La tolérance et l'acceptabilité étaient élevées chez tous les patients (9).

Une autre étude chez 88 patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée et ayant suivi un essai randomisé en double aveugle de 12 semaines sur l'effet de l'apport quotidien d'extrait d'ail vieilli (1,2 g contenant 1,2 mg de S-allylcystéine) ou de placebo. La pression artérielle et d'autres marqueurs cardiovasculaires, y compris le cholestérol, l'homocystéine, la fonction plaquettaire et les marqueurs inflammatoires ont été évalués.

La tension artérielle moyenne était significativement réduite de $5,0 \pm 2,1$ mmHg ($P = 0,016$) pour la systolique, et chez les répondeurs elle était de $11,5 \pm 1,9$ mmHg pour la systolique et de $6,3 \pm 1,1$ mmHg pour la diastolique et ce comparativement au groupe placebo ($P < 0,001$) (11)

***Pistacia lentiscus* L. (2)**



Lentisque

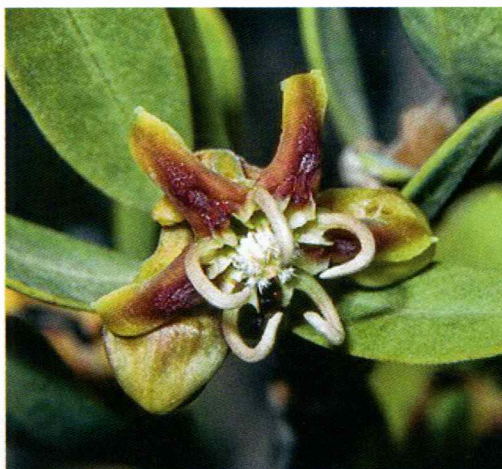
Famille : Anacardiaceae

Nom vernaculaire : Dharou ضرور

Partie utilisée : feuilles mastiquées

Des publications anciennes signalent l'isolement d'un proanthocyanidol qui aurait une activité anti hypertensive (13) (14)

***Periploca laevigata* Ait.**



Periploque

Famille : Apocynaceae

Nom vernaculaire : Hallab حلاب

Partie utilisée : Les racines en décocté

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive

Capparis spinosa L.

Caprier commun

Famille : Cappaaceae

Nom vernaculaire : Kabbar كابر

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive

Artemisia herba alba Asso.

Armoise blanche

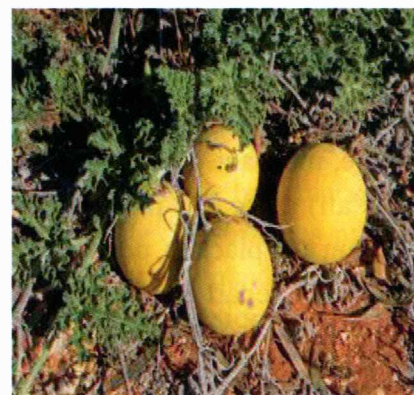
Famille : Asteraceae

Nom vernaculaire : Chih شيح

Partie utilisée : la plante

L'activité hypotensive de l'extrait aqueux d'Artemisia herba alba (AHAE), a été évaluée chez des rats spontanément hypertendus (SHR). AHAE a été lyophilisé et administré quotidiennement à une dose de 150 mg / kg pendant 20 jours. L'administration d'AHAE a entraîné une réduction significative de la pression artérielle systolique après 8 jours d'administration orale ($P < 0,01$), et

une réduction prolongée a été observée à la fin du traitement ($P < 0,01$). L'effet hypotenseur semble être indépendant du système rénine-angiotensine puisque l'AHAE n'a pas affecté les activités de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de la rénine ($P > 0,05$) et ce après 20 jours d'administration orale (17)

Citrillus colocynthis Schrad.

