

Essaydali

DE TUNISIE



50^{ème} Anniversaire de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Dans ce numéro :

es XIX^{ème} Journées Pharmaceutiques 2020

(Les 12 et 13 Mars 2020 à Tunis)

- Programme détaillé

LES XIX^{EMES} JOURNEES PHARMACEUTIQUES TUNISIENNES

Programme

Jeudi 12 Mars 2020

08 :30-09 :30 Inscription

09 :30-10 :00 Ouverture des journées

10 :00- 11 :00 **Le Médicament Immunologique, passé, présent et futur**
Pr. Salem CHOUAIEB, Institut Gustave Roussy, Paris, France

11 :00-11 :30 Pause-café

11 :30- 13 :30 **Le médicament et la numérisation**

Importation

Mr Khalil Ammous, Président Directeur Général de la PCT

Distribution

Dr. Sami Ouahchi, Docteur en Pharmacie, COTUPHA

Sérialisation

Pr Ines Fradi, Chef de service de la Pharmacie, CNGMO

Assurance Maladie

Dr. Riadh Ben Abbess, Directeur de la gouvernance, CNAM

13 :30 Déjeuner

15 :00- 16 :00 **Les Biosimilaires : Evolution réglementaire**

Pr Sylvie HANSEL-ESTELLER, PharmD-PhD Consultant - Expert

16 :00 - 17 :30 **Table ronde sur les biosimilaires**

Modérateur: *Pr Mehdi Dridi*

Panélistes: *Pr Sylvie Hansel*

Pr Mériem Khrouf, Directrice Générale de la DPM

Pr Rached Azaiez, Ancien Doyen de la Faculté de Pharmacie

Dr Nadia Ben Said, Industriel

Pr Mohamed Lakhel, Ancien Directeur Général du CNPV

16 :00 - 17 :30 **Atelier pédagogique** (en partenariat avec le Faculté de Pharmacie de Monastir)

Rédaction scientifique : comment réussir son résumé ?

Dr Aimen Abbassi, AHU Pharmacognosie

Dr Fatma Ben Mbarka, AHU en pharmacie clinique

Cocktail à l'occasion du 50^{ème} anniversaire de la SSPT



LES XIX^{EMES} JOURNEES PHARMACEUTIQUES TUNISIENNES

Programme

Vendredi 13 Mars 2020

08 :30-09 :30	Accueil - café	Atelier pratique Les dispositifs médicaux de l'abord respiratoire : de la théorie à la pratique <i>Fatma Sallemi, Afef Abidi, Khouloud Ben Jeddou</i>
10 :00- 11 :30	L'Asthme Aspects physiopathologiques et thérapeutiques <i>Pr Hafoua Daghfous</i> , Hôpital Abderahmen Mami Education thérapeutique du sujet asthmatique <i>Pr..Dorra Jarraya</i> , Hôpital Abderahmen Mami Place des DPI dans la prise en charge du patient asthmatique <i>Dr. HajerFalfel</i> , AHU Pharmacie galénique, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments	
11 :30- 12 :30	Symposium Tabagisme : la place du pharmacien dans la prise en charge du sevrage tabagique : Dépistage & Suivi. <i>Dr Valérie Rocchi</i> , pharmacienne tabacologue, Marseille, France	
12 :30-	Clôture et remise des prix	

Evaluation de l'utilisation des compléments alimentaires dans une officine de ville

Liste des auteurs :

Ramzi Kechaou (1), Kaouthar Zribi (1), Wassef Kechaou (2), Emna Zribi (1)

1. Faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie

2. Officine Wassef Kechaou, sfax ville

Auteur correspondant : Dr Emna ZRIBI

Adresse mail : emna_zt@yahoo.fr

Résumé :

L'objectif de notre étude était de suivre la dispensation des compléments alimentaires dans une officine de ville afin d'établir un état des lieux sur l'utilisation de ces produits.

Patients et méthodes : Enquête prospective incluant les patients qui se sont présentés au comptoir d'une officine située dans la ville de Sfax durant une période de 3 mois et pour lesquels ont été dispensés des compléments alimentaires (sur prescription, conseil ou automédications) des informations sur les antécédents du patient, le produit et l'utilisation ont été recueillis.

Résultats : Au total 100 patients ont été inclus avec une prédominance féminine. Les compléments alimentaires ont été dispensés suite à une prescription médicale dans 75% des cas, 15% suite à un conseil au niveau de l'officine et 10% en automédication. Parmi les utilisations de ces produits, la supplémentation en vitamines et minéraux, traitement des os et des articulations, traitement de l'anémie et traitement du stress et de l'insomnie. Les produits dispensés provenaient aussi bien de la production locale que de l'importation.

Conclusion : Notre étude a permis de suivre la dispensation des compléments alimentaires dans une officine de ville et de mettre en évidence un état des lieux sur l'utilisation thérapeutique de ces produits.

Mots clés : complément alimentaire – dispensation – officine de ville

Introduction

L'histoire des compléments alimentaires remonte aux années 1970 aux États-Unis par Linus Pauling qui l'introduit : «soulager les personnes par un apport optimal de substances naturellement présentes dans la nature» [1].

Le marché des compléments alimentaires en France prend naissance dans les années 1980 pour se développer réellement plus tard, en 1991 [1].

En 2002, une directive européenne (2002/46/CE) transposée par le décret du 20 mars 2006 définit le complément alimentaire : «On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés» [2].

Depuis, la consommation en compléments alimentaire ne cesse d'augmenter, atteignant 65% de la population adulte aux États-Unis [3], et entre 20% et 25% en France [4].

Ils étaient initialement indiqués dans la prévention des carences alimentaires. Aujourd'hui, les indications des compléments alimentaires deviennent de plus en plus larges: lutte contre le stress et le vieillissement, amincissement...

L'utilisation des compléments alimentaires est devenue un sujet de controverse. Certaines équipes promeuvent la prescription des compléments alimentaires, quoique d'autres trouvent cette prescription inefficace et même nocive pour la santé [5].

L'objectif de notre étude était de suivre la dispensation des compléments alimentaires dans une officine de ville afin d'établir un état des lieux sur l'utilisation thérapeutique de ces produits.



La figure 2 montre la répartition des recommandations d'utilisation pour lesquelles les compléments alimentaires ont été dispensés.

