

# Essaydali

D E T U N I S I E



Dans ce numéro :

**Index triannuel**

**La Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie (SSPT)**

**Organise**

**Les IXX<sup>eme</sup> Journées Pharmaceutiques 2020**

**( Les 13 et 14 Février 2020 à Tunis )**

**REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIETE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE**

[www.sciencespharmaceutiques.org.tn](http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn)

**N° 151 - Juin 2019**



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 internationales les plus récentes ce qui lui permet une présence dans plusieurs pays.

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



**ISO9001**

ISO 9001

BUREAU VERITAS  
Certification



**ISO22000**

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](http://www.vital.com.tn) / [www.vital-phytotherapie.tn](http://www.vital-phytotherapie.tn) E-mail : [contact@vital.com.tn](mailto:contact@vital.com.tn)



# Essaydali

## DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

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

N° 151

### 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

#### Assesseeurs

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](http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn)

#### Imprimerie : Maghreb Edition (IME)

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

*Tous droits réservés*

## SOMMAIRE

- Editorial ..... 3

#### - Articles

\* **Prise en charge de la douleur induite par les mucites au Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse : Etat des lieux et Harmonisation.**  
*Sellami F<sup>(1)</sup>, Mohamed Ali Soussi<sup>(2)</sup>, Maryem Khrouf<sup>(3)</sup> .....4*

\* **La virothérapie oncolytique: une autre dimension de l'association virus et cancer**  
**Revue Bibliographique**  
*Auteurs : Aida Elargoubi, Emna Boulaabi, Rebeh bogossa, Manel Ennaceur, Salma Mhalla, Maha Mastouri*  
*Auteur correspondant : Aida Elargoubi .....10*

\* **Les produits de la ruche (1ère partie)**  
*Ben Haddej M., Boukef K.....20*

\* **Hépatotoxicité des plantes**  
*Hamza Ben Abdallah<sup>1</sup>, Amine Trabelsi<sup>1</sup>, Aymen Abbassi<sup>1</sup>, Amira Horchani<sup>1</sup>, Safa Derbel<sup>1</sup> .....27*

\* **Index triannuel d'essaydali de Tunisie**  
*Etabli par Rached Besbes ( par thèmes et par auteur ) .....35*

## 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



# Prise en charge de la douleur induite par les mucites au Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse : Etat des lieux et Harmonisation.

Sellami F<sup>(1)</sup>, Mohamed Ali Soussi<sup>(2)</sup>, Maryem Khrouf<sup>(3)</sup>

(1)Faculté de pharmacie de Monastir

(2)Centre National de la Greffe de la Moelle Osseuse

(3)Direction de la Pharmacie et du Médicament

**Mots Clés : Douleur/Prise en charge/Mucite**

**Key words : pain/supported/ mucositis**

## **Résumé:**

Les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques admis au Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse (CNGMO) sont soumis à des cures de chimiothérapie dans la phase de conditionnement de leur protocole. Ces cures peuvent provoquer une mucite buccale douloureuse.

## **Objectif:**

Etablir un état des lieux de la prise en charge de la douleur induite par les mucites au CNGMO.

Etude transversale auprès des médecins du CNGMO. Un questionnaire avec des réponses à choix multiples ou avec réponse par oui ou non a été distribué aux 9 praticiens du centre.

Au vu de ces résultats non harmonieux, nous avons mis au point une proposition de procédure de prise en charge de la douleur au CNGMO.

## **Abstract:**

Patients treated with hematopoietic stem cell transplant in National Center for Bone Marrow Transplantation (CNGMO) receive chemotherapy in the conditioning phase of their treatment. Oral Mucositis is common and may occur several days after chemotherapy starts. The hallmark of oral mucositis is pain.

We carry out this study to better understand pain management of mucositis's at the CNGMO.

This is a transversal study conducted with CNGMO's doctors. We distribute a questionnaire in the form of multiple choice or yes/no questions to doctors.

9 doctors answered to our questionnaire. Two of them directed their patients to a dentist before chimio. Eight doctors prescribed mouthwash or a topical product. Antalgic prescription followed pain's evaluation and mucositis's grade. Doctors didn't determine morphine's dose by titration and only four of them provided interdoses in case of breakthrough pain.

Due to the non harmonious results of this study, we have drafted a procedure relative to pain management of mucositis.

## **Introduction:**

Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle ci doit être en toutes circonstances prévenue, évaluée, prise en compte et traitée...(1)

Différentes pratiques visant à atténuer ces douleurs pénibles sont le plus souvent recommandées.

Nous avons donc établi un état des lieux de la prise en charge de la douleur induite par les mucites au CNGMO.

## **Matériel et méthode:**

Etude transversale, descriptive effectuée au moyen d'une enquête par questionnaire visant les médecins des services CNGMO. On a ciblé les trois services du CNGMO : l'unité stérile, le service d'hématologie et le service de pédiatrie.





Le questionnaire contenait 9 questions. La première a concerné l'évaluation de l'état de muqueuse avant la chimiothérapie. Ensuite, nous nous sommes intéressés aux bains de bouche prescrits, aux traitements antalgiques utilisés ainsi que la modalité d'utilisation et à la recherche ou non des douleurs neuropathiques. La dernière partie a concerné les différentes pratiques pouvant être utilisées pour la prévention et prise en charge des douleurs induites par les mucites.

Nous avons distribué les questionnaires directement aux praticiens. Et nous leur avons donné deux jours pour répondre au bout des quels, nous avons récupéré les questionnaires.

Les données recueillies ont été saisies dans une base de données Excel. Une analyse descriptive des résultats a été effectuée.

### Résultats

- 9 praticiens ont répondu à notre questionnaire.
- Seulement 2 d'entre eux orientent leur patient chez un dentiste pour évaluation de l'état bucco-dentaire et d'éventuels soins avant de commencer la chimio.
- L'évaluation de l'état de la muqueuse buccale se fait tous les jours. Un bain de bouche ou un produit en application topique est prescrit systématiquement en début de cure par 8 praticiens.
- Les bains de bouche prescrits par les médecins sont résumés par la figure suivante :

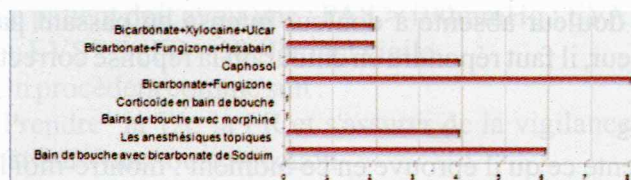


Figure 1 : Bains de bouche prescrits par les médecins

- La prescription d'un antalgique se fait suite à l'évaluation de la douleur et du grade de la mucite.
- L'administration de la morphine à action rapide se fait par voie IV en mode continue.
- Aucun des praticiens ne détermine la dose de morphine par titration. Et seulement 4 d'entre eux prévoient des interdoses en cas d'accès ou d'actes douloureux.
- Il n'y a pas de recherche d'une douleur neuropathique associée aux mucites.
- La figure suivante résume les réponses des praticiens à la question: Avez-vous connaissance d'autres pratiques de prévention, traitement des mucites ou soulagement des douleurs non cités ?

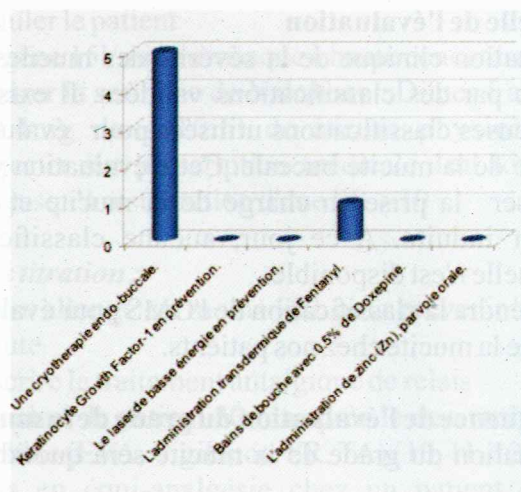


Figure 2 : Connaissance des médecins sur les pratiques de prise en charge des mucites et soulagement des douleurs

### Discussion:

Cette enquête a révélé une non harmonisation du protocole de prise en charge de la douleur induite par les mucites. En effet, uniquement deux médecins orientent leur patient vers un dentiste avant de commencer les cures de chimiothérapie et la titration de la morphine ainsi que la recherche des douleurs neuropathiques associés aux mucites n'est pratiqué par aucun médecin. On a donc proposé des recommandations afin de pallier à ces défaillances.

### 1-Evaluation de l'état buccal et soin locaux pour prévenir la mucite et les douleurs qu'elle entraîne

Différentes interventions thérapeutiques ont montré le bénéfice d'une bonne hygiène bucco-dentaire dans la prévention et le contrôle de la sévérité et par conséquent les douleurs des mucites associés aux traitements oncologiques (1).

- Chaque patient candidat à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques sera orienté vers un dentiste avant d'entamer la phase de conditionnement de son protocole pour attester du bon état bucco dentaire ou effectuer les soins nécessaires (2).
- Chaque patient recevant une dose élevée de melphalan bénéficie de la cryothérapie endo-buccale pendant 30 minutes pour prévenir les mucites buccales (3).



## 2-Evaluation de la sévérité de la mucite

### a-Echelle de l'évaluation

L'évaluation clinique de la sévérité des mucites sera réalisée par des classifications validées. Il existe de nombreuses classifications utilisées pour évaluer la sévérité de la mucite buccale. Cette évaluation vise à optimiser la prise en charge de la mucite et de la douleur induite. A ce jour, aucune classification universelle n'est disponible.

On retiendra la classification de l'OMS pour évaluer le grade de la mucite chez nos patients.

### b-Fréquence de l'évaluation du grade de la mucite

L'évaluation du grade de la mucite sera quotidienne (4).

## 3-Evaluation de la douleur

L'intensité de la douleur peut être mesurée par des échelles d'auto-évaluation unidimensionnelles, possédant les mêmes qualités métrologiques de validité, de sensibilité et de reproductibilité (5). Selon l'âge du patient on adoptera l'une des échelles suivantes.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans on utilisera :  
L'échelle visuelle analogique (réglette EVA)

C'est la plus utilisée et la plus fiable. Elle a été créée en 1994 par Huskisson. Elle se présente sous forme d'une ligne droite de 100 mm. A l'une des extrémités est indiqué : absence de douleur ; à l'autre : douleur insupportable. Le patient place une marque entre ces 2 extrémités en fonction de l'intensité de sa douleur à un temps donné. Cette petite réglette en plastique est munie, sur la face muette-tournée vers le patient, d'un curseur qu'il mobilise, et sur l'autre face « soignant » de graduations millimétrées lues par le soignant. Elle est parfois difficile à utiliser chez la personne âgée (6).  
- Chez l'enfant entre 6 et 10 ans les sujets âgés ou avec un déficit mental on utilisera : Echelle verbale simple (EVS)

Elle propose une série de qualificatifs hiérarchisés allant de douleur absente à douleur intense en passant par douleur faible et modérée. Pour préciser l'importance de la douleur, il faut répondre en entourant la réponse correcte (7).

- Chez l'enfant à partir de 4 ans on utilisera : L'échelle des visages

Le praticien demande à l'enfant de choisir le visage qui représente ce qu'il éprouve en ce moment : montre-moi le visage qui a mal autant que toi. Le score de la douleur se lit sur le recto de l'échelle (7).

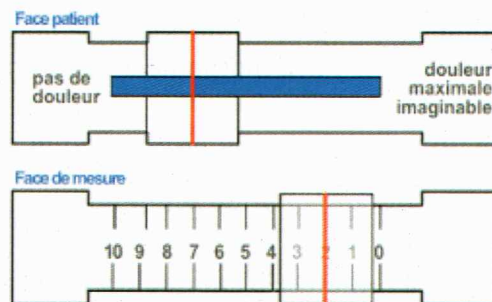
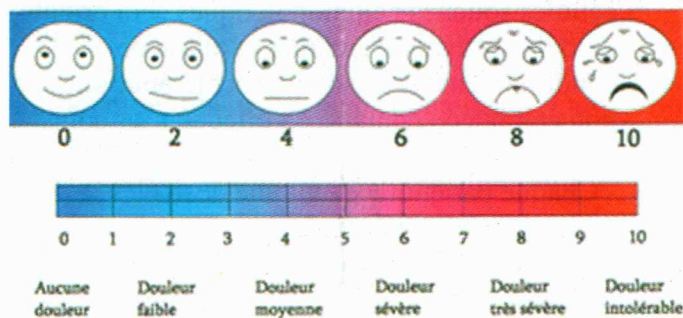


Figure 3 : Echelle des visages et échelle visuelle analogique





#### 4-Traitement antalgique

La prise en charge de la douleur est bien entendu un élément majeur.

##### 4-1-Douleur nociceptive

###### a-Traitement local

En cas de douleurs locales, l'utilisation de topiques anesthésiants, de type lidocaïne en gel seule ou associé à un bain de bouche, pourrait être nécessaire et réduire la douleur mais avec une durée d'action limitée (15-30 min) (8).

###### b-Traitement systémique

Un traitement antalgique adapté aux paliers de l'OMS de la douleur devrait être systématiquement prescrit ; les dérivés morphiniques étant fréquemment le traitement de choix et indispensable à partir de la mucite grade 3 (9).

La prescription est faite à intervalles réguliers, en respectant les données pharmacocinétiques des produits, choisis en fonction du niveau d'intensité de la douleur. Le traitement doit anticiper les accès douloureux et les effets indésirables. Il est réévalué régulièrement et doit savoir associer les coantalgiques (10). Lors de la prescription, il faut choisir une forme galénique facile à administrer au patient avec mucite.

###### Titration opioïde fort :

L'objectif de la titration de la morphine est d'atteindre rapidement un seuil analgésique pour soulager, par la morphine IV, les douleurs par excès de nociception. Elle doit être faite par un médecin.

Le patient doit avoir une : PAS > 100mmHg ; EVA  $\geq$  6 ou EVS  $\geq$  2 ; FR > 10 ; Patient vigile

On procédera comme suit :

-Prendre la TA, la FR et s'assurer de la vigilance du patient avant toute injection

-Préparer la seringue de morphine : 1 amp de 10mg de morphine dans 10ml de sérum physiologique concentration : 1mg/1ml.

-Injection de 2mg (si poids < 60kg) et 3mg (si poids > 60kg) de morphine en IVD toutes les 5min jusqu'à obtention d'un EVA  $\leq$  3 en répétant au même rythme les évaluations EVA, FR et vigilance à l'aide des échelles de sédation et respiratoire.

-Il n'y a pas de dose maximale mais si EVA toujours > 3 après 20mg de morphine, il faut une réévaluation.

Il faut rester auprès du patient pendant toute la durée de la titration.

Conduite à tenir en cas de surdosage (FR < 10 ou Score de sédation > 2) :

-Prévenir un sénior

-Stimuler le patient

-Oxygène 15l/min au masque à haute concentration

-Préparer la seringue de Naloxone : Diluer 1 ampoule de 0.4mg dans 10ml de sérum physiologique  
=> Injecter sur prescription médicale 1ml toutes les 3min jusqu'à restauration d'une FR > 10

###### Après titration :

-Patient allongé au moins 1/2h pour prévenir le risque de chute.

-Prescrire le traitement antalgique de relais

-Réévaluer le patient 30min après le dernier bolus de morphine (EVA, Vigilance, FR, TA) (10, 11, 12, 13).

Relais en équi-analgésie chez un patient dont la douleur est soulagée : Passage de la voie parentérale (IV ou SC) à la voie orale : Arrêter la voie parentérale 2 heures après la première prise de morphine LP orale (14).

- Une interdose est une dose d'opioïde libération immédiate (LI) supplémentaire, administrée en cas d'accès douloureux chez un patient atteint de cancer recevant un traitement opioïde de fond.

- L'interdose sera calculée sur la base d'1/10 à 1/6 de la dose de fond sur 24h. Respecter un intervalle de 4 heures entre chaque interdose LI per os. Augmenter la dose de fond de 30 % si le malade consomme au moins 4 interdosages dans les 24 dernières heures.

##### 4-2Douleurs neuropathiques

Les mucites sont généralement associées à des douleurs neuropathiques. Il est important de détecter ce genre de douleur et de les traiter chez nos patients avec les molécules adéquates (7). Les schémas thérapeutiques associent en première ligne les antiépileptiques (gabapentine et prégabaline), les antidépresseurs tricycliques (amitryptiline) (15).