Coloquinte

Famille : Cucurbitaceae

Nom vernaculaire : Handhal حنضل

Partie utilisée : les graines

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive

Arbutus unedo L. (1)

Arbousier

Famille : Ericaceae

Nom vernaculaire : Lenj لنج Boujbiba بوجيبية

Partie utilisée : les racines en décoction

L'hypertension induite par l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase est associée à des anomalies fonctionnelles du cœur et des reins. Des auteurs ont étudié l'effet d'un traitement chronique avec des extraits aqueux de feuilles d'*Arbutus unedo* (AuF) ou de racine (AuR) en vue de démontrer si ces extraits pouvaient empêcher ces altérations. Six groupes de rats ont été utilisés: le groupe témoin a reçu de l'eau du robinet; le groupe , méthyl-ester de N (G) -nitro-l-arginine (L-NAME) traité avec du L-NAME à 40 mg / kg / jour; Les groupes AuF et AuR ont reçu simultanément le L-NAME (40 mg / kg / jour) et l'extrait de feuilles ou de racines de Au à la même concentration 250 mg / kg / jour; Les groupes L-arginine et énalapril ont reçu simultanément de la L-NAME (40 mg / kg / jour) et de la L-arginine à raison de 50 mg / kg / jour ou de

l'énalapril à raison de 15 mg / kg / jour. Le traitement des rats pendant 4 semaines avec L-NAME a provoqué une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) accompagnée d'une hypertrophie ventriculaire, une altération de la vasorelaxation endothélium-dépendante, une augmentation de la sensibilité baroréflexe cardiaque et une diminution de l'eau, du sodium et excrétion de potassium. La co-administration d'extraits AuL ou AuR avec L-NAME réduit le développement d'une PAS accrue, améliore la réactivité vasculaire ainsi que la sensibilité baroréflexe et normalise la fonction rénale. AuR réduit l'hypertrophie ventriculaire mais AuL ne le fait pas. L'énalapril associé au L-NAME inverse la majorité des altérations induites par L-NAME alors que la l-arginine n'améliore que légèrement la réactivité vasculaire. Ces résultats montrent que le traitement chronique par l'extrait d'*Arbutus* régresse le développement de l'hypertension et améliore les fonctions cardiovasculaires et rénales (1).

(la suite dans la deuxième partie)

Références

- 1) Afkir S, Nguelejack TB, Aziz M, Zoheir J, Cuisinaud G, Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Lahlou S, Ziyat A.

Arbutus unedo prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: cardiovascular and renal hemodynamic effects of *Arbutus unedo* in L-NAME-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2008 Mar 5;116(2):288-95

- 2) Ashraf R, Khan RA, Ashraf I, Qureshi AA. Effects of *Allium sativum* (garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension. *Pak J Pharm Sci.* 2013 Sep;26(5):859-63

- 3) Bahadoran Z, Mirmiran P, Momenan AA, Azizi F. *Allium* vegetable intakes and the incidence of cardiovascular disease, hypertension, chronic kidney disease, and type 2 diabetes in adults: a longitudinal follow-up study. *J Hypertens.* 2017 Sep;35(9):1909-1916

- 4) Boukef K *Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne* Agence de Coopération Culturelle et Technique 1986 Paris.

- 5) Brankovic S, Radenkovic M, Kitic D, Veljkovic S, Ivetic V, Pavlovic D, Miladinovic B. Comparison of the hypotensive and bradycardic activity of ginkgo, garlic, and onion extracts. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(2):95-9.

- 6) Chaupis-Meza D, Rojas J, Gasco M, Gonzales GF. Hypotensive effect of extract of macerated garlic (*Allium sativum*) for 18 weeks in an in vivo experimental model. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014 Jul-Sep;31(3):461-6.

7) Dubey H, Singh A, Patole AM, Tenpe CR

Antihypertensive effect of allicin in dexamethasone-induced hypertensive rats. Integr Med Res. 2017 Mar;6(1):60-65.

8) Ginter E, Simko V. Garlic (*Allium sativum* L.) and cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy. 2010;111(8):452-6.*

9) Mahdavi-Roshan M, Nasrollahzadeh J, Mohammad Zadeh A, Zahedmehr Does Garlic Supplementation Control Blood Pressure in Patients with Severe Coronary Artery Disease? A Clinical Trial Study.

Iran Red Crescent Med J. 2016 Aug 24;18(11)

10) Majewski M. *Allium sativum: facts and myths regarding human health.*

Rocz Panstw Zakl Hig. 2014;65(1):1-8.

