

Essaydatti

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 :

**La Santé à l'épreuve des droits de propriété
intellectuelle**

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 150 - MARS 2019



LES ANTIBIOTIQUES

إستعملهم بالصحيح

ما تفليش
منفعتهم تطيم

Saiphantibio

Consultez votre médecin

إستشر طبيبك

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

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

Asseseurs

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

N° 150

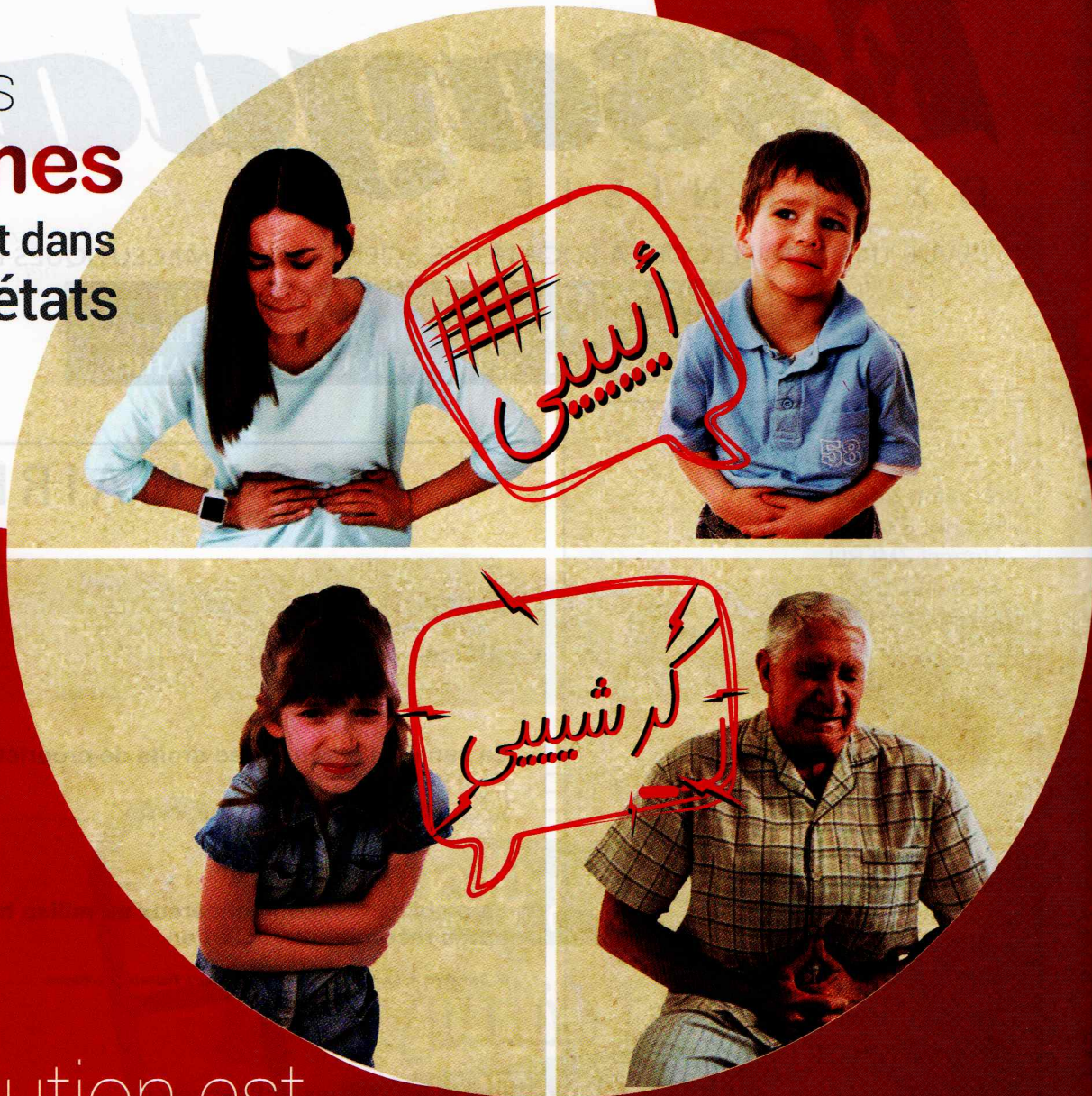
SOMMAIRE

- Editorial	3
- Articles	
• La santé à l'épreuve des droits de propriété intellectuelle	
Dr Lassaâd MSAHLI	4
• La stabilité des anti-cancéreux au milieu hospitalier après reconstitution/dilution	
W. Ben Ayed, A. Ben said, H. Oueslati, A. Hamdi, I. Toukabri, I. Limayem	9
• Les cytotoxiques anticancéreux et les interactions médicamenteuses	
A. Majoul, F. Ben Mbarka	16
• Lu pour vous : gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale (Circulaire française)	
A. Toumi	21
- Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Enquête sur les Plantes Médicinales utilisées dans les souks de Tunis	
K. Boukef	28

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 Ghazouani

Quand les
Spasmes
vous mettent dans
tous vos états



La solution est
Novasfon®

[illegible]

adwya

Plus de **30 ans**
au service de la
santé

www.adwya.com.tn

EDITORIAL

Pharmacien et santé publique

Le Pharmacien, homme de science, a été formé durant ses études supérieures dans les différents domaines liés au médicament et à la biologie. Sa formation multidisciplinaire lui permet d'acquérir un esprit synthétique et une ouverture sur de nombreuses disciplines telle que la chimie, la physiologie la botanique, la gestion de la qualité, le réglementaire...

Après ses six années d'études le Pharmacien est parmi les professionnels de santé le mieux préparé pour acquérir une spécialisation. Sa formation polyvalente lui permet d'ouvrir des horizons multiples à sa discipline de spécialisation. Il n'apprend pas son domaine de spécialité par un certificat acquis ponctuellement, mais il vit sa discipline à travers ses dimensions multiples liées à sa culture pharmaceutique. Cela peut constituer un inconvénient pour ceux qui recherchent l'hyperspécialiste d'un domaine précis. Mais ses avantages sont énormes dès qu'il s'agit de résoudre les aspects complexes tels que ceux liés à la santé publique ou à la direction des structures techniques-administratives.

Ses connaissances lui inculquent la rigueur et la recherche de la perfection qui peuvent parfois être handicapantes dans un monde mû par l'opportunisme et l'ambition démesurée. Dans sa culture, le Pharmacien n'utilisera pas souvent le « je » mais vous pouvez compter sur lui pour réaliser les objectifs techniques aussi complexes qu'ils peuvent être.

Le Pharmacien, en raison de ce qui a précédé, a pu contribuer de manière importante au développement de l'industrie pharmaceutique, de la biologie et des structures technico-administratives liées au médicament et à la biologie. Par contre le secteur hospitalier ne tire pas suffisamment profit du Pharmacien dont les actes sont parfois effectués dans des espaces non contrôlés directement par lui. Le Pharmacien supporte une part de responsabilités en s'effaçant dans l'accomplissement des actes qui lui reviennent. Les Pharmaciens cliniciens et leurs confrères des disciplines proches font des efforts dans ce cadre et sont soutenus par leurs collègues médecins et autre personnel technique. Ces efforts doivent être soutenus davantage par la tutelle régionale et nationale afin que le Pharmacien puisse accomplir de manière efficace et efficiente son rôle et les tâches qui lui incombent. Son rôle de dernier bouclier de sécurité en faveur du patient, dans les secteurs public et privé, n'est pas bien valorisé par les politiques publiques telles qu'elles sont exécutées actuellement. Des pays comme la Nouvelle-Zélande, le Canada, la France ou la Suisse, ont compris l'importance de son intervention en termes d'économie de santé et d'amélioration de l'utilisation des ressources allouées. La bonne gouvernance dans ce secteur pourrait générer une économie avoisinant les 40% des dépenses pharmaceutiques ce qui n'est pas négligeable pour la part la plus importante de dépenses de santé.

Les problèmes rencontrés en matière de santé, ont montré que l'absence de pharmacien et/ou la faiblesse de ses prérogatives constituent les causes principales d'exposition à des risques. L'importance de son intervention devient nécessaire si l'on veut réduire les accidents iatrogènes, les pertes humaines, économiques et l'altération de l'image de marque du secteur de la santé et de toutes ses perspectives de développement à l'international. Affranchir le pharmacien et valoriser sa capacité à éviter l'évitable par son contrôle rigoureux, devient une urgence pour réformer le secteur de la santé. Le salut de la santé publique est dans cette nouvelle approche pluridisciplinaire.

Pr. Amor TOUMI



La santé à l'épreuve des droits de propriété intellectuelle

Par Dr Lassaâd M'SAHLI, Pharmacien Clinicien, Pharmacoeconomiste, Chercheur en Droit,
Consultant et Evalueur National en Bonne Gouvernance des Médicaments auprès de l'OMS et
Membre du Conseil de l'INLUCC.

Le droit de propriété intellectuelle se divise en droit de propriété littéraire et artistique et en droit de propriété industrielle. Le droit de propriété littéraire et artistique donne lieu à des « titres de propriété » (certificats de propriété) appelés droits d'auteurs qui permettent de protéger l'œuvre littéraire et artistique des actes de piratage (actes de copie sans autorisation). En revanche, le droit de propriété industrielle est matérialisé par les marques de fabrique et de commerce, les dessins et modèles industriels, et les brevets. On appelle ces droits les droits de propriété intellectuelle classiques. Depuis l'Accord sur l'OMC (Organisation Mondiale du Commerce) plus connu sous le nom de l'Accord de Marrakech de 1994, le monde a assisté à la naissance d'un nouveau droit de propriété intellectuelle relatif à la protection des données non divulguées et à l'obligation des Etats Membres de l'OMC (164 Etats Membres et 22 pays en négociation)¹ de les protéger. Il s'agit d'un droit de propriété intellectuelle indépendant du système des brevets et complétant ce dernier.

Dans le secteur de la santé, la notion de propriété est source d'interrogations en raison de son impact important sur la société, notamment en cas d'épidémie ou d'urgence sanitaire nationale et internationale. Depuis les années 1970 une nouvelle interprétation du droit de propriété a vu le jour. On parle alors de faisceaux de droit. Cette catégorie de droit de propriété concerne les éléments partagés comme l'air, l'eau et la santé. Ce droit est plus connu sous l'appellation de « *Commons* »² ou de « *bundle of rights* » tel que décrit par le courant juridique critique américain dit *legalrealism* (ou réalisme juridique).

Le système des droits de propriété classiques, et en particulier les brevets, constitue un modèle de privilèges. Il permet d'exclure les autres (les tiers) de l'exploitation de l'innovation protégée par un ou plusieurs brevets. Il s'agit donc, d'un droit d'exclusion. Ceci pose un problème d'ordre moral et philosophique car que ce soit la science ou la santé, ont toutes les deux une vocation d'inclusion et non d'exclusion³. A cet aspect, est confrontée la nécessité de valoriser l'effort de recherche et d'investissement dans l'invention pour la transformer en une innovation pouvant améliorer le quotidien d'une personne ou d'une société et dans le cas de la santé, pouvant garantir une meilleure prévention, un meilleur diagnostic, ou un meilleur traitement. Cette dualité est difficile à équilibrer.

Depuis l'entrée en vigueur de l'Accord sur les Aspects de Droit de Propriété (ADPIC/TRIPS) liés au Commerce de l'OMC à partir du 1/01/1995 pour les pays développés et à partir du 1/01/2005 pour les pays en développement, ces pays, et en particulier ceux qui étaient en crise économique (la Grèce), étaient assujettis à un élargissement de la protection des droits de propriété intellectuelle et à des concessions importantes en raison de leurs capacités de négociation réduites.

¹https://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/inbrief_f/inbr_f.htm

² Du nom de John Commons dont l'idée maîtresse est que la notion de droit de propriété ne peut exister qu'à travers celle de l'Etat (Etat de droit dont l'une des missions régaliennes est de protéger ses citoyens et de leur garantir un bon niveau de santé). Ce qui rend la notion de propriété non absolue et non illimitée.

³ Orsi, « Elinor Ostrom et les faisceaux de droits ».



L'étendue de la protection des droits de propriété intellectuelle ne cesse de croître en se croisant. On parle de croisement et de fragmentation des droits de propriété classiques. Par exemple, en 2005 il y avait en moyenne 3.5 brevets par médicament⁴. Pour certains médicaments, il y avait jusqu'à 1300 brevets par médicament⁵. Mais, outre cette toile de brevets, il y a aussi les prolongements de protection par le biais des Certificats Complémentaires de Protection (CCP), les marques de fabrique et de commerce. Ceci concerne les procédés de fabrication et les produits comme leurs suites logiques.