###### Conclusion:

D'après notre état des lieux, quelques défaillances quant à la prise en charge de la douleur des mucites ont été notées : en effet, une hygiène bucco-dentaire est recommandée pour prévenir les mucites. Certaines associations en bain de bouche ne sont plus d'actualité à cause de leur instabilité. La prescription de la morphine devrait se faire après titration. La mucite est le plus souvent associée à une douleur neuropathique qu'il faut détecter et traiter.

Il est du rôle du pharmacien hospitalier d'apporter les informations nécessaires d'où l'importance des recommandations de prise en charge de la douleur induite par les mucites que nous avons mis au point.





1. S.Schmalz-Ott1, M.Monti1, P.Vollenweider. Mise en place d'un cathéter veineux central chez l'adulte. Rev Med Suisse 2008; 4: 2349-53.
2. Worthington H, Clarkson J, Bryan G, Al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. 2011.
3. Recommandations mascc/isoo de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse.
4. Mucites et candidoses. Site de l'AFSOS. <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses>. consulté le 18/10/2017.
5. Recommandation Prise en charge des douleurs somatiques induites par les traitements des cancers des VADS. Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale. Volume 131, n° 4, pages 226-32 (septembre 2014)
6. Jacques Debril. Evaluation de la douleur : enjeux et méthodes. DUSP, Mars 2012.
7. Attal N, Laurent A. Recommandation du CLUD pour l'évaluation d'une douleur aigue ou chronique chez l'adulte et l'enfant hospitalisé. 2013.
8. Mirabile A et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar; 99 :100-6
9. Caillot É, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. Cancer/Radiothérapie 2012; 16: 358–63.
10. Krakowski I, Theobald S, Balp L et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002). Br J Cancer 2003; (Suppl. 1)
11. Circulaire DGS/DH/DAS n°99-84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aigue par des équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé. France.
12. Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004, articles R.4311.2 et R.4311.8, relatif à l'exercice de la profession d'infirmier ou d'infirmière.
13. Sédation et analgésie en structure d'urgence. Recommandations formalisées d'experts 2010 (SFAR/SFMU).
14. Canchon G, Guédon E. Recommandations ; Guide pour la prise en charge de la douleur par des antalgiques de palier 3 dans la douleur cancéreuse.
15. Navez M, Prades J. Prise en charge de la douleur dans les cancers ORL. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale n° 326 - juillet-août-septembre 2011







LES ANTIBIOTIQUES

إستعملهم بالصحيح

ما تفليش  
منفعتهم تطيم

Saiphantibio

Consultez votre médecin

إستشر طبيبك

**Saiphantibio**

la boîte qui fait le traitement

سيف  
إنتيبيو



# La virothérapie oncolytique:

une autre dimension de l'association virus et cancer

## Revue Bibliographique

**Auteurs :** Aida Elargoubi, Emna Boulaabi, Rebeh bogossa, Manel Ennaceur, Salma Mhalla, Maha Mastouri

*Faculté de Pharmacie de Monastir*

*Laboratoire de microbiologie. CHU F. B Monastir*

**Auteur correspondant : Aida Elargoubi**

**aidaelargoubi@yahoo.fr**

### **Résumé:**

La virothérapie est en train de se développer comme une thérapie oncolytique alternative. Les virus oncolytiques (VO) englobent une grande diversité de virus naturellement sélectifs pour le cancer ou génétiquement modifiés pour le devenir. L'effet oncolytique viral comporte deux composantes majeures : la mort des cellules cancéreuses infectées et non infectées d'une part et l'induction d'une réponse immunitaire systémique à la destruction virale des cellules tumorales d'autre part. Les données cliniques montrent que la combinaison des VO avec la chimiothérapie et / ou la radiothérapie peut améliorer la réponse observée avec une seule thérapie. L'approbation du talimogène laherparepvec (T-VEC), HSV-1 génétiquement modifié (Imlygic®), en 2015 pour le traitement du mélanome malin a constitué un tournant dans l'histoire de l'immuno-virothérapie oncolytique. Actuellement, les essais cliniques se poursuivent et différents types de cancers sont visés. Le défi qui persiste est de garantir une meilleure efficacité et sécurité de ces nouveaux agents pour traiter une pathologie qui, selon la littérature, serait due dans 20% des cas par des virus à effet oncogène. Nous présentons dans ce travail une revue des mécanismes d'action des virus oncolytiques ainsi qu'une synthèse sur les principaux essais et applications de la virothérapie oncolytique.

### **Abstract:**

Virotherapy has been developed as an alternative oncolytic therapy. Oncolytic viruses (OV) encompass a wide variety of viruses that are naturally selective for cancer or genetically modified to become. The viral oncolytic effect is based on two major components: the death of infected and uninfected cancer cells on the one hand and the induction of a systemic immune response to viral destruction of tumor cells on the other hand. Clinical data show that the combination of OV with chemotherapy and/or radiotherapy can improve the response observed with a single therapy. The approval of the talimogen laherparepvec (T-VEC), genetically modified HSV-1 (Imlygic®), in 2015 for the treatment of malignant melanoma, was a turning point in the history of oncolytic immun-virotherapy. Currently, clinical trials are ongoing and different types of cancers are targeted. The challenge is to ensure better efficacy and safety of these new agents to treat a pathology that, according to the literature, would be due in 20% of cases to oncogenic viruses. We present in this work a review of the mechanisms of action of oncolytic viruses as well as a synthesis of the main of oncolytic virotherapy applications and trials.





## INTRODUCTION

Les virus étaient depuis longtemps impliqués dans la génération de cancers. On estime qu'ils sont impliqués dans 20% des cancers humains. Les premiers arguments liant virus et cancer trouvent leur fondement dans la découverte de deux virus aviaires oncogènes : le virus de la leucémie aviaire ou ALV et le virus du sarcome de Rous [1]. Actuellement, sept virus, à savoir le virus Epstein-Barr, le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi, les papillomavirus humains à haut risque, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus lymphotrope des lymphocytes T de type 1 humain et le polyomavirus de cellules de Merkel ont été décrits comme étant constamment associés à différents types de cancer humain. D'autres virus sont considérés comme impliqués dans le processus d'oncogenèse sans un lien de causalité bien déterminé [2].

Toutefois, la relation virus- cancer revêt une autre face puisque l'accent a été mis depuis 1920 sur la régression des cancers au cours des infections virales acquises naturellement fournissant la base pour les essais cliniques pour la virothérapie oncolytique. Les progrès de la génie génétique ont abouti en 1991, à l'élaboration du premier virus d'ingénierie de laboratoire à des fins oncolytiques à partir d'un virus herpès simplex mutant [3], ensuite en 1996 à l'aide d'un mutant d'adénovirus et depuis les essais se sont multipliés et les différents types de cancers ont été visés [4-6]. En 2015, l'administration des aliments et des médicaments (Food and Drug Administration) a émis la première recommandation formelle soutenant l'approbation du talimogène laherparepvec (T-VEC), HSV-1 génétiquement modifié (Imlygic®), pour le traitement du mélanome maligne [7, 8].

### 1. Mécanismes d'action des virus oncolytiques

Les virus oncolytiques (VO) englobent une grande diversité de virus qui sont naturellement sélectifs pour le cancer ou génétiquement modifiés pour le devenir. Bien que leurs mécanismes d'action soient non encore bien élucidés, il semble que l'effet anti-tumoral global induit par le traitement viral oncolytique comporte deux composantes majeures : la mort des cellules cancéreuses infectées et non infectées d'une part et l'induction d'une réponse immunitaire systémique à la destruction virale des cellules tumorales d'autre part (figure 1) [9-10].

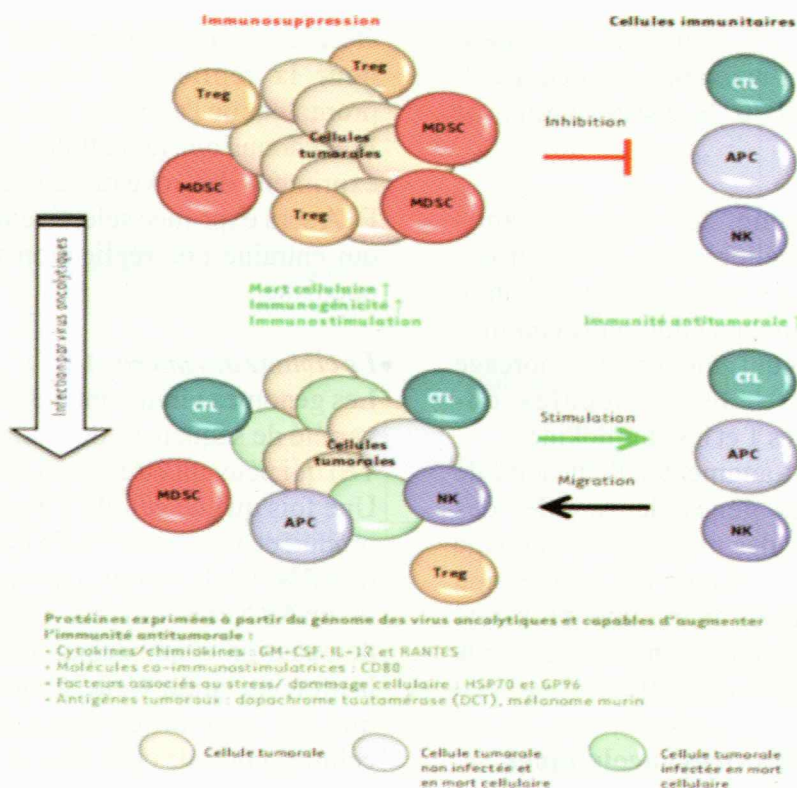


Figure 1: Immunité antitumorale en absence et en présence de virus oncolytique



L'acquisition du phénotype malin s'illustre en partie par la capacité des cellules tumorales à échapper à l'immuno-surveillance. Cette évasion est rendue possible notamment par la création d'un environnement immunosuppresseur. L'immunosuppression est assurée par les cellules tumorales, qui produisent des facteurs immunosuppresseurs, et par des cellules immunitaires immunosuppressives qu'elles recrutent : les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules myéloïdes immatures suppressives (MDSC, myeloid-derived suppressor cells). L'infection des cellules tumorales par les virus oncolytiques produit des molécules immuno-stimulatrices qui vont contribuer à briser la tolérance immunitaire vis-à-vis de la tumeur. De plus, la mort cellulaire consécutive à l'infection peut conduire à la libération, dans le lit tumoral, des antigènes tumoraux et d'autres facteurs immunostimulateurs. La surexpression de ces mêmes molécules à partir des virus oncolytiques a permis d'augmenter l'efficacité thérapeutique. L'environnement ainsi modifié favorise le recrutement, la maturation et l'activation de cellules présentatrices d'antigènes APC (antigen presenting cells) (telles que les macrophages, les cellules dendritiques, etc.), et des cellules effectrices de l'immunité antitumorale (telles que les cellules T cytotoxiques CTL [cytotoxic T lymphocytes] et les cellules NK [natural killer]). Ces effecteurs ciblent aussi bien les cellules infectées que non infectées. Dans le même temps, les populations de cellules immunosuppressives (Treg) peuvent diminuer. RANTES : regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted ; HSP70 : heat shock protein of 70 kDa [11].

Grace à la génie génétique, les réponses anti-tumorales des VO ont été améliorées par l'insertion des gènes thérapeutiques. Cette stratégie consiste à faire exprimer des molécules stimulant l'immunité comme : les cytokines, les molécules qui améliorent l'amorçage du système immunitaire, les molécules co-stimulatrices de lymphocytes T et les chimiokines. D'autres stratégies peuvent augmenter l'efficacité de ces virus en insérant des gènes de suicide, des molécules anti-vasculaires, des molécules de ciblage de matrice extracellulaire, ou encore par l'expression des protéines membranaires ayant une propriété fusogénique et par des stratégies de prévention de la clairance ou de l'inactivation virale [12].

## 2. La sélectivité tumorale des virus oncolytiques

Il existe deux points d'intervention généraux pour améliorer la sélectivité tumorale : cibler la sélectivité des virus avant d'entrer dans une cellule cancéreuse

(ciblage transducteur) et contrôler la sélectivité de la réplication une fois que le virus a infecté une cellule (inactivation du gène viral, ciblage de la transcription, séquences de ciblage des micro-ARN).

### • Ciblage transducteur :

Il en existe plusieurs méthodes dont on distingue l'utilisation des molécules qui facilitent la liaison des protéines d'attachement viral à un récepteur spécifique de la cellule cible et l'expression virale de ligands dirigés contre des cellules tumorales spécifiques. Ces stratégies ont été appliquées pour augmenter la sélectivité tumorale des adénovirus oncolytiques, du virus de la vaccine et du virus de la rougeole [13].

### • L'inactivation des gènes viraux :

Elle permet de limiter l'infection virale dans les cellules cancéreuses, souvent par les altérations du métabolisme cellulaire et des voies de survie dans les cellules transformées. Citant l'exemple de la suppression du gène codant pour la TK virale dans le virus de la vaccine et dans le HSV-1 qui conduit à la dépendance du virus à l'activité des TK de la cellule hôte, ce qui est plus prononcé dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. Ces souches ont été démontrées moins virulentes, tout en conservant un effet anti-tumoral puissant in vivo.

### • Le ciblage de la transcription :

Il met les gènes viraux essentiels sous le contrôle des promoteurs. La construction d'adénovirus CV706 a été conçue avec la protéine virale E1A, essentielle pour la réplication virale, sous le contrôle du promoteur de l'antigène prostatique spécifique (APS). Étant donné que les cellules cancéreuses de la prostate expriment des niveaux élevés de l'APS, la protéine E1A sera exprimée sélectivement dans ces cellules, ce qui entraîne une réplication virale et une éventuelle oncolyse.

### • Le ciblage des micro-ARN :

Les génomes viraux ont été conçus pour exprimer une variété de séquences de ciblage de miARN (miARN-TS) qui peuvent être conçues pour un tissu spécifique. Une fois qu'une cellule a été infectée, l'ARN viral est produit et transporté vers le cytoplasme avec le présent miARN-TS. La cellule exprime le miARN apparent et le miARN-TS qui est lié et alors ciblé pour la dégradation et empêchant la traduction du produit de la protéine virale. Cette stratégie profite du fait que les miARN sont différentiellement exprimés dans les cellules normales (élevés) et les cellules cancéreuses (faibles). Le miARN let-7a est un exemple de miARN suppresseur de tumeur qui est exprimé à de faibles niveaux dans les cellules cancéreuses [14].





### 3.Applications de la virothérapie oncolytique

#### 3-1 Combinaison avec des thérapies anti-tumorales conventionnelles

Les données cliniques montrent que la combinaison des VO avec ces thérapies systémiques (La chimiothérapie et / ou la radiothérapie) peut augmenter la réponse observée avec une seule thérapie. Le mécanisme sous-jacent à cet effet synergique entre les VO et la chimiothérapie n'est pas complètement compris. Certains agents chimiothérapeutiques peuvent augmenter l'expression des récepteurs de surface cellulaire que les virus utilisent pour entrer et infecter les cellules tumorales. Par exemple, les inhibiteurs de la MAPK ont montré une augmentation de l'expression du récepteur des adénovirus et des coxsackievirus (CAR), ce qui permet une entrée accrue d'adénovirus.

La thérapie combinée avec la radiothérapie a également montré une amélioration de la réponse anti-tumorale dans les modèles précliniques en améliorant l'apoptose dans le traitement combiné. Le HSV-1 (G207) a été utilisé dans un essai clinique combiné à une radiothérapie pour les patients atteints de glioblastome multiforme récurrent. Six patients sur neuf ont démontré une maladie stable ou une réponse partielle [15, 16].

#### 3-2 Essais cliniques des VO

On peut classer les VO en deux groupes : ceux avec un tropisme naturel pour les cellules cancéreuses et les virus manipulés génétiquement. Dans les tableaux I et II, sont présentés, les principaux essais cliniques des virus oncolytiques et leurs applications.