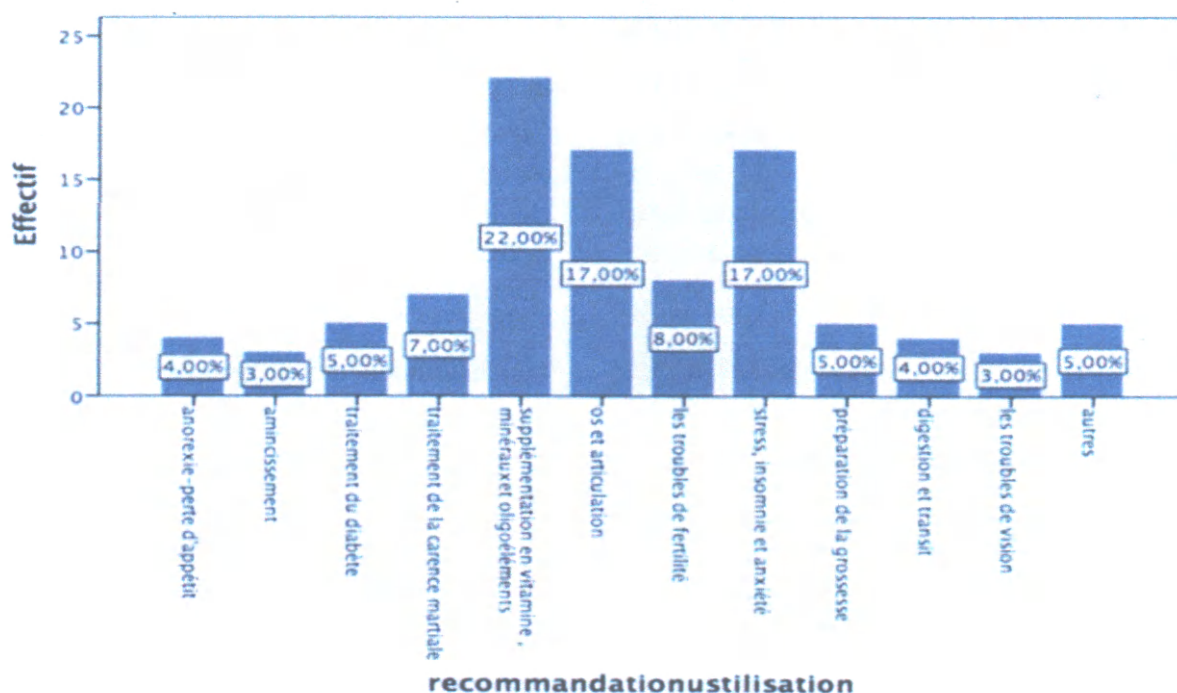


Figure 2 : Répartition des recommandations pour lesquelles les compléments alimentaires ont été dispensés

Concernant l'origine des produits dispensés : les compléments alimentaires dispensés étaient des produits locaux dans 49 cas (49%) et importés dans 51 cas (51%).

Concernant la survenue d'effets indésirables, Une seule patiente a manifesté des douleurs articulaires suite à un surdosage de supplémentation vitaminique.

Discussion

Notre étude a permis de présenter un état des lieux sur l'utilisation des compléments alimentaires dans une officine. Selon nos résultats, la majorité des patients étaient des adultes (83%) alors qu'uniquement 5 patients (5%) étaient âgés de moins de 15 ans. Ces résultats pourraient être expliqués par deux hypothèses, s'agissant essentiellement de

produits conseil, pour les enfants en général les parents préfèrent consulter les pédiatres. Par ailleurs, l'officine dans laquelle notre enquête a été menée ne dispose pas de cabinets de pédiatre ou d'une maternité à proximité de sa zone géographique. Ces résultats devraient donc être comparés à des études réalisées dans d'autres officines

Ces résultats sont proches de ceux d'une autre étude faite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). En effet près d'un adulte sur cinq a consommé des compléments alimentaires. De même, un enfant sur dix a consommé un complément alimentaire ou des vitamines et minéraux sous forme médicamenteuse [4].

Patients et méthodes

Il s'agit d'une enquête prospective incluant les patients qui se sont présentés au comptoir d'une officine située dans la ville de Sfax durant une période de 3 mois du 1er juin au 31 août 2018 et pour lesquels des compléments alimentaires ont été dispensés sur prescription médicale, suite à un conseil du pharmacien ou par automédication.

Le recueil des données s'est fait au moyen d'une fiche standardisée remplie par un étudiant en pharmacie suite au questionnaire du patient.

Les données recueillies étaient le profil physiopathologique du patient, ses antécédents médicaux, le mode de dispensation du complément alimentaire (prescription médicale, conseil pharmaceutique ou automédication) et les données relatives au produit dispensé (nom, fabricant, origine, prix, recommandations d'utilisation, si antécédent de survenue d'effet indésirable).

Les données ont été traitées par le logiciel SPSS 20.0. à l'initiative du patient).

La figure 1 représente la répartition des patients selon leurs antécédents médicaux. Cinquante sept patients ne présentaient aucun antécédent médical.

Résultats

Au total 100 patients, âgés entre 6 mois et 94 ans, ont été inclus dont 64 femmes et 36 hommes.

Neuf femmes (14%) étaient enceintes à un terme moyen de 168 SA.

Quatre-vingt-trois pourcent des patients étaient des adultes.

Treize pourcent des patients étaient âgés de plus de 65 ans.

Treize patients étaient tabagiques à 105 PA.

Les compléments alimentaires ont été dispensés suite à une prescription médicale dans 75% des cas, 15% suite à un conseil au niveau de l'officine et 10% en automédication (6% sur les conseils d'un proche et 4% La figure 1 représente la répartition des patients selon leurs antécédents médicaux. Cinquante sept patients ne présentaient aucun antécédent médical.

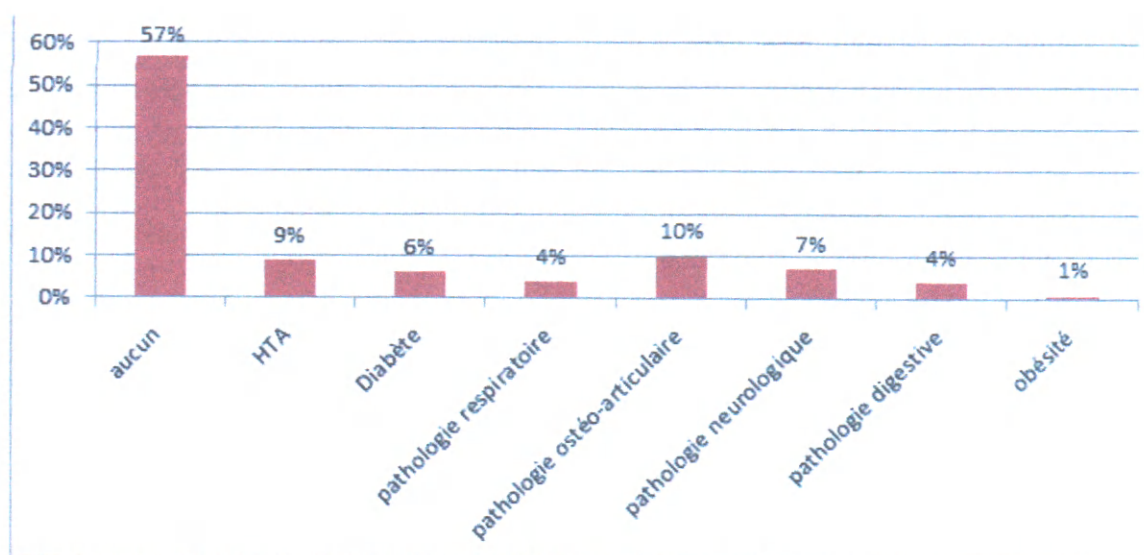


Figure 1 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux



Il est important de préciser que dans notre étude les femmes (64%) sont presque le double des hommes (36%) quant à la consommation des compléments alimentaire. C'est ce qui a été retrouvé aussi dans l'étude de Dickinson et al.[3] qui a montré que l'usage des compléments alimentaires augmente avec l'âge et il est plus important chez la femme que chez l'homme. En effet, les femmes pourraient être plus soucieuses de leur santé que les hommes. Cependant, l'augmentation des taux d'utilisation de suppléments vitaminiques chez les femmes pourrait également être attribuée en partie à l'utilisation accrue de suppléments de calcium et de vitamine D chez les femmes afin de maintenir la santé des os tout au long de la vie et de prévenir l'apparition de l'ostéoporose au cours du vieillissement[3,6].

