

Essaydali

D E T U N I S I E



1968 - 2018 **50^{ème} Anniversaire de la** **Société des Sciences Pharmaceutiques** **de Tunisie**

Dans ce numéro :

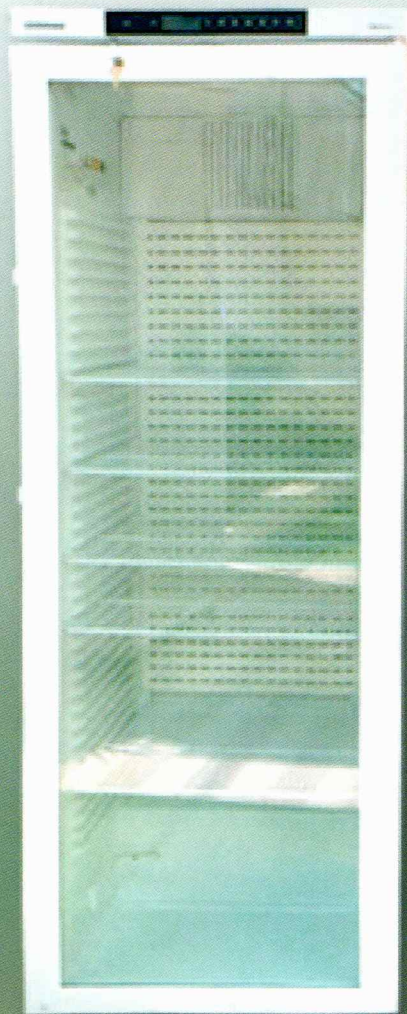
**Prise en charge de l'Hypertension artérielle
au cours de la grossesse**

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

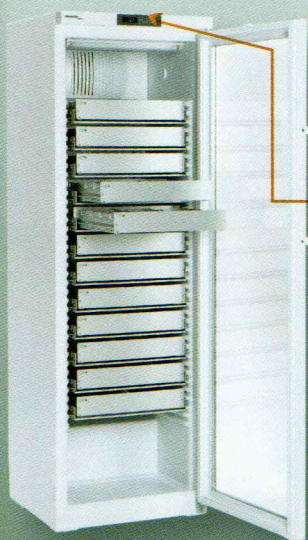
www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 149 - DÉCEMBRE 2018

ARMOIRES SCIENTIFIQUES À MÉDICAMENTS & SANG



Modèle : AM443



Modèle : AM443PP/T

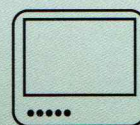
La stabilité de la température est garantie

Refroidissement ventilé $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Sortie câble :
report d'alarme

Gestion alarme :
alarme température
haute et basse

OU



Télésurveillance officine



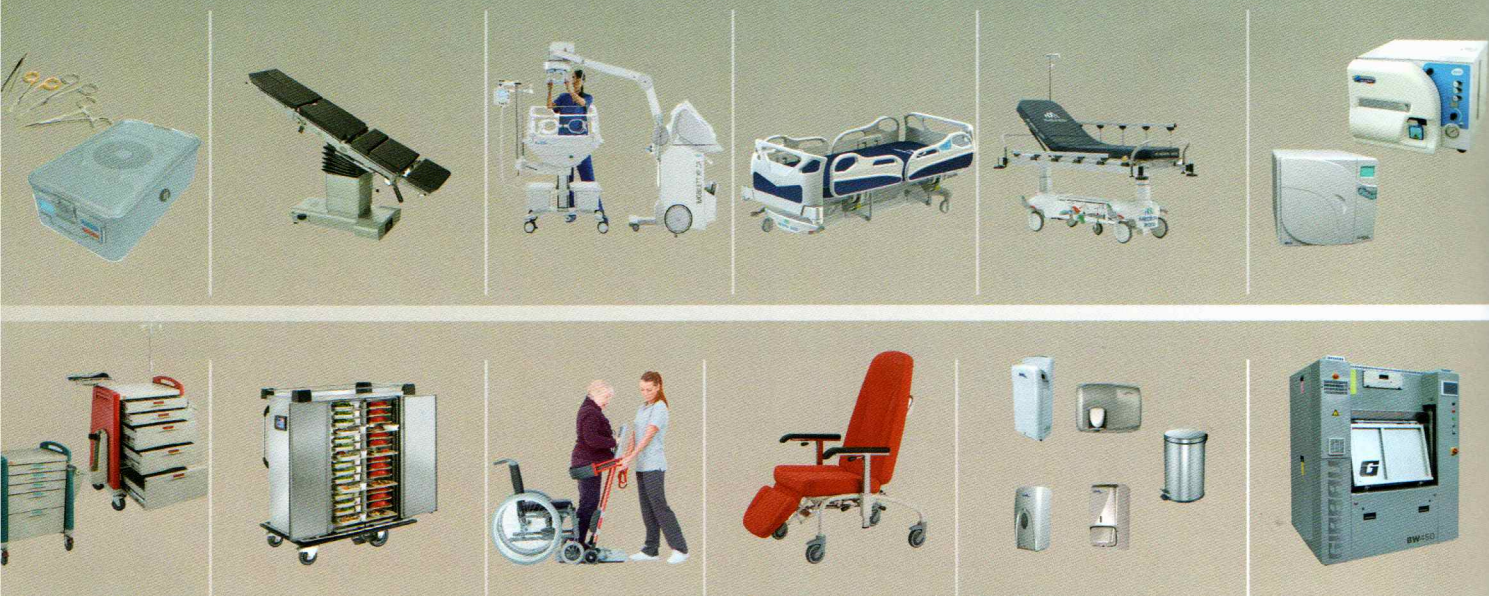
Transmetteur
téléphone sur 4
numéros filaire ou
portable



en accessoire

Tiroir aluminium télescopique modulable

LIEBHERR



Avenue du travail zone industrielle la goulette , tunis - Tunisia

Tél : (+216) 71 974 636 , Fax : (+216) 71 975 803

www.bemtunisie.com - bem@behtunisie.com

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef ZMERLI
DIRECTEUR EXECUTIF : Mokhtar BELAIBA
DIRECTEUR SCIENTIFIQUE : Senda BAHRI

N° 149

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamel BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice-Président

Latifa BENZARTI

Secrétaire Général

Lassaâd M'SAHLI

Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier adjoint

Taieb MESSAOUD

Assesseurs

Senda BAHRI
Nejib EL OUED

Comité de rédaction

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

Pour tous renseignements contacter :

Secrétaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

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

SOMMAIRE

- Editorial	3
- Articles	
• Prise en charge de l'Hypertension artérielle au cours de la grossesse <i>M. Drissa, S. Helali, M. Chebbi, H. Drissa</i>	5
• Les inhibiteurs de la pompe à protons et interactions médicamenteuses <i>I. Ellouze Chaabouni, F. Ben Mbarka</i>	9
• Mise en place d'un tableau de bord pour le management des dossiers d'autorisation de mise sur le marché <i>H. Oueslati, M. Meddeb, J. Hached, M. C. Ben Rayana, S. Bahri Hicheri</i>	13
• Evaluation des pratiques d'antibioprophylaxie en chirurgie urologique <i>F. Sellami, N. Hasni, I. Ben Kraiem, A. Bouzouita, Z. Ouahchi</i>	20
• ACROMIOPLASTIE SOUS ARTHROSCOPIE <i>Dr G. Drissi</i>	28
- Lu pour vous : Le scandale des "Implants files" <i>A. Toumi</i>	37
- Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne (3 ^{ème} partie) <i>K. Boukef</i>	39

COMITÉ DE LECTURE

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

Switch

PEROZYL[®]
NITRATE D'ECONAZOLE

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

EDITORIAL

En cette année du Cinquantenaire de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie les adhérents ont renouvelé son bureau directeur par l'élection de trois nouveaux membres qui, aux côtés de leurs confrères, veilleront à l'animation de la vie scientifique des pharmaciens.

Nous saisissons cette occasion pour rendre hommage à nos collègues qui ont dirigé notre société durant toutes ces années et en particulier Madame Pr Chadlia Fendri, Madame Zeineb Krichen et Monsieur Radhi Darghouth qui ont veillé à la bonne marche de notre Société durant les deux derniers mandats.

De nombreux enjeux attendent l'environnement scientifique du Pharmacien au cours des prochaines années. Sur le plan réglementaire, la révision du cadre légal de la Pharmacie et du Médicament deviennent une urgence. Les textes régissant ces deux secteurs datent de 30 à 50 ans environ et nécessitent leurs adaptations à l'évolution de la profession.

Sur le plan scientifique, nous avons assisté à la mutation biotechnologique et nous rentrons dans l'ère de la thérapie génique. Avons-nous été préparés pour cette évolution ? Sommes-nous prêts pour assumer ces enjeux du futur ? L'exercice pharmaceutique suivra-t-il ces mutations ou assistera-t-il à la « fuite » d'une importante partie de ces activités vers d'autres opérateurs ? D'ici à 2023 entre 20 et 30 nouveaux médicaments majeurs seront commercialisés à un prix unitaire de plus de 2,5 millions de DT. Par qui seront-ils dispensés et quel sera le rôle du Pharmacien pour ces produits ?

Nos organismes professionnels et à leur tête notre Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, devront contribuer à préparer le Pharmacien à son avenir. La SSPT s'engage à développer les aspects scientifiques pour permettre au Pharmacien de faire face à ces mutations. Nous participerons également à toute réflexion sur l'avenir de notre profession. Pour cela il faudra que nos confrères nous soutiennent par leur présence et par leur participation financière aux activités de la SSPT afin qu'elle puisse accomplir sa mission et préparer le Pharmacien à affronter les enjeux du futur.

Pr Amor TOUMI

États grippaux Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille

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

Boîtes de 6 doses : AMM n° 6873072.

Boîte de 30 doses : AMM n° 6873073.

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

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

E-mail : infos@boiron.com.tn



Prise en charge de l'Hypertension artérielle au cours de la grossesse

Management of Arterial hypertension in pregnancy

Meriem Drissa, Sana Helali, Marwa Chebbi, Habiba Drissa

Service de cardiologie adulte. Hopital la Rabta.

Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse augmente la morbi-mortalité maternelle et fœtale. Le traitement antihypertenseur vise plutôt la prévention des complications maternelles. La méthyl dopa, le labetalol et les inhibiteurs calciques sont les médicaments les plus prescrits alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont contre-indiqués.

Le but de cet article est de détailler la prise en charge de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse ainsi que ses complications.

Mots-clés : Hypertension artérielle, grossesse, traitement, antihypertenseurs

Summary

Arterial hypertension pregnant women increase both fetal and maternal morbidity and mortality. Anti-hypertensive therapy aims to prevent maternal complications. Calcium antagonists, Labetalol and methyldopa are the most prescribed but IEC and ARA II are prohibited.

The goal of this article is to review the management strategy of hypertension and its complications during pregnancy

Keywords : Arterial hypertension, pregnancy, treatment, antihypertensive therapy.

1 - Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) représente l'une des causes majeures du décès maternel. Elle est constatée dans 10 à 15% (1,2) des grossesses. C'est la première cause de morbidité et de mortalité périnatales.(3). Elle est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, observées sur deux mesures espacées d'au moins 4 heures.

Le traitement de l'HTA chez la femme enceinte

nécessite une précaution et une surveillance rigoureuse pour éviter la survenue de complications.

Le but de cet article est de détailler la prise en charge de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse ainsi que ses complications.

2-Classification : l'hypertension artérielle au cours de la grossesse peut se présenter sous l'un des 3 aspects suivants.

- **HTA chronique :** c'est une HTA antérieure à la grossesse. diagnostiquée avant 20 semaines d'aménorrhée (SA). Physiologiquement, L'HTA baisse au début de la grossesse ce qui peut, masquer une HTA chronique et peut poser le problème de diagnostic différentiel avec l'HTA gestationnelle. Toute HTA qui persiste au-delà du 3ème mois du post-partum est également une HTA chronique.

- **HTA gravidique :** elle est liée spécifiquement à la grossesse. L'HTA apparaît après 20 SA.

- **La pré-éclampsie :** c'est l'association d'une HTA à une protéinurie $> 0.3g/24h$ (4). Elle est dite « surajoutée » lorsqu'elle complique une HTA chronique

Les critères de gravité de la pré-éclampsie sont cliniques et biologiques :

- Les signes fonctionnels à type de troubles visuels ou auditifs
- Une PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg
- Une protéinurie $\geq 2g/24h$
- Une élévation des transaminases ou des LDH
- Une thrombopénie $< 100.000/mm^3$
- Une créatininémie $< 1.2mg/dl$

Eclampsie : c'est une crise convulsive associée aux signes de pré-éclampsie. Elle survient essentiellement avant 37 SA mais elle peut se voir en post-partum.

3 - Prise en charge de l'hypertension chez la femme enceinte

Chez la femme hypertendue chronique, la grossesse doit être, dans la mesure du possible, programmée afin d'optimiser le traitement médicamenteux et informer la mère quant aux éventuelles complications.

L'évaluation initiale (5) au cours de la grossesse comporte un électrocardiogramme et un bilan sanguin (glycémie, NFS, ionogramme sanguin, créatinine et calcémie) ainsi qu'une protéinurie de 24h étant donné le risque de pré-éclampsie.

A - : Quand traiter l'HTA chez la femme enceinte

L'instauration du traitement antihypertenseur pendant l'HTA gravidique doit dépendre avant tout du niveau de risque cardiovasculaire de la patiente. Ainsi, il est recommandé de traiter toutes les HTA sévères ($PA \geq 160/110$ mmHg) ou en cas de pré-éclampsie. En effet, dans cette situation, le niveau manométrique est par lui-même porteur d'un risque élevé, en particulier d'accident vasculaire cérébral (6).

Si l'HTA est légère à modérée, le bénéfice d'un traitement médicamenteux antihypertenseur est loin d'être certain, d'autant que le pronostic est habituellement satisfaisant. (6)

Le seuil pour débiter un traitement antihypertenseur en cas d'HTA chronique est controversé. Le consensus actuel est d'initier un traitement en cas de TAS $>150-160$ mmHg ou en cas de TAD $>105-110$ mmHg (100 chez les adolescentes). Plusieurs méta-analyses ont montré qu'un abaissement tensionnel trop important pouvait préterir la perfusion placentaire et donc la croissance fœtale (7).

Les objectifs tensionnels sont moins stricts que chez la femme non enceinte. Ces objectifs ne sont pas unanimes : ils varient d'une pression artérielle $<140/90$ mmHg (20) à $<160/110$ mmHg (5).

B-Comment traiter l'HTA chez la femme enceinte.

*Règles hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques associant le repos, l'arrêt de travail précoce et l'arrêt de tabac doivent être le traitement de première intention, leur bénéfice sur l'évolution de la grossesse ayant été démontré. Le régime désodé est contre-indiqué car il aggrave l'hypovolémie relative (7)

*Médicaments anti hypertenseurs (tableau1) :

Le but du traitement médicamenteux est de réduire le risque de complications maternelles. Son bénéfice en termes de réduction des complications fœtales n'a pas été prouvé (6).

Il faut d'une part trouver l'équilibre qui permet d'éviter une baisse brutale de la PA par un traitement trop agressif qui risquerait d'aggraver l'hypoperfusion fœtale et d'autre part protéger la mère contre les éventuelles complications d'une HTA sévère.

Tous les médicaments antihypertenseurs traversent le placenta et atteignent la circulation fœtale peuvent être utilisés. (6)

1/Le Méthyl Dopa : a le plus grand recul et a prouvé son innocuité pour le fœtus ce qui fait qu'il soit le plus souvent recommandé comme traitement de 1ère intention (8). Il doit être évité chez les femmes ayant des antécédents de dépression à cause d'un risque majoré de dépression post natale (6).

2) α et β bloquants : les bêtabloquants sont également très utilisés depuis longtemps et bien tolérés. Les α -bloquants, dont le Labétalol est inoffensif pour le fœtus. Il est prescrit en 2ème voire en 1ème intention par certaines équipes (8).

3/Les inhibiteurs calciques semblent être inoffensifs bien que le recul soit moins long que pour le méthyl dopa. Il faut éviter la prise sublinguale à cause du risque d'hypotension maternelle et ainsi de souffrance fœtale. La nifédipine est largement utilisée et elle est inoffensive (9), et désormais utilisée en deuxième intention.

4/ Vu le risque d'hypovolémie, les diurétiques sont à éviter chez la femme enceinte bien que certains recommandent de poursuivre le traitement diurétique chez les femmes déjà sous ce traitement (10).

5/ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les (ARA II) ils sont formellement contre indiqués chez la femme enceinte. Leur prise au cours du 2ème et du 3ème trimestre est associée à un risque majoré d'oligoamnios et d'anurie néonatale (probablement à cause d'altération de la fonction rénale), d'hypoplasie osseuse voir de mort fœtale (11).

Ils sont aussi tératogènes. Ils majorent le risque de cardiopathie congénitale et d'anomalies du système nerveux central.



Tableau1 : Antihypertenseurs autorisés au cours de la grossesse.

Dénomination commune internationale	Nom du médicament	Posologie initiale	Posologie Maximale
Métyldopa	Aldomet ©	2-3x250mg.j4	3g-j4
Clonidine	Cataperssan ©	0.15-0.60 mg-j4	1mg-j4
Labétalol	Trandate ©	2x200mg-j4	800 mg-j4
Nicardipine	Loxen ©	3x20 mg-j4	90mg-j4

Pendant la grossesse, il est suggéré d'utiliser en première intention, au choix, l'un des traitements antihypertenseurs suivants (12) : l'alpha-métyldopa, le labétalol, la nicardipine. Les médicaments à éviter sont : les diurétiques thiazidiques et les médicaments contre indiqués sont les IEC et les ARA2.