**Tableau I : Les virus oncolytiques ayant un tropisme naturel pour les cellules malignes**

| Virus                                 | Souche                                      | Essais cliniques                                                                                                                                                                         | Références |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Les Parvovirus autonomes              | Parvovirus H1                               | glioblastome, lymphome, leucémie monoblastique, hépatocarcinome                                                                                                                          | [17]       |
|                                       | Parvovirus LuIII                            | Tumeurs intracrâniennes (gliome++) et sous-cutanées                                                                                                                                      | [18]       |
| Le virus du myxome (MYXV)             |                                             | cancer du pancréas, glioblastome, cancer de l'ovaire, affections hématologiques malignes : myélome multiple (in vitro)...                                                                | [19-20]    |
| Le virus de la maladie de Newcastle   |                                             | carcinome hépatocellulaire, cancer de l'estomac, cancer de la prostate, cancer colorectal, cancer du pancréas, cancer des ovaires, glioblastome, mélanome, cancer pulmonaire, lymphome B | [21]       |
| Les réovirus                          | Réolysine « Reovirus type 3 Dearing » (T3D) | cancer de la prostate, gliome malin, cancer colorectal métastatique, myélome multiple, cancer des ovaires, cancer pulmonaire (en association à la chimiothérapie)                        | [22]       |
| Le virus de la Vallée de Seneca (SVV) | SVV-001                                     | Tumeurs neuro-endocrines                                                                                                                                                                 | [23]       |
| Coxsackievirus                        | Cavatak (Coxsackievirus A21)                | Mélanome, cancer de la vessie                                                                                                                                                            | [24]       |
| Le virus Sendai                       |                                             | fibrosarcome, cancer du pancréas, cancer colique, mélanome, carcinome hépatocellulaire, neuroblastome, cancer de la prostate                                                             | [25]       |
| Le virus de la pseudorabie (PRV)      |                                             | Le glioblastome                                                                                                                                                                          | [26]       |



**Tableau II : Les virus oncolytiques génétiquement modifiés**

| Virus                             | Souche                      | Essais cliniques                                                                                                                                                                                                                 | Références |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Virus de la rougeole              |                             | Le gliome malin, les autres tumeurs solides (carcinome hépatocellulaire, cancer de la prostate, cancer du sein et de l'ovaire) et les affections <i>hématoLOGIQUES malignes</i> (lymphome, myélome multiple, médulloblastome...) | [27]       |
| Poliovirus                        |                             | glioblastome multiforme, cancer colorectal et cancer du sein, carcinome hépatocellulaire                                                                                                                                         | [28]       |
| Virus de la vaccine               |                             | Mélanome, cancer du sein, carcinome anaplasique de la thyroïde, mésothéliome pleural malin, tumeur du pancréas, cancer de la prostate, les sarcomes, carcinome hépatocellulaire, cancer de l'ovaire                              | [29-33]    |
| Adénovirus (ADV)                  | ADV avec EGF-R muté         | Gliome malin, cancer de l'ovaire                                                                                                                                                                                                 | [34]       |
|                                   | ADV- ONXY-015               | cancers ORL, cancers colorectaux métastatiques, cancer du pancréas                                                                                                                                                               | [35]       |
|                                   | DNX-2401                    | Glioblastome, gliosarcome                                                                                                                                                                                                        | [36]       |
|                                   | L'OBP-301                   | Carcinome hépatocellulaire                                                                                                                                                                                                       | [37]       |
| Virus de l'herpès simplex (HSV)   | HSV-1                       | Cancer du sein et de l'ovaire                                                                                                                                                                                                    | [38]       |
|                                   | HSV HF10                    | Cancer du sein, le carcinome épidermoïde oral, le cancer péritonéal et de la vessie                                                                                                                                              | [39]       |
|                                   | R3616, HSV-1716, HrR3, G207 | Glioblastome                                                                                                                                                                                                                     | [8, 40]    |
|                                   | -                           | Glioblastome, cancer du sein                                                                                                                                                                                                     | [41]       |
|                                   | T-VEC                       | Carcinome hépatocellulaire, sarcome des tissus mous                                                                                                                                                                              | [42]       |
| virus de la stomatite vésiculeuse |                             | Glioblastome, cancer du sein, leucémie à cellules T                                                                                                                                                                              | [43-44]    |

## CONCLUSION

Aujourd'hui, plus d'un siècle après le premier rapport sur la rémission clinique de cancer associée à l'infection virale, la virothérapie oncolytique ne cesse d'être mise à l'épreuve.

L'avènement sur le marché en 2015, du T-Vec, pour le traitement du mélanome métastatique a marqué un tournant dans l'histoire de l'immuno-virothérapie oncolytique

poussant les scientifiques à poser le pari que cette classe émergente multifonctionnelle, qui permet de reprogrammer le microenvironnement tumoral pourrait devenir assez rapidement une nouvelle arme précieuse dans l'arsenal de traitement et de prévention des cancers.





## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Smith AJ, Smith LA. Viral carcinogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016; 144:121-68.
- 2- Mesri EA, Feitelson M, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):266-82.
- 3- Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*. 1991 May 10;252(5007):854-6
- 4- Kellish P, Shabashvili D, Rahman MM, Nawab A, Guijarro MV et al. Oncolytic virotherapy for small-cell lung cancer induces immune infiltration and prolongs survival. *J Clin Invest*. 2019 Apr 1-14 [consulté le 04/05/2019] disponible sur <https://www.jci.org/articles/view/121323>.
- 5- Pearl TM, Markert JM, Cassady KA, Ghonime MG. Oncolytic Virus-Based Cytokine Expression to Improve Immune Activity in Brain and Solid Tumors. *Mol Ther Oncolytics*. 2019 Mar 20;13:14-21.
- 6- Koske I, Rössler A, Pipperger L, Petersson M, Barnstorf I et al Oncolytic virotherapy enhances the efficacy of a cancer vaccine by modulating the tumor microenvironment. *Int J Cancer*. 2019 Apr 10 [consulté le 04/05/2019] disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.32325>.
- 7- Bommareddy PK, Patel A, Hossain S, Kaufman HL. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) and other oncolytic viruses for the treatment of melanoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):1-15.
- 8- Hua L, Wakimoto H Oncolytic herpes simplex virus therapy for malignant glioma: Current approaches to successful clinical application. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 May 2. [consulté le 04/05/2019] disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.32325>.
- 9- Tomic V, Thomas DL, Kranz DM, Liu J, McFadden G et al. Myxoma virus expressing a fusion protein of interleukin-15 (IL15) and IL15 receptor alpha has enhanced antitumor activity. *PLoSOne*. 2014; 9(10):e109801.
- 10- Choi IK, Lee JS, Zhang SN, Park J, Lee KM et al. Oncolytic adenovirus co-expressing IL-12 and IL-18 improves tumor-specific immunity via differentiation of T cells expressing IL-12R $\beta$ 2 or IL-18R $\alpha$ . *Gene Ther*. 2011;18(9):898-909.
- 11- Pol J, Le Bœuf F, Diallo J.S. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. *médecine/sciences* 2013 ; 29 : 165-73.



- 12- Choi AH, O'Leary MP, Fong Y, Chen NG. From Benchtop to Bedside: A review of oncolytic virotherapy. *Biomedicines*. 2016;4(3):e18.
- 13- Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic Virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2012; 30(7):658-70.
- 14- Buijs PR, Verhagen JH, van Eijck CH, van den Hoogen BG. Oncolytic viruses: From bench to bedside with a focus on safety. *Hum Vaccines Immunother*. 2015; 11(7):1573-84.
- 15- Markert JM, Razdan SN, Kuo HC, Cantor A, Knoll A et al. A Phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol Ther*. 2014;22(5):1048-55.
- 16- Ibrahim AM, Wang YH. Viro-immune therapy: A new strategy for treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14;22(2):748-63
- 17- Angelova AL, Geletneky K, Nüesch JPF, Rommelaere J. Tumor selectivity of oncolytic parvoviruses states. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Apr 22;3:55
- 18- Paglino JC, Ozduman K, van den Pol AN. LuIII parvovirus selectively and efficiently targets, replicates in, and kills human glioma cells. *J Virol*. 2012; 86(13):7280-91.
- 19- Bais S, Bartee E, Rahman MM, McFadden G, Cogle CR. Oncolytic virotherapy for hematological malignancies. *Adv Virol*. 2012;2012 [consulté le 04/05/2019] disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265224>.
- 20- Bartee MY, Dunlap KM, Bartee E. Myxoma virus induces ligand independent extrinsic apoptosis in human myeloma cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16(4):203-12.
- 21- Matveeva OV, Guo ZS, Senin VM, Senina AV, Shabalina SA et al. Oncolysis by paramyxoviruses: preclinical and clinical studies. *Mol Ther Oncolytics*. 2015; 2:15017 [consulté le 04/05/2019] disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667943/>
- 22- Kicielinski KP, Chiocca EA, Yu JS, Gill GM, Coffey M et al. Phase 1 clinical trial of intratumoral reovirus infusion for the treatment of recurrent malignant gliomas in adults. *Mol Ther*. 2014; 22(5):1056-62.
- 23- Burke MJ. Oncolytic Seneca valley virus: past perspectives and future directions. *Oncolytic Virotherapy*. 2016; 5:81-9.





- 24- BioSpace. Viralytics Ltd Updates CAVATAK and KEYTRUDA Combination Clinical Trials At ESMO 2016. [Consulté le 04/05/2019] disponible sur <https://www.biospace.com/article/releases/viralytics-ltd-updates-cavatak-and-keytruda-combination-clinical-trials-at-b-esmo-b-2016-/>
- 25- Matveeva OV, Guo ZS, Senin VM, Senina AV, Shabalina SA et al. Oncolysis by paramyxoviruses: preclinical and clinical studies. *Mol Ther Oncolytics*. 2015;2:15-017.
- 26- Shiau AL, Lin YP, Shieh GS, Su CH, Wu WL et al. Development of a conditionally replicating pseudorabies virus for HER-2/neu-overexpressing bladder cancer therapy. *Mol Ther*. 2007; 15(1):131-8.
- 27- Aref S, Bailey K, Fielding A. Measles to the rescue: a review of oncolytic measles virus. *Viruses*. 2016;8(10):e294.
- 28- Brown MC, Dobrikova EY, Dobrikov MI, Walton RW, Gemberling SL, Nair SK, et al. Oncolytic polio virotherapy of cancer. *Cancer*. 2014; 120 (21):3277-86.
- 29- Wang H, Chen NG, Minev BR, Szalay AA. Oncolytic vaccinia virus GLV-1h68 strain shows enhanced replication in human breast cancer stem-like cells in comparison to breast cancer cells. *J Transl Med*. 2012; 10:167.
- 30- Kelly KJ, Woo Y, Brader P, Yu Z, Riedl C et al. Novel Oncolytic Agent GLV-1h68 Is Effective against malignant pleural mesothelioma. *Hum Gene Ther*. 2008; 19(8):774-82.
- 31- Gentschev I, Donat U, Hofmann E, Weibel S, Adelfinger M et al. Regression of human prostate tumors and metastases in nude mice following treatment with the recombinant oncolytic vaccinia virus GLV-1h68. *J Biomed Biotechnol*. 2010;1:1-12.
- 32- He S, Li P, Chen CH, Bakst RL, Chernichenko N et al. Effective oncolytic vaccinia therapy for human sarcomas. *J Surg Res*. 2012; 175(2):53-60.
- 33- Gentschev I, Müller M, Adelfinger M, Weibel S, Grummt F et al. Efficient colonization and therapy of human hepatocellular carcinoma (HCC) using the oncolytic vaccinia virus strain GLV-1h68. *PLoS One*. 2011;6(7):e22069.
- 34- Guenther CM, Kuypers BE, Lam MT, Robinson TM, Zhao J et al. Synthetic Virology: Engineering Viruses for Gene Delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2014; 6(6):548-58.
- 35- Larson C, Oronsky B, Scicinski J, Fanger GR, Stirn M et al. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses. *Oncotarget*. 2015; 6(24):19976-89.



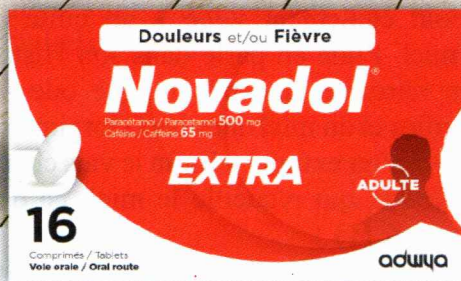
- 36- Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WKA, Sawaya R et al. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1419-1427
- 37- Bilsland AE, Spiliopoulou P, Evans TR. Virotherapy: cancer gene therapy at last, [consulté le 04/05/2019] disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007754>.
- 38- Menotti L, Nicoletti G, Gatta V, Croci S, Landuzzi L et al. Inhibition of human tumor growth in mice by an oncolytic herpes simplex virus designed to target solely HER-2-positive cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(22):9039-44.
- 39- Kaur B, Chiocca EA, Cripe TP. Oncolytic HSV-1 virotherapy: Clinical experience and opportunities for progress. Curr Pharm Biotechnol. 2012; 13(9):1842-51.
- 40- Friedman GK, Cassady KA, Beierle EA, Markert JM, Gillespie GY. Targeting pediatric cancer stem cells with oncolytic virotherapy. Pediatr Res. 2012; 71(402):500-10.
- 41- Zeng WG, Li JJ, Hu P, Lei L, Wang JN et al. An oncolytic herpes simplex virus vector, G47 $\Delta$ , synergizes with paclitaxel in the treatment of breast cancer. Oncol Rep. 2013; 29(6):2355-61.
- 42- Pol J, Kroemer G, Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. Oncoimmunology. 2016;5(1):e1115641.
- 43- Wollmann G, Drokhlyansky E, Davis JN, Cepko C, van den Pol AN. Lassa-vesicular stomatitis chimeric virus safely destroys brain tumors. J Virol. 2015; 89(13):6711-24.
- 44- Betancourt D, Ramos JC, Barber GN. Retargeting oncolytic vesicular stomatitis virus to human T-Cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-Cell leukemia. J Virol. 2015; 89(23):11786-800.





# ما يترجلى كان Novadol®

EXTRA



**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Novadol® Extra Comprimé Boîte de 16. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Paracétamol 500 mg, Caféine 65 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Mode d'administration : voie orale, les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). Posologie : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans) en raison de la présence de caféine. La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 grammes de paracétamol par jour soit 6 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 grammes par jour soit 8 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 et/ou de fièvre : chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. Insu. sance rénale : En cas d'insu. sance 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 6 comprimés. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans) en raison de sa teneur en caféine ; Hypersensibilité au paracétamol, ou à l'un des autres constituants du comprimé ; Insu. sance hépatocellulaire. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Mises en garde spéciales Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Doses maximales recommandées : chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans), la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour. **PRECAUTIONS D'EMPLOI :** En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** Liées à la caféine : Associations déconseillées + Enoxacin : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitation et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique. Associations à prendre en compte + Ciprofloxacine, norfloxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine par diminution de son métabolisme hépatique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Stiripentol : augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Liées au paracétamol : Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Anticoagulants oraux Risque d'augmentation de l'effet et 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. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Interactions avec les examens paracliniques La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode de 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 Données liées Au Paracétamol : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet et malformatif particulier du paracétamol. Données liées à la Caféine : Les études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif dû à la caféine. En fin de grossesse à fortes doses, la caféine est susceptible de provoquer une arythmie cardiaque fœtale ou néonatale. En conséquence, l'utilisation de la caféine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Allaitement La caféine passe dans le lait maternel et la concentration maximale s'observe 1 à 2 heures après la prise. La demi-vie de la caféine est considérablement augmentée chez le nouveau-né allaité, d'un facteur 15 environ. Des doses répétées et importantes de caféine peuvent provoquer l'apparition d'agitation et d'irritabilité chez l'enfant allaité. La dose maximale de caféine, susceptible de ne pas avoir de retentissement chez l'enfant, est de 100 à 200 mg par jour environ (soit une à deux tasses de café). En conséquence : si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient de ne pas dépasser cette dose, apports alimentaires inclus, tout en espaçant les prises au maximum ; le médicament sera pris juste après la tétée. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Sans objet. **EFFETS INDESIRABLES :** Liés au Paracétamol Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. Liés à la Caféine Possibilité d'excitation, d'insomnies, de palpitations. **SURDOSAGE :** L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids 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 insu. sance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélèvement d'un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Propriétés pharmacodynamiques : antalgique, antipyrétique, (N. Système nerveux central). **Propriétés pharmacocinétiques :** DU PARACETAMOL 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-acétylbenzoquinone 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 mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Elimination L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminée sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insu. sance rénale : en cas d'insu. sance 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. **DE LA CAFFEINE :** La caféine est rapidement et complètement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre quelques minutes et 60 minutes après ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** Liste des excipients : Amidon de maïs prégélatinisé, Povidone 25, Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium. Incompatibilités : sans objet. **DURÉE DE CONSERVATION :** 2 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :** Pas de précautions particulières de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR :** 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC). **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION :** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** les laboratoires ADWYA Route de la Marsa Km 14 - B.P 658-2070 La Marsa - Tunisie Tel : (+216) 71 854 888/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 9044281. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 2013. **DOSIMETRIE :** Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :** Sans objet. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament non soumis à prescription médicale.

adwya

Plus de 30 ans  
au service de la  
santé

www.adwya.com.tn



# Les produits de la ruche

## Ben Haddej M., Boukef K.

### (1ère partie)

#### Résumé :

Les produits de la ruche à savoir le miel ; la propolis, la gelée royale, le pollen, le venin ainsi que la cire sont passés en revue à travers leur histoire, leur origine leur composition ainsi que leur rôle dans le monde des abeilles. Les propriétés particulières à chaque produit seront détaillées que ce soit les propriétés empiriques ou celles démontrées scientifiquement.