Quatorze pourcent des femmes étaient enceintes. Les femmes enceintes ont recours aux compléments alimentaires car la majorité des médicaments sont contre indiqués pour elles. Il est donc primordial de penser à conseiller les femmes enceintes de ne pas consommer des compléments alimentaires sans l'avis d'un professionnel de santé. En effet, l'ANSES recommande aux femmes enceintes de signaler au médecin, au pharmacien ou à la sage-femme la prise de tout produit, médicament ou complément alimentaire, qu'il soit délivré sur prescription ou pris en automédication[7].

Ceci s'explique par la présence de quelques compléments alimentaires contre-indiqués chez la femme enceinte. Citons l'exemple de l'harpagophyton qui est devenu un composant fréquent dans les produits de phytothérapie, en particulier dans les compléments alimentaires.

Cette plante originaire du sud de l'Afrique est proposée pour soulager les douleurs des articulations et, parfois, pour faciliter la digestion. Son usage s'appuie sur quelques études scientifiques. Cependant, l'Agence européenne du médicament déconseille l'harpagophyton pendant la grossesse et l'allaitement [8].

Neuf patients avaient comme antécédents médicaux l'hypertension artérielle. Ces patients avaient noté au niveau du questionnaire un meilleur équilibre de leur pression artérielle suite à la prise de complément alimentaire. En effet, certaines études ont montré que quelques compléments alimentaires pourraient aider à abaisser la pression artérielle et donc réduire le risque d'hypertension artérielle [9].

Nous avons trouvé que les compléments alimentaires sont prescrits de manière régulière par les médecins. En effet, 75 patients (75%) le font sous la recommandation de leur médecin traitant.

Bien que considérés comme des aliments, les compléments alimentaires sont parfois intégrés à des protocoles thérapeutiques. L'utilisation de ces produits comme médicaments crée une ambiguïté quant à leur statut d'aliments [2].

Selon une étude faite par Dickinson et al[10], les spécialistes qui prescrivent le plus les compléments alimentaires sont les cardiologues (72%), les dermatologues (66%) et les orthopédistes (91%)[10].

Les compléments alimentaires ont été délivrés suite à un conseil du pharmacien dans 15 cas (15%) et par automédication dans 10 cas (10%: conseil d'un proche ou renseignement sur internet).

On remarque dans cette étude que les pharmaciens d'officine ont un rôle vital dans l'éducation des patients sur la sécurité de l'usage des compléments alimentaires.

Les résultats obtenus à partir de notre formulaire démontrent que 22 patients (22%) consomment les compléments alimentaires à la quête de supplémentation vitaminique. En effet, la plupart des consommateurs des compléments alimentaires prennent les multivitaminés [11].

En cas d'apports alimentaires insuffisants et impossibles à corriger par la seule alimentation, un recours à une complémentation ou une réplétion en éléments-trace adaptées, par voie orale se révèle indispensable. Par exemple, les déficits en éléments-trace préexistants avant la conception sont aggravés par l'augmentation des besoins dus à la grossesse, d'où l'importance d'une supplémentation vitaminique qui sera bénéfique pour la santé de la mère et celle de l'enfant. De même, des apports et un statut optimaux en sélénium participeraient à la diminution du risque de cancers. Dans le même contexte, plusieurs études suggèrent qu'une carence modérée en sélénium s'accompagne

d'une forte baisse de l'immunocompétence. Donc Maintenir ou restaurer un statut adéquat en éléments-trace chez les sujets identifiés à risque participe à la prévention nutritionnelle des pathologies chroniques [12].

La deuxième recommandation des compléments alimentaires était le traitement des os et des articulations (17%). On note l'utilisation du calcium et de la vitamine D pour assurer la santé des os chez les adultes de 65 ans et plus [9].

De même, notre population est carencée en vitamine D d'où l'augmentation de l'utilisation des compléments alimentaires à la quête de supplémentation en vitamine D.

Pour évaluer la relation entre les compléments alimentaires et le diabète, on a remarqué la présence de 5 patients qui utilisent les compléments alimentaires pour un meilleur équilibre du diabète.

Ces produits contiennent du magnésium et d'autres sels minéraux. En effet, l'hypomagnésémie est fréquente chez les patients diabétiques. Une carence en magnésium peut potentiellement provoquer des états de résistance à l'insuline. Des études ont examiné

le rôle potentiel du magnésium dans l'évolution de complications telles que la neuropathie, la rétinopathie, la thrombose et l'hypertension [13].

L'une des indications les plus rencontrées était l'anxiété, l'insomnie et le stress dans 17 patients (17%).

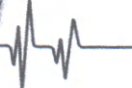
En cas de troubles anxieux, les compléments alimentaires constituent une alternative possible aux classiques benzodiazépines et autres produits à visée psychotrope. L'ensemble des stratégies d'action des compléments alimentaires vise à rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs ou à agir sur l'axe HPA et, en conséquence, à induire un effet anxiolytique ou relaxant [14].

En pratique, au comptoir de l'officine, face à des patients venant demander conseil dans le cadre d'une anxiété, le pharmacien peut conseiller les produits qui contiennent:

- des minéraux, tels que le magnésium et le sélénium, et les vitamines B6, B12 et C;
- des acides aminés tels que tryptophane, arginine, lysine et tyrosine qui agiront sur la production de sérotonine;
- de la camomille, de la mélisse, de la passiflore et de la valériane qui influenceront sur le système GABA;
- des polyphénols extraits de thé vert ou de Ginkgo biloba qui agiront sur la sérotonine, mais aussi sur la dopamine et la noradrénaline.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans les soins primaires. Une prise en charge adaptée de la personne anxieuse soulagera non seulement le malaise dont elle souffre, mais évitera aussi une orientation trop rapide vers des médicaments psychotropes dont les effets indésirables sont bien connus tout comme le risque majeur de dépendance qu'ils font courir [14].

Trois patients (3%) ont cherché des compléments alimentaires pour soulager des troubles de la vision.



La délivrance de compléments alimentaires à visée oculaire doit s'accompagner de conseils sur leur rôle et leur intérêt afin de faciliter l'adhésion au traitement. Pour éviter un risque de surdosage, le pharmacien doit également s'assurer que le patient ne prend pas simultanément d'autres compléments, quelle que soit leur indication[15].

Concernant l'origine des compléments alimentaires dispensés, nos résultats ont montré des pourcentages voisins des produits locaux ou importés

Cela prouve que l'industrie tunisienne s'intéresse de plus en plus à la production des compléments alimentaires.