11) Ried K, Travica N, Sali A The effect of aged garlic extract on blood pressure and other factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. *Integr Blood Press Control. 2016 Jan 27;9:9-21*

12) Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *J Nutr. 2016 Feb;146(2):389S-396S*

13) Sanz MJ, Terencio MC, Paya M. Isolation and hypotensive activity of a polymeric procyanidin fraction from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie. 1992 Jun;47(6):466-7.*

14) Sanz MJ, Terencio MC, Payá M. Pharmacological actions of a new procyanidin polymer from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie. 1993 Feb;48(2):152-3.*

15) Ushijima M, Takashima M, Kunimura K, Kodera Y, Morihara N, Tamura K. Effects of S-1-propenylcysteine, a sulfur compound in aged garlic extract, on blood pressure and peripheral circulation in spontaneously hypertensive rats.

J Pharm Pharmacol. 2018 Jan 30. doi: 10.1111/jphp.12865.

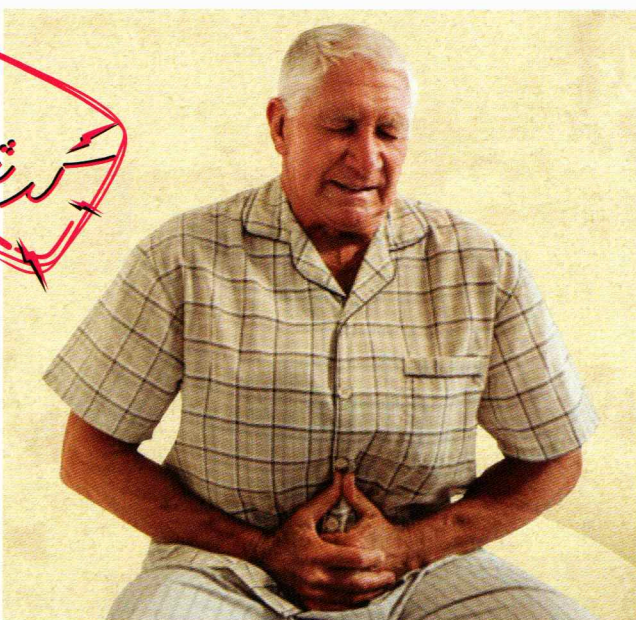
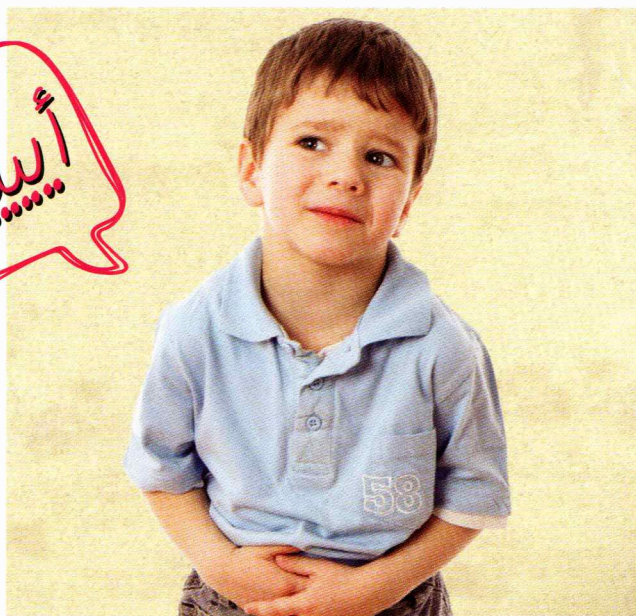
16) Varshney R, Budoff MJ Garlic and Heart Disease. *J Nutr. 2016 Feb;146(2):416S-421S*

17) Zeggwagh NA, Farid O, Michel JB, Eddouks M Cardiovascular effect of *Artemisia herba alba* aqueous extract in spontaneously hypertensive rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2008 Jun;30(5):375-81*

18) <http://www.who.int/features/qa/82/fr/>(consulté le 10/3/2018)



Quand les **Spasmes**
vous mettent dans tous vos états



La solution est
Novasfon[®]

الصيدلانية



التونسية

في هذا العدد :

النباتات المستعملة في الطب الشعبي التونسي في إرتفاع ضغط الدم

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 147 - جوان 2018