Dans cette première partie seront traités le miel et la gelée royale.

**Mots clés :** abeille, miel, propolis, gelée royale, venin, cire ; histoire, composition, propriétés.

#### Summary :

The products of the hive namely honey, propolis, royal jelly, pollen, venom and wax are reviewed through their history, their origin, their composition and their role in the world of bees. The properties specific to each product will be detailed whether it is the empirical properties or those scientifically proven.

In this first part, will be developed, the honey and the royal jelly.

**Key words:** bee, honey, propolis, royal jelly, venom, wax; history, composition, properties.

#### Introduction:

L'homme a toujours utilisé les ressources naturelles pour survivre et s'adapter à son environnement. Il a ainsi évolué au fil du temps. Dans un premier temps il a commencé par la récolte des produits de la ruche, par la suite il a inventé l'art de l'apiculture en domestiquant l'abeille.

Le présent article s'intéresse aux produits de la ruche; l'histoire de chaque produit sera détaillée et on passera en revue : son origine ; sa composition chimique ainsi que son rôle dans la ruche.

Les propriétés thérapeutiques particulières à chaque produit de la ruche seront développées.

Et nous préciserons si ces dernières sont prouvées scientifiquement ou relèvent uniquement de considérations empiriques.

#### Histoire:

La première trace de cette relation entre l'homme et l'abeille date de la période du Néolithique ; plus de 6000 ans avant Jésus-Christ : elle concerne une gravure rupestre, découverte sur l'un des murs d'une grotte espagnole surnommée « la grotte de l'Araignée » à Valence. Cette gravure montre une silhouette humaine tenant un panier à la main pratiquant la récolte du miel. (1)

Tous les peuples de l'Antiquité considéraient que le miel était un bienfait des dieux. (2) (3)

Pour les égyptiens c'est un produit divin. En effet selon leurs croyances, les abeilles sont le symbole de l'âme et proviennent des larmes de Rê, le Dieu soleil. (1)

Le papyrus Ebers 6 ; papyrus égyptien du XVI<sup>e</sup> siècle avant notre ère, a mentionné plusieurs préparations à base de miel, utilisées pour guérir toutes les blessures, les maladies du tube digestif, les maladies rénales et les affections des yeux, etc. (2) (4)

Dans la Grèce antique, l'abeille était un symbole sacré d'Artémis et figure sur les pièces de monnaie d'Éphèse pendant près de 6 siècles. (5)

Hippocrate conseillait le miel comme fortifiant contre de nombreuses pathologies. (6)

Dans de nombreux textes de classiques grecs comme L'Iliade et L'Odyssée d'Homère, le Banquet des sophistes d'Athénée, les écrits philosophiques d'Aristote, de Démocrite, on insiste sur l'importance du miel pour les vivants. Aristote et Pline l'ancien reconnaissait les bienfaits du miel dans le traitement des plaies. (1)

Les Romains ont également voué « un culte » à l'abeille et au miel. Pline en parle dans son Histoire Naturelle. On retrouve, une très longue ode à la louange des abeilles et du miel dans les Géorgiques de Virgile et dont voici un extrait : « Enfin je vais chanter le peuple industrieux qui recueille le miel, ce doux présent des cieux... » (1)

Les Romains, comme les Grecs, pratiquaient le dépôt de l'offrande du miel aux dieux. Le miel était également largement employé pour ses propriétés médicinales. Ainsi, Dioscoride recommandait de l'utiliser cuit avec du sel gemme pulvérisé, afin de guérir les plaies, les otalgies et autres maux. Galien le préconise pour soigner l'inflammation des tissus et Pline décrit ses nombreuses vertus médicinales. (1)

Le miel est bien présent dans les livres d'histoire comme dans les livres sacrés ; Ainsi, la Bible fait largement référence au miel et la Palestine est considérée comme « la terre du lait et du miel ». Avec le Christianisme on assiste à l'augmentation de la production du miel et de la cire, celle-ci étant utilisée à des fins religieuses pour la production des bougies. (1)

Le Coran par ailleurs ne manque pas de louer les vertus du miel. Le Saint Coran mentionne ses bienfaits dans la sourate Les abeilles (Nahl). (7)

L'utilisation du miel est toujours d'importance au moyen âge et à la Renaissance.





Les apothicaires puisent dans les recettes de l'antiquité, notamment dans les œuvres de Dioscoride, de Galien, d'Avicenne, ainsi que celles de la majorité des médecins arabes de cette époque. Le miel était employé à des fins thérapeutiques et comme édulcorant dans les thériacales et les électuaires (8).

Au XVII<sup>e</sup> siècle, le miel était également utilisé pour ses propriétés laxatives, détersives, apéritives, pectorales, propres à traiter les affections pulmonaires et à évacuer les expectorations. Il était couramment employé dans les lavements laxatifs et purgatifs (9) (10).

Les formes galéniques faisant appel au miel n'ont guère changé au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, et on retrouve les électuaires, les robs, les mellites, les oxymels dans les pharmacopées de 1618. (11) (12).

Après plusieurs utilisations et observations, vinrent s'ajouter au miel, à la propolis et à la cire d'autres produits apicoles : le pollen, la gelée royale et le venin qui ne sont pas dépourvus de propriétés thérapeutiques.

## LES PRODUITS DE LA RUCHE

### 1. L'abeille

L'abeille est un insecte appartenant à l'ordre des hyménoptères et vivant en société. Il existe neuf espèces du genre *Apis*, la seule espèce adaptée à l'apiculture est *Apis mellifera*. Dans une colonie, les abeilles sont caractérisées par la division et la spécialité du travail.

La reine des abeilles est la seule femelle reproductrice de la ruche pendant quatre à cinq ans. Les mâles, appelés aussi les faux bourdons, ont un rôle social qui est la fécondation de la reine. Les ouvrières, quant à elles, veillent à la sécurité et la prospérité de toute la ruche (13) (14).

Les abeilles ouvrières sont classées en fonction de leurs activités en :

Gardiennes  
Ventileuses  
Nettoyeuses  
Architectes et maçonnes  
Butineuses  
Nourrices. (15) (16)

### 2. Le miel

#### Présentation

Elaboré par les abeilles, le miel est le fruit de l'interaction entre les fleurs butinées, le sol et les systèmes métaboliques liés à la spécificité génétique des abeilles. (17)

Le miel est présent en plusieurs coloris en fonction de ses origines florale et géographique. Il est également présent sous plusieurs aspects : dur ou souple, liquide ou pâteux, finement ou grossièrement cristallisé, etc... (18)

Selon son origine florale, le miel peut présenter une large variété de saveurs et d'arômes différents. (18)

#### Composition chimique

La composition moyenne des miels européens est résumée dans le tableau qui suit. (Tableau 1)

| Composition                                                                                                              | Pourcentage total         | Type de composés                                | Principaux composants                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eau                                                                                                                      | 15 à 20%<br>(moyenne 17%) |                                                 |                                                                                                                                                     |
| Hydrates de carbone                                                                                                      | 75 à 80 %                 | Monosaccharides                                 | Glucose (33%)<br>Fructose (39%)                                                                                                                     |
|                                                                                                                          |                           | Disaccharides                                   | Maltose (0,9%), Isomaltose, Saccharose (2,3%)                                                                                                       |
|                                                                                                                          |                           | Polysaccharides                                 | Eriose, Raffinose, (mélézitose), (kojibiose), (dextrantriose), (méllobiose)                                                                         |
| Substances diverses                                                                                                      | 1 à 5 %                   | Acides (0,1 à 0,5%)                             | Gluconique (0,1 à 0,4 %), (maléique), (succinique), (oxalique), (glutamique), (pyroglutamique), (citrique), (glucuronique), formique (0,01 à 0,05%) |
|                                                                                                                          |                           | Protéines et acides aminés (0,2 à 2%)           | Matières albuminoïdes, matières azotées, (proline), (tyrosine), (leucine), (histidine), (alanine), (glycine), (méthionine), (acide aspartique)      |
|                                                                                                                          |                           | Vitamines                                       | B, C, (A, D, K)                                                                                                                                     |
|                                                                                                                          |                           | Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes | Amylases $\alpha$ et $\beta$ , gluco-invertase, glucose oxydase                                                                                     |
|                                                                                                                          |                           | Enzymes provenant du nectar                     | (Catalase), (amylases), (phosphatases acides)                                                                                                       |
|                                                                                                                          |                           | Minéraux                                        | K, Ca, Na, Mg, Mn, Fe, Cu, (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)                                                                                   |
| Arômes                                                                                                                   |                           | Esters                                          | Méthylantranilates, acétates, méthyléthylcétones...                                                                                                 |
|                                                                                                                          |                           | Aldéhydes et acétones                           | Formaldéhyde, acétaldéhyde...                                                                                                                       |
|                                                                                                                          |                           | Alcools                                         | Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol...                                                                                                   |
| Flavones                                                                                                                 |                           |                                                 | Flavanol, catéchine, quercétine                                                                                                                     |
| Lipides                                                                                                                  | Traces                    | Acides gras                                     | (Acides palmitique, butyrique, caprique, caproïque, valérique)                                                                                      |
| Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces; les % sont donnés par rapport au poids total du miel |                           |                                                 |                                                                                                                                                     |

Tableau 1 : Composition moyenne des miels européens (Les techniques de l'ingénieur, 2000) (18)



### **Propriétés thérapeutiques:**

Depuis l'Antiquité, le miel est connu pour ses propriétés antibactériennes et pro-cicatrisantes. (18)

De plus, ce produit est hautement nutritionnel et possède des propriétés prometteuses d'antioxydant, d'anti-inflammatoire et d'antibactérien, ainsi que des propriétés réductrices de la toux et de cicatrisation des plaies. Le miel améliore également la concentration sérique de testostérone, le nombre de spermatozoïdes et la fertilité. La principale préoccupation dans l'application médicale du miel dans la médecine moderne est la variation de sa composition et le manque d'essais cliniques. (19)

Des études scientifiques ont démontré que les propriétés antibactériennes du miel sont dues notamment à son osmolarité, à son pH acide et à la génération d'eau oxygénée lors de son application sur une plaie. (20)

Les deux principaux effets biologiques du miel sont ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes. (21) (22)

Le miel a un excellent profil d'innocuité et a également des effets bénéfiques pour le soulagement symptomatique de la toux nocturne et des troubles du sommeil associés à une infection des voies respiratoires supérieures de l'enfant. (23) (24)

Une étude menée en Iran, a montré que trois échantillons de miels évalués, avaient des activités antifongiques contre les espèces de *Candida* FLU résistantes (25).

Le miel est une source importante de composés bioactifs dérivés de plantes et ces dernières années ont vu un intérêt croissant pour ses propriétés anticancéreuses (26).

Une revue de l'ensemble des travaux effectués jusqu'à 2017 rapporte que le traitement au miel de lignées cellulaires conduisait à l'arrêt en phase G0 / G1 de cellules de la vessie (T24, 253 J, RT4 et MBT-2), du côlon (HCT-15 et HT-29) et des lignées cellulaires de mélanome humain (A375). Dans cette même revue une autre étude a montré que le miel inhibe la prolifération cellulaire de plusieurs lignées cellulaires (cancer du sein humain MCF-7, mélanome murin B16.F1 et carcinome du colon de la souris CT26). (19)

Des effets antiprolifératifs des lignées cellulaires squameuses et ostéosarcomateuses de la bouche ont été également démontrés. Le miel s'est également révélé antiprolifératif contre plusieurs autres modèles de cancer, y compris les lignées cellulaires de cancer du sein humain (MCF-7 et MDA-MB-231), le cancer du col de l'utérus (HeLa) et la leucémie (K562 et MV4-11). Cependant, aucun effet cytotoxique sur la lignée cellulaire mammaire normale MCF-10A n'a été constaté. Dans une autre étude un effet cytotoxique sélectif a été noté contre les cellules HepG2 du cancer du foie. (19)

Un petit nombre d'études sur l'homme ont démontré que le traitement naturel au miel réduit les taux plasmatiques de protéines inflammatoires clés (CRP) et de prostaglandine E2 (PGE2). (19)

Il a été démontré également, en utilisant des cellules de carcinome humain du côlon (WiDr), que le miel provenant de sources géographiques multiples inhibe la sécrétion d'IL-8 in vitro. (19)

### **3. La gelée royale**

#### **Présentation:**

La gelée royale est définie comme étant la sécrétion des glandes hypo pharyngiennes des abeilles ouvrières qui sert pour nourrir la reine. Celle-ci vit cinq ans au lieu de six semaines en moyenne pour une ouvrière et pond jusqu'à 3000 œufs par jour. Cette longévité incroyable et cette productivité hors du commun sont conférées à la reine des abeilles grâce à la gelée royale (27).

#### **Composition chimique:**

La gelée royale est composée d'eau (50% à 60%), de protéines (18%), de glucides (15%), de lipides (3% à 6%), de sels minéraux (1,5%) et de vitamines. D'après l'analyse spectrométrique moderne, environ 185 composés organiques ont été détectés dans la gelée royale. La royalactine est la protéine la plus importante présente dans la gelée royale. En outre, la gelée royale est composée d'un nombre important de composés bioactifs, dont l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (HAD), qui possède certaines propriétés immunomodulatrices. Les acides gras, les protéines, l'adénosine monophosphate (AMP), l'oxyde N1, l'adénosine, l'acétylcholine, les polyphénols et des hormones telles que la testostérone, la progestérone, la prolactine et l'estradiol sont d'autres composants bioactifs utiles signalés comme étant présents dans la gelée royale. (19)

#### **Propriétés thérapeutiques:**

La gelée royale est l'un des produits de base des abeilles mellifères, elle a été consommée par toutes les civilisations antiques. Mais c'est seulement depuis quelques décennies que ses propres vertus ont été identifiées. La figure 12 décrit les activités biologiques de la gelée royale en tant qu'agent antioxydant, antitumoral, anti-âge, neurotrope et anti-inflammatoire (28).

En effet Une étude clinique randomisée a montré que la gelée royale était efficace pour réduire le syndrome prémenstruel. Une autre étude clinique a montré l'efficacité de la gelée royale dans le traitement des problèmes urinaires et l'amélioration de la qualité de vie des femmes ménopausées.

Une autre a montré que la gelée royale contient des composés stimulant la spermatogenèse, tout en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires.





Une autre étude sur des lapins mâles a montré ses effets positifs sur la fertilité, la qualité et le rendement du sperme et la concentration de testostérone, de protéines totales et de glucose dans le sang. La gelée royale est traditionnellement utilisée pour traiter les symptômes de la ménopause (19).

La gelée royale stimule les organes hématopoïétiques et donc la production de globules rouges et blancs, particulièrement utile dans les anémies fonctionnelles du sujet âgé (29).

Une étude a montré que la gelée royale exerçait des effets neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer (MA). Une autre a confirmé de meilleures performances cognitives et une augmentation de la durée de vie des rats âgés auxquels de la gelée royale avait été administrée.

La gelée royale contient des facteurs favorisant la longévité et prolonge la durée de vie du nématode *Caenorhabditis elegans*. Une étude a également rapporté l'amélioration de la santé mentale chez l'homme après l'ingestion de gelée royale pendant six mois (19).

La gelée royale améliore la cicatrisation des blessures *in vivo* et *in vitro*. L'utilisation de la gelée royale a également montré une action protectrice de la peau humaine contre le photo-vieillissement induit par l'ultraviolet B en favorisant la production de collagène. En plus des traitements classiques, le pansement à la gelée royale constitue également un moyen efficace de traiter les ulcères du pied diabétique (19).