C- Traitement des complications

En cas de pré-éclampsie, le traitement se fait par voie intraveineuse et repose préférentiellement sur le Loxen avec un bolus de 0.5 à 1 mg/h toute les minutes jusqu'à l'obtention d'une diminution de 20% de la pression artérielle moyenne (PAM). Le sulfate de magnésium qui a un effet anticonvulsivant est administré à l'aide d'une pousse seringue (4ampoules de MgSO₂ à 10% dans 40 cc en intraveineuse sera arrêté quand les réflexes ostéo-tendineux redeviennent normaux. (13).

Le seul véritable traitement est la terminaison de la grossesse qui ne se justifie que dans les formes graves ou proches du terme.

L'aspirine est instaurée précocement dès la 16^e semaine, à la dose de 100 mg/j, et jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée actuellement réservée aux indications suivantes : – antécédents de prééclampsie sévère, d'éclampsie (13).

D- Prise en charge post-natale :

-La prescription d'antihypertenseurs, en particulier ceux recommandés lors de la grossesse, n'est pas incompatible avec l'allaitement. La sélection des molécules se fait en référence à leur passage dans le lait maternel afin de minimiser l'impact sur le nouveau-né [8]. Il est autorisé, pendant l'allaitement, l'utilisation des molécules suivantes : labétalol, propranolol, nifédipine, nicardipine, métyldopa.

Parmi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le bédazépril, l'énalapril, le captopril, le quinapril peuvent être utilisés chez la femme qui allaite sauf si l'enfant est prématuré ou s'il a une insuffisance rénale. Les autres classes thérapeutiques, diurétiques thiazidiques et spironolactone, ne sont habituellement pas utilisées en première intention malgré leur faible passage dans le lait maternel. En effet, les diurétiques pourraient entraîner en théorie des désordres hydro-électrolytiques. Enfin, la spironolactone a un effet anti-androgène (13).

La contraception post accouchement doit éviter les oestroprogestatifs et préférer les micro-progestatifs (14,15)

Concernant le dispositif intra-utérin (DIU), si la patiente souhaite ce type de contraception, il n'existe aucune contre-indication dans le contexte d'HTA gravidique pour l'ensemble des sociétés savantes. Seul se pose la question du délai de pose par rapport à l'accouchement (10min, >48h ou >4-6 semaines). Les différents avantages et inconvénients ont fait l'objet d'une revue de la littérature récente, mais celle-ci ne concerne pas spécifiquement le contexte de la femme ayant eu une HTA gravidique [16].

Conclusion

L'hypertension artérielle de la grossesse reste, par ses complications, la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale.

Le traitement a pour objectif la protection maternelle contre des complications sévères et permet de différer quelque peu l'accouchement sans modifier le devenir fœtal.

Il est impératif de penser au conseil prénatal qui permet de mieux programmer les grossesses chez la femme hypertendue et de prévenir autant que possible les complications.

- 1 -De James M. AReport of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet* 2000;183:S1-22
- 2- Walker J-J. Preeclampsia .*Lancet* 2000; 356: 1260-5.
- 3-Thornton C.E, Dahlen H.G, Ogle R, Hennessy A. Birth outcomes and induction success in hypertensive women: a population based data linkage study (2000–2011) *Pregnancy Hypertens* 2015 ;5 :73;
- 4 - Magee L, Pels , Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Hypertension Guideline Committee Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary *J Obstet Gynaecol Can* 2014 ; 36 : 575-576
- 5-Chobanian AV, Bakris GL ,Black HR. The seventh report of the joint National Committee on prevention, Detection,Evaluation, and treatment of High blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-70.
- 6- Balos E, Duley L., Steyn D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) : *The Cochrane Collaboration*. 2014, Issue 2.
- 7-J Jaafar, A Ditisheim, A Pechère-Bertschi. Hypertensions gravidiques: considérations pratiques . *Rev Med Suisse* 2014;1645-1649
- 8- P Rachael J, Nelson C. Management of Hypertension Before,During and After Pregnancy. *Heart* 2004;90:1499-1504 doi:10.1136/hrt.2004. 035444.
- 9- Magee L.A, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy K.E, and al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 407-417
- 10-Carr D.B., Gavrilu D., Brateng D., Easterling T.R. Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment *Hypertens Pregnancy* 2007 ; 26 : 173-178
- 11- Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A, Dyer S., Gideon P.S., and al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors *N Engl J Med* 2006 ;354 : 2443-2451
- 12- Vehier C , Amar J, Boivin j Denolle T , Fauvel , Bureau G . Hypertension. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie.*La Presse Médicale* 45 : 682-699
- 13 -Recommandations formalisées d'experts communes (SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN 27 janvier 2009) Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008 *Ann Fr Anesth Reanim* 2009 ; 28 : 275-281
- 14 -Seely, Ellen W.Ecker,Jeffrey.Chronic Hypertension in pregnancy. *New England Journal of medicine*;2011; 365:5: 439-446.
- 15- Sénat M.V, Sentilhes L., Battut , Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, and al. Post-partum: guidelines for clinical practice – Short text *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 ; 44 : 1157-1166
- 16 - Raccah-Tebeka B., Plu-Bureau G. Post-partum contraception: guidelines For clinical practice *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 ; 44 : 1127-1134



Les inhibiteurs de la pompe à protons et interactions médicamenteuses

Ibtihel Ellouze Chaabouni, Fatma Ben Mbarka
Hôpital Habib Thameur

Résumé :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent une classe thérapeutique largement prescrite pour diverses indications. Depuis la mise sur le marché des premiers IPP à la fin des années 1980, leur utilisation n'a cessé de croître, parfois avec un mésusage de ces molécules. L'association des IPP avec d'autres médicaments peut être responsable essentiellement d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec augmentation ou diminution de l'efficacité des IPP ou des molécules associées. Ils exposent également à des effets indésirables pouvant être aggravés par l'association à d'autres médicaments. Le respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), concernant le bon usage des IPP, permet de réduire le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, notamment chez les patients polymédiqués.

Abstract: Proton Pump Inhibitors (PPIs) is a therapeutic class widely prescribed for various indications. Since the first IPPs on the market at the end of the 1980s, their use has steadily increased, sometimes with misuse of these drugs. The combination of PPIs with other drugs may be mostly responsible of pharmacokinetic interactions with increased or decreased efficacy of PPIs or associated molecules. They also expose to side effects that can be aggravated by the combination with other drugs. The respect of the recommendations of the High Authority of Health, concerning the good use of the PPI, makes it possible to reduce the risk of occurrence of side effects and drug interactions especially in the polymedicated patients.

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites dans le monde. Leur efficacité a été formellement établie dans les pathologies gastro-intestinales avec un profil de bonne tolérance [1]. Les IPP sont des promédicaments transformés en leur forme active, les sulfénamides tétracycliques, dans

l'environnement acide de l'estomac. Ils **réduisent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules** pariétales de l'estomac en inhibant de façon irréversible et par liaison covalente l'enzyme $H^+/K^+-ATPase$ gastrique [2,3]. Ces IPP sont responsables de plusieurs interactions **médicamenteuses** d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. La connaissance de la nature de ces interactions est primordiale pour garantir une efficacité optimale du traitement. Les quatre molécules commercialisées en Tunisie sont : l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et l'esoméprazole [4].

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1.1. Les effets des IPP sur les médicaments associés

1.1.1 Diminution de l'efficacité des médicaments associés

1.1.1.1 Par diminution de l'absorption digestive

En augmentant le pH gastrique, les IPP diminuent la dissolution et la solubilisation de certains médicaments associés. Ce qui induit une diminution de l'absorption digestive des médicaments dont l'absorption dépend du Ph [5].

Ainsi, des interactions significatives entre les IPP et certains inhibiteurs de protéase ont été rapportées. L'association des IPP avec l'atazanavir est déconseillée, elle induit, en effet, une diminution très importante de la concentration plasmatique de ce médicament antirétroviral, avec risque d'échec thérapeutique. Pour le rilpivirine, l'association aux IPP est contre indiquée [5,6].

Par ailleurs, l'association du lédipasvir aux IPP nécessite une précaution d'emploi, en effet si l'association ne peut être évitée, il est indispensable de prendre les 2 médicaments simultanément pour éviter un sous-dosage en antiviral [6].

L'acidité gastrique favorise l'absorption de la vitamine B12 en lui permettant de se défaire de son lien protéique alimentaire. Les IPP ont la capacité de diminuer l'absorption de la vitamine B12, cette association est à prendre en compte en cas de traitement prolongé par les IPP [2,6].

Exemple d'autres médicaments dont l'absorption digestive est diminuée par les IPP: kétoconazole, itraconazole, voriconazole, dasatinib, géfitinib, mycophenolate mofetil[5].

1.1.1.2 Par diminution de la biotransformation

La transformation du clopidogrel en son métabolite actif fait intervenir l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450. Les IPP sont des inhibiteurs de CYP 2C19, ils exposent ainsi à un risque de diminution de l'efficacité de l'antiagrégant plaquettaire par inhibition de la formation de son métabolite actif [7,8]. Par précaution, l'association du clopidogrel avec un IPP doit être évitée, sauf en cas de **nécessité absolue**. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser le pantoprazole qui possède un faible potentiel inhibiteur du CYP 2C19 [7,8].

1.1.2 Augmentation de la concentration des médicaments associés avec risque de toxicité

1.1.2.1 Par augmentation de l'absorption digestive

La diminution de l'acidité gastrique au cours du traitement par les IPP augmente l'absorption digestive de la digoxine avec augmentation modérée de la digoxinémie. Cette association nécessite une surveillance clinique, avec réalisation d'un ECG et d'une digoxinémie, particulièrement chez le sujet âgé [6,9].

1.1.2.2 Par inhibition du métabolisme hépatique

Le lansoprazole et l'oméprazole sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4, ils induisent ainsi une augmentation de la concentration plasmatique du tacrolimus par diminution de son métabolisme **hépatique**. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire [7,9].

Etant un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19, l'oméprazole augmente les concentrations plasmatiques de divers médicaments **métabolisés**

par cette voie, tels que: le diazépam, la phénytoïne, les antivitamines K, le citalopram, l'escitalopram, le moclobémide, la ciclosporine et la clarithromycine [5,7].

1.1.2.3 Par diminution de l'élimination rénale

Les IPP augmentent la concentration et la toxicité du méthotrexate suite à une compétition avec ses transporteurs rénaux et une diminution de sa sécrétion tubulaire, d'où une diminution de son élimination rénale [10]. Cette association est déconseillée avec des doses supérieures à 20 mg/semaine du méthotrexate, alors qu'elle est à prendre en compte pour des doses inférieures [6].

1.2. Les effets d'autres médicaments sur les IPP

1.2.1 Diminution de la concentration des IPP

Etant inducteurs et également substrats des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4, l'association des IPP avec les médicaments inducteurs de ces 2 voies métaboliques peut conduire à une diminution du taux sériques des IPP par augmentation de leur métabolisme. Exemples de médicaments inducteurs des CYP 2C19 et CYP 3A4: la rifampicine, le millepertuis, le phénobarbital [5,9].

1.2.2 Augmentation de la concentration des IPP

L'administration concomitante des IPP avec les inhibiteurs de CYP 2C19 et/ou du CYP 3A4 augmente la concentration plasmatique de ces molécules par diminution de leur métabolisme.

Exemple de médicaments inhibiteurs enzymatiques: la clarithromycine, les antifongiques azolés, l'indinavir, l'isoniazide [5,9].

2 Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique par addition d'effets indésirables.

2.1 Addition de risque d'hyponatrémie :

La prescription des IPP au long cours conduit à un risque d'hyponatrémie, ce trouble métabolique est à prendre en compte, en particulier chez les patients âgés et lors de l'association à d'autres médicaments hyponatrémiants comme les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la desmopressine, la carbamazépine et la lamotrigine [1,5].

2.2 Addition de risque de colite pseudomembraneuse

La transmission de clostridium difficile est causée



par l'ingestion du germe sous forme de spores résistantes à l'acidité. La spore se transforme ensuite dans l'estomac en forme végétative, responsable de la pathogénicité mais sensible à l'acidité. La survie dans le tube digestif de ces formes serait facilitée par l'augmentation du pH gastrique induite par les IPP. Ceci expose à des colites pseudomembraneuses. L'association avec un autre médicament ayant cet effet comme notamment les antibiotiques et les antihistaminiques H2 majore ce risque [1,5,11]. La Food and Drug Administration (FDA) recommande pour prévenir ce risque, de prescrire les IPP à la plus faible dose et pendant la période la plus courte possible. Elle préconise également que les patients sous IPP contactent leur médecin devant toute diarrhée persistante [11].

2.3 Addition de risque de troubles du goût

Les IPP exposent à des troubles du goût. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque. Exemples des médicaments qui causent ou aggravent les troubles du goût : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques, les antifongiques, les quinolones, les macrolides et le carbimazole [5].

2.4 Addition de risque de pneumopathies

En augmentant le pH gastrique, les IPP induisent une augmentation de la colonisation de l'estomac par les bactéries qui envahissent les poumons en passant par les voies digestives et respiratoires hautes. Une hypothèse complémentaire a récemment été évoquée, en effet, la pompe H⁺/K⁺ serait aussi présente dans les glandes séro-muqueuses du tractus respiratoire [11]. Ainsi, les IPP augmenteraient le risque de pneumonies récurrentes chez les patients fragilisés de plus de 65 ans et avec des facteurs de risque : infection pulmonaire chronique, médicaments immunosuppresseurs ou corticoïdes, prescriptions répétées d'antibiotiques en cas d'infections respiratoires récurrentes. La prudence s'impose lors de l'instauration d'un traitement par IPP chez ce type de patients [11].

Conclusion

Les IPP sont largement prescrits dans la population hospitalière et ambulatoire, ils sont également pris par les patients en automédication avec une grande négligence de leur incrimination dans plusieurs interactions médicamenteuses. Le pharmacien doit maîtriser ces interactions et contribuer au bon usage des IPP dont la prescription est parfois injustifiée.

Dans ce cadre, la Haute Autorité de Santé rappelle, dans

sa fiche de bon usage émise en juin 2009, les indications valides et justifiées des IPP :

- Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque : patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde. Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.
- Éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Références

1. Desbuissons G, Deray G, Mercadal L. *Inhibiteurs de la pompe à protons et rein. Néphrol théor.* 2017;14: 115-24.
2. N.Morin, M.Parent, V.Gélinas, G.Gauvin, I.Couture. *Un inhibiteur de la pompe à proton pour tous? Pharmactuel.* 2010; 43: 237- 49.
3. Lachaux A, Caron N. *Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), inducteurs et cofacteurs d'allergie. Rev Fr Allergol.* 2018.
4. DPM [En ligne]. [Consulté le 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/index.php/medicaments-a-usage-humain/mms-par-classe-therapeutique>.
5. *Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Rev Prescrire.* 2017. p 242- 4.
6. *Thesaurus des interactions médicamenteuses. ANSM.* 2016. p 28- 9.
7. S.Faure. *Inhibiteurs de la pompe à proton. Actualités pharmaceutiques.* 2012;51:55-8.
8. J.Desmeules. *Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons: danger d'interactions? Pharma-Flash.* 2009; 36: 9-12.
9. *Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 27 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R>*
10. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. *Pharmacologie du méthotrexate. J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2015;44:203-11.
11. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. *Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. Presse Med.* 2013;42: 53- 62.

RHUME - ÉTAT GRIPPAL

FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA
VITAMINE C



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

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



FORMES et PRÉSENTATIONS. Granulés : Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8. **COMPOSITION.** Fervex Adulte : Phéniramine (DCI) maltate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antilais - Gomme arabique - Saccharinate de sodium - Saccharose. Fervex Sans sucre Adulte : Phéniramine (DCI) maltate : 0,025 g - Paracétamol (DCI) : 0,500 g - Acide ascorbique (DCI) : 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme antilais - Agartam - Magnésium citrate - Mannitol - Polvidone. **INDICATIONS.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Traitement symptomatique d'affections ORL aiguës : rhumes, rhinites allergiques, rhinopharyngites. Traitement symptomatique des états grippaux. En cas d'affection bactérienne, une antibiothérapie peut être nécessaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Adultes et enfants à partir de 15 ans : 1 sachet 2 ou 3 fois par jour. Lors d'affections grippales, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir, à l'apparition des premiers symptômes. En effet, la boisson chaude ainsi constituée favorise la diurèse et la transpiration propices à une élimination plus rapide des toxines. **CONTRE-INDICATIONS.** Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : • Hypersensibilité à l'un des constituants. • Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. • Glaucome par fermeture de l'angle. • Adénome prostatique. • Fervex Adulte et Fervex Sans sucre Adulte : Enfant de moins de 15 ans. **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.** Personne souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase en raison de la présence de l'agartam. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.** Mise en garde : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte et l'enfant, de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique surdosage). Précautions d'emploi : L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier), qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques, est à éviter pendant le traitement. Fervex Adulte : Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS et AUTRES FORMES D'INTERACTIONS.** Associations déconseillées : • Alcool (liées à la présence de phéniramine) : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'alcoolation de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : • Autres médicaments sédatifs (liés à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'alcoolation de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. • Autres médicaments atropiniques (liés à la présence de phéniramine) : Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, dissépiamides, neuroleptiques phénothiaziniques sans que doxépine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **GROSSESSE et ALLAITEMENT.** En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu, par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES.** L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À LA PHÉNIRAMINE.** Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques) : • Effets neurovégétatifs : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé, incoordination motrice, tremblements, confusion mentale, hallucinations, plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. Réactions d'hypersensibilité (rare) : érythème, prurit, eczéma, purpura, urticaire, - œdème plus rarement œdème de Quincke, - choc anaphylactique. • Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, - thrombocytopénie, - anémie hémolytique. **LIES AU PARACÉTAMOL.** - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - Des très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **SURDOSAGE.** L'usage à la PHÉNIRAMINE : Le surdosage lié à la phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), trouble de la conscience, coma. **LIE AU PARACÉTAMOL.** L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui, elle peut être mortelle. Symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE.** - transfert immédiat en milieu hospitalier - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol - Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale. - Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure - Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE.** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : • une action antihistaminique qui permet de réduire les manifestations des rhinorhées souvent associées, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salive ; • une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; • une compensation en acide ascorbique de l'orbanisme. **PHARMACOCINETIQUE.** Absorption : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue facilement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire, 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : • Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maltate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION :** 03 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :** Fervex adulte : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Fervex sans sucre Adulte : pas de précautions particulières de conservation. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS.** AMM N° : Fervex Adulte : 9133181 Fervex Sans sucre Adulte : 9133182 Fabriqués par : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus, Tunisie. Sous licence de : UPSA 3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison, France.

UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.

ips INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID

Mise en place d'un tableau de bord pour le management des dossiers d'autorisation de mise sur le marché

Hanène Oueslati^{1,2}, Meriam Meddeb¹, Jihène Hached³, Mohamed Chiheb Ben Rayana⁴, Senda Bahri Hicheri^{5,6}

Service des analyses physico-chimiques, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments¹

Laboratoire de chimie analytique, Faculté de pharmacie de Monastir²

Service management de la qualité, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments³

Service de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Monastir⁴

Laboratoire de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Monastir⁵

Laboratoire National de Contrôle des Médicaments⁶.

Mots clefs : Système management qualité, tableau de bord, indicateur de performance, processus, autorisation de mise sur le marché (AMM).

Keywords : Quality managementsystem, dashboard, performance indicators, processes, marketing authorization.

Adresse : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. 13, Rue Jbel Lakhdhar 1006, Babsaadoun, Tunis.

Auteur correspondant : Hanène Oueslati, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. E-mail : hanenoueslati@yahoo.fr

Résumé :

Introduction : Le tableau de bord est un outil de management stratégique qui repose sur des jugements managériaux liés à la pertinence stratégique des indicateurs, leur pertinence opérationnelle et leur efficacité à fournir des informations nécessaires à la prise de décision. Le Laboratoire National de Contrôle de Médicament (LNCM) s'est engagé à mettre en œuvre une politique de développement durable et d'assurer une amélioration continue couvrant l'ensemble des services. L'évaluation des dossiers chimiques et pharmaceutiques des médicaments, déposés dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), est l'une des nombreuses prérogatives du LNCM. **Objectif :** L'objectif de ce travail est la mise en place d'un tableau de bord pour le management des dossiers d'AMM au sein du LNCM. Cet objectif s'intègre dans le cadre d'amélioration de l'activité relative au traitement de ces dossiers et d'assurer la

satisfaction du client, en l'occurrence la direction de la pharmacie du médicament.

Matériel et Méthodes : Les exigences suivies sont énoncées dans les référentiels ISO 9001 v2015, ISO 17025 v2005, FD X 50-176. La méthodologie du travail pour la conception du tableau de bord a été inspirée de la méthode Gimsi.

Résultats : La cartographie du LNCM a été établie et a mis en évidence trois grands processus : processus de pilotage, processus de réalisation et processus support. Concernant le processus de réalisation, des fiches d'identité des sous processus (enregistrement, évaluation, analyse chimique et analyse microbiologique) ont été rédigées. Une analyse des indicateurs pertinents de chaque sous processus a été réalisée. Sur la base de la description des sous processus, une matrice d'un tableau de bord pour l'évaluation et le suivi de ces processus a été proposée.

Conclusions : L'extension du système de management de la qualité à l'ensemble des entités du LNCM est un véritable projet d'institution. Le présent travail n'est qu'un élément de ce projet. Cette étude doit être complétée par la mise en application de ces outils nécessaires pour l'atteinte des objectifs en termes d'amélioration continue et d'optimisation des performances du service rendu.

Summary :

Prerequisites : The dashboard is a strategic management tool that relies on managerial judgments related to the strategic relevance of the indicators, their operational relevance and their effectiveness in providing information necessary for decision-making.

*The National Laboratory for Drug Control is committed to enforce a sustainable development policy and to ensure continuous improvement covering all units. The evaluation of the chemical and pharmaceutical dossiers of medicines, submitted for a Market Authorization, is one of the numerous prerogatives of the LNCM. **Objective :** The objective of this work is integrated into the framework of improvement of the activity related to the process of evaluating MA files and to ensure customer satisfaction (in this case the Direction of Pharmacy and Medicines).*

Methods: *The requirements are set out from ISO 9001 v2015, ISO 17025 v2005, FD X 50-176. The work methodology for the dashboard design was inspired by the Gimsi method.*

Results: *The mapping of the LNCM was established and highlighted three main processes: piloting process, process realization and support process. Concerning the production process, sub-process identity cards (registration, evaluation, chemical analysis and microbiological analysis) were drafted. An analysis of the relevant indicators of each sub-process was carried out. Based on the description of the subprocesses, a dashboard matrix for evaluating and monitoring these processes is proposed.*

Conclusions: *The extension of the Quality Management System to all LNCM entities is a real institutional project. The present work is a contribution to this project. This work must be completed by the implementation of these tools necessary to achieve the objectives in terms of continuous improvement and optimization of performance and service rendered.*

1. Introduction

Au regard de l'évolution de l'environnement des entreprises et du niveau concurrentiel, l'évolution nécessaire du contrôle de gestion a largement été évoquée au cours de ces vingt dernières années.

La remise en cause des hypothèses du modèle traditionnel du contrôle de gestion s'est traduite par l'émergence des systèmes de mesure de la performance et la mise à jour des limites de la technique budgétaire. Les praticiens admettent aujourd'hui que le contrôle de gestion ou, l'outil budgétaire, ne semble plus en mesure d'assurer un certain nombre de rôles dévolus aux systèmes de mesure de la performance. L'introduction de la notion de tableau de bord a été développée dans les années 90. Depuis, Le tableau de bord a été considéré comme un des outils les plus performants

pour assurer une amélioration continue et la qualité des services rendus de l'entreprise.

Le tableau de bord est un outil de management stratégique qui permet de traduire la mission, les objectifs et les stratégies de l'entreprise en un ensemble d'indicateurs de performance. Il constitue la base de mise en œuvre et de pilotage de la stratégie globale, ainsi que de mesure de la performance de l'entreprise (1,3).

Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) est chargé de l'évaluation des produits de santé. Il joue un rôle primordial dans le contrôle en pré-marketing des médicaments, et en post-marketing en rapport avec des réclamations concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Le LNCM intervient dans l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments et dans l'obtention de l'autorisation de mise à la consommation des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques et des compléments alimentaires sur avis technique ou étude de dossier avec analyse. Le LNCM est une institution qui a démarré une démarche de management de la qualité en 2001 à travers l'accréditation du laboratoire de dépistage du Dopage (LDD), en réponse à la préparation des manifestations sportives des jeux méditerranéens.

Le LNCM s'est engagé dans le projet d'accréditation selon la norme ISO 17025 v2005. Un projet de réduction des délais de réponse du traitement des dossier d'AMM a été mis en place tout en veillant à la qualité du service rendu pour garantir la satisfaction du client.

La direction de la pharmacie et du médicament (DPM) est considérée comme le client du LNCM, puisque ce dernier reçoit les demandes d'AMM émanant des fabricants à travers la DPM. Le rapport de l'activité réalisée par le LNCM dans le cadre de cette demande sera aussi transmis à la DPM.

Ce travail s'inscrit dans le cadre du développement d'un système de management de la qualité, au sein du LNCM, conformément au référentiel ISO 17025 v2005 qui s'est aligné sur les exigences de management d'amélioration continue du référentiel ISO 9001 v 2015 (4-5).

L'objectif de ce travail est de mettre en place un tableau de bord pour le management et le suivi du traitement des dossiers d'AMM au sein du LNCM afin d'optimiser les performances et d'assurer une amélioration continue.



2. Matériel et Méthodes

2.2. Référentiels

Dans le cadre de ce travail, les exigences suivies sont énoncées dans les référentiels, relatifs au système de management de la qualité suivants : la norme ISO 9001 v2015, la norme ISO 17025 v2005 et la norme FD X 50-176.

La méthodologie du travail pour la conception du tableau de bord a été inspirée de la méthode Gimsi (6-7).

La méthode Gimsi, créée par Alain Fernandez, est marquée par une approche projet. Elle traite la conception et la mise en place d'un tableau de bord comme un « projet », qui doit être organisé et suivi comme tel. L'approche Gimsi est structurée en 4 phases. La phase 1 porte sur l'environnement, les structures et la stratégie de l'entreprise. La phase 2 sert à définir les objectifs tactiques locaux en accord avec les enjeux de l'entreprise pour définir le tableau de bord en choisissant les indicateurs. La phase 3 concerne la mise en place de l'outil, à l'aide d'un progiciel, et enfin la phase 4 définit un processus récurrent d'organisation d'audits.

L'identification de l'environnement de l'entreprise, de ses objectifs ainsi que de sa politique qualité a été réalisée en se basant sur le manuel qualité du LNCM.

2.3. Méthodologie

La méthodologie adoptée dans ce travail est présentée par le logigramme indiqué sur la figure 1. Une cartographie du LNCM a été réalisée afin de décliner toutes les activités, les acteurs et les responsabilités relatives au traitement du dossier d'AMM depuis sa réception jusqu'à l'émission d'une réponse. La cartographie du LNCM permet de définir les processus clefs : le pilotage, la réalisation et le support ; processus intervenants dans cette activité.

Par la suite, pour chaque processus, une fiche d'identité est réalisée. Dans cette fiche, les processus en amont et en aval, avec respectivement les données d'entrée et les données de sortie, ont été identifiés. Les finalités et les objectifs ont été établis. Une analyse de chaque processus a été réalisée en se basant sur le principe des 5M afin d'identifier les indicateurs de performance clefs pour l'évaluation et le suivi de ces processus (8-9). L'outil 5M est un outil qualité utilisé dans la résolution des problèmes. Il permet de structurer la recherche des causes (par brainstorming) en les classant par famille. La désignation de chaque famille commence en effet par la lettre M :

- Main d'œuvre : compétences
- Matière : matérielle ou immatérielle (information)
- Méthode : procédure de travail
- Milieu : environnement (Température, humidité...)
- Moyen : équipements

La conception des fiches processus a été basée sur les lignes directrices de la norme FD X50-176.

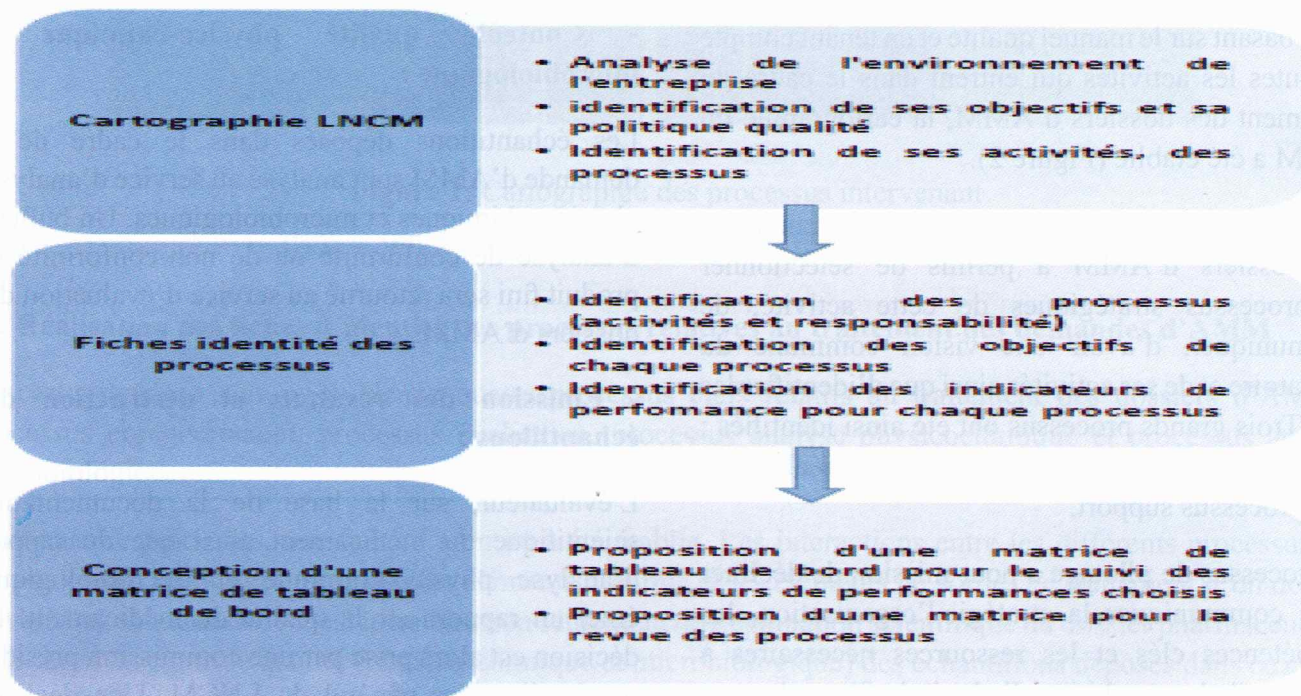


Figure 1 : Etapes de la conception du tableau de bord

3. Résultats et Discussion

Le système de management de la qualité est organisé afin de répondre à 5 objectifs principaux qui sont les suivants :

- Mesurer et augmenter le niveau de satisfaction de nos clients
- Maîtriser et améliorer la qualité des prestations
- Accroître le niveau d'engagement de services auprès des clients
- Respecter les exigences légales et réglementaires de manière irréprochable
- Atteindre un niveau de disponibilité des outils et équipements optimal

La certification témoignera à la fois d'une volonté collective dont l'unique but est de délivrer une prestation de qualité à tous les niveaux et d'un état d'esprit.

Elle témoigne également d'une double reconnaissance pour les collaborateurs dont la qualité des activités sera valorisée pour nos clients qui pourront vérifier à quel point ils sont placés au cœur de notre organisation.

3.1. Cartographie des processus du LNCM

3.1.1. Le processus de pilotage :

En se basant sur le manuel qualité et en tenant compte de toutes les activités qui entrent dans le cadre du traitement des dossiers d'AMM, la cartographie du LNCM a été établie (Figure 2).

La cartographie des processus relatifs au traitement des dossiers d'AMM a permis de sélectionner les processus stratégiques de cette activité, de communiquer, d'avoir une vision commune du laboratoire et de ses activités ainsi que d'identifier les flux. Trois grands processus ont été ainsi identifiés : le processus de pilotage, le processus de réalisation et le processus support.

Le processus de pilotage a pour mission de décliner et de communiquer la stratégie, l'organisation, les compétences clés et les ressources nécessaires à l'atteinte de leur ambition. Il s'agit du fil conducteur des processus de réalisation et de soutien, et ce en les pilotant et en les surveillant.

3.1.2. Le processus de réalisation

Il regroupe toutes les activités dédiées au cycle de vie d'un dossier pour une demande d'AMM et englobe les activités suivantes :

- Réception et enregistrement des dossiers d'AMM :

Cette étape englobe la réception et l'enregistrement des dossiers techniques et pharmaceutiques et des échantillons émanant de la DPM. Lors de cette étape, une revue des demandes est réalisée avec analyse de faisabilité. Une fois le dossier d'AMM est accepté, il est alors enregistré et intégré dans le pipeline des activités. Il est ensuite affecté au service d'évaluation avec un échantillon de produit fini.

- Evaluation du dossier technique et pharmaceutique :

Cette étape concerne l'évaluation technique du dossier d'AMM. Il s'agit d'une évaluation de la qualité du médicament sur la base de la documentation transmise par la DPM. Une évaluation des études de bioéquivalence est aussi réalisée pour les médicaments génériques concernés par cette étude. Le service d'évaluation transmet la partie concernant le contrôle du produit fini au service d'analyses physico-chimiques avec les échantillons de produit fini reçus.

- Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique :

Les échantillons déposés dans le cadre de la demande d'AMM sont analysés au service d'analyses physico-chimiques et microbiologiques. Un bulletin d'analyse de conformité ou de non-conformité du produit fini sera retourné au service d'évaluation des dossiers d'AMM.

- Emission des résultats et destruction des échantillons :

L'évaluateur, sur la base de la documentation scientifique du médicament ainsi que du rapport d'analyse physico-chimique et microbiologique, émet un rapport sur la qualité du médicament. La décision est alors prise par une commission présidée par le directeur général du LNCM. Une décision collégiale est alors prise et le rapport d'analyse émis est adressé à la DPM.



3.1.3. Le processus support

Ce processus concerne les ressources humaines, les ressources liées aux infrastructures, aux équipements, achat et gestion budgétaire. Leur fonction est d'assurer le bon fonctionnement des autres processus par l'apport de ressources nécessaires : la gestion des compétences par la planification des formations annuelles de tout le personnel du LNCM et la gestion des achats des équipements et matériels techniques et bureautiques nécessaires à l'activité du LNCM.

Le processus de support est piloté par la direction des affaires administratives du LNCM.

La cartographie du LNCM étant établie, il est important de bien définir et identifier les processus de réalisation intervenant dans le traitement des dossiers d'AMM. Les objectifs et finalités, les acteurs et les activités doivent être décrits. De plus les interactions entre tous les processus doivent être bien identifiées.