L'Accord sur les ADPIC/TRIPs a introduit dans son Article 39 deux nouveaux domaines de propriété intellectuelle. Le premier nouveau domaine consiste en l'obligation pour les Etats et leurs administrations de protéger les documents qui sont déposés à leur discrétion par les opérateurs économiques. On parle, alors de Renseignements Non Divulgués. Le second domaine permet à ces derniers d'opposer leur droit quant à l'utilisation et à l'exploitation des informations qu'ils ont déposées auprès des autorités réglementaires en vue d'obtenir les autorisations de mises sur le marché (AMM) nécessaires, s'ils estiment cela préjudiciables à leurs intérêts commerciaux. Il s'agit des secrets d'affaires⁶ dont la caractéristique et l'objectif principaux est de protéger les informations qui ont une valeur commerciale en raison de leur caractère non évident et secret.

Les Secrets d'affaires (*Data exclusivity*) constituent un mécanisme qui permet aux firmes pharmaceutiques innovantes de contrôler les informations sensibles concernant leurs politiques commerciales et leurs systèmes d'élaboration des prix qui est au cœur de leur rentabilité financière et boursière et de leurs *Business Models*. Ce mécanisme leur permet aussi de négocier les prix avec les gouvernements tout en pratiquant un zonage des spécialités pharmaceutiques par région pour limiter les effets du marché parallèle et un prix international harmonisé tout en consentant des rabais confidentiels voire secrets sous forme de remises⁷ ou d'unités gratuites.

Les travaux d'indépendants comme Mikkel Borch-Jacobson⁸, ou ceux de lanceurs d'alerte comme Marcia Angell⁹ ont montré qu'en réalité, les brevets ne favorisent pas l'innovation et encouragent à maintenir artificiellement les prix à des niveaux élevés et sans rapport avec le service médical rendu, ce qui augmente considérablement les dépenses pharmaceutiques de la Sécurité Sociale de par leur effet redondant par rapport aux thérapies existantes. Une enquête du Congrès américain publiée fin 2009, a montré que 416 médicaments ont subi une augmentation moyenne de prix entre 100 et 499% entre 2000 et 2008. L'augmentation la plus importante était de 4 200%¹⁰. D'ailleurs l'OMC, dans sa note intitulée « ADPIC et Santé Publique » précise dans les « Affirmations Générales » que « la Déclaration reconnaît que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments, tout en notant les préoccupations concernant ses effets sur

⁴ Ouellette, « How Many Patents Does It Take to Make a Drug - Follow-On Pharmaceutical Patents and University Licensing ». la Déclaration reconnaît que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments, tout en notant les préoccupations concernant ses effets sur les prix

⁵ *Remèdes mortels et crime organisé ; comment l'industrie pharmaceutique a corrompu les services de santé - Peter C. Gotzsche - Presses De L'Université De Laval - Grand format, 48.*

⁶ Les textes de loi relatifs au secrets d'affaires remontent au Uniform Trade Secret Act adopté aux Etats-Unis en 1979. Ce texte a été actualisé sous le nom de Cohen Act en 1996. Il prévoit une peine d'emprisonnement et une forte amende pour les personnes qui diffusent à l'extérieur "une information à caractère économique protégée". Ce n'est qu'en 2016 que cette notion de Secrets d'Affaires a été adoptée en Union Européenne à travers la Directive Européenne n°943 du 8/6/2016. Son adoption dans la législation française ne s'est faite qu'en été 2018. Donc, c'est une notion qui est postérieure à l'Accord ADPIC et ADPIC plus.

⁷ « Une industrie dopée au « secret des affaires » / Le mégabusiness des labos / Pharma Papers ».

⁸ Jacobsen, *Big pharma - Mikkel Borch-Jacobsen - Arenes - Grand format.*

⁹ Angell, *The Truth About the Drug Companies.*

¹⁰ Jacobsen, *Big pharma - Mikkel Borch-Jacobsen - Arenes - Grand format, 98.*

¹¹ La Revue Prescrire, Septembre 2016, Tome 36 N° 395, Page 657.

¹² Top 10 des médicaments les plus chers du Monde, son ton portefeuille »

les prix ». C'est exactement ce type de comportement qui cristallise les craintes relatives aux abus de droit de propriété intellectuelle pouvant altérer l'accessibilité aux médicaments. Face à ce danger, les structures onusiennes (OMS, OMC et l'OMPI) reconnaissent la légitimité pour les Etats Membres de devoir protéger la santé de leurs citoyens et leur reconnaissent aussi le droit de recourir à des limitations de droits de propriété intellectuelle dénommées flexibilités.

Ces flexibilités¹¹ sont représentées par l'épuisement des droits de brevets (Art.6 ADPIC/TRIPs), l'Exception Bolar (Art.30 ADPIC/TRIPs) et les Licences Obligatoires (Art.31 ADPIC/TRIPs).

L'épuisement des droits conférés par les brevets est une atténuation qui limite ce droit au premier usufruit (la première consommation de droit) dans le cadre d'un acte commercial honnête où le titulaire des droits de propriété accepte par un contrat loyal de vendre son produit à un prix qu'il juge convenable. L'épuisement international des droits (Article 6 de l'Accord sur les ADPIC/TRIPs) est couvert par les dispositions de l'Article 47 § (d) de la Loi tunisienne n°2000-46 du 24 Août 2000.

Quant à l'Exception Bolar¹² (Article 30 ADPIC), elle est consacrée dans cette loi par l'article 47§(e).

Les licences obligatoires constituent une suspension temporaire des droits de propriété en cas d'altération de l'accessibilité aux médicaments que ce soit dans l'aspect relatif à leur prix ou à leur disponibilité ou à leur qualité¹³.

Les licences obligatoires (Chapitre X, Articles 69 à 77) et les licences d'Office (Chapitre XI, Articles 78 à 81) sont prévues par la loi n°2000-84 du 24 Août 2000 et constituent des flexibilités très importantes à garder à disposition de l'Etat tunisien pour défendre la santé de ses citoyens en cas d'abus de droits ou de prix abusifs. Les licences obligatoires sont accordées à un tiers par un tribunal au terme d'un procès intenté par ce dernier contre le titulaire des droits de propriété intellectuelle en cas de position abusive de ce propriétaire. Alors que les licences d'Office sont demandées par le Ministre de la Santé au Ministre chargé de l'industrie qui les accorde en cas d'urgence nationale (épidémie) ou en cas de prix excessivement élevés.

Comme pour tout système de privilèges, son risque majeur réside dans les abus qu'il génère. A force de vouloir accumuler des richesses et des dividendes pour les actionnaires, ce système de privilèges se construit sur un modèle d'artifices, de jeux d'écritures, de stratégie de protections des brevets d'énantiomères¹⁴ qui prennent le relai à la fin des brevets pour les mélanges racémiques et qui permettent de prolonger la durée de protection des brevets de 20 ans à 48 ans (*evergreening*).

D'autres comportements non éthiques sont identifiés comme la falsification d'essais cliniques, la rétention de données non probantes et/ou dangereuses, et un comportement orienté presque exclusivement vers la rentabilité commerciale tout en négligeant l'aspect éthique et celui de l'intérêt des patients, de la collectivité et des Etats. En effet, le souci majeur des firmes pharmaceutiques « innovantes » est d'amasser le maximum de cash pour le rapatrier dans leurs pays d'origine et dans les paradis fiscaux mais avec toujours moins d'innovation¹⁵. Les blockbusters¹⁶ des dernières

¹¹ Les flexibilités ont été utilisées 155 fois par 81 pays comme le Brésil, le Canada, l'Italie, l'Allemagne, le Royaume-Uni, les Etats Unis, la Chine, l'Argentine, l'Inde, l'Indonésie, la Côte d'Ivoire, le Norvège, la Russie, le Sénégal, ...

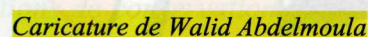
¹² L'exception Bolar est une exception aux droits de propriété intellectuelle à des fins expérimentales. Elle permet au génériqueur de lancer la procédure d'AMM quelques mois avant la fin du brevet, de faire ses essais et fabriquer un stock qu'il ne peut vendre qu'à l'échéance du brevet. Bolar est le premier cas esté devant la justice canadienne. Il a été à l'origine de cette jurisprudence qui porte désormais son nom.

¹³ Guennif, « La licence obligatoire ».

¹⁴ Agranat et Wainshtein, « The strategy of enantiomer patents of drugs ».



La difficulté de notre situation économique doublée de l'instabilité politique, que nous connaissons, nous appellent tous à plus de vigilance, responsables politiques, administratifs, professionnels et universitaires.

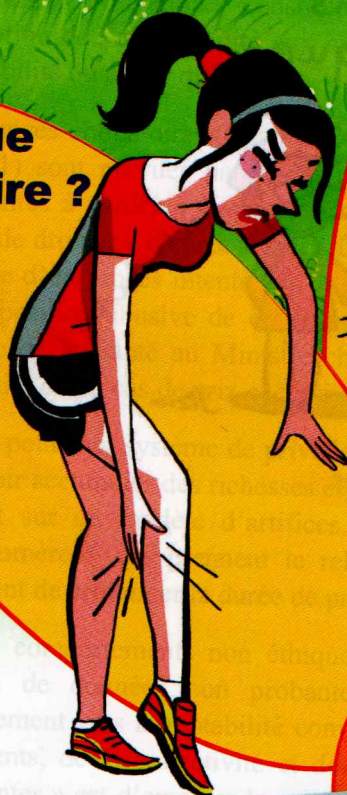


¹⁸ « Top 10 des médicaments les plus chers du Monde, sors ton portefeuille ».

Arnigel

les bienfaits de l'arnica en gel !

Fatigue
musculaire ?



Bleus,
bosses ?



Mal
de dos ?



Aïe !



Traumatologie bénigne en l'absence de plaie
• Ecchymoses • Contusions • Fatigue musculaire...

45g
gel

Arnigel®

BOIRON®

Médicament homéopathique

BOIRON®

La stabilité des anti-cancéreux au milieu hospitalier après reconstitution/dilution

Wiem Ben Ayed ¹, Azza Ben said ^{1,2}, Hanene oueslati ^{2,3}, Adel Hamdi ^{1,2}, Imen Toukabri ¹, Imen Limayem ^{1,2}.

1 : Unité des préparations centralisées des cytotoxiques (UPCC), Institut Salah Azaiz, 2 : Faculté de pharmacie de Monastir, 3: Laboratoire nationale de contrôle des médicaments.

Adresse de l'Institut Salah Azaiz: Boulevard du 9 avril 1938 Bab Saâdoun 1007 Tunis

Auteur corespondant : Wiem ben Ayed

E-mail : wiembenayed2@gmail.com

Adresse: 2 Rue ali el mawardi ennaser 1 Ariana 2037

Mots clés: Stabilité physico-chimique, anticancéreux, cancer, préparation.

Résumé :

Le cancer est un fléau d'ordre mondial qui s'est développé durant les dernières décennies. Pour assurer la sécurité des patients et garantir des préparations de chimiothérapie de qualité, les conditions de conservation en fonction des données de stabilité doivent être maîtrisées par le pharmacien. Différents paramètres peuvent influencer la stabilité physico-chimiques des préparations: la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration finale du médicament dilué, les conditions de conservation (température, lumière..) et les articles de conditionnement en contact avec les solutions. L'objectif de cette revue est d'étudier les différents types et facteurs influençant la stabilité physico-chimique des préparations injectables des médicaments anti-cancéreux préparées dans des conditions d'asepsie stricte et conditionnées de manière étanche jusqu'à l'administration.

Abstract :

Cancer is a global scourge that has developed in recent decades. To ensure patient safety and ensure quality of chemotherapy preparations, storage conditions based on stability data must be controlled by the pharmacist. Different parameters can influence the physicochemical stability of the preparations: the composition of the specialty (excipients), the chemical form of the active ingredient, the dilution or reconstitution solvent, the final concentration of the diluted drug, the storage conditions (temperature, light ..) and packaging articles in contact with the

solutions. The aim of this review is to study the different types and factors influencing the physico-chemical stability of injectable preparations of anti-cancer drugs prepared under strict aseptic conditions and tightly packaged until administration.

Introduction

Le cancer est un fléau d'ordre mondial qui s'est développé durant les dernières décennies. Selon les dernières estimations de l'IARC (The International Agency for Research on Cancer (IARC)), le fardeau mondial du cancer a atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018(1).

Dans les pays développés, la prise en charge qui était réservée à des centres spécialisés, s'est rapidement démocratisée pour s'étendre à la majorité des établissements de soins. La chimiothérapie est un des piliers du traitement à côté de la chirurgie et de la radiothérapie, cette dernière a vu des évolutions en ce qui concerne les nouvelles molécules, ainsi que leurs modes de préparation et d'administration.

Il est aujourd'hui admis, vu la toxicité des molécules anticancéreuses et leur coût considérable, que les préparations soient préparées de façon centralisée dans des zones à atmosphères contrôlées sous contrôle pharmaceutique.

Pour assurer la sécurité des patients et garantir des préparations de qualité, les conditions de conservation en fonction des données de stabilité doivent être maîtrisées par le pharmacien.