Elle est souvent utilisée en association aux traitements contre l'herpès virus ou contre le Myxovirusinfluenzae (virus de la grippe). Par ailleurs, grâce à son pouvoir agissant sur la régularisation du transit et son activité eupeptique, la gelée royale stimule l'appétit et la prise de poids (30).

La gelée royale possède une action immunostimulante qui va aider à lutter contre les agressions et à retarder les effets du vieillissement sur les phanères et la peau grâce à l'action de la vitamine B5 (31).

A dose élevée, la gelée est utilisée plutôt comme une substance antivirale (32) (33) (34).

Des études ont démontré les propriétés bactériostatiques et bactéricides de la gelée royale et notamment contre les colibacilles que sont *Proteus* et *Escherichia coli* et contre le bacille de Koch (32) (33).

En plus de son activité antimicrobienne, la gelée royale aide à la régénération de la flore intestinale. Ainsi, elle pourra être associée chez des patients traités par des antibiotiques ; patients qui ont tendance à éliminer cette flore (35).

Chez les sujets âgés en particulier, elle peut être conseillée aux patients durant la période de leur traitement curatif en stimulant le système immunitaire, en luttant contre les effets secondaires de certains médicaments et pour son action revitalisante (36).

Après observation, le cancer chez les apiculteurs, fort consommateurs des produits de la ruche, est quelque chose de rare. En effet, La gelée royale aurait un effet anticancéreux. (37) (38)

En 2004, une étude a permis de mettre en évidence les propriétés anti-inflammatoires de la gelée royale. Elle démontre la présence de facteurs responsables de l'inhibition, dose dépendante, des cytokines pro-inflammatoires, telles que  $TNF-\alpha$ , IL-6 ou IL-1, par activation des macrophages. (39)

Dans une autre étude, des scientifiques asiatiques ont montré le rôle de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10H2DA), contenu dans la gelée royale, sur la polyarthrite rhumatoïde. (40) (41)

La figure 1 résume les bienfaits de la gelée royale. (19)

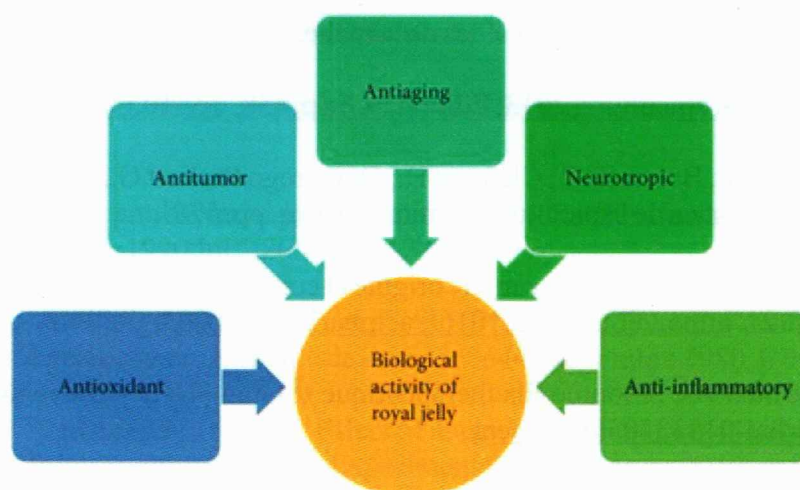


Figure 1: Les bienfaits de la gelée royale sur la santé (19).

La suite dans la 2<sup>ème</sup> partie



## Références bibliographiques:

1. « L'histoire du Miel - [www.lottmiel.fr](http://www.lottmiel.fr) ». 123siteweb.fr. <http://www.lottmiel.fr/158299386>. Consulté le 28 janvier 2019.
2. M. Lelbovici, « L'abeille et le miel dans l'histoire des religions », in : R. Chauvin, *Traité de biologie de l'abeille*, Paris, Masson, 1968 (2e éd.), vol. 5, p. 1-35.
3. C. Cassaignau, *L'Abeille et les produits de la ruche utilisés en nutrition et en thérapeutique*, Th. Doct. Pharm., Tours, 18 décembre 1991.
4. H. Emonet, *Étude de la médecine égyptienne antique et de sa pharmacopée : le papyrus Ebers*, Th. Doct. Pharm., Tours, 12 novembre 2001.
5. « Honey in history: Ancient Greece ». Discover the benefits of honey (blog), 5 février 2015. <https://healthywithhoney.com/honey-in-history-ancient-greece/>. Consulté le 11 mars 2019.
6. Viel, Claude, et Jean-Christophe Doré. « Histoire et emplois du miel, de l'hydromel et des produits de la ruche ». *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 91, no 337 (2003) : 7-20. <https://doi.org/10.3406/pharm.2003.5474>.
7. « Le miel en Islam : voici ses bienfaits cités dans le Coran et confirmés par la science ! » Ajib.fr (blog), 21 novembre 2016. <https://www.ajib.fr/bienfaits-du-miel/>. Consulté le 22 janvier 2019.
8. Ricordel, Joëlle, et Jean-Marc Bonmatin. « Les vertus du miel dans les thériaques selon les médecins arabomusulmans (IXe-XIIIe s.) ». *Revue d'histoire de la pharmacie* 91, no 337 (2003) : 21-28. <https://doi.org/10.3406/pharm.2003.5475>.
9. M. Charas, *Pharmacopée royale, galénique et chimique*, Paris, chez l'Auteur, 1681, p.161-166.
10. A. DE Nobleville et Salerne, *Suite de la Matière médicale de M. Geoffroy*, Paris, Desaint et Saillant, 1756, Règne animal, tome 1, p. 207-208.
11. G. Legrand, *Manuel du préparateur en pharmacie*, Paris, Masson, 1993 (12e édition révisée par J.-M. Aiache).
12. M. Bouvet, *Histoire de la Pharmacie en France, des origines à nos jours*, Paris, Éditions Occitania, 1937, p. 172-173.
13. Biri M. *Le grand livre des abeilles*, 2002, Edition De Vecchi S.A. p. 228, 13.
14. Domerigo R., Imbert G., Blanchard C. *Les remèdes de la ruche*, 2007, Edition Alpen p. 94.
15. Layens D. *G. cours complet d'apiculture*, 2013, Edition Belin p. 458, 6-9-10.
16. Bruneau E., Barbançon J. M., Bonnaffé P., Clément H., Domerigo R., Fert G., Le Conte Y. Ratia G., Reeb C. et Vaissière B. (2002). *Le traité Rustica de l'apiculture*. Edition Rustica. pp. 528.
17. Bonté, Frédéric, et Alexis Desmoulière. « Le miel : origine et composition ». *Actualités Pharmaceutiques* 52, no 531 (1 décembre 2013) : 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.004>.
18. Hoyet, Clémence. « Le miel : de la source à la thérapeutique ». Other, UHP - Université Henri Poincaré, 2005. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733105/document>.
19. Pasupuleti, Visweswara Rao, LakshmiSammugam, NagesvariRamesh, et Siew Hua Gan. « Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017 (2017). <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>.





20. Desmoulière, Alexis. « Le miel, de remarquables propriétés cicatrisantes ». *Actualités Pharmaceutiques* 52, no 531 (1 décembre 2013): 17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.003>.
21. Moore, Owen A., Lesley A. Smith, Fiona Campbell, Kate Seers, Henry J. McQuay, et R. Andrew Moore. « Systematic Review of the Use of Honey as a Wound Dressing ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 1, no 1 (décembre 2001): 2. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-1-2>.
22. Kwakman, Paulus H. S., Anje A. te Velde, Leonie de Boer, Dave Speijer, Christina M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, et Sebastian A. J. Zaat. « How Honey Kills Bacteria ». *The FASEB Journal*, 12 mars 2010. <https://doi.org/10.1096/fj.09-150789>.
23. Meo, Sultan Ayoub, Saleh Ahmad Al-Asiri, Abdul Latief Mahesar, et Mohammad Javed Ansari. « Role of honey in modern medicine ». *Saudi Journal of Biological Sciences, Current Research in Apiculture*, 24, no 5 (1 juillet 2017): 975-78. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.12.010>.
24. Cohen, Herman Avner, Josef Rozen, Haim Kristal, Yoseph Laks, Mati Berkovitch, Yosef Uziel, Eran Kozer, Avishalom Pomeranz, et Haim Efrat. « Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study ». *Pediatrics-English Edition* 130, no 3 (2012): 465.
25. Shokri, H., et A. Sharifzadeh. « Fungicidal efficacy of various honeys against fluconazole-resistant *Candida* species isolated from HIV+ patients with candidiasis ». *Journal de Mycologie Médicale* 27, no 2 (1 juin 2017): 159-65. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.004>.
26. Porcza, Laura M., Claire Simms, et Mridula Chopra. « Honey and Cancer: Current Status and Future Directions ». *Diseases* 4, no 4 (décembre 2016): 30.
27. Flurin, C. Ballot. « Miels et gelée royale : leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues ». *Phytothérapie* 7, no 2 (1 avril 2009): 87-90.
28. « Le Peuple des Abeilles – Eric Tournet ». Consulté le 19 février 2019. <http://www.j-aime-les-abeilles.fr/>.
29. GASIC S. et al. Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro, *Immunopharmacolimmunotoxicol*, 2007; 29(3-4):521-36.
30. SWEETMAN S.-C. Royal jelly, Martindale, The complete drug reference, 33<sup>e</sup> Edition, Pharmaceutical Press, Londres, 2002.
31. BOUKRAA L. et al. Addictive action of royal jelly and honey against *Staphylococcus aureus*. *J Med Food*, 2008.Mar; 11(1):190-2
32. Mateescu, Cristina. « Les Produits de Sécrétion et Leurs Rôles Dans La Colonie Des Abeilles ». Consulté le 27 avril 2019. [https://www.academia.edu/32062374/Les\\_produits\\_de\\_s%C3%A9cr%C3%A9tion\\_et\\_leurs\\_r%C3%B4les\\_dans\\_la\\_colonie\\_dabeilles](https://www.academia.edu/32062374/Les_produits_de_s%C3%A9cr%C3%A9tion_et_leurs_r%C3%B4les_dans_la_colonie_dabeilles).
33. FUJIWARA S. et al. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin, *J Biol Chem*, 1990 Jul 5; 265(19):11333-7.
34. KAMAKURA M. et al. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2001. 101. Produits de la ruche et apithérapie : la gelée royale, *L'abeille de France* n°644, Novembre 1980, p.403.
35. MAJTAN J., KUMAR P., MAJTAN T. [et al.]. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 2010, vol. 19, n° 8, p. e73-e79.
36. BOUVYER A. « L'apithérapie s'attaque aux pathologies lourdes », *Pratiques de santé*, n°16, samedi 25 Septembre 2004, p.4-5.



37. TAMURA T. et al. Antitumoreffects of royal jelly, Nippon YakurigakuZasshi, 1987Feb;89(2):73-80.
38. Kohno, Keizo, Iwao Okamoto, Osamu Sano, Norie Arai, Kanso Iwaki, Masao Ikeda, et Masashi Kurimoto. « Royal Jelly Inhibits the Production of Proinflammatory Cytokines by Activated Macrophages ». Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 68, no 1 (janvier 2004): 138-45.
39. Produits de la ruche et apithérapie : la gelée royale, L'abeille de France n°644, Novembre 1980, p.403.
40. Alexandre, M. CUVILLIER. « Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire. », (2015). Thèse doctorat en pharmacie.
41. Eshraghi, S., et F. Seifollahi. « Antibacterial effects of royal jelly on different strains of bacteria ». Iranian journal of public health, 2003, 25-30.

## Félicitations

*C'est avec beaucoup de plaisir que la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie annonce la désignation de son Président Honoraire, le "**Docteur Radhi JAZI**", pour occuper le siège du Feu Mustapha Filali à Beit El Hikma.*

*Dr Radhi JAZI, Pharmacien et grand historien de la Pharmacie notamment arabe est rappelons-le, le fondateur de notre revue Essaydali. Cette désignation honore tout le corps pharmaceutique en Tunisie et nous lui adressons à cette occasion nos sincères félicitations et lui souhaitons longue vie et plein succès dans sa nouvelle mission au sein de Beit El Hikma .*





# Hépatotoxicité des plantes médicinales

Hamza Ben Abdallah<sup>1</sup>, Amine Trabelsi<sup>1</sup>, Aymen Abbassi<sup>1</sup>, Amira Horchani<sup>1</sup>, Safa Derbel<sup>1</sup>

*1. Laboratoire de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Monastir,  
Avenue Avicenne 5000, Monastir.*

**Mots clés :** plantes médicinales, flore tunisienne, toxicité hépatique, métabolites réactifs

## Résumé

Vu son rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques, le foie est l'un des organes les plus exposés à la toxicité dans l'organisme humain.

Ce travail s'intéresse à l'étude de la toxicité hépatique de certaines drogues végétales fréquemment utilisées en Tunisie en médecine traditionnelle et en phytothérapie. Nous avons étudié cinq plantes médicinales à savoir le chardon à glu, la bourrache officinale, la menthe pouliot, le séné et l'éphédra. Pour chaque plante étudiée, nous avons identifié les utilisations thérapeutiques et les manifestations de son hépatotoxicité sur le plan clinique, biologique et histologique ainsi que les mécanismes moléculaires qui y sont incriminés. Il faut noter que les atteintes hépatiques dues aux drogues végétales peuvent varier de la simple perturbation asymptomatique des marqueurs hépatiques aux hépatites aiguës et fulminantes avec parfois une évolution mortelle.

Nous avons aussi décrit les mécanismes généraux d'hépatotoxicité des métabolites secondaires d'origine végétale qui sont principalement la formation de métabolites réactifs et l'atteinte des mitochondries.

Le pharmacien aurait une place primordiale dans la sensibilisation du grand public à l'hépatotoxicité des plantes médicinales ainsi que dans le conseil sur le bon usage de produits de phytothérapie pour en prévenir leurs effets indésirables.

## Abstract

Because of its important role in the metabolism of xenobiotics, the liver is one of the most exposed organs to toxicity in the human body.

This work focuses on the study of the hepatic toxicity of some herbal drugs commonly used in Tunisia in traditional medicine and phytotherapy. We studied five medicinal plants namely, the thistle, borage, pennyroyal, senna and ephedra. For each plant studied, we identified the therapeutic uses and the manifestations of its hepatotoxicity clinically, biologically and histologically as well as the molecular mechanisms that are implicated in it. It should be noted that hepatic damage due to herbal drugs may range from the simple asymptomatic disruption of liver markers to acute and fulminant hepatitis with sometimes a fatal outcome.

We also described the general mechanisms of hepatotoxicity of secondary metabolites from medicinal plants that are mainly the formation of reactive metabolites and mitochondrial involvement.

The pharmacist would have a primary role in raising public awareness of the hepatotoxicity of medicinal plants and in advising on the proper use of herbal products to prevent their adverse effects.



## Introduction

Des études statistiques menées en Europe et aux États-Unis sur l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse ont montré que les produits à base de plantes sont responsables de 2 à 11% des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse (1). Ces chiffres reflètent l'ampleur de l'hépatotoxicité par les produits à base de plantes et montrent que l'utilisation des plantes médicinales n'est point sans danger sur l'organisme humain et en particulier sur le foie.

Il est donc pertinent d'étudier le pouvoir hépatotoxique des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle ou encore commercialisés sous forme de phytomédicaments ou compléments alimentaires.

Pour cela, nous allons commencer par décrire les mécanismes généraux d'hépatotoxicité et nous passons par la suite à l'étude de quelques exemples de plantes hépatotoxiques.

### 1. Mécanismes généraux de l'hépatotoxicité

Les métabolites d'origine végétale, supports de l'effet thérapeutique des plantes médicinales, peuvent être à l'origine des effets toxiques de ces dernières. Comme c'est le cas pour tous les xénobiotiques, il y a principalement deux mécanismes responsables de l'hépatotoxicité de ces métabolites secondaires à savoir la formation de métabolites réactifs et l'atteinte mitochondriale.

#### 1.1. Formation de métabolites réactifs

La biotransformation de certains xénobiotiques par les cytochromes P450 (CYP 450) dans le foie donne naissance aux métabolites réactifs.

Chez certains sujets, ces métabolites réactifs se fixent aux protéines des hépatocytes et aboutissent à la formation de néoantigène. Ces derniers, même en petites quantités déclenchent une réaction immunitaire, aboutissant à la formation d'anticorps et à l'activation de lymphocytes T cytotoxiques qui peuvent endommager secondairement les hépatocytes. Une hépatite cytolytique de type immunoallergique peut alors survenir.