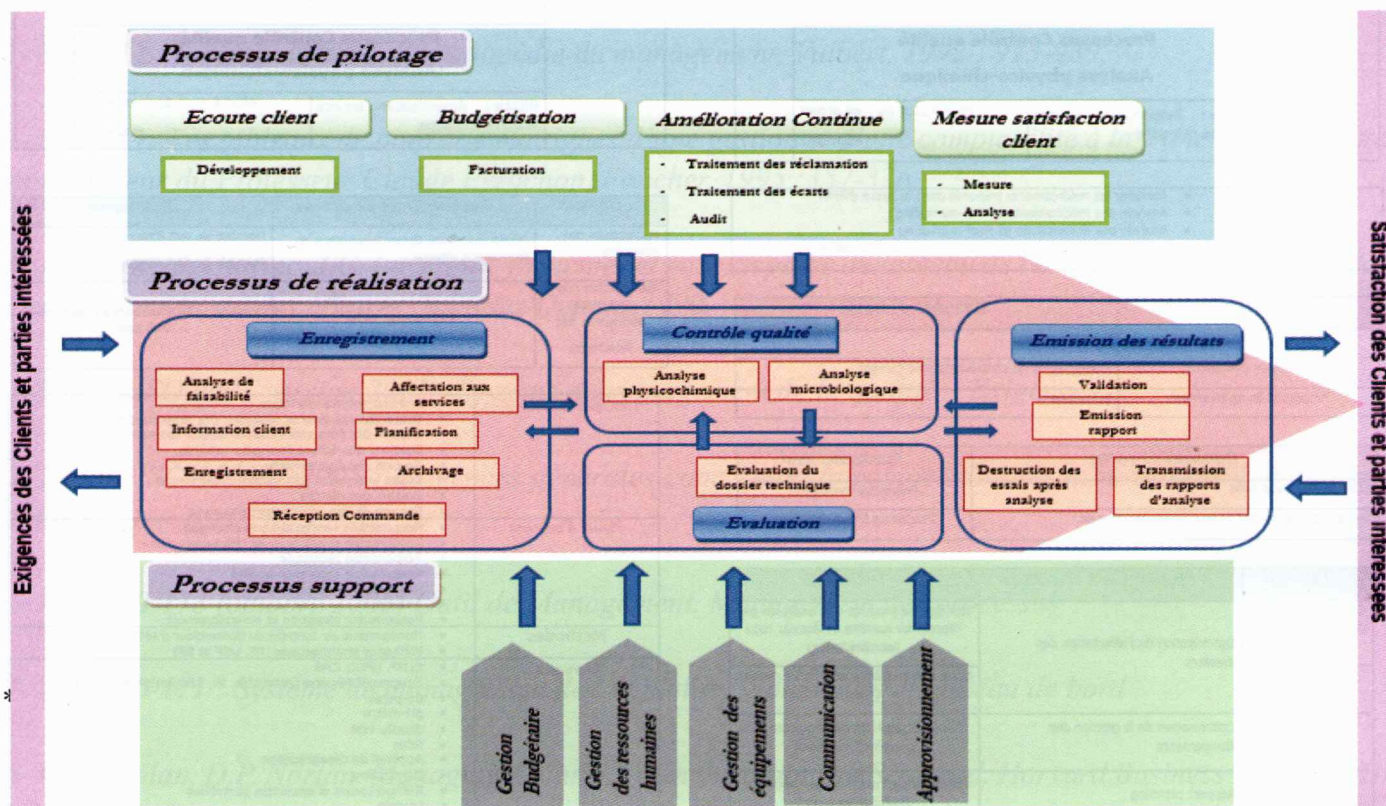


Figure 2: Cartographie des processus intervenant dans le traitement des demandes d'AMM au sein du LNCM

3.2 Réalisation des fiches d'identité des processus relatifs au traitement des demandes d'AMM

La cartographie a mis en évidence quatre processus clefs relatifs au traitement des dossiers d'AMM : processus enregistrement, processus évaluation, processus analyse physicochimique et processus analyse microbiologique.

Pour chaque processus, une fiche d'identité a été établie. Les interactions entre les différents processus ont été également identifiées ainsi que les éléments d'entrée et les éléments de sortie. Le traitement d'un dossier d'AMM au sein du LNCM, est tributaire non seulement de l'évaluation scientifique du dossier pharmaceutique mais aussi du contrôle qualité (physico-chimique et microbiologique) des échantillons déposés dans ce cadre. Le résultat de l'analyse de ces échantillons a un impact important sur la décision de l'évaluateur chargé de l'évaluation du dossier d'AMM. Ainsi, une coordination et une collaboration étroite entre tous les intervenants dans le traitement des dossiers d'AMM s'avèrent indispensables.

Comme préconisé par les normes ISO 9001 v2015 et FD X 50-176, afin d'atteindre les objectifs et d'assurer une amélioration continue et d'augmenter ses performances, il est primordial de modéliser le fonctionnement de l'organisme comme un système ou un réseau de processus qui interagissent. Le client, qu'il soit externe ou interne est au cœur du concept de processus. Cette modélisation a permis une analyse de tout le circuit du traitement des demandes d'AMM au sein du LNCM et d'identifier ainsi les indicateurs de performance clefs permettant l'évaluation et le suivi des processus (10).

Les pilotes, en charge de l'homogénéisation et de l'amélioration continue de leurs processus, sont aidés de groupes de travail. Les structures du LNCM (plateaux techniques, services) sont chargées de la mise en œuvre de la démarche qualité, sous la direction de leurs coordinateurs et les responsables de service aidés par le responsable qualité. Un exemple des fiches processus est illustré au niveau de la figure 3.

Fiche d'identité du Processus Processus Contrôle qualité Analyse physico-chimique Pilote : Responsable service Analyse chimique Mise à jour du : en projet Page 1/2		
Finalités - Analyser les médicaments transmis dans le cadre d'AMM - Analyse des médicaments en Pré-marketing - Analyse des échantillons en Post-marketing - Analyse des échantillons dans le cadre d'une réclamation - Avis technique		
Processus amont	Données d'entrée	
Processus Management	Politique qualité	
Processus Evaluation	Monographie de contrôle du médicament	
Processus Enregistrement	Échantillons	
Données de sortie		Processus aval
Bulletin d'analyse AMM		Processus Evaluation
Bulletin d'analyse pré et post AMM-réclamation		Processus Enregistrement
Objectif	Facteur Clefs de succès	Indicateur
Optimisation des délais de réponse	Optimisation de l'affectation des dossiers	Nombre de produits non analysés par rapport au nombre de dossier reçu (nombre/mois)
		Délai moyen d'affectation d'un dossier (Temps)
	Optimisation de la gestion des équipements	Taux d'occupation des équipements (nombre/ semaine)
	Respect planning	Taux respect planning par analyste (nombre de jours)
	Optimisation du circuit d'émission de bulletin (traitement des résultats, vérification, approbation)	Délai moyen fin analyse émission bulletin d'analyse
Objectif		
Habilitation des analystes	Planification des essais inter-labos et formations interne	Nombre de test inter-labo/année Nombre de participants /année
Satisfaction client (crédibilité pertinence des Résultats)	Maîtrise des OOS	Nombre de OOS invalidées/ nombre de OOS total
Principales activités - Analyse physico-chimique - Saisie des résultats et rédaction des rapports d'analyse - Gestion des hors spécifications et des non-conformités - Gestions des échantillons pour analyse - Gestion des équipements - Essais inter-labo, habilitation du personnel - Gestion des réactifs - Gestion de l'environnement d'analyse		
Main d'œuvre - Responsable service analyse chimique - Responsable substances de référence - Responsable technique - Responsable assurance qualité - Responsable équipement - Analystes - Responsable réception et enregistrement		
Méthodes - Monographie de contrôle du demandeur d'AMM - Méthodes pharmacopée (PE, USP et BP)		
Moyens - CLHP, UPLC, CPG - Spectrophotomètre UV/Visible, IR, Absorption atomique - Balances - pH-mètre - dissolu-test - Hôte - Appareil de désagregation - Densimètre - Réfrigérateurs et enceintes contrôlées - Lavene - Appareil de Karl Fischer - Potentiomètre - Solutions étalon		
Milieu Laboratoire d'analyse chimique		

Figure 3 : Exemple de fiche d'identité de processus :

Processus contrôle qualité analyse physico-chimique

4. Conclusion et perspectives

Dans le cadre de ce travail, l'approche globale de management de la qualité s'appuyant sur deux référentiels en même temps a été en soi un véritable apprentissage du principe de l'intégration des normes.

Ceci est d'autant plus intéressant qu'en pratiquant ces deux référentiels, il est désormais clair qu'il s'agit d'une approche unique dont l'objectif est la maîtrise des risques associés à toute activité, qu'il s'agisse d'activités fonctionnelles ou opérationnelles.

L'extension du système de management de la qualité à l'ensemble des entités du LNCM et l'accréditation



de ses différents laboratoires sont désormais un véritable projet d'institution qui nécessite l'adhésion de l'ensemble du personnel. Le présent travail n'est qu'une modeste participation à ce projet.

Lors de ce travail, une cartographie du LNCM a été établie. Tous les processus intervenant dans le circuit de traitement des demandes d'AMM ont été décrits. Les indicateurs de performances ont été sélectionnés après analyse de ces processus. Finalement, une matrice d'un tableau de bord de suivi de cette activité a été proposée.

Ce travail doit être complété par la mise en application de ces outils nécessaires pour l'atteinte des objectifs en termes d'amélioration continue et d'optimisation des performances et du service rendu.

Références bibliographiques

- 1- Malo J.L. *Tableau de bord. Encyclopédie du management*, Vuibert, 1992 : 923-939.
- 2- Malo J.L. *Les tableaux de bord comme signes d'une gestion et d'une comptabilité à la française. Mélanges en l'honneur du Professeur Claude Pérochon*, Foucher, 1995 :357-376.
- 3- J. Guerny, J. Guiriec, J.C. Lavergne. *Principes et mise en place du tableau de bord de gestion. Encyclopédie Delmas pour la vie des affaires*, Éditions Delmas,1990.
- 4- Norme ISO 9001 version 2015 : *Système de management de la qualité – Exigences*.
- 5- Norme ISO 17025/v2005 : *Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et essais*.
- 6- FD X 50-178 (octobre 2005) *Outil de Management. Management des processus*
- 7- FD X 50-171 ; *Système de management de la Qualité. Indicateurs et tableau de bord*
- 8- R.S. Kaplan, D.P. Norton. *Managing Alliances with the Balanced Scorecard. Harvard Business Review*, 2010 :114-120.
- 9- M.G. Brown. *Keeping Score: Using the Right Metrics to Drive World-class Performance*, 1996 :30-31.
- 10- R.S. Kaplan, D.P. Norton., *Comment utiliser le tableau de bord prospectif*, Éditions d'organisation. 2001

Evaluation des pratiques d'antibioprophylaxie en chirurgie urologique

Fatma Sellami¹, Nesrine Hasni¹, Imen Ben Kraiem¹, Abderrazek Bouzouita², Zeineb Ouahchi¹

¹Service de pharmacie, CHU Charles Nicolle

²Service d'urologie, CHU Charles Nicolle

Nom et adresse de la personne à contacter

Fatma Sellami : fatma.sellami@hotmail.com

Mots Clés : Evaluation ; Antibioprophylaxie, recommandation, chirurgie urologique

Resumé

Introduction : L'antibioprophylaxie chirurgicale (ABP) vise à prévenir les infections postopératoires. Dans ce contexte, nous avons mené une étude ayant pour objectif d'évaluer la conformité des pratiques de l'ABP en urologie par rapport aux recommandations de l'association Française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) 2010.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, ayant inclus tous les patients opérés au sein du service d'urologie de notre établissement sur une période de quatre mois. Les données cliniques ont été recueillies à partir des fiches d'anesthésie.

Résultats : Notre population d'étude est constituée de 108 patients avec un sexe ratio de 5.75. L'âge moyen des patients était de 61.4 ± 14.3 . L'antibiotique le plus utilisé était la céfuroxime. Pour les ABP recommandées et effectivement réalisées, le taux de respect de l'indication était de 85%, le choix de la molécule était conforme dans 76% des cas. La durée et la dose de l'antibiotique étaient conformes dans 100% des cas. Le pourcentage de conformité le plus faible, 19 %, concernait l'horaire de l'injection de l'antibiotique. La conformité globale au regard des six critères combinées était de 17%.

Conclusion :

Les recommandations en antibioprophylaxie sont imparfaitement appliquées, notamment pour ce qui concerne le moment d'administration. Des actions correctives doivent être entreprises afin d'optimiser les pratiques d'antibioprophylaxie.

Abstract

Introduction: Surgical antibiotic prophylaxis is highly effective in prevention of postoperative infection. We assessed the compliance practices of antibiotic prophylaxis in urological surgery with the recommendations of SFAR 2010.

Patients and methods : This is a prospective study that included all patients who underwent surgery in the urology department over a period of four months. Clinical data were collected from the records of anesthesia.

Results : Our study population consists of 108 patients with a sex ratio 5.75. The average age of patients was 61.4 ± 14.3 . The most used antibiotic was cefuroxime. The rate of compliance with the indication of antibiotic prophylaxis was 85%. The choice of the molecule was consistent in 76 % of cases. The duration and dose of the antibiotic were consistent in 100 % of cases. The percentage of the lowest compliance, 19%, concerned the time of injection of the antibiotic. The overall compliance in terms of six criteria combined was 17%.

Conclusion : Prophylactic antibiotic guidelines were inadequately applied, especially concerning the time of administration of antibiotic. Corrective action must be taken to optimize antibiotic prophylaxis practices.



Introduction

Les infections du site opératoire (ISO) représentent la première complication de la chirurgie et constituent une cause importante de morbidité et de mortalité ainsi qu'une augmentation de la durée du séjour hospitalier (1). L'antibioprophylaxie chirurgicale, après les techniques d'asepsie, constitue l'un des moyens le plus efficace dans la lutte contre ces ISO (2, 3) et représente la première cause de prescription d'antibiotiques à l'hôpital (4). Ainsi, il est essentiel d'en respecter les grands principes à savoir : prescription d'une molécule peu utilisée en thérapeutique, ayant le spectre le plus étroit possible et pendant une courte période (4).

Des recommandations établies par des sociétés savantes relatives à l'antibioprophylaxie chirurgicale existent pour l'adulte. Toutefois, plusieurs études ont démontré que la compliance à ces recommandations est faible (5).

Ainsi, l'évaluation de la pratique d'antibioprophylaxie chirurgicale et son optimisation représentent un impératif économique et écologique et un indicateur de qualité de soins (4).

C'est dans cette optique que nous avons effectué une étude au sein du service d'urologie dans notre établissement, visant à évaluer la conformité des prescriptions de l'antibioprophylaxie chirurgicale par rapport aux recommandations établies par la société Française d'anesthésie et de Réanimation (SFAR) 2010 (6).

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle menée au service d'urologie de notre établissement du mois d'octobre 2014 au mois de janvier 2015. Tous les patients opérés pendant la période d'étude ont été inclus dans cette étude.

Les patients qui recevaient une antibiothérapie à visée curative le jour de la chirurgie ont été exclus. Les données recueillies comportaient des informations concernant l'identification des patients, le type de l'intervention, l'administration ou non d'un antibiotique, la ou les molécules utilisées, la posologie et l'heure de l'injection de la 1^{ère} dose, le délai par rapport au début du geste chirurgical et la durée de l'ABP. Le recueil des données a été réalisé à l'aide de fiches standardisées par un pharmacien.

Les médecins prescripteurs n'ont pas été mis au courant de l'étude.

La conformité des prescriptions de l'antibioprophylaxie a été évaluée par rapport au référentiel de la SFAR de 2010. La conformité globale des dossiers a été évaluée sur les critères de jugement suivants :

1. L'indication : Elle est jugée conforme dans le cas :
D'une ABP recommandée et pratiquée

D'une ABP non recommandée par la SFAR et effectivement non pratiquée.
2. Le choix de la molécule et de la posologie : conforme si la molécule administrée et la posologie est celle mentionnée par le référentiel de la SFAR.
3. La posologie : conforme si elle correspond à celle mentionnée dans le référentiel de la SFAR
4. La durée de l'ABP : conforme si elle ne dépasse pas 48 heures
5. L'intervalle de temps entre l'ABP et l'incision : conforme si le début de l'intervention a eu lieu dans les 30 à 60 minutes après l'injection de l'antibiotique.
6. La réinjection éventuelle

La conformité globale d'une prescription était définie sur la satisfaction des six critères de jugement.

L'évaluation de la conformité a été réalisée conjointement par un médecin et un pharmacien.

Résultats :

Cent huit patients ont été inclus dans cette étude.. Les données concernant les patients et la chirurgie sont présentées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques des patients et de la chirurgie

Caractéristiques de la population	N (%)
Total	108 (100)
Âge moyen (années)	61.4 ± 14.3
Sexe (M)	92 (85)
Type de chirurgie :	
Chirurgie de la prostate	34 (31)
Chirurgie du rein, de la surrénale et de la voie excrétrice	31 (29)
Chirurgie de la vessie	25 (23)
Chirurgie de l'appareil génital de l'homme	10 (9)
Chirurgie de l'urètre	8 (8)
Durée de l'intervention >2 heures	11 (10)

Au cours de cette étude, plusieurs antibiotiques ont été utilisés (figure 1).

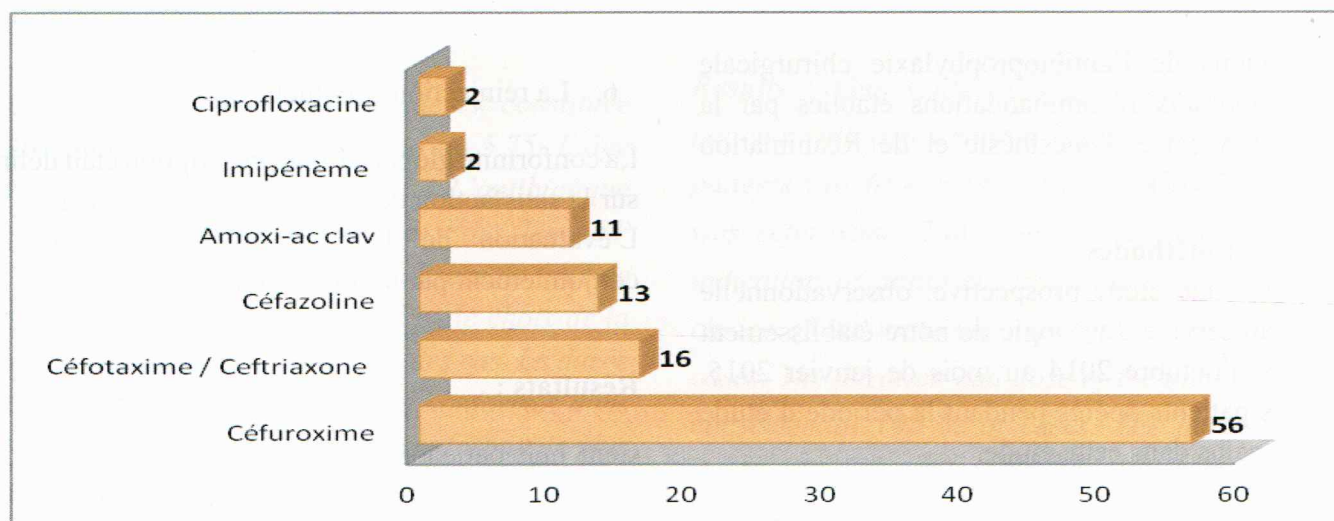


Figure 1 : Pourcentage des antibiotiques utilisés

Le céfuroxime est la molécule la plus prescrite, elle représente 56% des prescriptions suivie des céphalosporines de 3^{ème} génération (16%).