Depuis plusieurs années déjà en France, le marché des compléments alimentaires s'accroît, et notamment sur le territoire français. Entre 2004 et 2007,

on enregistrait une augmentation des ventes de compléments alimentaires de 50%; et en 2013, le chiffre d'affaires dépassait le milliard d'Euros[16].

Les produits tunisiens deviennent concurrentiels aux produits importés.

On note de même que les produits importés sont plus chers que ceux de fabrication locale.

Une seule patiente a réclamé la présence d'effet indésirable suite à la consommation d'un complément alimentaire.

Plusieurs articles ont étudié la toxicité par les compléments alimentaires.

La toxicité peut résulter d'une consommation excessive de minéraux et de vitamines. Bien que des apports adéquats en ces micronutriments soient nécessaires pour maintenir une santé optimale, le risque de toxicité augmente avec l'augmentation de la dose[17].

De même, les formules de certains compléments alimentaires peuvent contenir, en plus des vitamines et des minéraux, d'autres substances telles que les extraits de plantes dont la toxicité peut se révéler importante si l'on ne respecte pas leurs conditions et leurs précautions d'emploi.

Cette grande variété de nutriments et d'autres ingrédients susceptibles d'entrer dans la composition des compléments alimentaires peut être à l'origine de la survenue d'allergies chez le consommateur.

L'augmentation de la consommation des compléments alimentaires en France soulève des questions quant à leur impact sur la santé. Des études scientifiques apportent les preuves de leurs bienfaits mais aussi de certains effets nocifs[2].

Les compléments alimentaires à base d'aliments, d'herbes un marché en croissance rapide. Les consommateurs considèrent souvent les compléments alimentaires comme «naturels» et donc sans danger. Cependant, des interactions avec des produits pharmaceutiques peuvent entraîner des effets secondaires indésirables. Ceci est dû à des fabricants qui manquent de certitude quant aux contaminants [18].

Certains compléments alimentaires étaient responsables d'un ensemble de cas d'hépatite grave et d'insuffisance hépatique [19].

Au niveau national, malgré l'évolution exponentielle du marché des compléments alimentaires et la présence d'un nombre croissant de produits aussi bien importés que locaux, il n'existe encore aucun arrêté relatif aux bonnes pratiques de fabrication, d'importation et de distribution des compléments alimentaires.

Ces compléments alimentaires ont une législation européenne qui leur est propre. En Tunisie, le ministère de la santé devrait suivre le même chemin afin de pallier les problèmes juridiques qui désavantagent aussi bien les pharmaciens officinaux que les patients.

·à la conception: par l'intermédiaire de liste positive comme pour les vitamines et les minéraux, ou avec le projet d'arrêté listant les plantes autorisées dans ces produits;

·au niveau de la formulation: par des textes régissant par exemples les limites maximales de vitamines et de

minéraux utilisables, etc.;

·au niveau de la fabrication: par des règles de sécurité;

·au niveau de la commercialisation: par une réglementation sur l'étiquetage, sur la publicité;

après la commercialisation: par la mise en place d'un système de suivi, dont l'objectif est de mieux identifier les éventuels effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires.

CONCLUSION:

Notre étude a permis de suivre la dispensation des compléments alimentaires dans une officine de ville et de mettre en évidence un état des lieux sur l'utilisation thérapeutique de ces produits.

Les compléments alimentaires prennent une grande place dans le conseil en officine. Le pharmacien possède un rôle primordial dans la dispensation de ces produits.

En effet, ces produits sont certes naturels mais pourraient engendrer des risques tels que les risques de surdosage ou d'interactions avec d'autres médicaments.

Les patients devront demander le conseil de leur pharmacien avant d'utiliser des compléments alimentaires.

De même, des formations continues devraient également être organisées, pour le pharmacien ainsi que ses personnels de l'officine afin d'assurer un minimum de connaissance de ces produits.

RÉFÉRENCES:

1.Delran P. Compléments alimentaires : Historique et grandes dates des compléments alimentaires[En Ligne]

2016. [Consulté le 18/11/2018], disponible à l'URL :

http://www.biolineaires.com/complements_alimentaires_historique_et_grandes_dates_des_complements_alimentaires/

2.Communité Européenne. Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Journal Officiel de l'Union Européenne L 183 du 12 juillet 2002.

3.Dickinson A, MacKay D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users: a review. Nutr J. 2014; 13:14.

4.Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consommation de compléments alimentaires. Paris: ANSES; 2017.

5.Bardou-Boisnier S, Caillaud K. Les dispositifs informationnels sur les compléments alimentaires: une affaire de sante publique. Questions de Communication. 2015;27:79-104.

6.Deniseau YM. Compléments alimentaires et grossesse : attention aux excès !Option Bio. 2017;565-566:5.

7.Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes. Paris: ANSES; 2017.

8.Vidal. Guide des compléments alimentaires. Paris: Editions du Vidal; 2008.

9.Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention a global overview. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:407-20.



RÉFÉRENCES:

1. Delran P. Compléments alimentaires : Historique et grandes dates des compléments alimentaires [En Ligne] 2016. [Consulté le 18/11/2018], disponible à l'URL : http://www.biolineaires.com/complements_alimentaires_historique_et_grandes_dates_des_complements_alimentaires/
2. Communauté Européenne. Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Journal Officiel de l'Union Européenne L 183 du 12 juillet 2002.
3. Dickinson A, MacKay D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users: a review. *Nutr J*. 2014; 13:14.
4. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consommation de compléments alimentaires. Paris: ANSES; 2017.
5. Bardou-Boisnier S, Caillaud K. Les dispositifs informationnels sur les compléments alimentaires: une affaire de santé publique. *Questions de Communication*. 2015;27:79-104.
6. Deniseau YM. Compléments alimentaires et grossesse : attention aux excès ! *Option Bio*. 2017;565-566:5.
7. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes. Paris: ANSES; 2017.
8. Vidal. Guide des compléments alimentaires. Paris: Editions du Vidal; 2008.
9. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12:407-20.
10. Dickinson A, Shao A, Boyon N, Franco JC. Use of dietary supplements by cardiologists, dermatologists and orthopedists: report of a survey. *Nutr J*. 2011; 10:20.
11. Dickinson A, Blatman J, El-Dash N, Franco JC. Consumer usage and reasons for using dietary supplements: report of a series of surveys. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33:176-82.
12. Berger MM, Roussel AM. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? *Nutr Clin Metab*. 2017;31:93-102.
13. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1277-94.
14. Pillon F, Allaert FA. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. *Actual Pharm*. 2013;52(529):49-51.
15. Péligré A, Betton-Colombel C, Yasmina T, Patellis C. Le rôle du pharmacien d'officine auprès du patient atteint de DMLA. *Actual Pharm*. 2017;56(565):30-3.
16. Valette J. Les compléments alimentaires (définition, aspects réglementaires, cas pratique : un médicament qui évolue en complément alimentaire) [Thèse]. Limoges: Université de Limoges, Faculté de Pharmacie; 2015.
17. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018; 58:583-601.
18. Sirota L. Dietary supplements: safety, efficacy and quality. *J Nutr Educ Behav*. 2015; 47:485.
19. Cohen PA. Hazards of hindsight - monitoring the safety of nutritional supplements. *N Engl J Med*. 2014; 370:1277-80.
20. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Procédure du contrôle technique à l'importation des accessoires médicaux, produits alimentaires et produits cosmétiques. Tunis: DPM; 2014.

FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA
VITAMINE C

FERVEX®
PARACETAMOL, VITAMINE C /
MALTATE DE FENILAMINE

ADULTE

RHUME

ÉTAT

CRIPPAL

HINTE

PHARYNGITIS

8 SACHETS
DE GRANULÉS



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID

Education thérapeutique des patients atteints de cancer du sein en cours d'hormonothérapie

Azza Ben Said¹, Hager Sehili¹, Adel Hamdi¹, Hanen Oueslati², Asma Thabti¹,
Imen Limayem¹

¹ Unité des préparations centralisées des cytotoxiques (UPCC), Institut Salah Azaiz

² Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

Auteur correspondant : Azza Ben Said

E-mail: azza.bensaid@yahoo.fr

Adresse : Boulevard du 9 avril 1938 Bab Saâdoun 1007 Tunis

Résumé :

Les formes orales du traitement du cancer du sein se sont développées d'une manière considérable. Toutefois, l'efficacité de ces thérapies dépend d'une bonne observance thérapeutique. En effet, les schémas thérapeutiques sont complexes et parfois avec des périodes d'arrêt du traitement. Pour que le patient puisse gérer sa maladie et son traitement, il doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique. Ce programme est construit suivant une méthodologie standardisée du diagnostic éducatif à l'évaluation de l'impact du programme personnalisé ; il s'appuie sur des outils éducatifs adaptés à la situation du patient. L'objectif de ce travail est de décrire les étapes de la démarche éducative et les différents outils utilisés comme support à l'éducation thérapeutique.

Abstract:

Oral forms of breast cancer treatment have been developed in a considerable way. However, the effectiveness of these therapies depends on good therapeutic compliance. Indeed, treatment regimens are complex and sometimes with periods of treatment discontinuation. A personal therapeutic education program would be with a major interest. This program is built according to a standardized methodology from the educational diagnosis to the evaluation of the impact of the personalized program; it is based on

educational tools adapted to the patient's situation.

The aim of this work is to describe the steps of the educational approach and tools used for therapeutic education.

Mots clés: outil éducatif, éducation thérapeutique, besoins en information, hormonothérapie

Keywords: educational tool, therapeutic education, information needs, hormone therapy

1. INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique du traitement du cancer du sein a connu un énorme progrès au cours de ces dernières années. Toutes les modalités du traitement du cancer se sont développées en commençant par la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et enfin les thérapies spécifiques comme l'hormonothérapie. Les formes orales sont de plus en plus utilisées car elles présentent plusieurs avantages par rapport aux autres options thérapeutiques.

Toutefois, la non-adhésion aux traitements constitue un obstacle majeur dans le traitement per os.

Une mauvaise observance thérapeutique est assez fréquente chez les patientes sous hormonothérapie étant donné que cette thérapie se caractérise par une assez longue durée de traitement. Elle représente donc un facteur déterminant pour assurer l'efficacité du traitement [1].

Ainsi, l'éducation thérapeutique des patientes sous hormonothérapie est indispensable pour les aider à mieux gérer leur traitement et leur maladie.

Le manque d'information et de connaissance du patient vis à vis de sa maladie et de ses traitements est une des multiples causes de non-adhésion.

Peu d'études se sont intéressées à l'exploration des besoins d'information des patientes cancéreuses. Cette étape est considérée comme un point de départ pour l'instauration du processus éducatif.

2. EDUCATION THERAPEUTIQUE

-Définition

L'OMS a défini l'éducation thérapeutique en 1998 comme : « un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie. »[2]

-Objectifs

La Haute Autorité de la Santé en 2007, a décrit dans son rapport les objectifs et les finalités d'un système d'éducation thérapeutique.

En effet, l'éducation thérapeutique a pour objectif de rendre le patient plus conscient de sa maladie, plus impliqué dans les prises de décisions thérapeutiques concernant son traitement et sa maladie, en outre, les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie[3].

3. Méthodologie de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient suit une

démarche pédagogique constituée de quatre grandes étapes :

a. Diagnostic éducatif

Il s'agit de la première étape du processus éducatif. Elle s'appuie sur l'exploration de trois grands axes :

Le point de départ est d'explorer les connaissances du patient (ce qu'il sait sur la maladie, son traitement, etc...). A ce propos, quelques questions ont été établies et sont considérées comme un repère pour l'évaluation des connaissances des patients atteints de maladie chronique. Ces questions représentent cinq dimensions :

- La dimension biomédicale
- La dimension socioprofessionnelle
- La dimension cognitive, pédagogique
- La dimension psychoaffective
- La dimension motivationnelle

Ensuite, il faut identifier les besoins des patients et leurs attentes.

Pour finir, il faut parvenir à définir avec le patient les compétences qu'il doit acquérir au cours des séances de l'éducation thérapeutique [13]. C'est à l'issue de cette étape que les séances éducatives vont être personnalisées et ciblées pour chaque patient.

La réalisation du diagnostic éducatif se fait par des entretiens individuels au cours desquels sont recueillies les informations nécessaires pour pouvoir accéder à l'étape suivante de la démarche éducative [14].

Toutefois, cette étape n'est jamais définitive et elle sera toujours mise à jour tout au long du processus éducatif.

b. Programme personnalisé d'éducation thérapeutique

Il s'agit de la deuxième étape du processus éducatif. Elle consiste à élaborer avec le patient un programme éducatif individualisé [3]. A ce niveau, il faut définir les objectifs pédagogiques en fonction des priorités d'apprentissage définies.



Ces objectifs sont déterminés à partir de la première étape de la démarche éducative. Ainsi, le patient et le personnel soignant vont pouvoir établir la liste des compétences que le sujet malade devrait acquérir tout au long des séances de l'éducation thérapeutique.[15]

c.Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique

Une fois les objectifs pédagogiques sont définis à la fin de la 2ème étape, on passe à la mise en œuvre du programme élaboré. A ce stade s'effectue la planification des séances éducatives et leur contenu, notamment leur durée et leur fréquence.[16]

d.Evaluation d'éducation thérapeutique

Il s'agit de la dernière étape de la mise en place du système éducatif.

A ce stade, le personnel chargé de l'éducation procède à l'évaluation des compétences acquises par le patient mais aussi de sa satisfaction vis-à-vis des séances éducatives tout au long du processus. Cette évaluation doit être réalisée non seulement à la fin de chaque cycle éducatif mais aussi après chaque séance d'éducation thérapeutique selon des indicateurs spécifiques. Par conséquent, une nouvelle proposition du programme éducatif est discutée si le patient n'a pas acquis les compétences nécessaires et une mise à jour des séances est réalisée en se basant sur les nouvelles compétences à acquérir[3].

4.Outils éducatifs

Les outils éducatifs sont conçus pour aider un public à atteindre un objectif et aider à la réalisation de l'activité éducative. Ils représentent un médiateur dans la relation patient/éducateur, c'est une sorte de support, un appui que va utiliser le formateur pendant l'activité pédagogique. Ils ne remplacent pas en aucun cas l'échange entre le soignant et le patient mais on peut les considérer comme des outils complémentaires pour atteindre les objectifs pédagogiques "[17].