D'autres métabolites réactifs, produits en grandes quantités, peuvent quant à eux se lier à l'ADN et être à l'origine de lésions génomiques aboutissant à la mort cellulaire(2).

#### 1.2. Atteinte mitochondriale

##### 1.2.1. Inhibition de la phosphorylation oxydative

L'inhibition de la phosphorylation oxydative par certains xénobiotiques peut se faire soit par blocage du transfert d'électrons dans la chaîne respiratoire, soit par découplage entre le transfert d'électrons et la phosphorylation de l'ADP. Cela a pour conséquence une chute de production d'ATP pouvant aboutir à la mort cellulaire. (3).

##### 1.2.2. Inhibition de la beta-oxydation

La beta-oxydation est la dégradation des acides gras en molécules d'acétyl-coA dans la mitochondrie de l'hépatocyte. L'inhibition de ce processus par certains xénobiotiques entraîne donc une accumulation des acides gras dans le cytoplasme des hépatocytes : c'est la stéatose microvésiculaire.

Les xénobiotiques peuvent inhiber la beta-oxydation soit par inhibition d'une ou de plusieurs enzymes impliquées dans ce processus, soit par inhibition d'une enzyme respiratoire bloquant ainsi le transfert d'électrons dans la chaîne ce qui empêche la régénération des formes oxydées de flavine adénine dinucléotide et de nicotinamide adénine dinucléotide, cofacteurs indispensables à la beta-oxydation(2).

##### 1.2.3. Ouverture des pores de transition mitochondriale

Le pore de transition de perméabilité membranaire est un complexe protéique présent dans la membrane mitochondriale qui est fermé à l'état normal. Certains xénobiotiques altèrent la structure protéique de ce pore induisant son ouverture.

L'ouverture de ce pore dans les mitochondries de l'hépatocyte est à l'origine d'une entrée massive de protons à l'intérieur de la matrice mitochondriale et de l'effondrement du potentiel transmembranaire entraînant la chute de production d'ATP, indispensable au fonctionnement de l'enzyme calcium-ATPase. Le dysfonctionnement de cette enzyme provoque l'augmentation du calcium intracellulaire et la mort cellulaire(2).

### 2. Les plantes hépatotoxiques

#### 2.1. *Atractylisgummifera* L. (Chardon à glu) داد

##### Usage thérapeutique

Le chardon à glu est une plante du pourtour méditerranéen dont le rhizome est traditionnellement utilisé comme abortif, antipyrétique ou diurétique. Le latex blanc jaunâtre qui s'en écoule est consommé comme du chewing-gum par les enfants. Sa consommation peut parfois être accidentelle suite à sa confusion avec l'artichaut sauvage (4). En Tunisie, le rhizome de la plante est séché et brûlé en vue d'une action insecticide ou également pour conjurer le mauvais œil(5).



Figure 1. *Atractylis gummifera*(6)





### Signes et symptômes d'intoxication

Les rhizomes, les graines et les feuilles sont les parties toxiques de la plante. Dans les cas d'intoxication au chardon à glu, le tableau clinique est caractérisé par l'apparition brutale, dans les 24 heures suivant l'ingestion de cette plante, de douleurs abdominales à prédominance épigastrique associées à des vomissements itératifs. Le bilan biologique met généralement en évidence une hépatite aiguë cytolytique. L'examen histologique des lésions hépatiques montre une nécrose hépatocytaire extensive. L'évolution est le plus souvent fatale après l'installation d'un coma profond, d'une hypoglycémie sévère et d'une insuffisance rénale(7).

Le traitement symptomatique des intoxications au chardon à glu consiste à la rééquilibration hydro-électrolytique, le traitement du collapsus cardiovasculaire et l'assistance respiratoire. Il reste cependant souvent inefficace. Un traitement spécifique de type immunothérapie par des fragments "antigenbinding" d'anticorps anti-glycosides existe mais il est onéreux et difficile à s'en procurer à temps(7, 8).

### Mécanisme de toxicité hépatique

La toxicité du chardon à glu est liée à la présence de deux molécules, l'atractyloside (atractylate de potassium) et le 4-carboxyatractyloside (gummiférine), inhibiteurs puissants de la phosphorylation oxydative, agissant comme des antagonistes de la production d'ATP à partir de l'ADP dans la mitochondrie. En effet, ces deux glycosides agissent en inhibant de façon compétitive la fixation de l'ADP à l'ATP/ADP translocase au niveau de la membrane mitochondriale. Ils empêchent ainsi son entrée dans la matrice mitochondriale et bloquent par conséquent sa transformation en ATP. Ils inhibent donc la phosphorylation oxydative mitochondriale entraînant la mort cellulaire suite à une crise bioénergétique(9, 10).

## 2.2. *Borago officinalis* L. (Bourrache officinale)

بوخريش

### Usage thérapeutique

La bourrache est fébrifuge. Elle est utilisée dans le traitement de rhume, bronchites et de la grippe. Elle est aussi consommée sous forme de décocté de feuilles pour ses propriétés antitussives. L'huile essentielle de la bourrache est indiquée pour apaiser la peau sensible et les eczémas et pour atténuer les rides par amélioration de la résistance de l'épiderme(5, 11).



Figure 2. *Borago officinalis*(6)

### Signes et symptômes d'intoxication

Les graines, fleurs et feuilles sont les parties toxiques de la bourrache. Leur toxicité est due à la présence d'alkaloïdes de pyrrolizidine.

La forme aiguë d'intoxication par les alcaloïdes de pyrrolizidine associe des douleurs abdominales d'apparition brutale, une ascite et une hépatomégalie. L'examen biologique montre une forte augmentation des transaminases hépatiques mettant en évidence une hépatite cytolytique. Histologiquement, l'atteinte est caractérisée par un obstacle non thrombotique des petites veines centro-lobulaires, sans atteinte des grandes veines sus-hépatiques, pouvant entraîner une nécrose hépatocytaire réversible en cas de lésions peu sévères. C'est la maladie veino-occlusive. En cas de toxicité chronique, une cirrhose de présentation non spécifique peut se développer(7).

### Mécanisme de toxicité hépatique

Les alcaloïdes de pyrrolizidine sont métabolisés par le cytochrome 3A en dérivés N-oxyde et autres dérivés réactifs qui se lient aux protéines hépatiques entraînant des altérations fonctionnelles et structurales.

Ces métabolites réactifs se lient également à l'actine des cellules de la paroi endothéliale sinusoïdale engendrant sa dépolymérisation. La dépolymérisation de l'actine provoque la fragilisation de la paroi endothéliale et le changement de la forme des cellules endothéliales. Ainsi, une paroi endothéliale fragile associée à des cellules endothéliales de forme arrondies facilitent une entrée massive de globules rouges dans les sinus hépatiques induisant la destruction des cellules de la paroi endothéliale qui seront reléguées dans la lumière sinusoïdale engendrant l'obstruction des sinus hépatiques(7).

## 2.3. *Menthapulegium* L. (Menthe pouliot) فليو

### Usage thérapeutique

La menthe pouliot est à l'origine d'une huile essentielle utilisée traditionnellement comme





analgésique, orexigène ou aussi comme acaricide et antiseptique(13, 14). Chez le nourrisson, l'application d'une compresse imprégnée d'huile essentielle de menthe en massage au niveau du nombril aide à lutter contre l'aérophagie. Chez l'adulte, le massage du front à l'aide d'une compresse imprégnée de huile essentielle de menthe soulage la migraine(5).



Figure 4. *Menthapulegium*(6)

#### **Signes et symptômes d'intoxication**

Dans des cas reportés d'intoxication à l'huile essentielle de menthe pouliot, la consommation d'une seule dose élevée conduit à l'élévation marquée des enzymes hépatiques et la prolongation du temps de prothrombine.

Deux cas d'intoxication fatale ont été rapportés chez deux enfants ayant consommé une préparation contenant l'huile essentielle de menthe pouliot. L'un d'eux a présenté une hépatite fulminante avec œdème cérébral. L'autre a développé un dysfonctionnement hépatique avec encéphalopathie épileptique (15). La biopsie hépatique révèle une nécrose centrolobulaire(16). La dose toxique exacte des constituants de l'huile essentielle de menthe pouliot n'est pas connue. Cependant, en se basant sur des rapports publiés, l'ingestion de 10 ml d'huile essentielle de menthe pouliot a entraîné une hépatotoxicité modérée à sévère. Un volume ingéré plus important tel que 15 ml a été léthal(13).

#### **Mécanisme de toxicité hépatique**

La (R)-(+)-pulegone, molécule toxique de la famille des terpènes, est le composant majoritaire de l'huile essentielle de menthe pouliot. Elle est métabolisée en plusieurs produits réactifs qui consomment le GSH entraînant un stress oxydatif accru au niveau des hépatocytes. La menthofurane, composant minoritaire de l'huile essentielle de menthe pouliot, mais aussi métabolite majeur de la (R)-(+)-pulegone par CYP 450 est également responsable de la toxicité hépatique. Elle est métabolisée en molécules réactives qui forment des liaisons covalentes avec les protéines cellulaires (13).

## **2.4. Cassia senna L. (Séné) السنا**

### **Usage thérapeutique**

Le séné est utilisé en infusion, en poudre ou sous forme d'extraits pour le traitement symptomatique de la constipation (17). La dose usuelle de séné est de 15 à 30 mg calculée en sennosides deux fois par jour sans dépasser une semaine de traitement(18).



Figure 5. *Cassia senna*(6)

### **Signes et symptômes d'intoxication**

L'utilisation des feuilles du séné aux doses thérapeutiques recommandées pendant une durée limitée a peu d'effets secondaires, dont la plupart sont bénins, transitoires et liés à son action laxative. Cependant, sa consommation à des doses plus élevées et sur de longues durées a été associée à plusieurs cas d'atteinte hépatique.

Les lésions hépatiques se manifestent généralement au bout de 3 à 5 mois d'utilisation. Différentes formes de lésions hépatiques ont été rencontrées lors des intoxications par consommation de produits à base du séné telles que l'hépatite cytolitique aiguë, l'hépatite cholestatique subaiguë, l'insuffisance hépatique aiguë et la thrombose veineuse portale(18, 19).

### **Mécanisme de toxicité hépatique**

Les sennosides, qui sont des dérivés anthracéniques, sont bio-transformés par l'intermédiaire de bactéries intestinales en rheinanthrone, molécule hautement réactive. Ce métabolite, après avoir subi une oxydation lors de phase I de biotransformation, nécessite une conjugaison au glucuronide et au sulfate pour l'excrétion rénale. La rheinanthrone est soupçonnée de fonctionner comme un découpleur de la phosphorylation oxydative mitochondriale et peut donc affecter l'intégrité des hépatocytes dans certaines circonstances telles que chez des individus génétiquement prédisposés.

Une étude décrit un cas de toxicité accrue de l'infusé de Senna chez un porteur homozygote d'un variant génétique du CYP 2D6 qui rend l'individu métaboliseur médiocre pour les réactions de détoxification hépatique de phase I (19).





## 2.5.Ephedraspp (Ephédra) العنّدة

### Usage thérapeutique

L'éphédra contient des alcaloïdes à propriétés stimulantes tels que l'éphédrine et la pseudoéphédrine. Elle a été largement utilisée comme constituant principal dans des formulations de phytothérapie pour traiter l'obésité, augmenter l'acuité mentale, améliorer la circulation sanguine et les performances sexuelles (20, 21). L'éphédra est également utilisée comme décongestionnant nasal et bronchodilatateur (1). Les doses usuelles d'éphédra sont de l'ordre de 1,5 à 9 grammes de tiges séchées de la plante préparées sous forme de décocté ou d'infusé par jour (21).



Figure 6. Ephedrasinica(6)

### Signes et symptômes d'intoxication

Les parties aériennes sont les parties toxiques de la plante. Lors des intoxications à l'éphédra, des signes cliniques de type fatigue, nausées, douleurs abdominales et ictère sont souvent rencontrés et s'installent en moyenne après 12 semaines de consommation. La guérison est généralement obtenue dans les 6 mois suivant l'arrêt de consommation.

Cependant, Plusieurs cas rapportés d'hépatites sévères, d'exacerbations fulminantes d'hépatites auto-immunes et d'insuffisances hépatiques aiguës mortelle ou ayant nécessité une transplantation hépatique d'urgence ont été associés à l'ingestion d'Ephedra (1, 21)

### Mécanisme de toxicité hépatique

Une étude s'intéressant au mécanisme de l'hépatotoxicité de l'éphédrine in vitro sur des cellules stellaires hépatiques LX2 a montré que l'éphédrine déclenche un stress oxydatif et une dépolarisation mitochondriale au sein de ces cellules. Elle augmente la production des ERO et provoque la diminution de métalloprotéinases matricielles (MMP) affectant ainsi la morphologie mitochondriale. La production accrue des ERO associée à la déplétion en MMP entraîne l'accumulation de la protéine "phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1" (PINK1), une kinase présente à la face externe de la membrane mitochondriale qui recrute à son tour la Parkine. Cette dernière est une ubiquitine ligase qui catalyse le transfert d'ubiquitine sur une protéine mitochondriale. Cette réaction sert de marqueur dans l'élimination autophagique de la mitochondrie agressée par les lysosomes de la cellule, appelée aussi la mitophagie. Une mitophagie excessive contribue à un collapsus métabolique et bioénergétique qui peut conduire à la mort cellulaire à l'origine de l'hépatotoxicité de l'éphédra (20).

Les différentes drogues hépatotoxiques ainsi que leurs molécules toxiques et leurs mécanismes d'hépatotoxicité sont récapitulés dans le Tableau I.

Tableau I. Tableau récapitulatif des plantes hépatotoxiques

| Plante hépatotoxique                               | Partie toxique                | Molécules toxiques                      | Mécanisme de toxicité                      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Atractylisgummifera</i><br>(Chardon à glu)      | rhizomes, graines et feuilles | Atractyloside<br>4-carboxyatractyloside | Inhibition de la phosphorylation oxydative |
| <i>Boragoofficinalis</i><br>(Bourrache officinale) | graines, fleurs et feuilles   | Alcaloïdes de pyrrolizidine             | Obstruction des sinus hépatiques           |
| <i>Menthapulegium</i><br>(Menthe pouliot)          | Huile essentielle             | R-(+) pulegone                          | Consommation de glutathion                 |
| <i>Cassia senna</i><br>(Séné d'alexandrie)         | Feuilles                      | Rheinanthrone                           | Inhibition de la phosphorylation oxydative |
| <i>Ephedraspp</i><br>(Éphédra)                     | Parties aériennes             | Ephédrine                               | Induction de mitophagie                    |



# DAFALGAN®

## PARACÉTAMOL

1G

Un maximum de puissance contre la douleur



### • Comprimé pelliculé

Goût agréable

### • Formule unique

Grâce à sa formule unique, le volume et la masse de Dafalgan 1G sont réduits au minimum

### • Facile à avaler

La forme effilée du comprimé Dafalgan 1G facilite son administration et améliore l'observance

En première intention

- Le paracétamol est l'antalgique de référence à prescrire en 1<sup>ère</sup> intention en raison de son rapport efficacité/risque favorable\*.
- Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive\*.

\* Vidal Recos - Douleur de l'adulte. Vidal Recos 2018.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT:** DAFALGAN 1 g, comprimé pelliculé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Paracétamol 1 g. Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. **4. DONNEES CLINIQUES:** 4.1. Indications thérapeutiques. Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. 4.2. Posologie et mode d'administration: **Mode d'administration:** Voie orale. Avaler le comprimé tel quel avec une boisson (par exemple, un verre d'eau, lait, jus de fruit). **Posologie:** Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. Doses maximales recommandées: voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Fréquence d'administration: Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **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. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres composants. Insuffisance hépatocellulaire. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: Mises en garde. 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. Doses maximales recommandées: Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS DÉPASSER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions: Interaction nécessitant une précaution d'emploi: 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. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. 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. 4.6. Fertilité, 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. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 4.8. Effets indésirables: Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème urticairé, 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. 4.9. Surdosage: L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes:** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence - Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure. **Traitement symptomatique.** **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:** 5.1. Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES-ANILIDES, code ATC: N02BE01. (N: Système nerveux central). **Mécanisme d'action:** Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique. 5.2. 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 glucuronidation et la sulfoconjugation. 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 toxique (le N-acétyl benzoquinoneimine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détournée par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination:** L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuronidée (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 pharmacocinétiques:** Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Suites à la prise:** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2). 5.3. Données de sécurité préclinique: A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique. A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont eu un effet sur la spermatogénèse et ont provoqué une atrophie testiculaire. **6. DONNEES PHARMACOTECHNIQUES:** 6.1. Liste des excipients: Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodique, Silice colloïdale pyrogénée hydrophobe, Dibutyladélate de glycérol, Sulfate de magnésium Agreot Filmogel blanc. **6.2. Composition qualitative de l'agent filmogel blanc:** - Hypromellose - Dioxyde de titane (E171) - Propylène glycol. 6.2. Incompatibilités: Sans objet. 6.3. Durée de conservation: 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation: Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur: 8 comprimés sous plaquettes thermoforées (PVC/Aluminium). 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation: Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID.** 1111 CHEYLYS, TUNISIE. Sous licence: UPSA SAS 3, rue Joseph Monier - BP 325, 92506 RUEIL-MAJALMAISON CEDEX-France. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** 9133331. **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 18 juillet 2012. **10. DOSIMETRIE:** Sans objet. **11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES:** Sans objet. **12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** Médicament non soumis à prescription médicale.