Différents paramètres peuvent influencer la stabilité physico-chimiques des préparations: la composition



de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration finale du médicament dilué, les conditions de conservation (température, lumière..) et les articles de conditionnement en contact avec les solutions(2). Des préparations avec des stabilités plus longues, permettent plus de flexibilité pour la gestion de l'activité et d'anticiper la préparation. Les études de stabilité ont également un impact économique non négligeable puisqu'elles permettent d'utiliser les reliquats des médicaments conservés dans des conditions d'asepsie ainsi que la réattribution des préparations stables non administrées(2).

L'objectif de cette revue est d'étudier les différents types et facteurs influençant la stabilité physico-chimique des préparations injectables des médicaments anti-cancéreux préparées dans des conditions d'asepsie stricte et conditionnées de manière étanche jusqu'à l'administration.

1. Stabilité physico-chimique des anti-cancéreux après reconstitution :

La stabilité physico-chimique peut être définie comme la durée de conservation de l'intégrité du principe actif prêt à l'emploi ou reconstitué sur le plan qualitatif et quantitatif.

1.1. Stabilité chimique

La stabilité chimique est déterminée uniquement avec une méthode séparative telle que la chromatographie liquide haute performance (CLHP) et l'électrophorèse capillaire. Les méthodes non séparatives sont plus rapides et simples telles que la spectrophotométrie d'absorption moléculaire (SAM), cependant, elles ne différencient pas les produits de dégradation de la molécule initiale. La perte de pouvoir antinéoplasique due à la dégradation chimique du principe actif dans les liquides de perfusion résulte généralement des réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse(3).

1.1.1. Réactions d'hydrolyse

L'hydrolyse est le type de réaction chimique le plus fréquemment rencontré, responsable de la dégradation du médicament en solution aqueuse. L'hydrolyse d'une substance est sa décomposition par fixation des ions H^+ et OH^- provenant de la dissociation de l'eau(4). Elle dépend généralement

du pH (5). Le contrôle du pH permet optimiser la stabilité de la préparation pour perfusion. Ce type de réaction peut être illustré par l'étoposide (VP16). La plage de pH optimale pour la stabilité de l'étoposide est comprise entre 4 et 6. À un pH <4, il se produit une hydrolyse de la liaison glycosidique et du noyau lactone, et à un pH supérieur à 6, une épimérisation en cis-VP16 moins actif et une hydrolyse de l'ester intra-moléculaire en sel de l'acide cis-hydroxy peuvent être notés (Figure 1) (6).

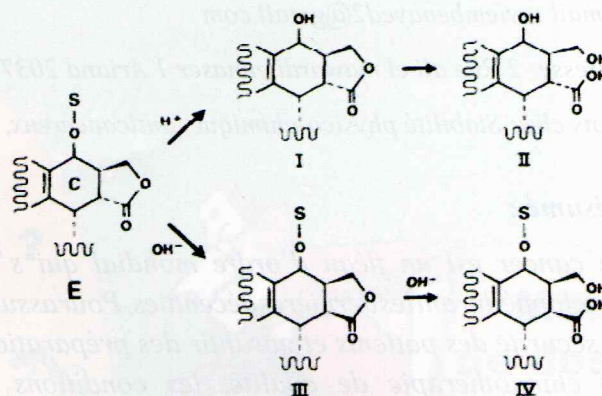


Figure 1: Dégradation globale de l'étoposide en milieu acide et alcalin. E, Etoposide; I, Aglycone de l'étoposide; II, le trans-hydroxyacide de l'aglycone de l'étoposide; III, Cis-étoposide; IV, le transhydroxyacid de l'étoposide; S, Partie sucre d-gluco-pyranosyle(6).

1.1.2. Réactions d'oxydation

La plupart des molécules de principe actif est sous-forme réduite. Par conséquent, la présence de l'oxygène de l'air ambiant peut présenter des problèmes d'instabilité(4). Les réactions d'oxydation suivent un mécanisme impliquant l'oxygène et peuvent être catalysées par la lumière, le pH et les ions métalliques. Parmi les antinéoplasiques les plus sensibles à l'oxydation sont : La doxorubicine, la dacarbazine et le méthotrexate. Les réactions d'oxydation dans les solutions de perfusion peuvent être évitées par le control du pH et par la protection contre la lumière (3).

1.1.3. Réactions de Photolyse

La photolyse décrit la dégradation des substances catalysée par la lumière, qui dépend non seulement de la longueur d'onde de la lumière, mais également de son intensité et du pH de la solution. Les rayons ultraviolets sont plus nocifs pour les médicaments photo-labiles que la lumière visible. Les médicaments



antinéoplasiques photo-labiles comprennent la dacarbazine, le méthotrexate et les complexes du platine(3).

La dacarbazine est sensible à la lumière, d'où les poches doivent être protégées de la lumière pendant la perfusion et il faut utiliser des tubulures opaques. L'étude de EL AATMANI et al(7) a montré qu'après dilution dans du G5% (concentration de 1,4 mg/mL) en poches de PVC, la dacarbazine (Déticène®) est stable 2 heures lorsqu'elle est exposée à la lumière ambiante entre 20 et 30°C. En revanche lorsqu'elle est protégée de la lumière (aluminium) elle peut être gardée pendant 72 h à température ambiante (20 à 30°C) et 168 h lorsqu'elle est conservée entre 2 et 8°C et sans variation de couleur ou pH.

1.2 Stabilité physique

La dégradation d'un médicament n'est pas associée uniquement à une perte de teneur en principe actif mais peut être liée à des changements physiques tels que la formation de cristaux ou de précipités, le changement de la couleur ou encore la formation de gaz.

La dégradation physique provient de phénomènes de précipitation, adsorption ou complexation pouvant être liés à des incompatibilités de contenant, solvant ou pH (8).

Dans les études de stabilité de nombreux médicaments, la stabilité physique est souvent négligée. Seule la variation brute de la couleur et l'apparence de précipitations sont suivies sans aucune qualification. Le groupe de consensus Européen (9) recommande que la stabilité physique doive être systématiquement évaluée, ainsi que la durée de vie d'une formulation (10). La mise en évidence de ses phénomènes peut être établie par un simple examen visuel. La turbidimétrie ainsi que la taille des particules sont également évaluées et un comptage particulière complète l'examen (2).

En effet, toute formulation thermodynamiquement instable peut former des agrégats sub-visibles et/ou précipiter pour une cause sous-estimée et diverses à savoir : la température, l'agitation, l'interaction avec des dispositifs tels que les aiguilles. Ceci peut être à l'origine de graves effets secondaires tels que l'embolisme du patient après une perfusion intraveineuse (2, 11).

1.2.1 Réactions de précipitation

La précipitation du médicament antinéoplasique est le changement physique le plus courant. Dans certains cas, des produits de dégradation peuvent également précipiter. Un médicament est maintenu en solution tant que sa concentration reste inférieure à sa solubilité de saturation, qui est fonction de la température. La plupart des médicaments insolubles dans l'eau sont moins solubles à la température réfrigérée qu'à la température ambiante ou corporelle.

Lorsque des médicaments faiblement solubles dans l'eau sont solubilisés avec un co-solvant miscible à l'eau et dilués avec un liquide de perfusion, une solution sursaturée peut être produite et le médicament peut précipiter, surtout s'il est exposé à des faibles températures. Une fois dilués, les co-solvants confèrent au médicament un niveau de saturation supérieur à celui de l'eau seule tel est le cas de l'étoposide(3). L'étude de Lepage Ret al a démontré que l'étoposide était stable à de faibles concentrations, précipitait rapidement à des concentrations moyennes et qu'il était également stable à des concentrations élevées(12). La formation d'un précipité a été observée en quelques heures pour des solutions d'étoposide comprises entre 2,00 et 8,00 mg / mL. Cette précipitation est directement liée à sa faible solubilité dans l'eau.

2. Facteurs influençant la stabilité physico-chimique des préparations anti-cancéreuses après reconstitution

Une fois que le médicament anti-cancéreux a été reconstitué dans un liquide de perfusion approprié, le taux de dégradation du médicament augmente considérablement. Des facteurs tels que la température, le pH, la lumière, l'air et le type de conditionnement utilisé peuvent affecter la stabilité de la solution finale. Le facteur le plus important ayant une incidence sur la stabilité du médicament est le pH(13).

2.1 Le pH

Dans la plupart des cas, l'incompatibilité ou l'instabilité d'un médicament lors d'une perfusion est due aux variations de pH. Comme la plupart des médicaments sont des acides ou des bases faibles, leur solubilité dans l'eau dans la solution

finale est contrôlée par leurs constantes d'ionisation respectives (pKa), le pH final de la perfusion et la concentration du médicament non ionisé à ce pH. Pour les bases faibles, si le pH final de la perfusion augmente, la quantité de médicament non ionisée augmente et peut entraîner une précipitation. Cependant, dans certains cas, le pH nécessaire pour maintenir le médicament en solution peut également affecter sa stabilité chimique. Le choix du solvant de dilution de la solution reconstituée doit être fait avec prudence en fonction de son pH : le chlorure de sodium (NaCl) (pH = 6), le glucose à 5% (G5%) (pH = 4,5) et l'eau pour préparation injectable (EPPI) (pH = 7) (3). Comme exemples, la fludarabine diluée dans du NaCl est stable à pH compris entre 4,5 à 8. A pH < 3 elle instable (3, 14). D'où un compromis entre le pH optimum du principe actif et le pH du solvant de dilution est nécessaire.

Pour le méthotrexate (MTX), la plage de pH optimale est comprise entre 6,6 et 8,2. Ainsi, des valeurs de pH inférieur à 5 ou supérieur à 9 accélèrent sa vitesse de dégradation. Une solution isotonique de MTX (0,03 mg / ml) stockée dans la NaCl à un pH de 8,2 et à 25 °C à l'abri de la lumière a été estimée stable à 54 mois (15).

2.2 La température

Le deuxième facteur le plus important pouvant affecté la stabilité de la préparation reconstituée est la température. Une augmentation de 10°C de la température de stockage peut augmenter la dégradation chimique par un facteur de 2 à 5 (4). Ce phénomène peut être observé si la pompe à perfusion et le réservoir de médicament sont placés sous des vêtements à proximité du corps (3).

Si classiquement, la conservation au froid permet d'améliorer la durée de stabilité du produit fini, certains principes actifs voient leur stabilité compromise à froid, c'est le cas du 5-FU qui précipite à une température comprise entre 2°C et 8 °C (3).

2.3 La lumière

La lumière est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles (6). La photo-dégradation de ces molécules dépend à la fois de la longueur d'onde de la radiation lumineuse et de son intensité (3). D'où, une substance photo-sensible doit être stockée à l'abri

de la lumière. Plusieurs anticancéreux sont sensibles à la lumière tel que : la dacarbazine, le méthotrexate, l'ifosfamide et la doxorubicine.

Les solutions aqueuses de méthotrexate (MTX) sont les plus touchées par la lumière du soleil, l'éclairage ambiant normal et les pH extrêmes. La photodégradation est inversement proportionnelle à la concentration en médicament et elle est accélérée par une augmentation du pH du véhicule (16). D'autre part, Les conditions de stockage et d'éclairage de dacarbazine ont été étudiées par méthode HPLC (7), après dilution dans des sacs en PVC, le temps de stabilité est passé de 2 heures à la lumière du jour à 72 heures lorsqu'il est recouvert de papier aluminium. Conservée entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière, la solution est stable au moins 168 h.

2.4 Le solvant de dilution

En pratique courante, les solvants de dilution utilisés pour la dilution des anticancéreux sont les solutions aqueuses de chlorure de sodium à 0,9 % (NaCl 0.9%) ou de glucose à 5 % G (G 5%). Ces solvants peuvent interagir par effet de pH ou par interaction directe. La dilution avec un véhicule non recommandé par le fabricant peut affecter la solubilité du médicament ou entraîner une altération de la stabilité chimique d'où une modification du pH de la solution finale. Certains anticancéreux sont à diluer exclusivement dans le NaCl à savoir : la bléomycine, la cisplatine, la fludarabine, la gemcitabine et la vinblastine. D'autres ne sont stable qu'avec le G5% dont la carboplatine et l'oxaliplatine.

Le sulfate de bléomycine est stable dans une plage de pH de 4 à 10 et le pH de sa solution reconstituée est de 4,5 à 6. Il a été rapporté que, lorsque la bléomycine est reconstituée dans du G5%, une perte de médicament rapide se produit quelques heures après son stockage dans des sacs en PVC mais pas dans des récipients en verre (3, 17). Cependant, sur la base d'une étude ultérieure portant sur la perte de bléomycine reconstituée en G5% dans des récipients en PVC ou en verre, cette perte peut être attribuée à la formation d'un produit de la réaction de Maillard entre dextrose et les groupes amines de la bléomycine (18). En outre, aucune perte significative de bléomycine n'est survenue lors de la reconstitution du médicament en NaCl, que ce soit dans un récipient en PVC ou en verre (3).



L'oxaliplatine est administrée par perfusion intraveineuse. Il est biotransformé essentiellement par l'eau et les nucléophiles tels que les ions chlorures et les ions bicarbonate. Il a été établi que la dégradation de l'oxaliplatine en milieu aqueux

dépend de la concentration de chlorure ainsi que du pH. La désintégration de l'oxaliplatine est favorisée par une augmentation de la concentration en chlorure. Ainsi l'oxaliplatine doit être diluée dans une solution de G5% exclusivement (3, 19).