Les résultats de notre étude ont montré que l'indication de l'ABP a été conforme aux recommandations chez 92 patients soit 85% des cas dont 78 (85%) ABP recommandées et pratiquées et 14 (15%) ABP non recommandées et non pratiquées (tableau II).



Tableau II : Taux de conformités par rapport aux recommandations de la SFAR

	N	(%)
Indication	92	(85)
ABP recommandées et pratiquées	78	(85)
ABP recommandées et non pratiquées	10	(9)
ABP non recommandées et non pratiquées	14	(15)
ABP non recommandées et pratiquées	6	(6)
Choix de la molécule	59	(76)
Heure de l'injection	15	(19)
Nombre de réinjection	72	(92)
Durée	78	(100)
Dose	78	(100)
Conformité globale	18	(17)

Dix patients (9%) n'ont pas reçu d'antibioprophylaxie alors qu'ils auraient dû en bénéficier et 6 patients (6%) en ont bénéficié de façon inappropriée dans des interventions pour lesquelles la SFAR ne recommande pas une antibioprophylaxie.

L'analyse des résultats a montré que le choix de la molécule a été incorrect dans 19 interventions (24%) :

- 13 cas (68%) pour lesquels il y eu l'utilisation de céphalosporines de troisième génération (C3G) alors qu'il est recommandé d'utiliser les céphalosporines de première (C1G) ou de deuxième génération (C2G).
- La prescription de l'amoxicilline + acide clavulanique à la place des C1G ou C2G pour 3 cas (16%).
- 2 cas (11%) pour lesquels a été prescrite une pénicilline au lieu de la pénicilline associée à un inhibiteur de Bêta-lactamases.
- 1 cas (5%) où on a utilisé les fluoroquinolones

au lieu du C1G ou C2G.

Parmi les 78 interventions pour lesquelles l'ABP a été pratiquée, 72 interventions avaient une durée inférieure à 2 heures et pour lesquelles il n'y a pas eu de réinjection, ce qui est conforme aux recommandations de la SFAR. Seules 6 interventions (8%) nécessitaient une réinjection d'antibiotique. Celle-ci a été réalisée dans une seule intervention. Ainsi, le pourcentage de conformité du critère nombre de réinjection est de 92%.

Concernant l'heure de l'injection de l'antibiotique, elle n'a pas été respectée dans 81% des cas.

Enfin, la dose unitaire de l'antibiotique utilisée ainsi que la durée de l'ABP ont été respectées dans 100 % des cas.

L'évaluation de la conformité globale concernant les 108 cas avec et sans antibioprophylaxie montre un taux de conformité de 17% (**Figure 2**).

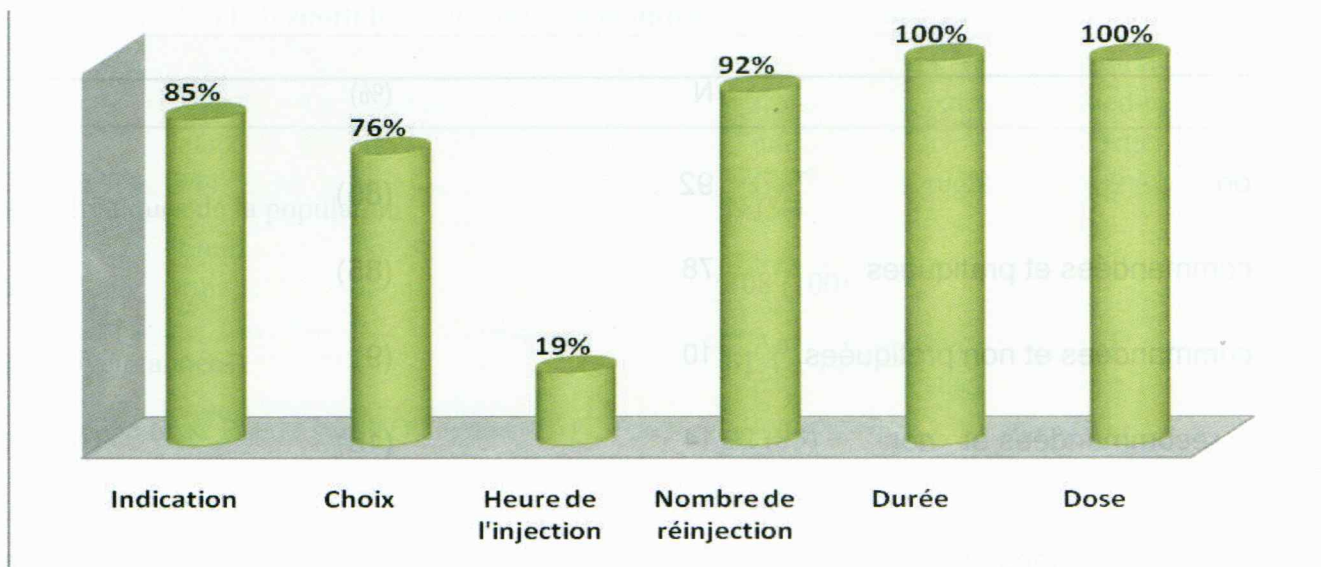


Figure 2 : Pourcentage de conformité critère par critère

Si l'on retire le critère « intervalle de temps entre l'antibiothérapie et l'incision » de la conformité globale, la combinaison des autres critères apporterait une conformité de 72%.

Discussion

La réduction du risque infectieux lié à la chirurgie est un objectif important en termes de santé individuelle pour le patient, et de santé publique pour la collectivité (3). L'antibioprophylaxie chirurgicale représente un des outils essentiels de la réduction de ce risque (7).

L'évaluation des pratiques d'antibioprophylaxie au sein du service d'urologie de notre établissement a montré un taux de conformité en critères combinés faible (17%). Ceci résulte majoritairement de l'absence du respect de l'intervalle de temps entre l'instauration de l'antibioprophylaxie et l'incision. En effet, si l'on retire ce critère de la conformité globale et en combinant les autres critères, le taux de conformité passe à 72%. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans différentes études internationales qui ont rapportés des taux de conformité de l'antibioprophylaxie se situant entre 63 et 85% (8,9).

Concernant le taux de conformité de l'indication de l'antibioprophylaxie, il était de 85% et similaire aux taux observés dans d'autres études. En 2012, Simon et al, ont évalué les pratiques d'antibioprophylaxie

chirurgicale au centre hospitalier de Cayenne et ont obtenu un taux de conformité de l'indication de l'antibioprophylaxie de 83% (7). De même, en 2007, l'étude de Arqués et al a montré que l'indication de l'antibioprophylaxie a été conforme dans 86.6% des cas (10).

Dans notre étude, 6 patients en ont bénéficié d'antibioprophylaxie dans des interventions pour lesquelles la SFAR ne recommande pas une antibioprophylaxie. De nombreuses études ont établi que l'utilisation inappropriée d'antibioprophylaxie conduit à un surcoût financier inacceptable et à un risque d'émergence de bactéries résistantes sans que leur utilisation n'apporte de bénéfice particulier en termes d'une meilleure couverture du risque d'infection du site opératoire (11).

Le choix de la molécule a été conforme dans 76% des cas. Les non conformités concernaient principalement l'utilisation d'antibiotiques à spectre d'activité plus large que celui recommandée par la SFAR. En effet, il y a eu l'injection des céphalosporines de troisième génération ou des fluoroquinolones à la place des céphalosporines de première ou de deuxième génération. Nos résultats ont été similaires aux résultats de plusieurs autres études (9, 12, 13).

Cependant, d'autres auteurs ont rapporté des taux de non-conformité supérieurs à ceux de notre étude. En 2004, Tallon et al ont rapporté que seulement



20% des patients opérés en chirurgie urologique ont reçu une molécule conforme aux recommandations. Parmi les patients n'ayant pas reçu la molécule recommandée, 55.8% avaient eu une molécule dont le spectre d'activité était plus large que celui de la molécule recommandée et 11.4% avaient reçu une molécule dont le spectre a été plus étroit (12).

Les molécules les plus utilisées dans les protocoles d'antibioprophylaxie recommandés par la SFAR en chirurgie urologique sont la céfazoline (C1G) et la céfuroxime (C2G) (6).

Dans notre étude, les non conformités du choix de la molécule étaient principalement l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième génération qui ont un spectre d'activité plus large que les molécules recommandées par la SFAR. L'utilisation de ces molécules doit être reconsidérée, leur activité vis-à-vis des staphylocoques est le plus souvent moindre que celle de la céfazoline, elles sont actives sur des bactéries rarement rencontrées dans les chirurgies considérées et leur large utilisation favorise l'émergence de la résistance sans apporter de bénéfice particulier (11).

Dans ses recommandations, la SFAR insiste sur le fait que les fluoroquinolones n'ont pas de place dans l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique à l'exception de la biopsie de la prostate (6).

La durée de l'antibioprophylaxie a été respectée dans 100% des cas et n'a jamais dépassée la durée de l'intervention. Concernant la durée de la prescription, la SFAR recommande qu'elle soit la plus courte possible. L'injection préopératoire d'une dose unique est recommandée et a prouvé son efficacité pour de nombreuses interventions, la prescription au-delà de 48 heures est interdite. La durée d'administration de l'antibiotique est un critère important puisqu'une administration prolongée n'induit pas une diminution du risque de survenue d'infections et est à l'origine d'une modification de la flore résidente risquant de sélectionner des bactéries résistantes aux anti-infectieux (14).

Concernant le nombre de réinjections, pour couvrir la période d'intervention, une seule administration d'un antibiotique à demi-vie longue pourra être suffisante si la concentration de médicament libre dans la plaie reste au-dessus des CMI des germes à risque jusqu'à la fermeture. Si la demi-vie est courte

et/ou les concentrations trop rapidement inférieures aux CMI, il faudra réadministrer l'antibiotique en cours d'intervention. La couverture d'interventions de longue durée est assurée soit en utilisant un antibiotique à demi-vie longue, soit à l'aide de réinjections per-opératoires (15, 16).

Les résultats de notre étude ont montré que le taux de conformité le plus bas concernait **l'horaire de la première injection** de l'antibiotique qui survenait dans un délai optimal pour seulement 19% des interventions pour lesquelles l'antibioprophylaxie a été recommandée et pratiquée. Plusieurs études ont montré également que l'horaire de l'administration de la première dose de l'antibioprophylaxie a été le facteur principal des non conformités (7, 17, 18).

Ce critère, indépendant du type de l'antibiotique est d'ordre organisationnel et doit être plus strictement respecté. En effet, une antibioprophylaxie réussie, même si le choix de l'antibiotique est judicieux, nécessite la présence de l'antibiotique dans le site opératoire avant que toute contamination ne se produise. Ainsi, l'antibiotique utilisé doit atteindre le site tissulaire concerné avec des concentrations supérieures aux CMI des microorganismes habituellement responsables d'ISO pour une chirurgie donnée. En outre, ils doivent être maintenus à une concentration efficace au niveau de la plaie opératoire et des tissus environnants susceptibles d'être contaminés au moment de l'incision et en permanence pendant la durée de l'intervention (19). Plusieurs études ont confirmé la présence d'une relation entre l'horaire d'administration de l'antibiotique et la survenue d'ISO, considérant ainsi ce critère comme étant le plus important de tous (20, 21). Le respect de ce critère est de surcroît très important dans la prophylaxie des infections du site opératoire.

D'après plusieurs études, l'implantation des kits d'antibioprophylaxie au bloc opératoire sur un mode non nominatif, mais classés par intitulés d'intervention, a permis de réduire de manière significative le taux d'erreur sur le choix de la molécule et la durée de prescription.

Les kits d'antibioprophylaxie se présentent sous la forme de sachets étiquetés nominatifs préparés d'avance par la pharmacie de l'hôpital et comportant le nom du patient, la date et l'intitulé de l'intervention

et le contenu du sachet. Ces kits contiennent un ou plusieurs flacons d'antibiotique, aux posologies suffisantes pour réaliser la première injection avant l'incision et d'éventuelles réinjections per ou postopératoires (22).

En outre, l'implantation des kits d'antibioprophylaxie avait d'autres effets bénéfiques tels que la diminution des infections du site opératoire, des infections nosocomiales, de la pression de sélection bactérienne et la réalisation d'économies de santé liées à l'utilisation des kits par la réduction globale du risque infectieux et par l'utilisation des produits recommandés (souvent génériques et donc moins onéreux) aux doses et durées recommandées (22, 23).

Cependant, Cette technique n'a pas permis la correction des erreurs concernant le moment d'administration qui semblent être liées à des problèmes d'organisation du bloc opératoire (22, 23).

Référence :

1. Traore Ibrahim Alain. *Evaluation des connaissances et des pratiques sur l'antibioprophylaxie chirurgicale dans la ville de Bobo-Dioulasso*. RAMUR. 2012;17:1-3.
2. Haas H, Shneider G, Moulin F. *Antibioprophylaxie peropératoire pour la chirurgie viscérale et urologique en pédiatrie*. Arch Pediatr. 2013;20:S67-S73.
3. Gindre S, Carles M, Aknouch N, Jambou P, Dellamonica P, Raucoules-Aimé M, et al. *Antibioprophylaxie chirurgicale : évaluation de l'application des recommandations et validation des kits d'antibioprophylaxie*. Ann Fr Anesth Reanim. 2004;23:116-123.
4. Dumont R, Pichenot V, Gras-le Guen C, Launey E. *Antibioprophylaxie chirurgicale : les grands principes, état des lieux et exemple d'harmonisation des pratiques*. Arch Pediatr. 2013;20:S61-S66.
5. Escrivan T, Lemaire J, Ivanov E, Boulo M, Soubrier S, Mille F, et al. *Antibioprophylaxie chirurgicale : adéquation aux recommandations et impact d'une action d'information ciblée*. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:19-23.
6. Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Lepape A, Mimos O, et al. *Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes)*. Actualisation 2010. Ann Fr Anesth Reanim. 2011;30:168-190.
7. Simon M, Dzierzek C, Djossou F, Couppie P, Blaise N, Marie M, et al. *Facteurs prédictifs de non-conformité d'antibioprophylaxie chirurgicale au cours d'un audit clinique prospectif*. 2012;31:126-131.
8. Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM. *Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:610-613
9. Malavaud S, Bonnet E, Atallah F, El Farsaoui R, Roze J, Mazerolles M, et al. *Évaluation des pratiques professionnelles : audit portant sur l'antibioprophylaxie en urologie*. Prog Urol. 2008;18:395-401.

CONCLUSION

Ce travail a mis en évidence des discordances entre les recommandations de la SFAR en matière de prescription des antibiotiques à visée prophylactique et les pratiques. La principale discordance constatée concerne l'horaire de la première injection de l'antibiotique.

La sensibilisation des chirurgiens et anesthésistes grâce à de la diffusion des référentiels et la mise en place d'autres actions correctives est nécessaire pour optimiser l'antibioprophylaxie et éviter l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



10. Arques E, Roubille R, Deltre I, Teil J, Derharoutunian C, Galtier H. Antibioprophylaxie chirurgicale : une évaluation des pratiques professionnelles. *Pharm Hosp Clin*. 2007;42(170):135-142.
11. Martin C, Pourriat JL. Quality of perioperative antibiotic administration by French anesthetists. *J Hosp Infect*. 1998;40: 47-53
12. Talon I, Lallemand-De Conti S, Talon D. L'antibioprophylaxie en chirurgie urologique : conformité des prescriptions par rapport au référentiel national en Franche-Comté. *Prog Urol*. 2004;14:154-159.
13. Thouverez M, Lallemand S, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Quelles sont les situations de non-conformité de l'antibioprophylaxie chirurgicale par rapport aux recommandations nationales. *Path Biol*. 2002;50:547-551.
14. Harbarth S, Samore M.H, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101:2916-2921.
15. Garraffo R, Pharm D. Critères pharmacocinétiques du choix d'un antibiotique pour l'antibioprophylaxie en chirurgie. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1994;13:S34-S44.
16. Denise Long. Antibioprophylaxie en urologie. *Prog Urol*. 1999;9:72-77.
17. American society of health-system. Therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56:1839-1888.
18. Hawn M, Gray S, Vick C, Itani KM, Bishop MJ, Ordin DL et al. Timely administration of prophylactic antibiotics for major surgical procedures. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):803-811.
19. Daurat M, Dubois V, Charrier D. Réalisation d'un audit sur les pratiques d'antibioprophylaxie au CHU de Saint-Etienne. *J Pharm Clin*. 2000;19:260-265.
20. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg*. 1997;132: 1320-1325.
21. Kreisel D, Savel T.G, Silver A.L, Cunningham J.D. Surgical prophylaxis and *Clostridium difficile* toxin positivity. *Arch Surg*. 1995;130:989-993.
22. Lemtiri-Florek J, Descamps A, Delvalle M, Segard M, Desouza P, Dubus M. Audit des pratiques en antibioprophylaxie chirurgicale dans un centre hospitalier. *PHCLIN*. 2013;206:1-6.
23. Jiang HJ, Lagasse RS, Ciccone K, Jakubowsky MS, Kitain EM. Factors influencing hospital implementation of acute pain management practice guidelines. *J Clin Anesthesia* 2001;13: 268-276

ACROMIOPLASTIE SOUS ARTHROSCOPIE

Dr Ghassen DRISSI

Service d'orthopédie et Traumatologie – Hôpital La RABTA

Résumé

La tendinopathie de la coiffe des rotateurs est la cause la plus fréquente de douleur non traumatique de l'épaule. L'étiologie est dominée par le conflit sous acromial (1). Son concept a été décrit pour la première fois en 1972 par NEER sous le terme d'«Impingement».