# INDEX triannuel d'ESSAYDALI de TUNISIE

par thèmes

Du n° 138 au n° 149 (Mars 2016 - Déc. 2018)

Etabli par Rached Besbes

| Thème                | 1er auteur        | Titre de la publication                                                                                                         | n°  | Mois     | Page |
|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|------|
| Académie N.Ph. F.    | Artiges A.        | Le rôle de l'Académie nationale de pharmacie en France                                                                          | 138 | mars-16  | 9    |
| Académie N.Ph. F.    | Monneret C.       | Le "Hasard" au service de l'innovation thérapeutique                                                                            | 138 | mars-16  | 11   |
| Académie N.Ph. F.    | Astier A.         | Objets connectés en santé : le meilleur ou la pire des choses ?                                                                 | 138 | mars-16  | 13   |
| Académie N.Ph. F.    | Grangeot-keros L. | Les adjuvants dans les vaccins : quels bénéfices pour quels risques ?                                                           | 138 | mars-16  | 15   |
| Académie N.Ph. F.    | Fendri Ch.        | Résistances bactériennes en Tunisie: données actuelles et difficultés thérapeutiques                                            | 138 | mars-16  | 17   |
| Académie N.Ph. F.    | Toumi A.          | Mondialisation et brevets des médicaments: le vécu des pays du Sud à partir de l'expérience tunisienne                          | 140 | sept-16  | 35   |
| Académie N.Ph. F.    | Fendri Ch.        | Participation à " La présentation du dictionnaire électronique" par "les taxonomies bactériennes"                               | 140 | sept-16  | 36   |
| Académie N.Ph. F.    | Squinazi F.       | L'exposition environnementale humaine aux micro-organismes                                                                      | 146 | mars-18  | 6    |
| Allaitement maternel | Marrakchi Z.      | L'allaitement : une bénédiction pour la santé de la mère et de l'enfant                                                         | 147 | juin-18  | .5   |
| Alzheimer            | Achouri A.        | Etude des éléments traces dans la maladie d'Alzheimer                                                                           | 148 | sept-18  | .25  |
| Antibiothérapie      | Freny J.          | Une "Histoire" de la résistance des bactéries aux antibiotiques                                                                 | 146 | mars-18  | .16  |
| Antibiothérapie      | Jarraya A.        | Prescription des antibiotiques à l'hôpital : Evaluation des pratiques et perspectives                                           | 141 | déc.-16  | 5    |
| Antibiothérapie      | Sellami F.        | Evaluation des pratiques d'antibioprophylaxie en chirurgie urologique                                                           | 149 | déc.-18  | 20   |
| Antibiothérapie      | Bachouch I.       | Indication et choix de l'antibiothérapie au cours des exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) | 148 | sept.-18 | 11   |
| Antituberculeux      | Gouia I.          | Effets indésirables des antituberculeux : à propos de 43 cas                                                                    | 146 | mars-18  | 31   |
| Asthme               | Jarraya D.        | Prise en charge du patient asthmatique : mise au point et conseils en officine                                                  | 147 | juin-18  | 11   |
| Bactériologie        | Battikh H.        | L'Actinomycoïse cutanée, il faut y penser                                                                                       | 144 | sept-17  | 19   |
| Bactériologie        | Battikh H.        | Caractéristiques épidémiocliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives des salmonelloses                            | 146 | mars-18  | 37   |
| Bactériologie        | Burucoa Ch.       | Le microbiote humain                                                                                                            | 140 | sept.-16 | 5    |
| Cardio-vasculaire    | Drissa M.         | Insuffisance cardiaque chronique : aspects clinique et prise en charge thérapeutique                                            | 147 | juin-18  | 19   |
| Cardio-vasculaire    | Krid A.           | Prise en charge de l'hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique                                             | 145 | déc-17   | .5   |
| Cardio-vasculaire    | Drissa M.         | Prise en charge de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse                                                           | 149 | déc-18   | .5   |
| Chimiothérapie       | Turki M.          | Chimiothérapie par voie orale: importance de l'éducation thérapeutique dans l'observance du traitement                          | 141 | déc-16   | .11  |
| Chimie thérapeut.    | Chérif Belaïba D. | Chiralité : aspects pharmacologiques et réglementaires                                                                          | 139 | juin-16  | .5   |
| Dermatologie         | Jarray D.         | prise en charge des polymyosites et des dermatomyosites: revue de la littérature                                                | 146 | mars-18  | .27  |
| Diabétologie         | Sellami F.        | prise en charge des patients diabétiques au cours du mois de Ramadan                                                            | 148 | sept-18  | .17  |
| Editorial            | Zmerli M.         | 50ème anniversaire de la SSPT                                                                                                   | 148 | sept-18  | .3   |



|                                      |                             |                                                                                                                 |     |         |     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|
| <b>Exploration</b>                   | <i>Feki M.</i>              | les explorations biologiques au cours des MICI                                                                  | 142 | mars-17 | 5   |
| <b>Hématologie</b>                   | <i>Sassi M.</i>             | Thrombopénie et grossesse                                                                                       | 140 | sept-16 | 25  |
| <b>Histoire de la pharmacie</b>      | <i>Besbes R.</i>            | Ali BOUHAGEB, pharmacien, ministre de la santé de Tunisie sous le Protectorat français                          | 143 | juin-17 | 42  |
| <b>Histoire de la pharmacie</b>      | <i>J.L.Fauchère</i>         | Une histoire de la vaccination, de ses promoteurs et de ses detracteurs                                         | 144 | sept-17 | 5   |
| <b>Histoire de la pharmacie</b>      | <i>Freney J.</i>            | Une "Histoire" de la résistance des bactéries aux antibiotiques                                                 | 146 | mars-18 | .16 |
| <b>Hygiène</b>                       | <i>Ghorbel A.</i>           | Particularités des pesticides organophosphorés                                                                  | 139 | juin-16 | 29  |
| <b>Hygiène</b>                       | <i>Kaouech E.</i>           | Hygiène bucco-dentaire et conseil en officine                                                                   | 148 | sept-18 | 34  |
| <b>Iatrogénie</b>                    | <i>Ben Mbarka F.</i>        | Acénocoumarol : connaissances des patients et impact sur l'iatrogénie                                           | 143 | juin-17 | 25  |
| <b>Iatrogénie</b>                    | <i>Ben Mbarka F.</i>        | Iatrogénie médicamenteuse des AVK : fréquence et facteurs de risque                                             | 145 | déc-17  | .19 |
| <b>Interaction médic. - aliments</b> | <i>Achour L.</i>            | Interactions médicaments-aliments                                                                               | 143 | juin-17 | 11  |
| <b>Interaction médic. - aliments</b> | <i>Ellouze Chaabouni I.</i> | Les inhibiteurs de la pompe à protons et interactions médicamenteuses                                           | 149 | déc.-18 | .9  |
| <b>Lu pour vous</b>                  | <i>Toumi A.</i>             | Le scandale des " Implants "                                                                                    | 149 | déc.-18 | 37  |
| <b>Management de la qualité</b>      | <i>Oueslati H.</i>          | Mise en place d'un tableau de bord pour le management des dossiers d'autorisation de mise de mise sur le marché | 149 | déc.-18 | 13  |
| <b>Médicaments</b>                   | <i>Belaiba M.</i>           | Médicament conseil et automédication: vers l'encadrement en Tunisie                                             | 138 | mars-16 | 20  |
| <b>Médicaments</b>                   | <i>Jardak B.</i>            | Indications, efficacité et tolérance du Méthotrexate en médecine interne en Tunisie                             | 141 | déc.-16 | 17  |
| <b>Microbiologie</b>                 | <i>Fendri Ch.</i>           | Quoi de neuf dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal à helicobacter pylori                                 | 144 | sept-17 | 8   |
| <b>Obésité</b>                       | <i>Alouane L.</i>           | Obésité ou surpoids, comment agir                                                                               | 146 | mars-18 | 9   |
| <b>Obésité</b>                       | <i>Bezzine A.</i>           | Obésité de l'adulte : les déterminants périnataux                                                               | 146 | mars-18 | 11  |
| <b>Oncologie</b>                     | <i>Boiron M.</i>            | Homéopathie et soins de support                                                                                 | 140 | sept-16 | 15  |
| <b>Oncologie</b>                     | <i>Chérif A.</i>            | Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer                                      | 141 | déc.-16 | 23  |
| <b>Oncologie</b>                     | <i>Naïet el Gaïed</i>       | Evaluation des pratiques de préparation des anticancéreux dans un service d'oncologie médicale                  | 147 | juin-18 | 23  |
| <b>Orthopédie et traumatologie</b>   | <i>Drissi Gh.</i>           | Acromioplastie sous arthroscopie                                                                                | 149 | déc.-18 | 28  |
| <b>Pharmacie</b>                     | <i>Ben Mbarka F.</i>        | Patients diabétiques en Tunisie : Evaluation des représentations et des besoins éducatifs                       | 144 | sept-17 | 22  |
| <b>Pharmacie</b>                     | <i>Tlijani M.</i>           | Evaluation de l'utilisation de l'albumine humaine 20 % à l'EPS Charles Nicolle Tunis                            | 142 | mars-17 | 19  |
| <b>Pharmacie</b>                     | <i>Elargoubi A.</i>         | L'accréditation des institutions des sciences de la santé: l'indispensable label d'ici 2023                     | 145 | déc.-17 | 29  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Ben Mbarka F.</i>        | Antiparkinsoniens et interactions médicamenteuses                                                               | 138 | mars-16 | 38  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>K. Ben Jeddou</i>        | L'éducation thérapeutique du patient : définition, principe et rôle du pharmacien                               | 144 | sept-17 | 13  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Harki O.</i>             | Inibiteurs du système Rénine-Angiotensine et interactions médicamenteuses                                       | 142 | mars-17 | 34  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Ben Tekaya S.</i>        | Quinolones et interactions médicamenteuses                                                                      | 144 | sept-17 | 27  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Harzallah Z.I.</i>       | Evaluation des paratiques d'administration de médicaments par sonde entérale dans un service de néonatalogie    | 142 | mars-17 | 12  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Hasni N.</i>             | Prévalence des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé à l'hôpital Charles Nicolle           | 139 | juin-16 | 21  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Jemmali I.</i>           | Standardisation des doses du protocole FEC 100 au niveau de l'Institut Salah Azaïez                             | 142 | mars-17 | 23  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Laribi M.</i>            | Les cotraceptifs oraux et interactions médicamenteuses                                                          | 147 | juin-18 | 33  |
| <b>Pharmacie clinique</b>            | <i>Sakly H.</i>             | Traitements de l'hépatite et interactions médicamenteuses                                                       | 140 | sept-16 | 30  |





|                       |                             |                                                                                                                                                                             |     |          |    |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|----|
| Pharmacie clinique    | Sellami F.                  | Anticoagulants oraux et interactions médicamenteuses                                                                                                                        | 141 | déc.-16  | 30 |
| Pharmacie clinique    | Thabti A.                   | Antirétroviraux et interactions médicamenteuses                                                                                                                             | 139 | juin-16  | 37 |
| Phcie galénique       | Sellami F.                  | Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses                                                                                                   | 143 | juin-17  | 34 |
| Le Pharmacien         | Elargoubi A.                | Le pharmacien d'officine : son rôle est central dans la gestion d'une épidémie de grippe                                                                                    | 140 | sept-16  | 19 |
| Le Pharmacien         | Hamrouni A.                 | Rôle du pharmacien dans la lutte contre le Cancer                                                                                                                           | 140 | sept-16  | 13 |
| Le Pharmacien         | Zmerli M.                   | Hommage à Taoufik Bouattour                                                                                                                                                 | 142 | mars-17  | 38 |
| Le Pharmacien         | Zmerli M. & Besbes R.       | Hommage à Omar Farouk ASLI                                                                                                                                                  | 143 | juin-17  | 39 |
| Pharmacoéconomie      | Turki M.                    | Etude des coûts médicaux directs de la LAM au CHU Hédi Chaker Sfax                                                                                                          | 138 | mars-16  | 32 |
| Pharmacoéconomie      | Toumi A.                    | La mondialisation du commerce et les brevets pharmaceutiques                                                                                                                | 138 | mars-16  | 5  |
| Pharmacologie         | Kacem B.                    | Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides à l'hôpital : à propos de 115 patients                                                                                   | 145 | déc. -17 | 13 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Kharroub Ceratonia Siliqua L. الخروب                                                                                                                                        | 142 | mars-17  | 41 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Mauve Sylvestre Malva Sylvestris L. خبيزة                                                                                                                                   | 145 | déc.-17  | 38 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Céleri Apium Graveolens L. كلافس                                                                                                                                            | 140 | sept-16  | 39 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne                                                                                               | 147 | juin-18  | 39 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne (2ème partie)                                                                                 | 148 | sept-18  | 38 |
| Pharmacop. traditio.  | Boukef K.                   | Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne (3ème partie)                                                                                 | 149 | déc-18   | 38 |
| Pharmacop. traditio.  | Dammak O.                   | Aloe vera : entre tradition et innovation                                                                                                                                   | 141 | déc.-16  | 36 |
| Pharmacop. traditio.  | Oueslati I.                 | Usage traditionnel des plantes médicinales dans la région de Siliana                                                                                                        | 139 | juin-16  | 43 |
| Pharmacop. traditio.  | Sghaier N.                  | Les plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie Enquête dans la région de Nabeul (1ère partie)                                                                       | 143 | juin-17  | 43 |
| Pharmacop. traditio.  | Sghaier N.                  | Les plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie Enquête dans la région de Nabeul (2ème partie)                                                                       | 144 | sept-17  | 34 |
| Pharmacovigilance     | Martin D.                   | Levothyrox: "des symptômes transitoires" pour l'ANSM                                                                                                                        | 144 | sept-17  | 33 |
| Pneumologie           | Sellami F.                  | Broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) Diagnostic et prise en charge                                                                                                       | 148 | sept-18  | .5 |
| Prix Ibn el Jazzar    | Harzallah Z.I.              | Audit de l'activité de stérilisation au niveau d'un établissement de soins                                                                                                  | 138 | mars-16  | 25 |
| Prix Ibn el Jazzar    | Bejaoui B.                  | Enquête sur la présence de DEHP dans certains dispositifs médicaux référencés dans un établissement de santé public                                                         | 146 | mars-18  | 14 |
| Profession pharma.    | CNOPT                       | Charte de la profession pharmaceutique                                                                                                                                      | 145 | déc. -17 | 37 |
| Psychiatrie           | Sallemi F.                  | Les antidépresseurs imipraminiques                                                                                                                                          | 145 | déc. -17 | 25 |
| Toxicologie           | Gargouri M.                 | Effets de Sarcocornia perennis ou de Cakile maritima sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le plomb                                                 | 139 | juin-16  | 11 |
| Toxicologie           | Ben Saad H.                 | Hématotoxicité induite par le tébuconazole. Allévation par le sélénium, le zinc, le fer et le cuivre                                                                        | 143 | juin-17  | 17 |
| Toxicologie           | Slim Abir                   | Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la lutte contre les intoxications au monoxyde de Carbone                                                             | 142 | mars-17  | 27 |
| Vaccination           | Académie Nat. Ph. de France | Les adjuvants aluminiques : le point en 2016                                                                                                                                | 143 | juin-17  | 5  |
| Vaccination           | El Arayedh Kh.              | Évaluation des pertes en vaccins et leur impact sur l'efficacité du programme national de vaccination dans cinq centres de base du groupement de santé de base de Tunis Sud | 138 | mars-16  | 26 |
| Vigilances sanitaires | Vidal A.                    | Perspectives européennes des vigilances sanitaires                                                                                                                          | 146 | mars-18  | 13 |
| Virologie             | Gdoura M.                   | Acute cerebellitis associated with Influenza A(H1N1)pdm09 virus in child, Tunisia, 2016                                                                                     | 143 | juin-17  | 30 |