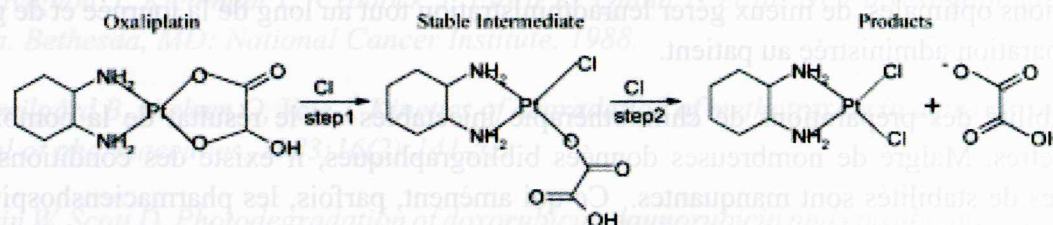


Figure 2: Voies réactionnelles étudiées pour la liaison du chlorure à l'oxaliplatine dans des conditions acides(19)

2.5 La concentration de la préparation finale

La concentration de la préparation finale des anticancéreux est évidemment variable puisque elle dépendant du protocole et des caractéristiques du patient (surface corporelle ou poids). Pour garantir la stabilité du produit fini, la concentration du principe actif dans la préparation doit être dans l'intervalle des concentrations pour laquelle des données de stabilité ont été prouvées.

Pour la vinblastine, sa durée de stabilité dépend de sa concentration finale. En effet, pour une concentration de 0.05mg/ml, la vinblastine sulfate est stable 21 jours à 4 ou 25°C(20). Alors que pour une concentration de 0.1 mg/ml, la vinblastine est stable 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière dans le G5% (6 à 8% de perte) et le NaCl 0,9% (aucune perte) et dans un contenant en PVC (21).

2.6 Le contenant de la préparation finale

Les emballages primaires, leurs fermetures, ainsi que les différents contenants (poches, perfuseurs, diffuseurs...) sont des éléments cruciaux ayant une influence sur la stabilité de la préparation (4). Ils peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leur contact. Différents matériaux plastiques sont utilisés (le PVC (polychlorure de vinyle), le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP), l'Éthylvinylacétate (EVA) ainsi que le Polyoléfine (POF)) et peuvent interagir avec la solution du principe actif (2, 4).

Deux types de phénomènes doivent être considérés :

Les interactions contenu-contenant : qui se traduisent par des phénomènes d'adsorption ou absorption. Elles consistent en la fixation plus ou moins importante des principes actifs sur les matériaux résultant en une diminution de la dose administrée.

Les interactions contenant-contenu : qui consistent en une migration d'un des matériaux ou additifs du contenant dans la préparation médicamenteuse. Certains de ces additifs peuvent présenter un risque toxique pour le patient voire une instabilité de la préparation.

Ce phénomène se produit par exemple avec des solvants non aqueux qui, en présence de polychlorure de vinyle (PVC), entraînent le relargage dans la solution de plastifiants, notamment le di-2-éthylhexyl phtalates (DEHP) (17). Pour le paclitaxel, l'utilisation de PVC, comme conditionnement primaire, est contre indiqué à cause de l'huile de ricin utilisée comme excipient. En effet, cet excipient favorise le relargage du DEHP par le PVC (22, 23). Ainsi, il est préférable d'utiliser du verre, du polypropylène ou de la polyoléfine et des perfuseurs sans PVC. De même, le polysorbate 80 utilisé dans la composition de Taxotère® peut entraîner le relargage de DEHP des poches de PVC. Il est donc vivement déconseillé de préparer des solutions de Taxotère® dans des contenants en PVC ou de le réserver aux utilisations immédiates (24).

La préparation des poches pour perfusion intraveineuse des médicaments anti-cancéreux dans des conditions aseptiques dans les unités centralisées de préparation des cytotoxiques, permet de s'affranchir de toute contamination microbiologique. Cependant, des données de stabilité plus complètes sont indispensables pour permettre au pharmacien hospitalier de mieux s'organiser, de valider la fabrication des préparations dans des conditions optimales, de mieux gérer leur administration tout au long de la journée et de garantir la qualité de la préparation administrée au patient.

La stabilité des préparations de chimiothérapie injectables est le résultat de la combinaison de plusieurs paramètres. Malgré de nombreuses données bibliographiques, il existe des conditions dans lesquelles les données de stabilité sont manquantes. Ce qui amènent, parfois, les pharmaciens hospitaliers à prendre des décisions relatives à l'utilisation des formes préparées et qui restent sous la responsabilité pharmaceutique. Des études de stabilité complémentaires doivent être faites pour connaître la stabilité des préparations finales au cours de leur stockage, de leur livraison dans le service de soins ou à domicile et prendre en compte les durées de perfusion qui peuvent parfois administrer sur 24 heures. Ce qui permettra au pharmacien de connaître les conditions de conservation optimales et à défaut, des conditions satisfaisantes pour l'utilisation en toute sécurité des préparations.

Référence :

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. ZARGHILI C. Stabilité et compatibilité des médicaments anticancéreux chimiques injectables après reconstitution et dilution 2013.
3. Williams DA, Lokich J. A review of the stability and compatibility of antineoplastic drugs for multiple-drug infusions. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1992;31(3):171-81.
4. Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Société Française de Pharmacie Clinique, Groupe d'Evaluation et de recherche sur la protection. 2013.
5. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists: John Wiley & Sons; 1986.
6. Beijnen J, Holthuis J, Kerkdijk H, Van der Houwen O, Paalman A, Bult A, et al. Degradation kinetics of etoposide in aqueous solution. *International journal of pharmaceutics*. 1988;41(1-2):169-78.
7. El Aatmani M, Poujol S, Astre C, Malosse F, Pinguet F. Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags. *American journal of health-system pharmacy*. 2002;59(14):1351-6.
8. Vigneron J. Stability studies of drugs used in oncology: the role of the hospital pharmacist. *EJHP Pract*. 2006;12(6):75-6.
9. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al., editors. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Annales pharmaceutiques françaises*; 2011: Elsevier.
10. Stiles M, Allen L, Tu Y. Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1989;46(10):2036-40.
11. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012;19(3):278-85.



12. Lepage R, Walker SE, Godin J. Stability and compatibility of etoposide in normal saline. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2000;53(5).
13. Williams DA. Stability and compatibility of admixtures of antineoplastic drugs. *Cancer chemotherapy by infusion*. 1990;2:52-73.
14. Trissel L, Davignon J, Kleinman L, Cradock J, Flora K, Quinn F, et al. NCI investigational drugs pharmaceutical data. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1988.
15. Hansen J, Kreilgård B, Nielsen O, Veje J. Kinetics of degradation of methotrexate in aqueous solution. *International journal of pharmaceutics*. 1983;16(2):141-52.
16. Wood M, Irwin W, Scott D. Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1990;15(4):291-300.
17. Dorr RT, Fritz WL. *Cancer chemotherapy handbook*. ELSEVIER NORTH-HOLLAND, INC, N Y 1980. 1980.
18. Koberda M, Zieske PA, Raghavan NV, Payton RJ. Stability of bleomycin sulfate reconstituted in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection stored in glass vials or polyvinyl chloride containers. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1990;47(11):2528-9.
19. Alberto ME, Lucas MF, Pavelka M, Russo N. The degradation pathways in chloride medium of the third generation anticancer drug oxaliplatin. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2008;112(35):10765-8.
20. Mittner A, Vincze Z, Jemnitz K. Stability of vinblastine sulphate containing infusions. *Pharmazie*. 1999;54(8):625-6.
21. Dine T, Luyckx M, Cazin J, Brunet C, Cazin M, Goudaliez F, et al. Stability and compatibility studies of vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine with PVC infusion bags. *International journal of pharmaceutics*. 1991;77(2-3):279-85.
22. Pearson SD, Trissel LA. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1993;50(7):1405-9.
23. Trissel LA, Xu Q, Kwan J, Martinez JF. Compatibility of paclitaxel injection vehicle with intravenous administration and extension sets. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1994;51(22):2804-10.
24. Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers. *Pharmacy World and Science*. 1999;21(3):137-41.

Les cytotoxiques anticancéreux et les interactions médicamenteuses

Anis Majoul¹, Fatma Ben Mbarka²

1: Institut Salah Azaiez, 2: Hôpital Habib Thameur

Résumé

Les cytotoxiques constituent une classe thérapeutique large et hétérogène. L'augmentation de l'incidence des cancers accroît l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses. L'administration des cytotoxiques n'est pas anodine, elle est éprouvante physiquement et psychiquement pour le patient en raison de nombreux effets indésirables désagréables. Pour le bien du patient, il est donc nécessaire d'identifier les interactions médicamenteuses pouvant diminuer l'efficacité du traitement ou encore potentialiser ses effets indésirables.

Abstract

Cytotoxic drugs represent a large and heterogeneous therapeutic class. The growth in the incidence of cancer increases the use of cancer chemotherapy. The administration of cytotoxic is not trivial, it is physically and mentally exhausting for the patient because of many unpleasant side effects. For the good of the patient, it is necessary to recognize drug interactions that may decrease the effectiveness of treatment or increase the risk of adverse effects.

Introduction

Le traitement anticancéreux associe le plus souvent plusieurs cytotoxiques pour améliorer l'efficacité du traitement. Les cures sont réalisées sous forme de cycle, alternant période de traitement (un à plusieurs jours) et période de repos. Ces associations entraînent souvent l'apparition d'effets indésirables, et la recherche d'interactions médicamenteuses avec les autres classes médicamenteuses est nécessaire pour ne pas amplifier ces effets [1].

En Tunisie, plusieurs classes thérapeutiques sont prescrites contre les tumeurs solides. Certains, comme les agents alkylants (Moutarde azotée, sels de platine), agissent par inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, d'autres comme les anti-métabolites, inhibent la dihydrofolate réductase (Méthotrexate) ou la thymidylate synthétase (5-Fluorouracile). On cite également les agents

intercalants, comme l'Etoposide qui agit sur la topoisomérase II, ou encore les dérivés végétaux tubulo-affines comme les Vinca-alcaloïdes (Vincristine) et les taxanes (Paclitaxel) [2].

1. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1.1 Interaction pouvant modifier l'absorption de l'un des termes

L'utilisation concomitante de topiques gastro-intestinaux, de charbon ou d'antiacides avec tous les cytotoxiques administrés par voie orale nécessite une précaution d'emploi. En effet, cette interaction entraîne une diminution de l'absorption digestive des cytotoxiques et donc leur efficacité. Un intervalle d'au moins 2 heures est nécessaire pour éviter cette interaction [3].

Par ailleurs, tous les cytotoxiques peuvent avoir un effet sur l'absorption digestive d'autres médicaments. Ainsi, leur association avec la phénytoïne est déconseillée, car son absorption digestive est diminuée entraînant une augmentation du risque de survenue de convulsions [4].

Le Verapamil, un inhibiteur calcique de la famille des phénylalkylamines, inhibe le mécanisme d'efflux de la cellule en agissant sur la glycoprotéine-P (P-gp). La translocation nucléaire de la Doxorubicine est ainsi augmentée et il en résulte une majoration du risque de toxicité. Cette association pourrait être exploitée, en revanche, pour diminuer la chimiorésistance à la Doxorubicine dans certains cancers [5,6].

1.2 Modification de la distribution des cytotoxiques

Cinquante pour cent du Méthotrexate (MTX) circulant est lié à l'albumine et est ainsi facilement déplacé par les autres médicaments qui présentent



une plus grande affinité avec cette dernière. La Triméthoprim, par exemple, est contre-indiqué avec le MTX à cause du déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques. Ce déplacement est responsable d'une augmentation de la toxicité du MTX [7].

Les sulfamides antibactériens déplacent également la liaison du MTX aux protéines plasmatiques, néanmoins cette association constitue une précaution d'emploi. Une augmentation de la toxicité hématologique du MTX pourrait être observée [3].

1.3 Interactions altérant le métabolisme des cytotoxiques

1.3.1 Effet des médicaments inducteurs sur le métabolisme des cytotoxiques

La phénytoïne est un inducteur des isoenzyme 3A et 2C du cytochrome P450. Elle peut ainsi augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites de certains cytotoxiques comme l'Ifosfamide, le Busulfan et l'Irinotecan ou, au contraire, diminuer les concentrations des cytotoxiques engendrant une perte d'efficacité pour l'Etoposide et le Teniposide. Cette association est déconseillée [8,9].

Le Phénobarbital interagit de la même manière avec l'ifosfamide. Ainsi, l'induction enzymatique par le phénobarbital provoque un déséquilibre entre la déchloréthylation de l'Ifosfamide et la clairance de son métabolite neurotoxique, le chloracétaldéhyde [3]. On observe également la même interaction entre l'Ifosfamide et les Aprépitants (anti-émétique) [10].