Les outils éducatifs retrouvés dans la littérature sont nombreux. Ces différentes catégories de supports éducatifs sont représentées dans le tableau V ci-dessous :

Type de support	Quelques exemples
Support d'information écrite	Affiche, brochure, guides...
Support d'animations	Classeur imagier, bande audio/vidéo, CD-ROM, jeux ...

Tableau I : Quelques exemples d'outils éducatifs utilisés

A ce propos, l'Institut de Perfectionnement en Communication et Education Médicale (IPCEM) a développé des outils éducatifs selon le type des pathologies.

Pour les pathologies cancéreuses, l'IPCEM a mis à la disposition des patients deux outils éducatifs comme la « carte Explorer » qui consiste à guider le patient à travers un ensemble de fiches réparties en trois grands thèmes et le « Mémoact », qui se présente sous la forme d'un carnet comprenant toutes les informations concernant la maladie, la physiopathologie, le mécanisme d'action des médicaments, les effets indésirables possibles... [18].

a. Intérêt d'un document écrit d'information

L'information délivrée oralement représente le pilier principal de la communication entre le patient et le personnel soignant.

Certes, l'information orale peut être complétée par la distribution d'un support d'information écrite. Mais elle ne peut en aucun cas être remplacée.

Des études sont menées à ce propos par Razavi et Delvaux qui ont démontré l'importance de remettre aux patients un support d'information écrite dès la première consultation ou après le diagnostic.

En effet, le patient ne pourra pas tout retenir lors des consultations avec les médecins, d'où l'intérêt de ce type de support [19].

b. Méthodologie d'élaboration d'un document écrit d'information

L'élaboration d'un document écrit en information suit une démarche élaborée par l'HAS.

En effet, dans le guide « d'élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé », l'HAS met l'accent sur quatre étapes clés à savoir : la préparation, la conception, la diffusion et l'évaluation [20].

5. Place de l'éducation thérapeutique dans le traitement du cancer du sein

L'éducation thérapeutique a été initialement développée pour les pathologies chroniques pour aider le patient à mieux gérer sa maladie et son traitement. Elle vise à rendre le patient plus conscient de ce qu'il a et surtout essayer d'améliorer sa qualité de vie [4]. La pathologie cancéreuse revêt un caractère chronique vu le progrès constaté dans les thérapies et l'évolution du taux de survie. Les progrès thérapeutiques sont marqués par l'émergence des médicaments administrés par voie orale. Certes, cette forme apporte plus de confort pour le patient par rapport aux autres thérapies, néanmoins, elle rend le patient impliqué et plus responsable dans la prise en charge de son traitement [5]. Les formes orales présentent toutefois un problème d'adhésion des patients aux médicaments. Ainsi, l'éducation thérapeutique est indispensable en ce qui concerne les formes orales en oncologie, elle va donc permettre l'exploration des obstacles et des motivations des patients pour aboutir à une bonne adhésion thérapeutique.

6. Principaux traitements par voie orale dans le cancer du sein

Actuellement, la chimiothérapie orale est indiquée dans certains types de cancers du sein (soit localement avancé ou métastatique), généralement chez des patients ayant déjà eu des cures de chimiothérapie par voie intraveineuse. Les traitements oraux sont en cours de développement et apportent un confort pour le patient en lui évitant le déplacement et les hospitalisations pour l'administration des cures.

a. Hormonothérapie

L'hormonothérapie fait partie des traitements oraux du cancer du sein. Cette thérapie est spécialement indiquée dans les cancers du sein hormono-sensibles. Aussi, elle est généralement complémentaire à la chirurgie, radiothérapie et la chimiothérapie par voie intraveineuse [6].

Elle regroupe deux classes médicamenteuses : les anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase.



* Les anti-œstrogènes (tamoxifène)

Le tamoxifène fut longtemps considéré comme le traitement de référence des tumeurs hormono-sensibles pendant plus de 20 ans [7].

Il inhibe par compétition la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs.

Par ailleurs un traitement adjuvant de tamoxifène pendant 5 ans entraîne une diminution du risque de rechute de 41% et de 39% le risque de cancer de sein controlatéral. Et enfin, une diminution du risque de décès de 34% [8].

Cependant, le tamoxifène est aussi connu pour ses multiples effets indésirables ce qui diminue son observance chez les patients [9].

* Les anti-aromatases

L'aromatase est une enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens en œstrogènes. Par conséquent les anti-aromatases (AI) empêchent la conversion des androgènes circulants en estrogènes.

Cette classe renferme deux types d'anti-aromatases :

- Les AI non stéroïdiens (Anastrozole ARIMIDEX® ; letrazole FEMARA®).

- Les AI stéroïdiens (Exemestane AROMASINE®).

Ces molécules sont indiquées dans deux situations :

- En pré-ménopause : ils sont alors prescrits avec un traitement qui stoppe la sécrétion ovarienne.

- En ménopause (c'est le cas le plus fréquent) où ils réduisent le taux d'œstradiol [10].

Contrairement au tamoxifène, l'administration des anti-aromatases est souvent associée à un faible risque de récurrence et aussi une augmentation du taux de survie [11]. D'ailleurs, leur utilisation est privilégiée en tant que traitement adjuvant chez les femmes malgré leur prix élevé [6].

b. Stratégie thérapeutique de l'hormonothérapie

L'instauration d'un processus éducatif pour les patients sous hormonothérapie s'avère nécessaire vu la complexité du schéma thérapeutique du traitement.

En effet, le traitement par hormonothérapie est prescrit comme suit : un comprimé/jour pendant une durée minimale de 5 ans [12].

La figure 1 récapitule les différents schémas thérapeutiques possibles.

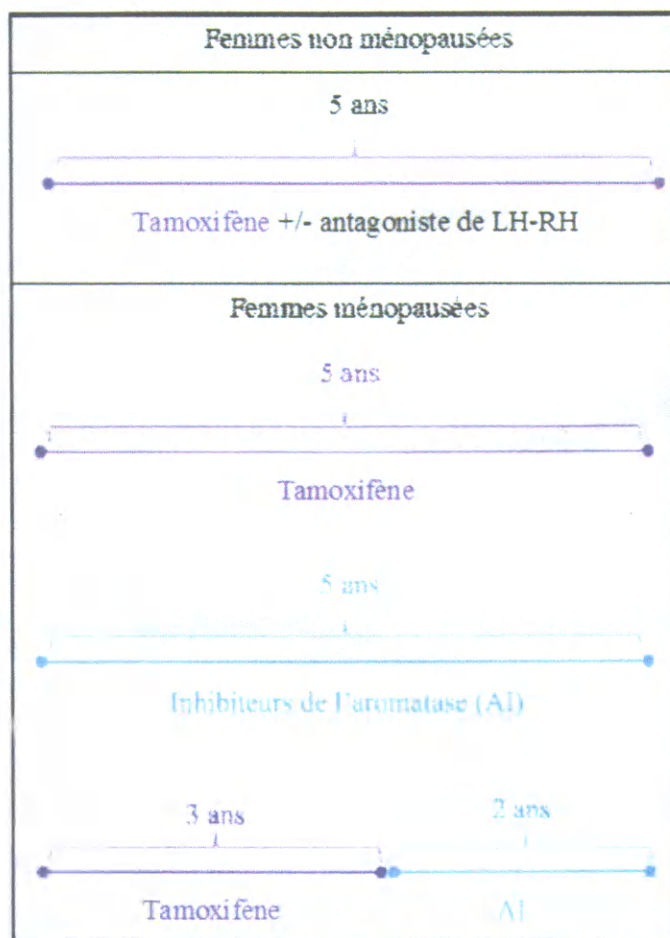


Figure 1 : Schéma thérapeutique de l'hormonothérapie

7. Impact de l'inobservance dans le traitement par l'hormonothérapie

La définition de l'observance parue dans le rapport de l'OMS en 2003 est : « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé » [21].