# INDEX triannuel d'ESSAYDALI de TUNISIE

par auteur (le 1er auteur)

Du n° 130 (Mars 2016) au n° 149 (Déc. 2018)

Etabli par Rached Besbes

| 1er auteur                  | Titre de la publication                                                                                             | n°  | Mois     | Page |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|------|
| Achour L.                   | Interactions médicaments-aliments                                                                                   | 143 | juin-17  | 11   |
| Artiges A.                  | Le rôle de l'Académie nationale de pharmacie en France                                                              | 138 | mars-16  | 9    |
| Astier A.                   | Le "Hasard" au service de l'innovation thérapeutique                                                                | 138 | mars-16  | 11   |
| Académie Nat. Ph. de France | Les adjuvants aluminiques : le point en 2016                                                                        | 143 | juin-17  | 5    |
| Alouane L.                  | Obésité ou surpoids, comment agir                                                                                   | 146 | mars-18  | 9    |
| Battikh H.                  | L'Actinomyose cutanée, il faut y penser                                                                             | 144 | sept-17  | 19   |
| Belaiba M.                  | Médicament conseil et automédication: vers l'encadrement en Tunisie                                                 | 138 | mars-16  | 20   |
| Ben Jeddou K.               | L'éducation thérapeutique du patient : définition, principe et rôle du pharmacien                                   | 144 | sept-17  | 13   |
| Ben Mbarka F.               | Acénocoumarol : connaissances des patients et impact sur l'iatrogénie                                               | 143 | juin-17  | 25   |
| Ben Mbarka F.               | Iatrogénie médicamenteuse des AVK : fréquence et facteurs de risque                                                 | 145 | déc-17   | 19   |
| Ben Mbarka F.               | Patients diabétiques en Tunisie : Evaluation des représentations et des besoins éducatifs                           | 144 | sept-17  | 22   |
| Ben Mbarka F.               | Antiparkinsoniens et interactions médicamenteuses                                                                   | 138 | mars-16  | 38   |
| Ben Saad H.                 | Hématotoxicité induite par le tébuconazole.                                                                         | 143 | juin-17  | 17   |
| Ben Tekaya S.               | Allévation par le sélénium, le zinc, le fer et le cuivre                                                            | 144 | sept-17  | 27   |
| Besbes R.                   | Quinolones et interactions médicamenteuses                                                                          | 143 | juin-17  | 42   |
| Bezzine A.                  | Ali BOUHAGEB, pharmacien, ministre de la santé de Tunisie sous le protectorat                                       | 146 | mars-18  | 11   |
| Boiron M.                   | Obésité de l'adulte : les déterminants périnataux                                                                   | 140 | sept-16  | 15   |
| Burucoa Ch.                 | Homéopathie et soins de support                                                                                     | 140 | sept.-16 | 5    |
| Cherif A.                   | Le microbiote humain                                                                                                | 141 | déc.-16  | 23   |
| Cherif-Belaiba D.           | Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer                                          | 139 | juin-16  | 5    |
| Battikh H.                  | Chiralité : aspects pharmacologiques et réglementaires                                                              | 146 | mars-18  | 31   |
| Bejaoui B.                  | Effets indésirables des antituberculeux : à propos de 43 cas                                                        | 146 | mars-18  | 14   |
| Boukef K.                   | Enquête sur la présence de DEHP dans certains dispositifs médicaux référencés dans un établissement de santé public | 142 | mars-17  | 41   |
| Boukef K.                   | Kharroub Ceratonia Siliqua L. الخروب                                                                                | 145 | déc.-17  | 38   |
| Boukef K.                   | Mauve Sylvestre Malva Sylvestris L. خبيزة                                                                           | 140 | sept-16  | 39   |
| Boukef K.                   | Céleri Apium Graveolens L. كلافس                                                                                    | 147 | juin-18  | 38   |
| CNOPT                       | Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne                                       | 145 | déc. -17 | 37   |
| Dammak O.                   | Charte de la profession pharmaceutique                                                                              | 141 | déc.-16  | 36   |
| Drissa M.                   | Aloe vera : entre tradition et innovation                                                                           | 147 | juin-18  | 19   |
|                             | Insuffisance cardiaque chronique : aspects clinique et prise en charge thérapeutique                                |     |          |      |





|                          |                                                                                                                                           |     |         |     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|
| <i>El Argoubi A.</i>     | Le pharmacien d'officine : son rôle est central dans la gestion d'une épidémie de grippe                                                  | 140 | sept-16 | 19  |
| <i>El Argoubi A.</i>     | L'accréditation des institutions des sciences de la santé: l'indispensable label d'ici 2023                                               | 145 | déc.-17 | 29  |
| <i>El Arayedh Kh.</i>    | du programme national de vaccination dans cinq centres de base du groupement de santé de base de Tunis Sud                                | 138 | mars-16 | 26  |
| <i>Fauchère J.L.</i>     | Une histoire de la vaccination, de ses promoteurs et de ses detracteurs                                                                   | 144 | sept-17 | 5   |
| <i>Feki M.</i>           | les explorations biologiques au cours des MICI                                                                                            | 142 | mars-17 | 5   |
| <i>Fendri Ch.</i>        | Résistances bactériennes en Tunisie: données actuelles et difficultés thérapeutiques                                                      | 138 | mars-16 | 17  |
| <i>Fendri Ch.</i>        | Participation à " La présentation du dictionnaire électronique" par "les taxonomies bactériennes"                                         | 140 | sept-16 | 36  |
| <i>Fendri Ch.</i>        | Quoi de neuf dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal à helicobacter pylori                                                           | 144 | sept-17 | 8   |
| <i>Frenay J.</i>         | Une "Histoire" de la résistance des bactéries aux antibiotiques                                                                           | 146 | mars-18 | .16 |
| <i>Gargouri M.</i>       | Effets de <i>Sarcocornia perennis</i> ou de <i>Cakile maritima</i> sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le plomb | 139 | juin-16 | 11  |
| <i>Gdoura M.</i>         | Acute cerebellitis associated with Influenza A(H1N1)pdm09 virus in child, Tunisia, 2016                                                   | 143 | juin-17 | 30  |
| <i>Grangeot-Keros L.</i> | Les adjuvants dans les vaccins : quels bénéfices pour quels risques ?                                                                     | 138 | mars-16 | 15  |
| <i>Ghorbel A.</i>        | Particularités des pesticides organophosphorés                                                                                            | 139 | juin-16 | 29  |
| <i>Gouia I.</i>          | Effets indésirables des antituberculeux : à propos de 43 cas                                                                              | 146 | mars-18 | 31  |
| <i>Hamrouni A.</i>       | Rôle du pharmacien dans la lutte contre le Cancer                                                                                         | 140 | sept-16 | 13  |
| <i>Harki O.</i>          | Inhibiteurs du système Rénine-Angiotensine et interactions médicamenteuses                                                                | 142 | mars-17 | 34  |
| <i>Harzallah Z. I.</i>   | Evaluation des pratiques d'administration de médicaments par sonde entérale dans un service de néonatalogie                               | 142 | mars-17 | 12  |
| <i>Harzallah Z. I.</i>   | Audit de l'activité de stérilisation au niveau d'un établissement de soins                                                                | 138 | mars-16 | 25  |
| <i>Hasni N.</i>          | Prévalence des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé à l'hôpital Charles Nicolle                                     | 139 | juin-16 | 21  |
| <i>Jardak B.</i>         | Indications, efficacité et tolérance du Méthotrexate en médecine interne en Tunisie                                                       | 141 | déc.-16 | 17  |
| <i>Jemmali I.</i>        | Standardisation des doses du protocole FEC 100 au niveau de l'Institut Salah Azaïez                                                       | 142 | mars-17 | 23  |
| <i>Jarraya A.</i>        | Prescription des antibiotiques à l'hôpital : Evaluation des pratiques et perspectives                                                     | 141 | déc.-16 | 5   |
| <i>Jarraya D.</i>        | prise en charge des polymyosites et des dermatomyosites: revue de la littérature                                                          | 146 | mars-18 | .27 |
| <i>Jarraya D.</i>        | Prise en charge du patient asthmatique : mise au point et conseils en officine                                                            | 147 | juin-18 | 11  |
| <i>Krid A.</i>           | Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides à l'hôpital : à propos de 115 patients                                                 | 145 | déc. 17 | 13  |
| <i>Laribi M.</i>         | Les contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses                                                                                   | 147 | juin-18 | 33  |
| <i>Marrakchi Z.</i>      | L'allaitement : une bénédiction pour la santé de la mère et de l'enfant                                                                   | 147 | juin-18 | 5   |
| <i>Martin D.</i>         | Prise en charge de l'hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique                                                       | 145 | déc-17  | .5  |



|                       |                                                                                                                 |     |         |     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|
| Marzouk B.            | Levothyrox: "des symptômes transitoires" pour l'ANSM                                                            | 144 | sept-17 | 33  |
| Monneret C.           | Le "Hasard" au service de l'innovation thérapeutique                                                            | 138 | mars-16 | 11  |
| Naiet el Gaied W.     | Evaluation des pratiques de préparation des anticancéreux dans un service d'oncologie médicale                  | 147 | juin-18 | 23  |
| Ouaslati I.           | Usage traditionnel des plantes médicinales dans la région de Siliana                                            | 139 | juin-16 | 43  |
| Sakly H.              | Traitements de l'hépatite et interactions médicamenteuses                                                       | 140 | sept-16 | 30  |
| Sellami F.            | Anticoagulants oraux et interactions médicamenteuses                                                            | 141 | déc.-16 | 30  |
| Sellami F.            | Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses                                       | 143 | juin-17 | 34  |
| Sellami F.            | Audit de l'activité de stérilisation au niveau d'un établissement de soins                                      | 138 | mars-16 | 25  |
| Sellami F.            | <b>Broncho-pneumopathie constructive obstructive</b>                                                            |     |         |     |
| Sassi M.              | Thrombopénie et grossesse                                                                                       | 140 | sept-16 | 25  |
| Sghaier N.            | Les plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie<br>Enquête dans la région de Nabeul (1ère partie)        | 143 | juin-17 | 43  |
| Sghaier N.            | Les plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie<br>Enquête dans la région de Nabeul (2ème partie)        | 144 | sept-17 | 34  |
| Squinazi F.           | L'exposition environnementale humaine aux micro-organismes                                                      | 146 | mars-18 | 6   |
| Slim A.               | Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la lutte contre les intoxications au monoxyde de Carbone | 142 | mars-17 | 27  |
| Thabti A.             | Le pharmacien d'officine : son rôle est central dans la gestion d'une épidémie de grippe                        | 140 | sept-16 | 19  |
| Tijani M.             | Evaluation de l'utilisation de l'albumine humaine 20 % à l'EPS Charles Nicolle Tunis                            | 142 | mars-17 | 19  |
| Toumi A.              | La mondialisation du commerce et les brevets pharmaceutiques                                                    | 138 | mars-16 | 5   |
| Toumi A.              | Mondialisation et brevets des médicaments: le vécu des pays du Sud à partir de l'expérience tunisienne          | 140 | sept-16 | 35  |
| Turki M.              | Chimiothérapie par voie orale: importance de l'éducation thérapeutique dans l'observance du traitement          | 141 | déc-16  | .11 |
| Turki M.              | Etude des coûts médicaux directs de la LAM au CHU Hédi Chaker Sfax                                              | 138 | mars-16 | 32  |
| Vidal A.              | Perspectives européennes des vigilances sanitaires                                                              | 146 | mars-18 | 13  |
| Zmerli M. & Besbes R. | Hommage à Omar Farouk ASLI                                                                                      | 143 | juin-17 | 39  |
| Zmerli M.             | Hommage à Taoufik Bouattour                                                                                     | 142 | mars-17 | 38  |

## IXX<sup>eme</sup> Journées Pharmaceutiques 2020

La SSPT organise les 19<sup>eme</sup> Journées Pharmaceutiques Tunisiennes les 13 et 14 Février 2020 à Tunis .

Le Programme détaillé sera publié sur le site de la SSPT :

[www.sciencespharmaceutiques.org.tn](http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn)





Du Fond de la mer ,  
jaillit une capsule en Or



Le Très... Or



# الصيدلانية



التونسية

في هذا العدد :

الدليل الدوري لمجلة الصيدلي  
( ثلاثة سنوات )

تنظم  
الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية  
الدورة التاسعة عشر للأيام الصيدلانية التونسية  
( يومي 13 و 14 فيفري 2020 / بتونس )

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

[www.sciencespharmaceutiques.org.tn](http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn)

عدد 151 - جوان 2019



## Conclusion

Le chardon à glu, la bourrache, la menthe pouliot, le séné et l'éphédra sont des plantes fréquemment utilisées en Tunisie de manière traditionnelle ou dans des produits de phytothérapie pour traiter divers troubles de santé.

Leur hépatotoxicité a été bien documentée et peut dans certains cas être fatale. Cependant, leur vente et utilisation restent souvent anarchiques et non réglementées.

Le pharmacien aurait donc une place primordiale dans la sensibilisation du grand public à la toxicité de ces plantes souvent réputées d'être anodines ainsi que dans le conseil sur le bon usage de produits de phytothérapie pour en prévenir les effets indésirables. Il est également indispensable d'installer un système de phytovigilance qui nous permet la centralisation des données relatives aux intoxications par les plantes médicinales et la prise de mesures adéquates afin de lutter contre leur toxicité.

## Références

1. Bunchorntavakul C, Reddy K. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol*. 2013;37(1):3-17.
2. Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. *Hépatologie*. 2017;5(3):1-12.
3. Berson A. Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 2005;12(3):191-8.
4. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol*. 2015;89(6):851-65.
5. Boukef MK. Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne. S.l: Agence de coopération culturelle et technique;1986.
6. Trabelsi A. Phytomag [en ligne]. s.d [consulté le 29 janvier 2019]. Disponible: <https://phytomag.com>
7. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(6, Part 1):540-50.
8. Hammiche V, Merad R, Azzouz M. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Paris: Springer Verlag; 2013.
9. Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):21-40.
10. Stewart MJ, Steenkamp V. The biochemistry and toxicity of atractyloside: a review. *Ther Drug Monit*. 2000;22(6):641-9.
11. Aouadhi S. Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle: Étude de 57 plantes recommandées par les herboristes [Thèse]. Tunis: Faculté de médecine de Tunis; 2010.
12. Robertson J, Stevens K. Pyrrolizidine alkaloids: occurrence, biology, and chemical synthesis. *Nat Prod Rep*. 2017;34(1):62-89.
13. Gordon P, Khojasteh SC. A decades-long investigation of acute metabolism-based hepatotoxicity by herbal constituents: a case study of pennyroyal oil. *Drug Metab Rev*. 2015;47(1):12-20.
14. Abdelli M, Moghrani H, Aboun A, Maachi R. Algerian *Menthapulegium* L. leaves essential oil: Chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities. *Ind Crops Prod*. 2016;94:197-205.





15. Bakerink JA, Gospe SM, Dimand RJ, Eldridge MW. Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics*. 1996;98(5):944-7.
16. Zárýbnický T, Boušová I, Ambrož M, Skálová L. Hepatotoxicity of monoterpenes and sesquiterpenes. *ArchToxicol*. 2017;92(1):1-13.
17. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales .4e éd. Paris: Lavoisier; 2009.
18. National health institutes. Senna (Cassia species) [En ligne]. Rockville: s.n; s.d [mis à jour le 30/10/2018; consulté le 22/01/2018]. Disponible: <https://livertox.nlm.nih.gov/Senna.htm>
19. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int*. 2011;31(5):595-605.
20. Lee AY, Jang Y, Hong SH, Chang SH, Park S, Kim S, et al. Ephedrine- induced mitophagy via oxidative stress in human hepatic stellate cells. *J ToxicolSci*. 2017;42(4):461-73.
21. National health institutes. Ma Huang (Ephedrasinica)[En ligne]. Rockville: s.n; s.d [mis à jour le 30/10/2018; consulté le 22/01/2018]. Disponible: <https://livertox.nlm.nih.gov/Ephedra.htm>

\*\*\*\*\*

### 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.