Par ailleurs, le millepertuis, une plante médicinale connue pour son effet antidépresseur, a un effet inducteur des isoenzymes 3A et 2C du cytochrome P450 à l'origine de nombreuses interactions avec les médicaments. Ainsi, son utilisation est contre-indiquée avec l'Irinotecan et le Cyclophosphamide en raison du risque d'échec du traitement cytotoxique [9,11]. Son association avec la Cyprotérone est par ailleurs déconseillée [3].

1.3.2 Effet des médicaments inhibiteurs sur le métabolisme des cytotoxiques

En raison de l'inhibition du métabolisme hépatique par certains anti-infectieux et anti-fongiques, il faut se montrer vigilant quant à leur association avec les cytotoxiques. Ainsi, l'association de l'Irinotecan avec les inhibiteurs puissants du Cyt 3A4 (Kétoconazole, Clarithromycine, Erythromycine) est déconseillée, compte tenu de la majoration des effets indésirables

causés par son métabolite actif [12]. Les Vinca-alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine) présentent eux aussi une association déconseillée avec les anti-fongiques triazolés (Fluconazole) et imidazolés (Kétoconazole). Il existe en effet une majoration de la neurotoxicité des Vinca-alcaloïdes due à une diminution de leur métabolisme hépatique [13].

La cimétidine, un anti-histaminique H2 largement utilisée contre les ulcères gastro-duodénaux, inhibe le métabolisme hépatique de la Carmustine. Cette association déconseillée se manifeste à des doses supérieures à 800mg/j de Cimétidine. Cette dernière provoque une majoration de la toxicité médullaire de l'alkylant [14].

Les inhibiteurs puissants du Cyt 3A4 sont également responsables de la majoration de la toxicité hématologique du Docétaxel. Une cytopénie sévère a été observée en association avec le Kétoconazole malgré des doses modérées. En cas d'association, une surveillance de l'hémogramme est nécessaire [3].

1.4 Interaction résultant de la modification de l'élimination des cytotoxiques

Une attention particulière doit être portée au MTX en raison de ses nombreuses interactions avec les médicaments. Etant un anti-folique éliminé par voie rénale, de nombreux médicaments influencent l'élimination du MTX et donc augmentent sa toxicité par diminution du débit de filtration rénale ou par compétition lors de la sécrétion tubulaire [16].

Ainsi, le niveau d'interaction existant entre le MTX et l'acide acétylsalicylique dépend de la posologie de chacun. Lorsqu'il est utilisé à des doses > 20mg/semaine, le MTX est contre-indiqué avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Par contre, à des doses anti-agrégantes plaquettaire ou lorsque le MTX est utilisé à des doses < 20mg/semaine, l'association nécessite une précaution d'emploi. Il convient alors de renforcer la surveillance hématologique et rénale [3]. Le risque hématotoxique et néphrotoxique du MTX est causé par l'inhibition compétitive de sa sécrétion tubulaire par l'acide acétylsalicylique [3].

D'autres médicaments sont également concernés par cette interaction comme le Probenécide qui est

contre-indiqué avec le MTX [3] et les IPP, dont le niveau d'interaction dépend de la posologie du MTX. Ainsi, à des doses de MTX >20 mg/semaine, l'association est déconseillée [16].

De part ses effets sur les prostaglandines, la phénylbutazone diminue la clairance rénale du MTX par vasoconstriction de l'artériole afférente. Cette association est contre-indiquée y compris l'utilisation de la phénylbutazone par voie locale [3].

Une interaction à prendre en compte existe également entre le 5-fluorouracile et le Métronidazole, ce dernier diminue la clairance rénale du 5-fluorouracile et par extrapolation, sa forme orale, la Capécitabine [14].

2. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique par addition d'effets indésirables

2.1 Risque de maladie vaccinale généralisée

Une maladie vaccinale généralisée se produit lorsque l'agent pathogène, utilisé pour la vaccination retrouve sa virulence. Ce risque est augmenté en association avec les cytotoxiques. Ainsi, il est contre-indiqué d'associer le vaccin anti-marielle (contre la fièvre jaune) à tous les cytotoxiques en raison de maladie vaccinale généralisée, par contre il s'agit d'une association déconseillée avec les autres vaccins vivants atténués. Ce risque est majoré chez les personnes déjà immunodéprimées par la maladie sous-jacente [3,17].

2.2 Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques

Certains anticancéreux, comme les organoleptiques (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine),

Références :

- 1 : Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. Actual Pharm. Vol:53. 2014. p:16-24.
- 2 : Nomenclature hospitalière 2018. [Internet]. Disponible sur : www.sante.gov.dz/images/pharmacie/NOMENCLATURE%202018.xlsx
- 3 : CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique 7ème édition.

l'Ifosfamide et le MTX possèdent des propriétés néphrotoxiques. Leur administration concomitante avec d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, les glycopeptides, les diurétiques de l'anse et l'aciclovir constitue une association à prendre en compte. Un renforcement de la surveillance biologique rénale est nécessaire [3,9].

Un risque d'ototoxicité est également à prendre en compte, en particulier lors de l'association des Organoplatines et des Aminosides [3].

2.3 Addition des effets immunosuppresseurs

L'addition des effets immunosuppresseurs des cytotoxiques avec les médicaments immunosuppresseurs tels que la Ciclosporine, l'Évérolimus, le Sirolimus et le Tacrolimus induit un risque excessif de lymphoprolifération. Cette association est à prendre en compte [3].

Un effet myélosuppresseur est également observé en associant le MTX à la Triméthoprim. Cette contre-indication est due à l'inhibition de la dihydrofolate réductase par la Triméthoprim potentialisant ainsi l'effet myélosuppresseur du MTX [18].

Conclusion

Généralement, la chimiothérapie anticancéreuse est administrée soit en hospitalisation complète, soit en ambulatoire. Cependant, l'administration à domicile est une pratique de plus en plus courante et même encouragée par certaines autorités sanitaires [19]. Et vu les nombreuses interactions possibles et le risque d'automédication, la maîtrise et la connaissance des différentes interactions médicamenteuses est obligatoire afin de prévenir les complications dues à des associations potentiellement dangereuses.



- 4 : Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med*, 1989, vol.875. p:505-510.
- 5 : McCarthy M, Auda G, Agrawal S, Taylor A, Backstrom Z, Mondal D, Moroz K, Dash S. In vivo anticancer synergy mechanism of doxorubicin and verapamil combination treatment is impaired in BALB/c mice with metastatic breast cancer. *Exp Mol Pathol*. 2014 Aug;97(1):6-15.
- 6 : Bao, Lili et al. "Increased expression of P-glycoprotein is associated with doxorubicin chemoresistance in the metastatic 4T1 breast cancer model" *American journal of pathology* vol. 178,2 (2011): 838-52.
- 7 : J. Cudmore, M. Seftel, J. Sisler, R. Zarychanski. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician*. 2014 Jan; 60(1). p:53-56.
- 8 : Taburet A.M, Furlan V. Le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *La lettre de l'infectiologie – Tome XV – n°1 – Janvier 2000*.
- 9 : Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire*. 2017.
- 10 : Séjourné A, Noal S, Boone M, et al. Two cases of fatal encephalopathy related to Ifosfamide: an adverse role of aprepitant?. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):669-72).
- 11 : Allais D. Le millepertuis. *Actualités pharmaceutiques*. Volume 47, Issue 471, February 2008, Pages 45-47.
- 12 : Hanioka N, Ozawa S, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Ando M, Sawada Ji J. interaction of irinotecan (cpt-11) and its active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (sn-38) with human cytochrome p450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2002 Apr;30(4):391-6.
- 13 : Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*. 2012;55:290-297.
- 14 : Theriaque.org [en ligne]. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Disponible: <http://www.theriaque.org/>.
- 15 : Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mars 2015;44(3):203-11.
- 16 : Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 82-84.
- 17 : Ann Detmer and Jacob Glenting. Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. *Microbial Cell Factories* 2006, 5:23.
- 18 : J. Cudmore, M. Seftel, J. Sisler, R. Zarychanski. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician*. 2014 Jan; 60(1): 53-56.
- 19 : Haute Autorité de Santé. Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle. Janvier 2015.



Directive 2002/46/CE
Relative au Complément Alimentaire

Le Règlement (CE) n° 1924/2006 relatif
aux allégations nutritionnelles et de
santé portant sur les Denrées Alimentaires

Chez Les Laboratoires VITAL, nous croyons fermement en l'approche naturelle globale qui aborde non seulement les symptômes, mais également leur cause.

Elle se caractérise par l'initiative du traitement prise par le patient lui-même dans certaines situations spécifiques et le traitement du terrain dans le cadre d'une approche thérapeutique préventive et curative.

Les produits VITAL sont destinés à tous les professionnels de la santé: médecins, pharmaciens, techniciens de santé et aux distributeurs des produits pharmaceutiques et des compléments alimentaires.

Les Laboratoires VITAL fabriquent ses produits selon les réglementations internationnales les plus récentes ce qui lui permet une présence dans plusieurs pays.



La nature n'a pas de frontière

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification



ISO 22000

BUREAU VERITAS
Certification



Bureau : Z.I Ben Arous-Route Mornag-Ben Arous Tél : 71 385 339 / 71 385 354 - Fax : 71 385 825

Site web : www.vital.com.tn / www.vital-phytotherapie.tn E-mail : contact@vital.com.tn

 Laboratoires VITAL

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. »

La Haute Autorité de Santé confrontée à la problématique de la nutrition parentérale a pris les dispositions techniques suivantes en 2015. Ce texte peut représenter une source d'inspiration pour qui de droit :

Texte de la Circulaire française :

DGOS/PF2/DGS/PP2 no 2015-85 du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale

L'objectif de la présente instruction est de recommander des bonnes pratiques organisationnelles et de préparations liées à l'activité de nutrition parentérale.

Elle est le résultat du retour d'expérience d'accidents graves survenus chez des prématurés alimentés par nutrition parentérale et d'un diagnostic partagé avec l'ANSM, la HAS et les sociétés savantes.

Elle met en œuvre les recommandations de l'IGAS de janvier 2015 dans son rapport no 2014-168R «évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique».

Sur la base de cette instruction, les ARS et les établissements de santé auront une série d'actions à mener.

Pour les ARS, ces actions visent à :

1. Réaliser un diagnostic de territoire sur l'adéquation entre les besoins (niveaux de maternité, services de réanimation, de néonatalogie, de pédiatrie) et l'offre de production (production par des pharmacies à usage intérieur PUI et/ou des industriels) permettant des circuits de distribution garantissant les délais les plus courts et la sécurité

d'approvisionnement en poches de nutrition parentérale;

2. Faire placer toute fabrication de mélange nutritif sous responsabilité pharmaceutique et cesser la production dans les services cliniques ;

3. Encourager les coopérations entre PUI et les activités de sous-traitance, pour disposer de structures ayant les capacités de production adaptées (qualitative, quantitative; disponibilité, réactivité, délai);

4. Renforcer la qualité de la production conformément aux bonnes pratiques de préparation.

Pour le diagnostic de territoire, les ARS pourront s'appuyer sur les données de l'enquête de l'IGAS menée auprès des établissements de santé ayant une activité de réanimation néonatale, soins intensifs, néonatalogie et pédiatrie en juillet 2014. Elles pourront mobiliser les données de déclaration des préparations hospitalières des pharmacies à usage intérieur auprès de l'ANSM. Le ministère chargé de la santé fournira un cadre d'analyse. L'analyse permettra de proposer au ministère au plus tard en mars 2016 une nouvelle cartographie prenant en compte la réforme territoriale, les offres industrielles et des PUI, et les besoins, en lien avec les activités de réanimation néonatale, de néonatalogie et de pédiatrie en hospitalisation complète et à domicile.

Pour les établissements de santé, ces actions visent en particulier à :

1. Réaliser des évaluations de pratiques sur des thèmes prioritaires et, sous 6 mois à compter de la présente instruction, réaliser un audit des pratiques d'administration de nutrition parentérale au sein des services visés ;

2. Élaborer un référentiel de prescription privilégiant les prescriptions de spécialités avec autorisation de mise sur le marché;

3. Arrêter les préparations de mélange nutritif dans les services de soins, placer sous responsabilité pharmaceutique la production et renforcer la qualité de la production;

4. Réaliser des revues de morbi-mortalité sur tous les décès de nouveau-nés suspects ou inattendus selon les guides publiés par la Haute Autorité de santé et l'instruction no 352 du 28 septembre 2012.

Les ARS veilleront à la mise en œuvre de ces actions en lien avec les structures régionales d'appui. En tant que de besoin, les établissements de santé pourront mobiliser les expertises des centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN), des observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) et des réseaux de périnatalité.

I – CONTEXTE

La nutrition parentérale (NP) consiste en la perfusion intraveineuse d'un mélange nutritif médicamenteux ayant le statut de spécialité pharmaceutique, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de préparation magistrale ou hospitalière définies à l'article L.5121-1 du code de la santé publique (annexe 1).