Malgré l'efficacité prouvée du traitement par l'hormonothérapie, le personnel soignant se trouve confronté à un problème de non-observance de la part des patientes. Ce phénomène se traduit par un arrêt de la prise médicamenteuse, un oubli des prises, une absence lors des

consultations prévues avec le médecin traitant...

Cette non-observance induit plusieurs conséquences, notamment des rechutes à court terme qui sont plutôt difficile à traiter. Aussi, des recours à des traitements non confortables pour la patiente (chimiothérapie par voie intraveineuse) et surtout le risque de développement d'une résistance pour les molécules de l'hormonothérapie[22]. De ce fait l'observance thérapeutique en hormonothérapie est indispensable pour garantir l'efficacité du traitement.

8. Conclusion

Une mauvaise observance constitue un facteur majeur responsable de l'échec de l'hormonothérapie. Ceci ne peut être que le reflet d'une mauvaise communication avec le personnel soignant ainsi qu'un manque d'information des patients.

L'éducation thérapeutique du patient s'inscrit dans le cadre de la prise en charge de ce dernier et permet d'améliorer l'adhérence thérapeutique, assurer la sécurité et aussi l'efficacité de l'ensemble des soins prodigués.

Un programme éducatif se fait d'une manière individuelle en appliquant les quatre étapes du processus sur chaque patient.

L'éducation thérapeutique nécessite une équipe pluridisciplinaire ou chaque intervenant contribuerait à une formation complète du patient.

La programmation d'une consultation pharmaceutique assurerait un meilleur suivi du patient dans sa prise en charge.

Le pharmacien étant le spécialiste des médicaments joue un rôle principal pour l'étude des différentes interactions médicamenteuses ou alimentaires et répondre aux différents besoins des patients portant sur le médicament et ses effets indésirables.

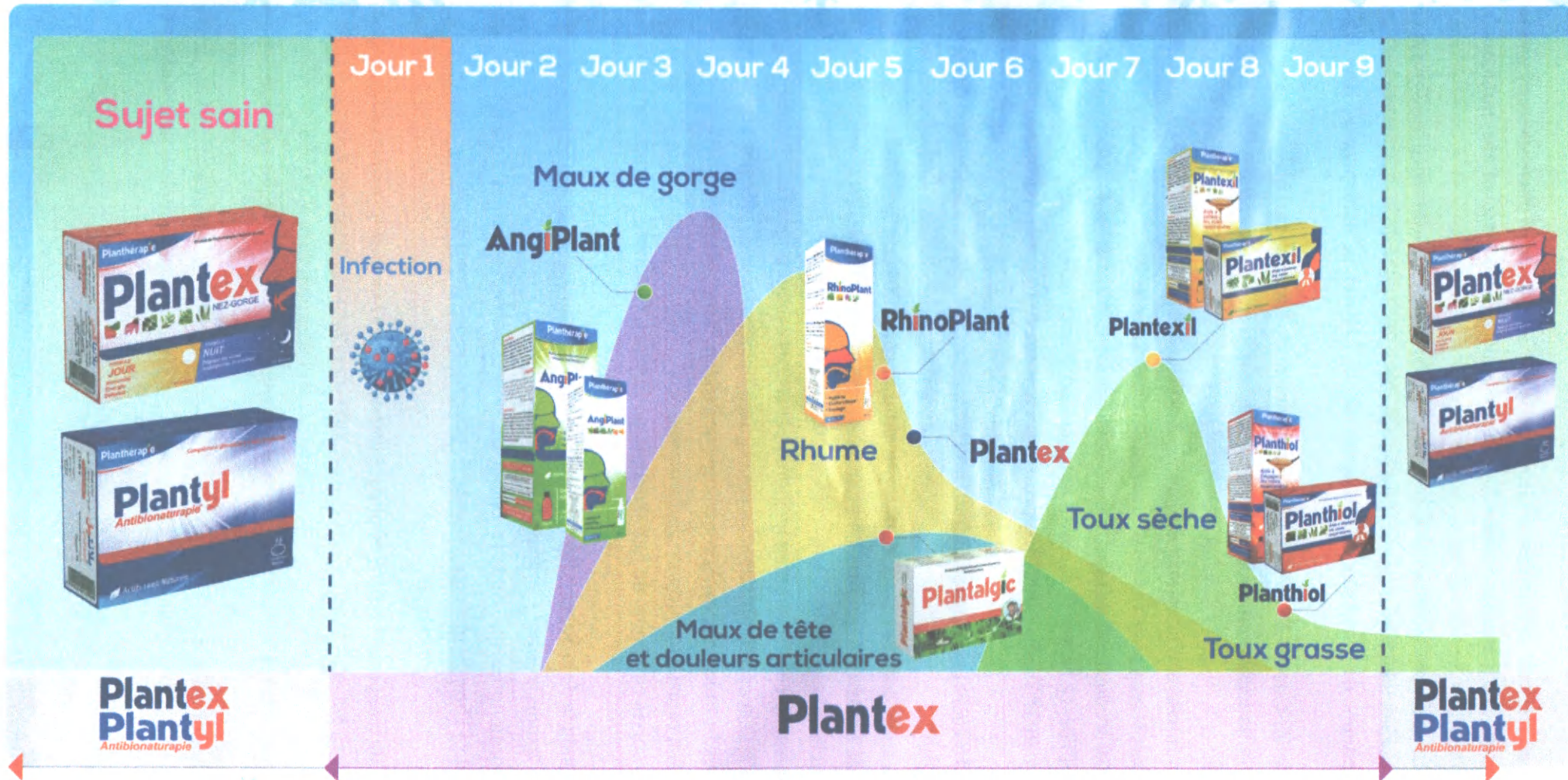
Le système d'éducation n'est jamais définitif et standardisé, il doit toujours être évolutif pour suivre le patient tout au long de son combat avec la maladie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Regnier-Denois V, Poirson J, Pouyalet FS, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale: représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncol.* 2009;3(3):168-75.
2. World Health Organization (WHO). Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: Report of a who working group. Geneva : WHO; 1998.
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation. Saint-Denis : HAS ; 2007.
4. Lacroix A. Quels fondements théoriques pour l'éducation thérapeutique ? *Sante Publique.* 2007;19(4):271-82.
5. Fort P. Vivre sous hormonothérapie après un cancer du sein: les enjeux de l'éducation thérapeutique des patientes [Thèse]. Poitiers : Faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers; 2013.
6. Bergerat JP. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein. *Presse Med.* 2007;36(2):333-40.
7. Verma S, Sehdev S, Joy A, Madarnas Y, Younus J, Roy JA. An updated review on the efficacy of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Curr Oncol.* 2009;16(2):1-13.