C'est une pathologie handicapante qui touche essentiellement l'adulte actif. Son retentissement est important aussi bien sur la vie quotidienne que professionnelle nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. En cas d'échec du traitement médical et physique, le traitement chirurgical s'impose. Il consiste à une décompression sous acromiale ou ACROMIOPLASTIE.

Dans notre établissement, l'acromioplastie arthroscopique est depuis des années le traitement de référence. Sa pratique dans la prise en charge du conflit sous acromial a connu une évolution dramatique dans le temps.

Abstract

Tendinopathy of the rotator cuff is the most common cause of non-traumatic shoulder pain. The etiology is dominated by subacromial conflict (1). Its concept was first described in 1972 by NEER as "Impingement".

It is a debilitating pathology that essentially affects the active adult. Its repercussions are important as well on the daily life as professional requiring multidisciplinary care. In case of failure of medical and physical treatment, surgical treatment is required. It consists of decompression under acromial or ACROMIOPLASTY.

In our institution, arthroscopic acromioplasty has been the gold standard for many years. Its practice in dealing with sub-acromial conflict has changed dramatically over time.

Mots clés: Conflit sous acromial, acromioplastie, arthroscopie, score de Constant.

Key words: Subacromial impingement syndrome, acromioplasty, arthroscopy, Constant score.

I-INTRODUCTION

Le conflit sous acromial est une pathologie fréquente de l'épaule douloureuse non traumatique. Son concept a été décrit pour la première fois en 1972 par NEER qui le définit en 3 stades (2) :

Stade I : des lésions réversibles de type œdème et hémorragie des tendons et de la bourse sous acromiodeltoïdienne (BSAD).

Stade II : des lésions irréversibles de type fibrose et tendinite.

Stade III : rupture partielle ou complète des tendons.

En cas d'échec du traitement médical et physique, la chirurgie s'impose. L'acromioplastie arthroscopique consiste à la résection du bec antéroexterne de l'acromion (prolongement de l'épine de l'omoplate qui entre en conflit avec les tendons de l'épaule) associé à la section du ligament acromioclaviculaire (LAC) afin de rétablir un glissement de la tête humérale sous l'acromion sans accrochage de la coiffe au niveau de la voûte acromioclaviculaire. C'est un acte chirurgical simple anodin mais qui reste encore un traitement non codifié dans la prise en charge du conflit sous acromial.

Dans notre établissement, l'acromioplastie arthroscopique est depuis des années le traitement de référence. Sa pratique dans la prise en charge du conflit sous acromial a connu une évolution dramatique dans le temps (3). Son efficacité n'est plus à démontrer (4). Cependant, plusieurs études ont discuté son apport comparé au traitement conservateur (5,6).

Nous présentons les résultats d'une étude rétrospective portant sur 35 cas de conflit sous acromial traités par acromioplastie sous arthroscopie.



II-MATERIELS ET METHODES

1-Type de travail

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et longitudinale colligeant 35 cas d'acromioplastie sous arthroscopie traités dans au sein du service de chirurgie orthopédique de l'hôpital la Rabta sur une période de 10 ans allant de 2008 à 2017.

2. Paramètres analysés :

2.1. Données anamnestiques :

- Caractéristiques épidémiologiques : l'âge, le sexe, le côté symptomatique les antécédents médico-chirurgicaux, la profession (travailleurs manuels ou non), le délai de prise en charge en mois, le facteur déclenchant,
- Retentissement : la douleur (selon l'échelle visuelle analogique (EVA), l'impact sur la vie quotidienne ou professionnelle, la prise en charge initiale médicale (médicaments et/ou infiltrations) et physique (durée et efficacité)

2.2. Données de l'examen physique :

- ❖ Inspection à la recherche: d'une asymétrie, d'une amyotrophie musculaire (muscles sus et sous épineux, deltoïde), des signes inflammatoires, des points douloureux, d'anomalie des reliefs osseux ;
- ❖ Etude des mobilités passives et actives ;
- ❖ Manœuvres spécifiques :
- **Manœuvres du conflit sous acromial**
 - Signe de NEER;
 - Signe de HAWKINS;
 - Signe de YOCUM;
 - Arc douloureux à (60°-120°) d'abduction.
- **Tests spécifiques des tendons de la coiffe des rotateurs**
 - Tendon du muscle sus-épineux : « Signe de JOBE » ;
 - Tendon du muscle sous-épineux : « Signe de PATTE » ;
 - Tendon de la longue portion de biceps : « Le

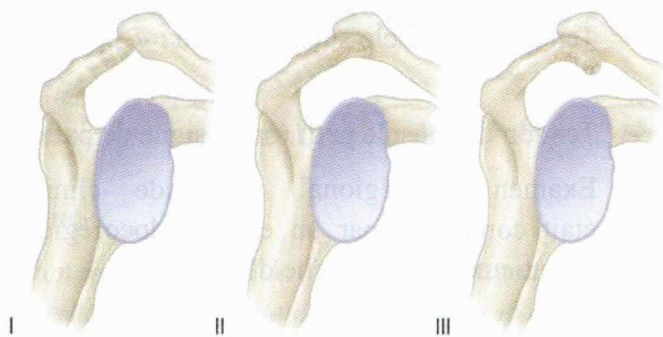
Palm-Up test » ;

- Tendon du muscle subscapulaire : « Le lift-off test » ;
- Tendon du muscle petit rond : signe de patte.
- ❖ Examen locorégional : l'étude clinique était complétée par un examen locorégional minutieux à la recherche d'une :
 - Instabilité de l'épaule ;
 - Névralgie cervicobrachiale (NCB) ;
 - Arthropathie acromio-claviculaire ;
 - Autre pathologie qui peut mimer un conflit sous acromial.

2.3. Données radiologiques :

Chaque patient a eu un bilan radiologique comportant :

- **une radiographie de l'épaule de face en rotation neutre, en rotation interne et en rotation externe:** permettant de
 - mesurer l'espace acromiohumérale (ESA): sur les clichés en rotation neutre, il est normalement supérieur à 7 mm.
 - Montrer des modifications radiologiques de la tubérosité humérale (un ostéophyte ou un remaniement tuberositaire).
 - Eliminer des calcifications tendineuses.
 - Déceler une arthropathie acromio-claviculaire ou glénohumérale
 - **une Incidence de profil : profil de coiffe:** A partir de ce cliché de profil, nous avons adopté la classification radiologique de Bigliani et Morrisson décrite en 1986 qui classe l'acromion en 3 types selon sa morphologie (7).
 - Type I: Acromion plat
 - Type II: Acromion courbé
 - Type III: Acromion en crochet
- Figure 1:** type de l'acromion selon Bigliani et Morrisson.
- **une échographie de l'épaule:** c'est un examen



remarquable par son caractère non invasif, son faible coût et le fait qu'il permet une étude dynamique et comparative des épaules. C'est un bon moyen d'orientation surtout si une rupture tendineuse est suspectée mais reste un examen opérateur.

- **Arthroscanner ou arthroIRM** : l'avantage de mettre en évidence tous les constituants osseux, ligamentaires et musculotendineux de l'épaule.

2.4 Données thérapeutiques :

a) Technique chirurgicale :

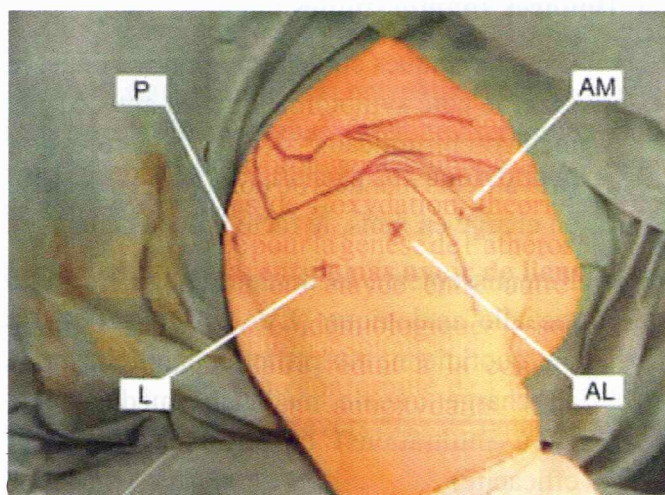
- **Installation et Voie d'abord :**

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale afin de garantir un meilleur relâchement du patient et un meilleur contrôle tensionnel en peropératoire. Deux installations pour l'arthroscopie de l'épaule sont possibles : le décubitus latéral avec traction et la position demi-assise ou «beach-chair». Plusieurs voies d'abord arthroscopique de l'épaule ont été décrites. Nous avons utilisé d'avant en arrière :

- Une voie antéro-médiale (voie AM) : située 2 cm en dessous du bord antéro-inférieur de l'acromion et 1.5 cm en dedans du TLB (en dehors de la coracoïde).
- Une voie antérolatérale (voie AL) : symétrique par rapport au TLB à la voie AM. Deux travers de doigt en dessous de l'acromion et latéralement par rapport à la voie AM.
- Une voie latérale (voie L) : située 2 cm en dessous du tiers postérieur du bord latéral de l'acromion.

- Une voie postérieure (voie P) : située 1.5 cm en dessous et 1.5 cm en dedans de l'angle postéro-latéral de l'acromion (Soft point).

Elles sont situées sur une ligne horizontale en arc de cercle à 2 cm au-dessous du bord inférieur de l'acromion. (Figure 2).



P : voie postérieure, L : voie latérale).

- **Exploration arthroscopique et bilan lésionnel**

L'exploration arthroscopique de la cavité articulaire est systématique avant tout geste chirurgical.

- **Section du Ligament Acromio-Coracoïdien (LAC):**

La section du LAC, recouvrant toute la partie antéro-inférieure de l'acromion, est indispensable pour une bonne visualisation aussi bien de l'acromion antérieur que de l'articulation acromio-claviculaire.

- **Acromioplastie proprement dite :**

Les bords de l'acromion sont nettoyés à l'aide du bistouri électrique ou du VAPR jusqu'à la visualisation des fibres inférieures du deltoïde qui est pour nous la limite supérieure de l'acromioplastie.

La fraise motorisée est systématiquement introduite en position P et poussée d'arrière en avant puis de médial en latéral afin de vérifier l'aplatissement de l'acromion, l'objectif étant



d'obtenir une tangence de la fraise d'arrière en avant par rapport à la face profonde de l'acromion.

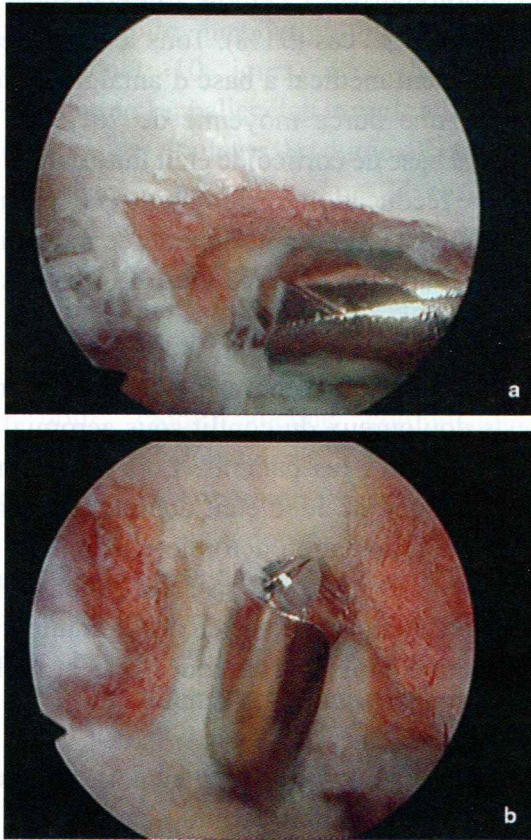


Figure 3 : Acromioplastie (a : début de l'acromioplastie / b : fin de l'acromioplastie).

Un test dynamique après résection montrant la disparition du contact entre acromion et coiffe témoigne de la bonne qualité de la résection.

Une infiltration intra articulaire de xylocaïne peut être faite pour avoir une analgésie post opératoire adéquate.

➤ **Gestes associés:**

- *Tenotomie ou ténodèse du LPB*
- *Articulation Acromio-claviculaire*

Des gestes de type ostéophytectomie ou résection de l'extrémité distale de la clavicule peuvent être pratiqués afin de garantir un meilleur soulagement des douleurs.

b) Soins postopératoires immédiats :

Tous les patients ont eu une immobilisation par

un mayo clinic. La rééducation est débutée dès le premier jour postopératoire initialement par des mouvements pendulaires doux suivis secondairement de mouvements en activo-passif type antépulsion et rotation externe.

2.5 Méthodes de révision des patients :

Tous nos patients ont été revus au dernier recul par le même examinateur afin d'avoir une évaluation clinique et radiographique.

a) Evaluation clinique :

- **Degré de satisfaction :** patient très satisfait, satisfait, déçu ou mécontent.
- **La douleur postopératoire.**
- **La reprise de l'activité quotidienne/professionnelle/sportive.**
- **Le Score de Constant :** Avec ses deux composantes, score genou et score fonctionnel (8).

b) Evaluation radiographique :

Le bilan radiologique au recul a comporté pour chaque patient :

- Une radiographie de l'épaule de face ;
- Une radiographie de l'épaule de profil : profil de Lamy.



Figure 4.a

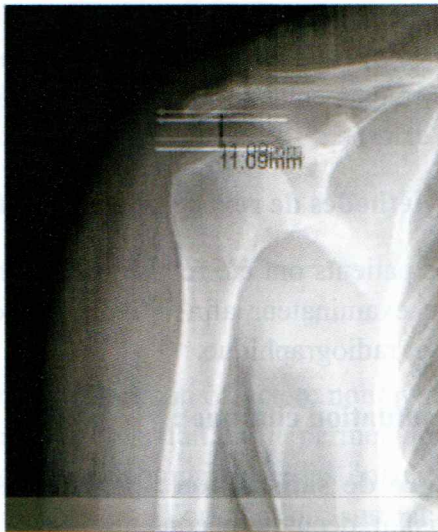


Figure 4.b

Figure 4: Incidence Radiologique de Face de l'épaule montrant la distance acromio-humérale en pré-opératoire (a), au dernier recul (b).

3. Etude statistique :

Nous avons utilisé le logiciel SPSS version 20.0 et Excel 2007. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentage) pour des variables qualitatives. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test t de Student pour séries indépendantes. Les comparaisons des pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test chi-deux de Pearson. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

III-RESULTAT :

Cette étude comportait 21 femmes et 14 hommes avec un sexe ratio égale à 1,5. L'âge moyen était de 50,6 ans avec des extrêmes allant de 30 à 74 ans. Soixante-quatorze pour cent de nos patients étaient âgés de plus que 45 ans. Dix-sept patients avaient des ATCDS pathologiques de type diabète, HTA ou dyslipidémie (49%). Huit malades étaient des fumeurs chroniques (23%). Le côté dominant était concerné dans 57 % des cas, il s'agissait du côté droit dans 20 cas (57%). Le côté opposé était symptomatique chez 12 malades (34%). Une acromioplastie bilatérale était nécessaire dans deux cas.

Vingt-cinq de nos patients étaient des travailleurs manuels avec une activité jugée pénible sollicitant l'épaule (71%). Un traumatisme initial était invoqué

dans 40% des cas, secondaire à un accident de travail dans quatre cas (11%).

La durée moyenne d'évolution des symptômes avant l'intervention était de 15,22 mois. Elle était supérieure à six mois dans 32 cas (91%). Tous les malades ont eu un traitement médical à base d'antalgique du 1er palier pour une durée moyenne de 76 jours. Une infiltration à base de corticoïde était faite dans six cas (17%). Une rééducation fonctionnelle était pratiquée chez 25 patients (71%) pour une durée moyenne de trois mois. L'amélioration était transitoire dans tous les cas.

A l'examen physique, une association d'au moins trois tests douloureux du conflit sous acromial était présente chez tous les patients. Lors du testing de la coiffe, le signe de Jobe était douloureux dans 32 cas (91%). L'articulation acromio-claviculaire était douloureuse dans 23 % des cas. Six patients (17%) avaient une cervicalgie associée. La limitation de la mobilité active était plus marquée que la mobilité passive.

Sur les radiographies de face, l'ESA était de 6,2 mm $\pm$ 1,5. L'articulation acromio-claviculaire était anormale chez cinq patients (14%) avec trois cas d'arthrose et deux cas de remaniement de cette articulation. Au profil de « Lamy » et selon la classification de Morrison-Bigliani, la radiographie retrouvait 26% d'acromion agressif type III ; 57% de type II et 17% de type I. Un examen iconographique a été pratiqué chez tous les patients afin d'évaluer la lésion tendineuse : échographie (15), arthroscanner (15) et IRM (21).

L'état de la coiffe était évalué de façon directe lors de l'arthroscopie. La bourse sous-acromio-deltôïdienne (BSAD) était inflammatoire chez 22 patients (63%). Un conflit manifeste avec une inflammation de la coiffe était présent dans 27 cas (77%). L'exploration de l'articulation glénohumérale retrouvait une tendinite du LPB chez huit malades (23%), une pathologie de la glène dans quatre cas, une lésion du bourrelet et une lésion de Bankart. Le traitement arthroscopique a comporté une acromioplastie dans tous les cas. Une bursectomie élargie était réalisée dans 13 cas (60% des patients ayant une bourse inflammatoire). Les gestes sur la LPB chez les malades ayant une tendinite étaient une ténotomie



(7 cas) ou une ténodèse associée à une ténotomie juxtaglomérulaire (1 cas). Une patiente avait une ostéophylectomie d'un ostéophyte acromioclaviculaire.