Elle fait partie intégrante de la prise en charge des enfants, notamment en réanimation néonatale, qui ne peuvent pas être nourris totalement par voie orale ou entérale, en raison d'un tractus gastro-intestinal non fonctionnel (le tractus gastro-intestinal est incapable d'ingérer, de digérer ou d'absorber suffisamment de nutriments et/ou d'eau et d'électrolytes pour maintenir la santé et la croissance de l'enfant).

II – ENJEUX: LA NUTRITION PARENTÉRALE: UNE ACTIVITÉ À RISQUE

Les risques liés à l'activité de nutrition parentérale sont liés aux patients et aux produits.

1. Des patients à risque

La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge de 1 mois. La plus large population prise en

charge par une unité de néonatalogie est représentée par les enfants prématurés. La prématurité comprend plusieurs degrés selon l'âge gestationnel (avant la 37^e semaine, avant la 32^e ...)

Le poids du nouveau-né revêt également une grande importance. Ainsi un « petit poids de naissance » est défini comme un poids inférieur à 2,5 kg, les « très petits poids » sont inférieurs à 1,5 kg et les « extrêmes petits poids » sont inférieurs à 1 kg. La grande fragilité des prématurés est liée à l'immaturité des différents organes qui est d'autant plus importante que les nouveau-nés sont de grands prématurés. En néonatalogie, notamment chez le grand prématuré, l'alimentation parentérale peut être utilisée en complément de la nutrition entérale. Elle est systématique et prolongée chez tous les prématurés nés avant 30 SA de poids inférieur à 1 500 g.

Pour en savoir plus, voir notamment les résultats 2015 d'EPIPAGE 2, étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels.

2. Des médicaments à risque

Du fait de leur administration par voie intraveineuse, les mélanges de NP doivent être stériles, apyrogènes et exempts de particules.

Pour respecter l'ensemble de ces conditions, leurs préparations doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les spécialités et les préparations fabriquées dans un établissement pharmaceutique et les bonnes pratiques de préparations (BPP) pour les préparations magistrales et hospitalières fabriquées dans les PUI. Voir en annexe 1 des rappels juridiques et des définitions.

III. – QUALITÉ DES PRESCRIPTIONS

1. Le choix du mélange nutritif: médicament avec AMM en première intention

Le mélange nutritif doit répondre aux besoins nutritionnels du patient lorsqu'ils ne peuvent pas être couverts par la seule alimentation orale et/ou entérale.

Il est rappelé que les préparations magistrales et hospitalières ne peuvent être prescrites qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une AMM, compte tenu de leur sécurité de fabrication.



Lorsque les besoins des patients ne peuvent pas être couverts par les spécialités pharmaceutiques, il est alors recommandé de prescrire des préparations hospitalières dites aussi «standardisées».

Les mélanges préparations magistrales « à la carte », fabriquées pour un patient déterminé doivent être réservées en dernier recours en cas de besoins spécifiques non couverts par les deux premières catégories.

L'information relative aux différentes sources d'approvisionnement et d'accessibilité à ces produits est donc majeure.

Le livret thérapeutique doit impérativement référencer des poches de nutrition parentérale ayant l'autorisation de mise sur le marché. Enfin, l'utilisation de produits industriels doit faire l'objet de formations et de vérifications périodiques sur les conditions d'utilisation.

2 Prescription de formules standards : à défaut d'une spécialité avec AMM

Une standardisation des formules permet de diminuer leur nombre et en conséquence d'harmoniser les pratiques, de définir et de sécuriser le processus optimal de fabrication et de contrôle afin de garantir la qualité.

Or, les résultats d'une enquête réalisée par l'IGAS en juillet 2014 montrent une grande disparité des formules déclarées (inter ou intra PUI). Cette disparité est également retrouvée dans la littérature.

De plus, une enquête menée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans le cadre de la déclaration obligatoire des préparations hospitalières, en juillet 2014 sur les pratiques en matière de nutrition parentérale, corrobore cette grande disparité.

Dans ce cadre, les équipes de néonatalogie doivent conduire une réflexion pour revoir leur stratégie de formulation afin de disposer de formulations partagées permettant de couvrir de manière similaire les différentes situations cliniques.

La démarche de chaque service de soins en lien avec la pharmacie à usage intérieur et sous l'égide de la commission médicale de l'établissement doit permettre de cibler au plus juste la production.

Les services de néonatalogie et de pédiatrie doivent ainsi se doter d'un référentiel de prescription.

Pour rappel, la prescription doit être effectuée conformément à l'article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011.

3 Enjeux de l'informatisation des prescriptions en néonatalogie

Il existe très peu de médicaments avec AMM indiqués en néonatalogie et plus de 50 % des prescriptions en réanimation néonatale sont hors AMM.

Des études montrent que les pratiques sont globalement hétérogènes au sein des unités de réanimation néonatale. Les pratiques sont à risque : l'incidence d'erreur médicamenteuse sur les doses a été estimée à 5 % d'erreur de dosage par ligne de prescription.

L'informatisation de la prescription en néonatalogie permet de réduire ces risques (lignes directrices de nutrition parentérale pédiatrique de l'ESPGHAN (european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2005).

L'informatisation doit répondre aux exigences telles que formulées dans le cadre du programme Hôpital numérique qui constitue la politique nationale (2012-2017) relative aux systèmes d'information hospitaliers (SIH).

Ainsi, le logiciel de prescription en néonatalogie s'intégrera au SIH et devra être en mesure de s'interfacer avec les applications du SIH conformément au cadre d'interopérabilité relatif au système d'information de santé en vigueur.

Aussi, l'informatisation pour la réanimation néonatale doit répondre aux exigences suivantes : Un logiciel de prescription en néonatalogie doit être certifié en application du décret no 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L.161-38 du code de la sécurité sociale.

En termes de fonctionnalité, le logiciel doit permettre notamment de : – calculer en temps réel le bilan des apports, au fur et à mesure de la prescription des médicaments ;

– être en capacité de remonter des alertes

permettant une sécurisation dans le calcul des doses prescrites ;

- prescrire sur la base de protocoles de prescription validés ;
- éditer un plan d'administration en lien avec une prescription en pas-à-pas, évitant tout calcul manuel et retranscription;
- faire des analyses comparatives de pratiques et de la pharmaco-surveillance embarquée;
- réaliser une traçabilité des actions.

La société française de néonatalogie a élaboré un logiciel d'aide à la prescription médicamenteuse (LOGIPREN), et qui portera également sur l'alimentation entérale (laits) et l'alimentation parentérale.

IV LA PRÉPARATION À L'HÔPITAL: SOUS RESPONSABILITÉ PHARMACEUTIQUE DANS LA PUI

Lorsque les mélanges industriels disposant d'une autorisation de mise sur le marché ne peuvent pas être utilisés, la réalisation des préparations de nutrition parentérale (préparation hospitalière et préparation magistrale) ne doit pas être effectuée dans les services de soins, mais uniquement sous responsabilité pharmaceutique dans des locaux de la PUI.

En effet, la réalisation des préparations hospitalières et des préparations magistrales de NP, préparées par mélange en conditions aseptiques, nécessitent des moyens en locaux, équipements et personnels et une organisation hautement spécialisés et exigent le strict respect des bonnes pratiques de préparation.

La réalisation de préparations hospitalières nécessite en outre une autorisation spécifique délivrée par le directeur général de l'ARS au titre de l'article R.5126-9 1o du code de la santé publique.

En application des BPP, les pharmacies à usage intérieur doivent mettre en place un système d'assurance de la qualité qui permet de sécuriser la réalisation de cette opération pharmaceutique (Cf. annexe 1).

Aucune supplémentation dans la poche ne peut être faite dans les services de soins, après sa fabrication par la PUI.

Il convient d'administrer tout médicament non nutritif séparément de la poche, notamment par le biais d'une dérivation.

V LA SOUS-TRAITANCE DES PRÉPARATIONS: RESPONSABILITÉS ET POINTS CRITIQUES

La sous-traitance désigne le fait pour une structure de se procurer des services opérationnels auprès d'un prestataire externe. Dans ce cas, la pharmacie à usage intérieur confie l'exécution de la fabrication du produit (préparation hospitalière et/ou magistrale) à une autre PUI ou à un établissement pharmaceutique.

La sous-traitance engage la responsabilité du donneur d'ordre. Cette sous-traitance doit être réalisée selon les termes du chapitre 5 des BPP qui prévoit que des audits réguliers du sous-traitant doivent être effectués. Le donneur d'ordre doit notamment s'assurer:

- de l'existence d'un contrat signé par chacun des représentants des parties concernées qui précise, pour les préparations, les contrôles réalisés, les modalités de transport mises en place, les rôles de l'établissement prestataire et celui de l'établissement ou de la structure bénéficiaire;
- que des procédures et instructions relatives à toutes les étapes de fabrication, de contrôles et de transport sont rédigées, connues et approuvées par les co-contractants et tiennent compte des bonnes pratiques applicables ;
- que la sous-traitance des contrôles est notamment justifiée par l'insuffisance en certains équipements nécessaires à la réalisation des contrôles peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière;
- que le pharmacien (de l'établissement bénéficiaire) veille à ce que son prestataire dispose d'un système de management de la qualité permettant de garantir le respect des BP applicables.

Avant de sous-traiter ou pour la révision des contrats de sous-traitance, les points à étudier par l'Établissement de santé sont au minimum:

- le respect des bonnes pratiques applicables ;
- les quantités annuelles prévisionnelles ;
- le nom du ou l'identification du responsable de la libération des poches;



- la durée du transport, les délais d'approvisionnement et de livraison après la fabrication;
- la durée de péremption et les modalités utilisées pour la définir;
- les conditions de maintien de la chaîne du froid et la traçabilité de la température depuis la fin de la fabrication jusqu'à la réception par l'Établissement de santé;
- la fréquence et les conditions des audits du sous-traitant;
- le conditionnement pour l'envoi, la propreté des contenants ou des moyens de transports ;
- le prix unitaire par poche (coût de façonnage, matière première, marge, frais de transport etc.).

VI LES MÉLANGES NUTRITIFS : UN CIRCUIT D'APPROVISIONNEMENT À SÉCURISER

Une grande attention doit être portée sur la logistique de ces préparations notamment sur leurs transports (depuis leur lieu de fabrication jusqu'à la PUI ou depuis la PUI jusqu'aux unités de soins), leur stockage à température contrôlée dans les unités de soins ou dans la PUI.

Pour rappel, les dispositifs de recueil de température doivent être étalonnés, et la température du réfrigérateur de stockage dans les unités de soins doit faire l'objet d'un suivi continu.

Les préparations hospitalières et les préparations magistrales doivent être utilisées le plus rapidement possible après leur fabrication. Il est donc nécessaire de limiter au maximum les délais de transport.

Un contrôle des dates limites d'utilisation doit être organisé ayant comme objectif le respect de la règle du premier expiré, premier sorti (first expiry, first out «FEFO»).

La traçabilité complète des préparations délivrées aux unités de soins et une vérification régulière de leurs conditions de stockage doit être réalisée par les pharmaciens.

VII L'ADMINISTRATION: UNE ÉTAPE À RISQUE, LES POINTS À VÉRIFIER

L'administration du mélange nutritif

(médicaments avec AMM, préparations hospitalières ou magistrales) est l'étape ultime de la prise en charge sans récupération possible.

Dans ce cadre, le professionnel qui administre doit y apporter une attention particulière, en vérifiant ces 6 points avant toute administration:

- identification du patient;
- contenu de la poche en regard de la prescription médicale;
- voie d'administration (centrale ou périphérique);
- aspect du mélange (vérification de son homogénéité et de son absence de trouble, l'absence de particules);
- date de péremption;
- intégrité de la poche (vérification par pression).

Ces points de vérification ainsi que l'heure de l'administration et le paraphe de l'infirmière qui les a réalisés doivent figurer dans le dossier médical du patient (cf. article R.1112-2 CSP). Pour rappel, la traçabilité de l'administration doit comprendre le numéro d'identification des poches de NP.

Un délai maximal d'utilisation de la poche à partir de sa mise à température ambiante doit être défini.

Par ailleurs, les services veilleront au respect des précautions standards d'hygiène avant toute utilisation d'une voie centrale ou d'une voie périphérique (voir notamment le guide SFHH cité en référence et les travaux des CCLIN).

Une procédure mise en place dans le service de soins, reprend ces différents éléments.

VIII LA SÉCURITÉ DES PRATIQUES: QUELLES ACTIONS?

Qu'elle soit sous forme de médicaments avec AMM, de préparations hospitalières (poche standardisée) ou de préparation magistrale individuelle, la NP demeure une activité à risque pouvant être source d'effets indésirables et de complications graves notamment infectieuses.

L'IGAS relève l'insuffisance de formation au sein des services qui prescrivent et administrent des poches de NP.

L'information et la formation sont donc des priorités pour la sécurité des pratiques.

Pour la sécurité des pratiques, les établissements de santé veilleront en particulier:

1. À l'instauration d'une démarche d'équipe, avec :

a. un partenariat équipe médicale-soignante-pharmaceutique est le meilleur moyen de garantir la sécurité de la prise en charge de ces patients ;

b. des audits des pratiques devront porter notamment sur les priorités suivantes : la pose et l'entretien des voies veineuses, la pertinence du maintien de la nutrition parentérale, la pertinence de la voie parentérale versus entérale, des conditions de supplémentation, la seniorisation des prescriptions, la conformité des prescriptions au référentiel, l'hygiène du branchement des poches, la formation à l'administration. Dans ce cadre, les établissements devront mener un audit des pratiques d'administration de nutrition parentérale dans les services de réanimation néonatale et de pédiatrie dans les 6 mois suivant la présente instruction. Les CCLIN mettront à disposition des outils d'audits ;

c. une réflexion sur les séquences de travail et la fixité des plages horaires d'administration est à mener;

d. des procédures sont à élaborer sur les points critiques identifiés par les services de soins, exemple: processus de contrôle de l'administration. Une démarche de retour d'expérience de type revue de morbi-mortalité (RMM) (conformément aux guides publiés par la HAS) doit être réalisée systématiquement pour chaque décès inattendu ou suspect, non lié à l'évolution naturelle d'une pathologie connue, en lien avec le réseau périnatalité. La RMM doit utiliser une méthode d'analyse systémique du cas, qui permet après avoir identifié

les causes immédiates et évidentes du décès, de rechercher les causes dites profondes comme les facteurs organisationnels, techniques et humains ayant contribué à la survenue du décès.

2. Aux déclarations de non-conformités, d'effet indésirable et d'infection nosocomiale

Une attention particulière cible l'encouragement au signalement des non-conformités par les utilisateurs ainsi que les personnels affectés à la préparation et au transport.

Une revue de ces non conformités doit être régulièrement organisée. Il est rappelé:

- l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou un produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend, en utilisant le formulaire disponible à cette adresse:

[https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do], (article R. 5121-150 du code de la santé publique);

- l'obligation de signaler de façon non nominative la survenue de toute infection nosocomiale et de recueillir les informations concernant les infections: [https://esin.invs.sante.fr/appli_esin/] (articles R6111-12 du CSP);

- le signalement des erreurs médicamenteuses: [<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#erreur>] (articles R.5121-150 à R.5121-152 du CSP).

De plus, conformément à la réglementation en vigueur (cf. articles R.6111-1 à R.6111-5 CSP) une organisation de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé doit être en place.



EFFERALGAN[®]

PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite
contre la douleur



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

3 comprimés
par jour

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

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

TITULAIRE DE L'AMM : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID 1111 CHEYLUS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. **NUMERO DE L'AMM :** 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

ENQUETE SUR LES PLANTES MEDICINALES UTILISEES DANS LES SOUKS DE TUNIS

Grassa M., Boukef K.

Résumé

Dans le cadre de la collecte d'informations sur le savoir thérapeutique ancestral en Tunisie, une enquête a été menée dans les souks de Tunis, à l'aide d'un questionnaire en vue de recenser les plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle tunisienne. 49 plantes médicinales relevant de 26 familles botaniques ont été recensées. Quatorze plantes sont les plus fréquemment consommées. Les indications les plus fréquentes concernent l'appareil digestif, l'appareil rénal et l'appareil cardiovasculaire.

Mots clés : plantes, médecine traditionnelle, souk « El Bllat », Tunis

Summary

As part of the collection of information on ancestral therapeutic knowledge in Tunisia, a survey was conducted in the souks of Tunis, using a questionnaire to identify the most used plants in traditional Tunisian medicine. 49 medicinal plants belonging to 26 botanical families have been identified. About fourteen plants are the most frequently consumed. The most frequent indications concern the digestive system, the renal system and the cardiovascular system.

Key words : Plants, traditional medicine, souk

« El Bllat », Tunis

I. Introduction

En Tunisie, les plantes médicinales restent largement employées quoique de manière empirique ; la médecine traditionnelle tunisienne trouve ses racines dans la médecine arabe classique, à laquelle se sont ajoutées des innovations apportées par les populations locales. Le savoir thérapeutique traditionnel tunisien est ainsi organiquement arabo berbère dans sa constitution, avec également une contribution africaine et andalouse

le présent travail s'inscrit dans le cadre de la collecte d'informations sur le savoir thérapeutique ancestral dans les souks de Tunis, principale « pépinière » des plantes médicinales les plus répandues afin de pouvoir d'abord élaborer un catalogue ethnobotanique et ensuite valoriser ce savoir via des recherches scientifiques approfondies, axées sur la vérification de la valeur thérapeutique des plantes de la région d'étude et sur la recherche de molécules bioactives.

II. Matériels et méthodes

a. Présentation de la région d'étude

Les souks de Tunis constituent un ensemble de magasins, boutiques et ateliers situés dans la médina de Tunis et édifiés pour la plupart dès le XIII^e siècle avec l'arrivée des hafsides au pouvoir. Ils s'articulent dans un ensemble de rues et ruelles et sont regroupés par corps de métier.

En effet, c'est dans une artère dénommée Souk « El Bllat, que les plantes médicinales se retrouvent vendues. En plus des herbes utilisées dans un but médicinal, on y trouve aussi des animaux destinés à protéger contre le mauvais œil ou l'infidélité dans le couple (5)

Cependant, le nombre de vendeurs a diminué avec l'usage croissant de la médecine moderne, poussant les marchands à se convertir à d'autres activités (4)

b. Enquête ethnobotanique

L'enquête a concerné seulement les plantes médicinales tunisiennes. Elle a pour objectif d'établir une liste la plus exhaustive possible des différentes plantes à vocation médicale vendues et utilisées par les populations locales depuis des années et à énumérer les indications. Elle s'est déroulée au souk au moyen de fiches questionnaires, auprès d'un échantillon de personnes rencontrées



(herboristes et clients). Ces questions réponses ont permis de collecter des informations précieuses sur les utilisations des plantes, les parties utilisées ainsi que les modalités d'utilisation.

L'ensemble de ses informations ont été retranscrites telles qu'elles, reprenant ainsi les propos des herboristes, notamment l'utilisation traditionnelle des plantes.

L'identification taxonomique des espèces a été réalisée ultérieurement en se référant aux données de la littérature. Chaque information douteuse sera vérifiée par les spécialistes du domaine tout en illustrant des photos de différentes composantes de la plante et parfois des échantillons de plantes.

c. L'enquête proprement dite

L'enquête a été ainsi réalisée auprès d'une trentaine d'individus (âgés de 25 à 73 ans).

La majorité est constituée d'herboristes et quelques clients venus avec des attentes spécifiques. La plupart a refusé de fournir les informations et les secrets.

Nous nous sommes limités à ce faible nombre, car leurs formulations peuvent souffrir d'inexactitudes, par suspicion de concurrence.

La fiche-questionnaire a été adaptée afin de recueillir les données relatives à la localité, l'informateur, les symptômes traités et la plante utilisée. Les questions posées sont de type semi-fermé et visant directement les utilisations et effets pharmacologiques recherchés.

III. Résultats et discussions

Le nom scientifique, la famille, le (s) nom(s) vernaculaire(s), le nom français, les parties utilisées, les formes d'utilisations ainsi que les usages traditionnels locaux de ces espèces considérées sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1: Tableau récapitulatif

	Nom latin (familles)	Nom vernaculaire	Nom français	Parties utilisées	Formes d'utilisations	Usage traditionnel
1	<i>Aloe Vera L.</i> (<i>Aloeaceae</i>)	الصبار	Aloë	Feuilles	-pâte -jus	- Antalgique - Brûlures et toute affection dermatologique sévère - Hypoglycémiant - Laxatif léger - Ulcère gastrique
2	<i>Pistacia lentiscus L.</i> (<i>Anacardiaceae</i>)	القضوم	Pistachier lentisque	graines	-extraction d'huile	- aphrodisiaque - Ulcère et autres problèmes gastriques - Rhumatisme - Asthme
				racine	-Décoction	- Gengivite
		ضرو		Feuilles	-infusion	- Affections gastro-intestinales - Affections dermatologiques
3	<i>Carum carvi L.</i> (<i>Apiaceae</i>)	كروية	Carvi	Graine	-Poudre	-Toux
4	<i>Ammi visnaga L.</i> (<i>Apiaceae</i>)	النوخة	ammi visnaga	Plante entière	-décoction	- Lithiase rénale - Diurétique
				graines	-décoction	- Dyspnée - Crises cardiaques, douleurs rénales
5	<i>Nerium oleander L.</i> (<i>Apocynaceae</i>)	الدقلة	Laurier rose	Feuilles Fleurs	-infusion	- Calvitie et la gale - Atteintes dermatologiques (éruption, furoncle)
6	<i>Artemisia herba alba Asso.</i> (<i>Asteraceae</i>)	شبح	Armoise blanche	Parties aériennes	-décoction -huile essentielle	-Troubles gastriques - Vermifuge - Immunostimulant
					-poudre	- Hypertension - Brûlures superficielles

7	<i>Erigeron canadensis</i> L. (Asteraceae)	الجعدة	Vergerette du canada	Plante entière	-décoction	- Antiulcéreux
8	<i>Centaurium pulchellum</i> (Sw) HAYEK (Asteraceae)	القنطريون قسط الصبية	Centauree	-Plante -fleurs	-décoction -infusion	- Normoglycémiant - Maladies hépatiques - Antipyrétique - Affections de la prostate
					Usage externe	- Inflammation de l'œil
9	<i>Cichorium intybus</i> L. (Asteraceae)	الهندباء شكوربا	Chicorée sauvage	Plante entière	Décoction	- Hypocholestérolémiant - Antidiabétique - Kystes
10	<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Asteraceae)	البابونج (كرع دجاج)	Camomille	Fleurs	-décoction -inhalation	-Sédatif, en cas d'insomnie - Carminatif - Désordres gastro intestinaux - Laxatif
					-Usage externe	- Affections dermatologiques
11	<i>Silybum marianum</i> L. (Gaertn.) (Asteraceae)	البك	Chardon-Marie	Graine	-poudre	-Troubles digestifs - Maladies hépatiques
12	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg. (Asteraceae)	الشندقورة	Taraxacum	Plante Entière	-décoction	- Normoglycémiant
13	<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill. (Cactaceae)	الهندي	Figuier de barbarie	Fleur	-infusion	- Laxatif
14	<i>Capparis spinosa</i> L. (Capparidacées)	كبار	caprier	Feuilles	-Feuilles écrasées	- Antirhumatismal
15	<i>Cleome arabica</i> L. (Capparidacées)	منبتة	Cléome d'arabie	Feuilles	-Infusion	-Affections intestinales, - Laxatif
16	<i>atriplex hortensis</i> L. (Chenopodiaceae)	القطف	Arroche des jardins	Plante Entière	-décoction	- Kyste de l'ovaire /utérus
17	<i>Juniperus communis</i> L. (Cupressaceae)	العرا	genevrier	Plante entière	-décoction	- Maladies gynécologiques
					-poudre (mélangé au miel)	- Affections bronchiques
18	<i>Scabiosa atropurpurea</i> L. Dipsacaceae	أم الجلاجل	scabieuse	Plante sèche	- la poudre de plante est prise 8j après les règles	- Stérilité féminine
19	<i>Ephedra viridis</i> Coville (Ephedraceae)	عندة	Ephedra	Plante Entière	- décoction de 300g de plante bien lavée - à boire le matin	- Cancer du sein - Asthme
20	<i>Erica Multiflora</i> L. (Ericaceae)	الخلنج شندق	bruyère	Fleurs	-infusion	- Lithiase rénale - Diurétique - Cancer de la prostate
21	<i>Ricinus communis</i> L. (Euphorbiaceae)	الخروع	ricin commun	Feuilles	-infusion	-Toux - Fébrifuge
22	<i>Ceratonia siliqua</i> L. (Fabaceae)	الخروب	Caroubier	Fruit	-Cru	-Anti diarrhéique (fruit séché) -Laxatif (fruit vert immature)
23	<i>Lupinus albus</i> L. (Fabaceae)	ترمس	Lupin blanc	Graine	-décoction	- Antidiabétique
24	<i>Retama retam webb.</i> (Fabaceae)	رتم	Retam	Feuilles	-infusion	- Gastralgies - Hépatites
25	<i>Trigonella</i> <i>Foenum-graecum</i> L. (Fabaceae)	حلبة	Fenugrec	Graines	-Décoction, infusion -Macération - Poudre	-Ulcères gastriques - Antidiabétique - Fébrifuge
						- Perte de poids (diminue l'appétit) - Anticancéreux (colon) - affections neurologiques