En postopératoire, une immobilisation par mayo-clinic pendant 10 jours avec la prescription d'antalgique de 1er palier était la règle afin de prévenir l'installation des douleurs. La durée d'hospitalisation était inférieure à 48 heures dans 31 cas (89%), un seul patient avait besoin de 5 jours d'hospitalisation pour équilibration de son diabète. La durée moyenne de la rééducation chez nos patients était de 3,57 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 6 mois.

Dans notre étude, aucune complication liée à la technique chirurgicale n'a été notée. Les complications postopératoires immédiates étaient limitées à une inflammation de la cicatrice dans deux cas avec bonne évolution sous soins locaux. Aucune infection ni superficielle ni profonde (arthrite septique) n'a été retrouvée dans notre série. Quatre cas (11%) de raideur de l'épaule étaient rencontrés à la 6ème semaine chez des patients ayant arrêté leur rééducation de leurs propres chefs, cette raideur était transitoire avec une bonne récupération suite au traitement physique. Une algodystrophie secondaire survenait à 3 mois postopératoire chez une seule

patient, l'évolution était favorable après 24 mois de traitement physique dans un centre spécialisé puis en ambulatoire.

A la dernière révision, le recul moyen était de 58 mois avec des extrêmes allant de 12 mois à 120 mois (10 ans). Sur le plan subjectif, les patients étaient très satisfaits ou satisfaits dans 86% des cas, une seule patiente était déçue en raison de persistance des douleurs. Le score de Constant pondéré au dernier recul était de 92 points avec un gain moyen de 38 points.

L'évaluation radiologique était basée sur des radiographies standards. Une normo correction était trouvée chez 34 patients avec un acromion de type I (97,14%). Une seule patiente avait une hypo correction avec un acromion agressif de type II, cette patiente a gardé des douleurs similaire à la période préopératoire avec le score de Constant pondéré postopératoire le plus diminué. L'ESA a passé de 6,2mm à 10,1 mm avec un gain moyen de 3,9mm, il était inférieur à 7 mm chez une seule patiente.

L'étude analytique de nos résultats a permis de ressortir certaines constatations :

- L'acromioplastie arthroscopique a agi efficacement sur la douleur : le score EVA est passé de 7,2 à 2,34 ($p < 0.001$).

Tableau 1 : L'effet de l'acromioplastie sur la douleur.

	Pré-opératoire	Post-opératoire	Signification
EVA	7,2	2,34	<0,001

-Le score de Constant pondéré moyen a été amélioré significativement ($p < 0,001$). Il est passé de 54 points à 92 points.

Tableau 2 : L'effet de l'acromioplastie sur le score de Constant (SC).

	Pré-opératoire	Post-opératoire	Signification
SC absolu	43,3	74	<0,001
SC pondéré	53,1	92,03	<0,001

-Selon le score de Constant, l'acromioplastie a agi non seulement sur la douleur, mais aussi sur l'activité, la mobilité active et la force musculaire qui ont été améliorées significativement après la chirurgie ($p < 0.001$).

Tableau 3: L'effet de l'acromioplastie sur les composants du score de Constant(SC).

	Pré-Op	Post-Op	Gain moyen	Signification
Douleur	2	12,14	10,14	<0,001
Activité	9,6	16,02	6,42	<0,001
Mobilité	21,9	29,7	7,8	<0,001
Force musculaire	10,02	15,8	5,78	<0,001

Nous avons pu établir une corrélation statistique entre le gain moyen du score de Constant et :

- L'âge : il était d'autant meilleur que l'âge était plus jeune ;
- Le sexe : il était meilleur pour les hommes ;
- La douleur acromio-claviculaire : il était moins bon si une douleur acromio-claviculaire était associée ;
- Le type d'acromion : il était d'autant meilleur que l'acromion était agressif de type III ou II.

Tableau 4 : Facteurs influençant l'acromioplastie.

Facteur		Nombre	Gain moyen (point)	Signification
Age	< 45 ans	9	40 pts	<0.004
	≥ 45 ans	26	27,5 pts	
Sexe	Masculin	14	36,8	<0.009
	Féminin	21	26,5	
Douleur A-C	Oui	8	23,75	<0,04
	Non	27	32,63	
Type d'acromion	Non agressif	6	20,5	<0,002
	Agressif	29	32,7	

DISCUSSION ET CONCLUSION

La tendinopathie de la coiffe des rotateurs est la cause la plus fréquente de douleur non traumatique de l'épaule. C'est une pathologie handicapante qui touche essentiellement l'adulte actif. En cas d'échec du traitement médical et physique, le traitement chirurgical s'impose. Il consiste à une décompression sous acromiale ou *ACROMIOPLASTIE*.

L'ACROMIOPLASTIE SOUS ARTHROSCOPIE, initialement développé par Ellman en 1983, est

une alternative à l'acromioplastie à ciel ouvert décrite par Neer en 1972. Elle donne des résultats similaires à court et long termes (9,10) avec moins de morbidités. Ses avantages sont :

- Un temps opératoire plus court ;
- Une meilleure exploration de l'épaule en particulier de l'articulation glénohumérale qui reste non accessible à ciel ouvert ;
- Un meilleur résultat esthétique ;



- La conservation de l'insertion du deltoïde donc une réhabilitation postopératoire plus rapide ;

Conformément à la littérature, notre étude vient donc confirmer le rôle antalgique de l'acromioplastie chez des patients souffrant d'un conflit sous acromial ainsi que son impact sur l'amélioration de la qualité de vie et la reprise d'une activité normale.

Bengtsson et Lunsjö ont conclu que l'acromioplastie arthroscopique chez des patients bien sélectionnés donne d'excellent résultats à 6 mois (11) et qu'ils sont maintenus à 6 ans de suivi (85). Nos patients étaient satisfaits ou très satisfait dans 85.8% après 5 ans de suivi.

En effet, Jaeger (12) a constaté que l'acromioplastie arthroscopique était efficace chez les patients ayant un conflit sous acromial sans rupture ni calcification des tendons de la coiffe des rotateurs.

la reprise d'une activité fonctionnelle normale représente chez certains auteurs un facteur majeur de satisfaction. D'autres séries ont étudié l'impact de l'acromioplastie sur l'activité professionnelle ainsi que le délai d'une éventuelle reprise (13). McClelland (14) a conclu que généralement les patients reprennent leurs travaux généralement avant 12 semaines et que les travailleurs non manuels ont le délai de reprise le plus court.

De même, Nové-Josserand (15) a trouvé 94 % de reprise d'activité professionnelle avec une adaptation

ou changement de poste dans 10% des cas.

Le délai de reprise de travail de nos patients était en moyenne de 8 semaines.

L'acromioplastie sous arthroscopie a prouvé son efficacité dans le traitement du conflit sous acromial stade I et II. Cependant elle doit être pratiquée chez des patients bien sélectionnés, après échec du traitement conservateur.

Nous recommandons ainsi de :

- Prévenir la survenue du conflit sous acromial surtout en milieu professionnel par une bonne éducation sur les facteurs de risques et les mouvements à éviter.
- Opter pour une bonne hygiène de vie favorisant une activité physique régulière et évitant le tabac.
- Le diagnostic du conflit sous acromial doit être codifié basé sur des critères cliniques et radiologiques bien précis : le test de Neer pouvant être un critère diagnostic important.
- Eliminer et prendre en charge toute pathologie associée pouvant influencer péjorativement les résultats de l'acromioplastie
- Avoir une démarche thérapeutique standardisée.
- Une bonne prise en charge fonctionnelle postopératoire doit être la règle.

Références

- [1] Neer CS. Anterior Acromioplasty for the Chronic Impingement Syndrome in the Shoulder. *J Bone Jt Surg Am.* 1 janv 1972;54(1):41-50.
- [2] Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orthop.* mars 1983;(173):70-7.
- [3] Yu E, Cil A, Harmsen WS, Schleck C, Sperling JW, Cofield RH. Arthroscopy and the dramatic increase in frequency of anterior acromioplasty from 1980 to 2005: an epidemiologic study. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* sept 2010;26(9 Suppl):S142-147.
- [4] Bouchard A, Garret J, Favard L, Charles H, Ollat D. L'acromioplastie qui ne marche pas ? Existe-t-il des causes d'échecs ? *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* déc 2014;100(8, Supplément):S343-7.
- [5] Ketola S, Lehtinen J, Rousi T, Nissinen M, Huhtala H, Konttinen YT, et al. No evidence of long-term benefits of arthroscopic acromioplasty in the treatment of shoulder impingement syndrome. *Bone Jt Res.* 1 juill 2013;2(7):132-9.

- [6] Hanratty CE, McVeigh JG, Kerr DP, Basford JR, Finch MB, Pendleton A, et al. The Effectiveness of Physiotherapy Exercises in Subacromial Impingement Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2012;42(3):297-316.
- [7] BIGLIANI LU. Morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop Trans.* 1986;10:459-60.
- [8] Vergne-Salle P, Grilo R-M, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S, et al. Douleurs en rhumatologie, aspects physiopathologiques, moyens d'évaluation, moyens thérapeutiques. *EMC - Rhumatol-Orthopédie.* 1 juill 2004;1(4):266-94.
- [9] Ellman H. Arthroscopic Subacromial Decompression: Analysis of One- to Three-Year Results. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* janv 2010;26(1):104.
- [10] Spangehl MJ, Hawkins RH, McCormack RG, Loomer RL. Arthroscopic versus open acromioplasty: a prospective, randomized, blinded study. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* avr 2002;11(2):101-7.
- [11] Bengtsson M, Lunsjö K, Hermodsson Y, Nordqvist A, Abu-Zidan FM. High patient satisfaction after arthroscopic subacromial decompression for shoulder impingement: A prospective study of 50 patients. *Acta Orthop.* 1 janv 2006;77(1):138-42.
- [12] Jaeger M, Berndt T, Rühmann O, Lerch S. Patients With Impingement Syndrome With and Without Rotator Cuff Tears Do Well 20 Years After Arthroscopic Subacromial Decompression. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg [Internet].* [cité 29 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806315007045>
- [13] Luyckx L, Luyckx T, Donceel P, Debeer P. Return to work after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Orthop Belg.* déc 2011;77(6):737-42.
- [14] McClelland D, Paxinos A, Dodenhoff RM. Rate of return to work and driving following arthroscopic subacromial decompression. *ANZ J Surg.* 1 sept 2005;75(9):747-9.
- [15] Nové-Josserand L, Labrique J-F. Traitement arthroscopique des lésions non transfixiantes de la coiffe des rotateurs: Symposium. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* déc 2004;90(8, Supplement 1):35-48.



Lu pour vous :

rubrique <<lu pour vous>> : Il s'agit d'une nouvelle rubrique lancée par la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie. Cette rubrique traitera de sujets d'actualité et essayera dans la mesure du possible de lier sa conclusion au contexte national. Les membres du bureau vont rédiger les premiers articles et nous espérons que le corps pharmaceutique y contribuera aussi.

Ainsi nous aimerions que nos confrères nous fassent part de leur appréciation afin d'augmenter éventuellement le nombre d'articles de cette rubrique. »

Le scandale des « Implants files »

Par Pr Amor TOUMI

Le point de départ de cette enquête a eu lieu en Europe où trois journalistes ont déposé des dossiers avec des photos de filets de mandarine proposés comme implant vaginal !!! Ô surprise trois organismes certificateurs européens ont « évalué » le dossier et ont attesté que le produit pouvait obtenir le marquage CE. Sur un autre plan les incidents liés aux dispositifs médicaux ont connu une très forte augmentation au cours de ces dernières années. Ces deux éléments et bien d'autres indices ont convaincu l'ICIJ (International Consortium of investigative Journalists) à mener une enquête en mobilisant plus de 250 journalistes qui ont mis à jour d'importantes défaillances dans nos systèmes de santé à l'échelle industrielle mais aussi au niveau des systèmes d'homologation et de réglementation. Il faut souligner que ces investigateurs sont les mêmes que ceux qui ont révélé le scandale du «Panama Papers».

Les dispositifs médicaux (DM), objet de cette enquête, représentent un marché colossal de plus de 300 milliards de \$US, mais en raison de leur diversité il est difficile de les considérer à travers une démarche réglementaire et technique homogène comme c'est le cas pour les médicaments.

Des stratégies pernicieuses de pénétration et d'obtention de marchés par les producteurs de DM ont été mises en place afin de s'assurer des clients et de les fidéliser à leurs produits fort coûteux. Ces multinationales ont compris que les structures, notamment publiques, ont des difficultés importantes pour débloquer des budgets d'investissement. Les Etats n'ont plus les moyens et voient d'un bon œil le privé prendre le relai. Par contre les structures hospitalières arrivent à mobiliser de l'argent soit directement sur leur budget de fonctionnement ou à travers des tiers (Caisses, out of the pocket...).

Beaucoup d'entre-nous ont connu la stratégie de cession « gratuite » d'analyseurs en contrepartie de l'engagement d'achat de réactifs exclusivement auprès du même concessionnaire. Dans les affaires révélées par le groupe de journalistes d'investigation, qui a mené des enquêtes dans 36 pays, ils ont trouvé que des salles d'opération ultramodernes sont financées partiellement ou totalement par les vendeurs de dispositifs médicaux dans les spécialités les plus pointues, en cardiologie interventionnelles notamment. Ces investissements ont été réalisés en contrepartie d'un certain nombre d'actes réalisés avec les produits du fournisseur. Pour soutenir ces actions des leaders d'opinion dans leurs domaines sont « recrutés » pour promouvoir leurs technologies et leurs produits. Des « encouragements » sont offerts aux utilisateurs de leurs produits sous forme de voyages et autres cadeaux de valeur pour eux et leurs familles avec des techniques de détournement légal de la loi anti-cadeaux. Les leaders d'opinion agissaient auprès des autorités pour élargir les indications des dispositifs médicaux.

Pour se retrouver ces opérateurs facturent leurs dispositifs médicaux à des prix très élevés sans lien avec les coûts industriels et les bénéfices logiques. L'exemple donné par le président de FORMINDEP (une association indépendante qui défend la santé) est très frappant. En effet il a comparé l'approche des vendeurs de DM à un fabricant d'airbags qui au lieu de les vendre à leur prix actuel les facturerait au prix du coût d'une vie sauvée. C'est exactement le raisonnement fait par le Laboratoire GILEAD qui a défini le prix du Sofosbuvir par rapport au nombre de vies épargnées par « l'éradication » de l'hépatite

C dans le futur. Ces approches inacceptables dans différents domaines (Education, environnement, agriculture ...) sont malheureusement acceptées pour certains produits de santé.

En France ces investigateurs ont trouvé que des essais cliniques ont été effectués par une société spécialisée dans la fabrication de prothèses (imprégnée d'un produit antibactérien sensé éviter les infections) sans que les malades ne soient informés que ces produits ne sont pas encore autorisés et sans sollicitation de leur consentement. Pour éviter que ces produits ne soient arrêtés par la Pharmacie des hôpitaux ces prothèses ont été étiquetées sous le nom d'autres produits autorisés. De nombreuses autres anomalies ont été détectées et des systèmes « mafieux » de financement des praticiens ont été décrits en Italie.

Les journalistes Français (Le Monde et Radio France en particulier) ont demandé à un organisme certificateur public de leur fournir la liste des produits certifiés et ceux pour lesquels le marquage CE a été

refusé mais n'ont pas reçu de réponse. Ils se sont par la suite adressés à la Commission d'Accès aux Documents Administratifs (ACDA) et ont reçu ce 26 Novembre 2018 un refus justifié par les nouvelles dispositions de *la loi sur les secrets d'affaires* adoptées à l'échelle européenne en Juillet 2018. C'est la première fois que cette raison est invoquée dans le domaine des produits de santé.

Cet incident majeur et l'impossibilité d'accéder aux informations en raison des « secrets d'affaires » nous interpelle à plus d'un titre et il est nécessaire de réfléchir avant de prendre certain engagements. En effet le projet d'accord de libre échange approfondi et complet (ALECA) entre la Tunisie et l'Union Européenne, outre l'extension de la durée des brevets et l'exclusivité des données, comporte de nombreux articles concernant le secret des affaires dans le domaine du médicament. Quel sera, en Tunisie, le futur du médicament sur les plans réglementaire, commercial et industriel ? C'est une question majeure qui mérite une clarification et une évaluation des enjeux.

Bureau de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

A la suite de l'Assemblée Générale de la SSPT du 18/10/2018 le nouveau bureau directeur a été constitué comme suit :

Président : Amor TOUMI

Vice-Présidente : Latifa BENZARTI

Secrétaire Général : Lassaâd M'SAHLI

Secrétaire Générale Adjointe : Hager BATTIKH

Trésorier : Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint : Taieb MESSAOUD

Assesseurs : Senda BAHRI - Nejib EL OUED

Lors de sa première réunion le nouveau bureau directeur a nommé Mme le Professeur **Chadlia FENDRI** Présidente Honoraire de la Société des Sciences Pharmaceutiques

Toutes nos félicitations.



LES PLANTES A ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE EN MEDECINE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

(3^{ème} Partie)

par Pr. 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. Quinze plantes ont été détaillées dans les 2 premières parties. Dans cette 3^{ème} et dernière partie les plantes suivantes seront passées en revue : *Citrus paradisi* Mac Fayden, *Ruta* sp., *Lycopersicum esculentum* Mill., *Peganum harmala* L., *Zygophyllum cornutum* Coss.

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. Fifteen plants were detailed in the first two parts. In this 3rd and last one the following plants will be reviewed ; *Citrus paradisi* Mac Fayden, *Ruta* sp., *Lycopersicum esculentum* Mill., *Peganum harmala* L., *Zygophyllum cornutum* Coss.