26	<i>Geranium robertianum L.</i> (Geraniaceae)	العرشبة	Géranium	Feuilles	-Distillation (huile essentielle)	- Fébrifuge
27	<i>Globularia alypum</i> (Globulariaceae)	الزريقة	Globulaire buissonnante	Plante Entière	-Décoction	- Affections dermatologiques - Affections neurologiques - Immunostimulante
28	<i>Juncus Maritimus Lamk.</i> (Juncaceae)	سمار	Jonc	Fleurs	- Infusion	-blénnorragie
29	<i>Marrubium vulgare L.</i> (Lamiaceae)	أم روية	Marrube blanc	-Plante Entière	-décoction	- Hypertension
30	<i>Lavandula stoechas L.</i> (Lamiaceae)	حلحال الخزامي	Lavande papillon	Plante entière	-décoction +genevrier+jus d'ognon	-Antitussif - Sédatif - Affections pneumologiques - Affections de la prostate
31	<i>Rosmarinus officinalis L.</i> (Lamiaceae)	إكليل	Romarin	Plante entière	-décoction	-Troubles hépatiques -Gastralgies -Rhumatisme -Bronchites
32	<i>Mentha spicata L.</i> (Lamiaceae)	النناع	Menthe verte	Feuilles	-Distillation (huile essentielle) -Infusion	-Douleurs intestinales - Carminatif - Ulcère gastrique
33	<i>Ocimum basilicum L.</i> (Lamiaceae)	الرَّيْحَانُ الخيق	basilic	feuilles	-Infusion	- Hypocholestérolémiant - Affections gastro-intestinales
34	<i>Salvia officinalis L.</i> (Lamiaceae)	المريمية	sauge	Plante Entière Feuilles	-décoction -distillation(huile essentielle)	-Dysménorrhées - Anticancéreux - Antibactérienne et anti-inflammatoire -Digestif - Anticonvulsivant
35	<i>Teucrium polium L.</i> (Lamiaceae)	قطابة لجراح	Brunelle commune	Plante entière	- décoction	-Ulcère gastroduodénal
36	<i>Melissa officinalis L.</i> (Lamiaceae)	المليحة	Mélisse	Plante entière	- décoction	- Brulures - Acné
37	<i>Thymus vulgaris L.</i> (Lamiaceae)	الزعر	Thym commun	Feuilles Fleurs	-Infusion -Poudre	-Toux
38	<i>Linum usitatissimum L.</i> (Linaceae)	كتان	lin	Graine	-poudre -gel	-Antitussif -Hypocholestérolémiant - Revitalisant pour cheveux
39	<i>Urginea maritima (L.) BAKER</i> (Liliaceae)	عنصل	scille	Racines	-usage externe	- Antirhumatismal
40	<i>Lawsonia alba Lam.</i> (Lythraceae)	الحناء	Henné	Feuilles	Poudre	-Cosmétique, astringente -Cicatrisante -Soigner l'irritation des pieds -Remède contre les poux -Antimicrobien - Antifongique
41	<i>Eucalyptus globulus labill.</i> (Myrtaceae)	كلتوس	Eucalyptus	Feuilles	-Infusion	-Toux -Rhume - Grippe
42	<i>Olea europea L.</i> (Oleaceae)	زيتون	Olivier	Feuilles	Infusion	- Action hypotensive - Antidiabétique
43	<i>Andropogon Hirtus L.</i> (Poaceae)	بوركية	Andropogon	Racines	-Décoction	-Diurétique
44	<i>Arundo Donax L.</i> (Poaceae)	قصب	Canne de provence	Feuilles	-Décoction	-Diurétique
45	<i>Cynodon dactylon Rich .</i> (Poaceae)	نجم	Gros chiendent	Racines	-Décoction	-Diurétique

46	<i>Trisetaria Flavescens</i> L. Maire (Poaceae)	حشيشة الريح	Trisetaria jaunâtre	Feuilles	-Infusion	-Aérophagie -Antiseptique
47	<i>Ruta Graveolens</i> (Rutaceae)	الفجل	Rue officinale	Plante entière	décoction	- Douleurs oculaires - Otalgies
48	<i>Urtica</i> sp.. (Urticaceae)	الحريقة	Ortie	Feuilles	Infusion	- Antidiabétique - Anémie
				Racines	Décoction	- Affection de la prostate
49	<i>Aloysia triphylla</i> (L'Herit.) Britton (Verbenaceae)	الترنجبية	Verveine odorante	Feuilles	Infusion	- sédatif - Douleurs abdominales

III.1. Analyse des familles botaniques

Nous avons comptabilisé 49 plantes médicinales relevant de 26 familles botaniques.

La fréquence d'utilisation de ces plantes, nous a permis de répertorier une vingtaine de plantes retenues comme étant les plus importantes.

III.2. Maladies traitées

La majorité des plantes exposées au souk « El Bilat » est employée pour traiter les affections des appareils digestif, rénal et cardiovasculaire.

D'autres maladies sont traitées à savoir : Les maladies métaboliques, dermatologiques, les problèmes de sexualité et de stérilité, le rhume, le système nerveux, les maladies dentaires, les maladies infectieuses, les allergies et les tumeurs.

III.3. Parties utilisées

L'enquête ethnobotanique a révélé que les feuilles sont les parties les plus utilisées avec 33% d'utilisation, suivies de la plante entière dans 27% des cas. La fleur et la graine sont utilisées à hauteur de 15% chacune et les racines dans 5% des cas.

Deux études similaires faites au Maroc et Yémen, ont montré que les feuilles des plantes étudiées sont les plus utilisées, viennent ensuite les fleurs, les tiges, les graines alors que le reste (racine, écorce, fruit) utilisées à une fréquence moindre (1, 2).

III.4. Mode de préparation

Les utilisateurs cherchent toujours la méthode la plus simple. La décoction et l'infusion sont les modes de préparation les plus courants pour les

plantes recensées et apparaissent à eux seuls dans plus de 70% des préparations. La poudre mélangée à un excipient comme le miel par exemple pour former une pâte ou un gel se retrouve dans 20% des utilisations. Vient enfin la distillation qui intervient dans la préparation des huiles essentielles, mais qui est moins présente (seulement 8% des cas) à cause de la complexité de l'opération et la présence des huiles importées toutes prêtes à l'utilisation dans ces mêmes commerces.

III.5. Les voies et modes d'administration

L'administration par voie buccale est la règle générale dans presque 90% des cas. Les remèdes préparés sont bus, avalés, inhalés ou simplement appliqués sur la peau sous forme de pommade ou de gel.

III.6. Posologie et durée de traitement

Bien qu'il s'agisse d'un élément important dans le conseil thérapeutique, la posologie est plutôt mal décrite. Les termes poignée, cuillerée ou encore verre d'eau sont les unités de mesure les plus utilisées.

En outre, les quantités prescrites sont absorbées selon le cas en une fois ou en prises fractionnées au cours de la journée (généralement le matin à jeun et le soir au coucher). La durée de la prise des remèdes est variable, même à vie pour certaines maladies (Diabète) mais n'excède généralement pas une semaine.

La plupart des sujets enquêtés ont affirmé que les posologies et la durée de traitement dépendent de la plante, de la maladie traitée et de l'origine de la recommandation (le vécu des gens ou herboriste). Ainsi, cette pratique est quelquefois irrationnelle,



anarchique et non contrôlée. Par conséquent, la part des intoxications liées à un mauvais usage des plantes est non négligeable.

La possibilité d'interaction, en règle générale, avec les médicaments semble être ignorée aussi bien des herboristes que des usagers.

III.7. Niveau d'étude et profil de l'informateur

L'Age des interrogés varie entre 25 et 76 ans, moyennement tournant autour de la cinquantaine, les seniors (>50 ans) formant la tranche la plus importante avec 59% contre seulement 8% de moins de 30 ans. . Le transfert du savoir des plantes médicinales touche toutes les tranches d'âge de 25 à 76 ans, les plus âgés bénéficiant d'une meilleure connaissance des plantes médicinales en raison de l'expérience accumulée et de la transmission du savoir-faire populaire. Concernant le niveau scolaire et le niveau de vie, près de 10% des sujets interrogés étaient des analphabètes et plus de 50% ne sont pas allés au-delà des études primaires. Cependant la totalité des herboristes savent lire et écrire et chacun d'eux possède au moins un résumé ou un livre de médecine traditionnelle.

Tous les herboristes étaient des hommes, les clients étaient dans la majorité des femmes.

Les résultats ont été conformes à ceux obtenus dans d'autre études (Algérie et Maroc) sur le niveau de l'âge mais pas sur la distribution selon le sexe (2,3).

Le transfert du savoir dans le domaine de la médecine traditionnelle se fait surtout entre patients et d'une génération à l'autre.

III.8. Sources des plantes

La plupart des espèces locales sont récoltées, la majorité des commerces s'en approvisionnent chez des horticulteurs ou simplement de personnes qui récoltent les plantes dans leur milieu sauvage.

III.9. Type et fréquence d'utilisation

Parmi les 50 plantes recensées, on a retenu les 14 plantes les plus utilisées auprès des personnes interrogées (tableau 2).

Tableau 2: les plantes fréquemment utilisées au souk « Leblat »

Nom de la plante
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.
<i>Pistacia lentiscus</i> L.
<i>Ammi visnaga</i> Lamk.
<i>Matricaria chamomilla</i> L.
<i>Trigonella Foenum-graecum</i> L.
<i>Salvia officinalis</i> L.
<i>Erica Multiflora</i> L.
<i>Ephedra viridis</i> Coville
<i>Globularia alypum</i> L.
<i>Marrubium vulgare</i> L.
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.
<i>Scabiosa atropurpurea</i> L.
<i>Chenopodium murale</i> L.
<i>Linum usitatissimum</i> L.

IV Conclusions

Dans le présent nous avons mené une enquête ayant pour objectif le recensement des plantes vendues par les herboristes de souk « El Bllat » ainsi que leur usage traditionnel.

L'analyse des résultats obtenus par cette enquête ethnobotanique nous a permis de répertorier 49 plantes ainsi que leur utilisation ; parmi lesquelles 14 plantes sont couramment conseillées et achetées pour leurs vertus thérapeutiques. La majorité de ces plantes est utilisée dans les traitements des affections de l'appareil digestif, rénal et cardiovasculaire.

Les feuilles sont les parties les plus utilisées avec 33% d'utilisation. La décoction et l'infusion sont les modes de préparation les plus courants pour les plantes recensées et représentent à eux seuls plus de 70%. L'administration par voie buccale est la règle générale dans presque 90% des cas, quant à la posologie elle est plutôt mal décrite.

Le présent travail vient compléter les études ethnobotaniques antérieures.

1. Bahassan A, Zidane L, El Yacoubi H, Rochdi A. Ethnobotanique et taxonomie des plantes médicinales utilisées pour le traitement des pathologies du système digestif à Hadramaout (Yémen). *Phytother*. 2014;12(6):399-416.
2. El Hassani M., Douiri E. M., Bammi J., Zidane L., Badoc A., Douira A. Plantes médicinales de la Moyenne Moulouya (Nord-Est du Maroc) *Ethnopharmacologia*, n°50, juillet 2013
3. Fadil M, Farah A, Haloui T, Rachiq S. Étude ethnobotanique des plantes exploitées par les coopératives et les associations de la région Meknès-Tafilalet au Maroc. *Phytother*. 2014:1-12.
4. Ousmane Wagué, « Souk El Blat : « Désherbage » et oubli » [archive], sur tunisia-today.com (consulté le 3 mars 2019).
5. Walid Khefifi, « Souk El Blat entre phytothérapie et sorcellerie : randonnée dans un lieu magique de croyances populaires » [archive], sur tunisia-today.com (consulté le 3 mars 2019).



RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemples :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

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

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

Société des Sciences Pharmaceutiques

Bulletin d'adhésion

Nom :

Prénoms :

Adresse :

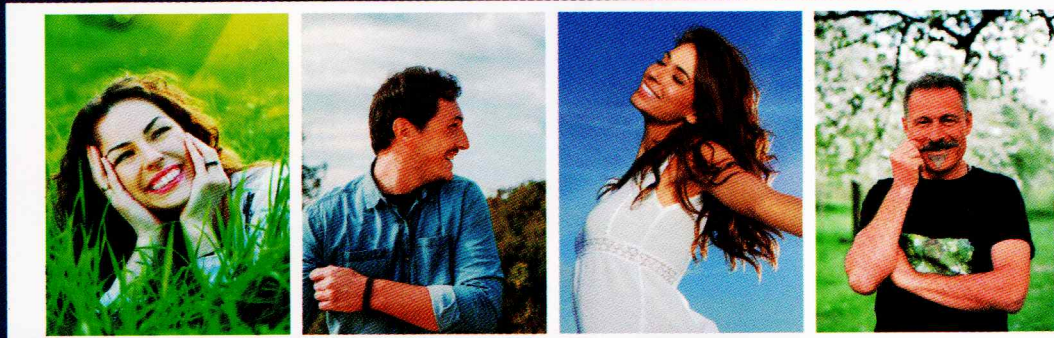
Montant : 30 Dinars (y compris l'abonnement à Essaydali)

Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutiques :

56, Rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.



Xylrix®
5mg
Dichlorhydrate de lévocétirizine



Sentir la
VIE ...

Clarirus®
Desloratadine
Allergie



الصيدلاني



التونسية

1968 - 2018 خمسينية الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

الصحة على محك حقوق الملكية
الفكرية

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 150 - مارس 2019