II. Les plantes utilisées dans le traitement de l'hypertension (suite et fin)

1) *Citrus paradisi* Mac Fayden. (6)



Pamplemousse

Famille : Rutaceae

Nom vernaculaire : Zenbaa

زنباع

Partie utilisée : Fruit

La consommation de pamplemousse est considérée comme bénéfique et elle est populairement utilisée pour le traitement d'une vaste gamme de maladies ,y compris l'hypertension.

Une revue systématique en vue d'évaluer les preuves pour ou contre l'efficacité du pamplemousse) *Citrus paradisi* (sur le poids corporel ,la pression artérielle et le profil lipidique a été menée. Cette revue est basée sur des recherches effectuées dans les bases de données Medline, Embase , et Cochrane Clinical Trials et en rapport avec des essais cliniques randomisés humains (ECR) pertinents. Cent cinquante-quatre citations ont été identifiées et trois ECR avec un total de 250 participants. Les ECR étaient de qualité moyenne. L'analyse a révélé une diminution significative de la pression artérielle systolique. (9)

Des auteurs ont effectué un essai contrôlé randomisé afin d'évaluer prospectivement le rôle du pamplemousse dans la réduction du poids corporel et de la pression artérielle et l'amélioration du profil lipidique chez les adultes en surpoids (N = 74). Après un régime alimentaire de trois semaines à faible teneur en fruits et légumes bioactifs, les participants ont été répartis aléatoirement entre un groupe avec un régime témoin (n = 32), un groupe a reçu quotidiennement, la moitié d'un pamplemousse frais (Rio-Red), (n = 42), et ce avec chaque repas (3 × par jour) pendant 6 semaines. L'étude suggère que dans le groupe contrôle la consommation de pamplemousse pendant 6 semaines ne diminue pas significativement le poids corporel, les lipides ou la pression artérielle. Cependant, les améliorations de la pression artérielle et des lipides démontrées dans le groupe d'intervention suggèrent que le pamplemousse devrait être évalué davantage dans le contexte de l'obésité et de la prévention des maladies cardiovasculaires (3)

Dans une autre étude, les effets hypotenseurs de l'extrait d'écorce de *Citrus paradisi* ont été évalués sur le modèle cœur isolé et perfusé de Langendorff et dans la préparation cœur, poumon de chien. Dans les deux modèles, l'extrait a diminué la résistance vasculaire coronaire et la pression artérielle moyenne par rapport aux valeurs témoins. Chez les humains, le jus de *Citrus paradisi* a diminué la pression artérielle diastolique et la pression artérielle systolique chez les sujets normotendus et hypertendus. (2)

Une étude croisée en double aveugle a été menée chez 12 patients. Chaque patient a reçu alternativement du jus sucré à haute teneur en flavonoïdes (HF) et du jus sucré à faible teneur en flavonoïdes (LF), et ce durant une période de 5 semaines. Le jus sucré LF contenait 25% de naringine et 30% de narirutine par rapport au jus sucré original HF.

La pression artérielle systolique a diminué dans les deux groupes;

Le jus sucré HF a montré un effet bénéfique significatif dans la réduction de la pression artérielle diastolique, par rapport à l'effet observé avec le jus sucré LF, chez les patients souffrant d'hypertension de stade I. (12)

Les résultats d'une autre étude suggèrent que l'odeur de l'huile de pamplemousse et de son composant actif, le limonène, affecte la neurotransmission autonome et la pression artérielle. (14)

2) *Ruta sp*



Rue

Famille : Rutaceae

Nom vernaculaire : Fijel

فيجل

Partie utilisée : feuille

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive de cette plante

3) *Lycopersicum esculentum* Mill.



Tomate

Famille : Solanaceae

Nom vernaculaire : Tmatem

طمطم

Partie utilisée : Les feuilles

L'extrait de tomate contient des caroténoïdes tels que le lycopène, le bêta-carotène et la vitamine E, connus comme des antioxydants efficaces, pour inactiver les radicaux libres et ralentir la progression de l'athérosclérose

Une étude a porté sur 65 patients présentant une hypertension artérielle et un risque cardiovasculaire



élevé. Deux groupes ont été constitués un groupe recevant de l'acide acétylsalicylique et un groupe un extrait standardisé de tomate. La mesure de la pression artérielle et l'agrégation des plaquettes sanguines ont été évaluées avant et après 4 semaines de traitement.

L'utilisation de l'extrait chez les patients hypertendus est significative ; elle est associée à un meilleur contrôle de la pression artérielle et une amélioration du profil de la pression sanguine quotidienne. (10)

Les résultats d'une étude similaire effectuée sur 82 patients montrent que l'ajout d'un extrait de tomate normalisé au traitement antihypertenseur standard améliore le contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus présentant un risque cardiovasculaire élevé. Cet effet, associé à l'effet antiagrégant, peut expliquer l'effet pléiotrope de l'extrait de tomate (5)

Une autre étude a eu pour objectif de déterminer si l'extrait de tomate Fruitflow®, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pouvait abaisser la tension artérielle. Pour cela 12 sujets pré-hypertendus ont été sélectionnés. La consommation d'une dose unique de 150 mg de Fruitflow® a entraîné une réduction significative de la pression artérielle moyenne sur 24 heures, ainsi que de la PAS moyenne pendant la période de veille et de sommeil, et ce par rapport au groupe placebo. D'après ces auteurs, cette étude pilote montre clairement les effets bénéfiques de Fruitflow® sur deux facteurs de risque cardiovasculaires importants, l'hypertension artérielle et l'hyperactivité des plaquettes. (15)

Une méta-analyse de l'effet de la supplémentation en tomate et en lycopène sur les facteurs de risque cardiovasculaire a été réalisée à partir de trois bases de données, Medline, Web of science et Scopus, et ce depuis le début jusqu'en août 2016. Les critères d'inclusion ont été: les effets des produits à base de tomate et supplémentation en lycopène sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets adultes de plus de 18 ans ; incluant les éléments suivants : les lipides sanguins (cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, LDL oxydés), la fonction endothéliale (dilatation induite par le flux sanguin (FMD), la vitesse des ondes pulsatiles (PWV), la pression artérielle (BP) les marqueurs de l'inflammatoire (CRP, IL-6) et les molécules d'adhésion (ICAM-1).

Sur les 1189 publications identifiées, 21 remplissaient les critères d'inclusion et étaient méta-analysées. Globalement, les compléments à base de tomate ont été associés à des réductions significatives du LDL-cholestérol, de l'IL-6 et à des améliorations de la vitesse des ondes pulsatiles; tandis que la supplémentation en lycopène diminuait la pression systolique. Aucun autre résultat n'a été significativement affecté par ces supplémentations.

Les auteurs concluent que les données disponibles sur les effets des produits à base de tomate et de la supplémentation en lycopène sur les facteurs de risque cardiovasculaires, confirment l'opinion selon laquelle augmenter leur consommation aurait des effets positifs sur les lipides sanguins, la pression artérielle et la fonction endothéliale. (11)

Par ailleurs, des facteurs antiplaquettaires puissants ont été identifiés dans l'extrait de tomate soluble dans l'eau (fruitflow®), inhibant de manière significative l'agrégation plaquettaire. Des études sur des volontaires humains ont démontré la puissance et la biodisponibilité des composés actifs dans fruitflow®. En plus de la réduction de la réactivité plaquettaire, le produit contient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que des facteurs anti-inflammatoires, ce qui en fait un aliment naturel cardio-protecteur efficace. (8)

Une autre étude a concerné, l'évaluation de la consommation de gazpacho, (soupe froide méditerranéenne à base de légumes riches en composés phytochimiques), et son effet hypotensif et / ou à sur la réduction de la prévalence de l'hypertension chez les personnes à risque cardiovasculaire élevé.

3995 personnes (58% de femmes, d'âge moyen de 67 ans) à risque cardiovasculaire élevé (81% d'hypertendus) ont participé à cette étude.

La consommation de gazpacho était associée à une baisse aussi bien de la pression systolique que diastolique et une plus faible prévalence de l'hypertension chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire élevé. L'association entre la consommation de gazpacho et la réduction de la pression artérielle est probablement due à la synergie entre plusieurs composés bioactifs présents dans les ingrédients végétaux utilisés dans la préparation de

la recette.(6)

L'évaluation de l'effet de l'ajout d'un extrait de tomate au traitement de l'hypertension modérée avec une pression artérielle non contrôlée a été réalisée par Paran et coll.(11). Pour cela 54 sujets atteints d'hypertension modérée et traités avec un ou deux médicaments antihypertenseurs ont été recrutés et 50 autres ont subis un traitement croisé en double aveugle sur deux périodes de 6 semaines , avec un extrait de tomate normalisé ou un placebo.

Les auteurs ont noté une réduction significative de la PA systolique et diastolique après 6 semaines de supplémentation en extrait de tomate, dans les deux groupes. Par contre, il n'y a pas eu de changement significatif de la pression artérielle systolique et diastolique sous placebo.

Pour ces auteurs ,l'extrait de tomate, lorsqu'il a été ajouté a des patients traités avec de faibles doses d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs des canaux calciques ou leur association avec des diurétiques à faible dose, a entraîné une réduction cliniquement significative de la PA de plus de 10 mm Hg pour ce qui est de la pression systolique et de plus de 5 mm Hg pour la pression diastolique. Aucun effet secondaire au traitement n'a été enregistré et l'observance du traitement était élevée. La corrélation significative entre les valeurs de la pression artérielle systolique et le niveau de lycopène suggère la possibilité de relations de cause à effet.

Le but d'une autre étude était d'évaluer l'effet d'un extrait de tomate sur la pression artérielle systolique et diastolique dans l'hypertension de grade 1 et sur les lipoprotéines sériques, l'homocystéine plasmatique et les marqueurs du stress oxydant.

Il s'agit d'un essai en simple aveugle contrôlé par placebo. Cet essai a concerné Trente et un sujets atteints d'hypertension de grade 1, sans maladie concomitante, et n'ayant nécessité aucun traitement médicamenteux antihypertenseur ou hypolipémiant. Les sujets ont reçu un placebo pendant 4 semaines, puis un extrait de tomate pendant 8 semaines et enfin un placebo pendant une période de contrôle.

Les auteurs ont noté une diminution de la pression

artérielle aussi bien systolique que diastolique. Par contre aucune variation de la pression artérielle n'a été observée pendant les périodes sous placebo et aucun changement significatif n'a été trouvé quant aux paramètres lipidiques. (4)

La tomate, est connue pour être une source de lycopène, de bêta-carotène, d'acide folique, de potassium, de vitamine C, de flavonoïdes et de vitamine E. Le traitement de la tomate peut affecter considérablement la biodisponibilité de ces nutriments. La teneur en éléments nutritifs dépend également de la variété et de la maturité. Beaucoup de ces nutriments peuvent fonctionner individuellement ou de concert pour protéger les lipoprotéines et les cellules vasculaires de l'oxydation, théorie, la plus largement acceptée pour la genèse de l'athérosclérose. Cette hypothèse a été étayée entre autre par de nombreuses études épidémiologiques associant un risque cardiovasculaire réduit à la consommation d'aliments riches en antioxydants. Parmi les autres fonctions cardioprotectrices fournies par les nutriments contenus dans les tomates, on peut citer la réduction du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL), l'homocystéine, l'agrégation plaquettaire et la pression artérielle. Comme les tomates contiennent plusieurs éléments nutritifs associés à des effets théoriques ou prouvés et sont largement consommés toute l'année, elles peuvent être considérées comme un élément précieux d'un régime cardioprotecteur. (16)

4) *Peganum harmala* L.(2)



Famille : Zygophyllaceae

Nom vernaculaire : Harmal

حرمال

Partie utilisée : plante entière

Les effets cardiovasculaires et vasorelaxants de l'harmane ,l'un des alcaloïdes isolés de *Peganum*



harmala ,ont été étudiés .L'harmane 1-10) mg / kg, i.v (a provoqué une hypotension transitoire et une bradycardie persistante chez le rat anesthésié au phénobarbital ,effets atténués par un prétraitement au N) G- (nitro-L-arginine .Les résultats suggèrent que l'effet vasorelaxant de l'harmane était attribué à ses actions sur les cellules endothéliales pour libérer le NO et sur les muscles lisses vasculaires pour inhiber les contractions induites par l'activation des récepteurs liés aux canaux calciques voltage dépendant .L'effet vasorelaxant peut être impliqué dans l'effet hypotenseur de l'harmane.13))

Des auteurs ont rapporté le cas d'une femme de 45 ans ayant ingéré environ 50 grammes de graines de *Peganum harmala* pour une hyperménorrhée. La patiente souffrait de nausées, de vomissements, de vertiges, de tremblements, d'ataxie et de confusion. À l'examen physique, elle présentait une hypotension (tension artérielle = 90/60 mm Hg) avec une fréquence cardiaque normale (60 / min). Sa conscience était réduite sans aucune hallucination. Elle a été libérée dans de bonnes conditions 18 heures plus tard.

Le Harmel utilisé en médecine traditionnelle présente une toxicité dont les symptômes doivent être connus pour pouvoir faire face aux urgences. Cependant, le pronostic de cette toxicité n'est pas mauvais. (7)

5) *Zygophyllum cornutum* Coss.



Zygophyllum cornu

Famille : Zygophyllacées

Nom vernaculaire : Bougriba

بوقريبة

Aucune étude relative à l'activité anti hypertensive n'a été retrouvée

Références

- 1) Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor A, Siervo M, Lara J
Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017 Feb;257:100-108
- 2) Díaz-Juárez JA, Tenorio-López FA, Zarco-Olvera G, Valle-Mondragón LD, Torres-Narváez JC, Pastelín-Hernández G.
Effect of *Citrus paradisi* extract and juice on arterial pressure both in vitro and in vivo. *Phytother Res*. 2009 Jul;23(7):948-54
- 3) Dow CA, Going SB, Chow HH, Patil BS, Thomson CA.
The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. *Metabolism*. 2012 Jul;61(7):1026-35.
- 4) Engelhard YN, Gazer B, Paran E.
Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):100.
- 5) Krasińska B, Osińska A, Krasińska A, Osiński M, Rzymiski P, Tykarski A, Krasiński Z.
Favourable hypotensive effect after standardised tomato extract treatment in hypertensive subjects at high cardiovascular risk: a randomised controlled trial. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):388-395.
- 6) Medina-Remón A, Vallverdú-Queralt A, Arranz S, Ros E, Martínez-González MA, Sacanella E, Covas MI, Corella D, Salas-Salvadó J, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Lapetra J, García-Valdúez M, Arós F, Saez GT, Serra-Majem L, Pinto X, Vinyoles E, Estruch R, Lamuela-Raventós RM. *Gazpacho* consumption is associated with lower blood pressure and



reduced hypertension in a high cardiovascular risk cohort. Cross-sectional study of the PREDIMED trial.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Oct;23(10):944-52.

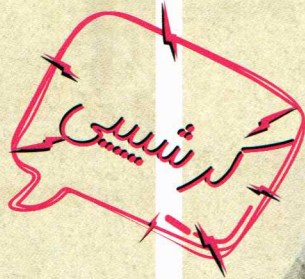
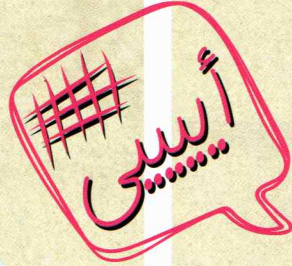
- 7) Moshiri M, Etemad L, Javidi S, Alizadeh A. Peganum harmala intoxication, a case report. Avicenna J Phytomed. 2013 Summer;3(3):288-92.
- 8) O'Kennedy N, Raederstorff D, Duttaroy AK. Fruitflow®: the first European Food Safety Authority-approved natural cardio-protective functional ingredient. Eur J Nutr. 2017 Mar;56(2):461-482.
- 9) Onakpoya I, O'Sullivan J, Heneghan C, Thompson M. The effect of grapefruits (*Citrus paradisi*) on body weight and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Feb 11;57(3):602-612.
- 10) Osińska AN, Begier-Krasińska B, Rzymiski P, Krasińska A, Tykarski A, Krasiński Z. The influence of adding tomato extract and acetylsalicylic acid to hypotensive therapy on the daily blood pressure profiles of patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2017 Dec;14(4):245-252.
- 11) Paran E, Novack V, Engelhard YN, Hazan-Halevy I. The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. Cardiovasc Drugs Ther. 2009 Apr;23(2):145-51.
- 12) Reshef N, Hayari Y, Goren C, Boaz M, Madar Z, Knobler H. Antihypertensive effect of sweetie® fruit in patients with stage I hypertension. Am J Hypertens. 2005 Oct;18(10):1360-3.
- 13) Shi CC, Chen SY, Wang GJ, Liao JF, Chen CF. Vasorelaxant effect of harman. Eur J Pharmacol. 2000 Mar 3;390(3):319-25.
- 14) Tanida M, Niiijima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K. Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. Brain Res. 2005 Oct 5;1058(1-2):44-55.
- 15) Uddin M, Biswas D, Ghosh A, O'Kennedy N, Duttaroy AK. Consumption of Fruitflow® lowers blood pressure in pre-hypertensive males: a randomised, placebo controlled, double blind, cross-over study. Int J Food Sci Nutr. 2017 Sep 18:1-9.
- 16) Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2003;43(1):1-18.

Bonne Année 2019

*Le Bureau directeur de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie (SSPT)
et toute l'équipe de la revue ESSAYDALI présentent à tous les consoeurs et confrères leurs meilleurs
vœux a l'occasion de la nouvelle année 2019*



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



La solution est
Novasfon[®]

الصيدلانية



التونسية

1968 - 2018 خمسينية الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

النباتات المستعملة
في الطب الشعبي التونسي
ضد إرتفاع ضغط الدم
(الجزء الثالث)

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 149 - ديسمبر 2018