8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 365(9472):1687-717.
9. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;20(3):431-6.
10. Debais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. *Rev Rhum Monograph*. 2011;78(2):81-7.
11. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1972-9.
12. Cornil C. Cancer du sein et éducation thérapeutique : besoins et attentes des pharmaciens d'officine, et création d'un outil de formation. Nancy : Faculté de pharmacie de Nancy ; 2009.
13. Laurent-Dargent J. L'éducation thérapeutique du patient. Evaluation de la structure éducative pour diabétiques de l'hôpital de Briey [Thèse]. Nancy : Faculté de pharmacie de Nancy ; 2009.
14. Gagnayre R, Traynard PY. Education thérapeutique : Prévention et maladies chroniques. Paris : Elsevier Masson ; 2013.
15. Mosnier-Pudar H, Hochberg-Parer G. Education thérapeutique du patient diabétique de type 2. Paris: Editions médicales Phase 5; 2007.
16. Roche N. Les étapes de la démarche éducative. *Rev Mal Respir*. 2002 ;19(2) :275-7.
17. Haute Autorité de Santé (HAS). Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Saint-Denis : HAS ; 2007.
18. IPCEM. Outil et ressources d'apprentissage pour l'éducation thérapeutique du patient [En ligne] 2011. [consulté le 19 décembre 2017] Disponible sur: <http://ipcem.org/img/fichiers/IpcemOutils.pdf>
19. Razavi D, Delvaux N. Précis de psycho-oncologie de l'adulte. Paris : Masson ; 2010.
20. Brun S. Conception et test d'un support d'information écrit relatif au traitement de chimiothérapie intraveineuse destiné aux patients suivis en hôpital de jour d'oncologie [Thèse]. Grenoble : Faculté de pharmacie de Grenoble ; 2014.
21. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier. Genève : OMS ; 2003.
22. Frodeau C. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements : quel est le rôle du pharmacien officinal ? [Thèse]. Grenoble : Faculté de pharmacie de Grenoble ; 2013.



Nettoyage des équipements dans l'industrie pharmaceutique : aspects réglementaires et pratiques.

Ibtihel Hammami⁽¹⁾, Hanène Oueslati^(2,3), Azza Ben Said^(3,4), Rafika Barrak⁽¹⁾

(1) Société des industries pharmaceutiques de Tunisie, Foundouk choucha 2013 Ben Arous.

(2) Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, 11 Bis rue Djabel Lakhdar, Bab Saadoun 1006 Tunis.

(3) Faculté de pharmacie de Monastir, avenue Avicenne 5000 Monastir, Monastir

(4) Unité de préparation centralisée des cytotoxiques (UPCC), Institut Salah Azaiz

Auteur correspondant : Hanène Oueslati

E-mail : hanenoueslati@yahoo.fr

Mots clés : Industrie pharmaceutique, nettoyage, équipement, validation.

Keywords: Pharmaceutical industry, cleaning, equipment, validation.

Résumé :

Les innovations technologiques et la modernisation des équipements dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, sont une cause directe de l'évolution des textes réglementaires quant à la validation de méthode de nettoyage avant et après chaque procédé de fabrication. Les organismes de réglementation s'intéressent de plus en plus à la validation de nettoyage dans le cadre de la prévention de la contamination croisée dans les industries pharmaceutique. Selon le guide des BPF, la validation de la méthode de nettoyage est une exigence, elle est définie comme la confirmation de l'efficacité de la procédure. La FDA publie des règlements « minimum current GMP » où elle mentionne que des systèmes de contrôles adéquats doivent être en place pour prévenir la contamination ou la confusion au cours des procédés suivants. Elle définit la validation d'une méthode de nettoyage comme tout processus qui a pour but d'apporter une preuve documentée, avec un haut degré d'assurance, que la méthode concernée permet de nettoyer un système ou une pièce d'équipement à des limites prédéterminées et acceptables. La mise en place d'une procédure de nettoyage est basée sur le choix de la méthode elle-même en fonction de l'équipement concerné, du contaminant, sur la détermination des critères d'acceptation et sur la sélection d'une méthode de prélèvement convenable. Afin de s'assurer de l'efficacité de la procédure de

nettoyage mise en place, Une validation de la méthode de prélèvement et de la méthode du dosage du contaminant après nettoyage s'imposent.

Summary :

Technological innovations and the modernization of equipment in pharmaceutical industry, are a direct cause of the evolution of regulatory texts as to the validation of cleaning method before and after each manufacturing process. Regulators are increasingly interested in cleaning validation as part of the prevention of cross-contamination in the pharmaceutical industry. According to the GMP guide, the validation of the cleaning method is a requirement, it is defined as the confirmation of the effectiveness of the procedure. The FDA issues "minimum current GMP" regulations where it states that adequate control systems must be in place to prevent contamination or confusion in subsequent processes. It defines the validation of a cleaning method as any process that aims to provide documented evidence, with a high degree of assurance, that the method involved makes it possible to clean a system or piece of equipment to a predetermined and an acceptable limit. The establishment of a cleaning procedure is based on the choice of the method itself according to the equipment concerned, the choice of the contaminant, the determination of the acceptance criteria and the selection of a suitable sampling method. In order to

ensure the effectiveness of the cleaning procedure implemented, validation of the sampling method and the method of the determination of the contaminant after cleaning are required.

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est un univers dynamique et en constante évolution. Suite aux innovations technologiques dans ce secteur, la modernisation des équipements est une nécessité absolue pour répondre à la demande croissante tout en assurant la qualité requise du médicament. Toutefois dans une industrie pharmaceutique, tout changement doit être maîtrisé. Selon le guide des bonnes pratiques de fabrication BPF, la maîtrise du changement est définie comme « tout système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure » [1]. Parmi ces mesures, la validation de nettoyage s'impose. Cette opération est définie comme tout processus qui a pour but d'apporter une preuve documentée, avec un haut degré d'assurance, que la méthode concernée permet de nettoyer un système ou une pièce d'équipement à des limites prédéterminées et acceptables et ceci dans le but de s'assurer de l'absence d'une éventuelle contamination croisée [2]. La criticité de cette étape s'explique par les lourdes conséquences d'un nettoyage non conforme. Ce dernier menace sérieusement la sécurité du patient sans omettre qu'il risque aussi d'augmenter considérablement les coûts de production. Une revue historique dans ce sens permet de comprendre que de nombreux incidents étaient à l'origine de cette évolution réglementaire. En 1988, un lot de cholestyramine a été rappelé à cause d'une contamination par un produit de dégradation d'un pesticide qui n'était pas fabriqué sur le site. L'origine de l'accident serait un nettoyage insuffisant des équipements [3].

1. Contexte réglementaire

Depuis les années soixante-dix, les organismes de réglementation ont commencé à s'intéresser à la validation de nettoyage dans le cadre de la prévention de la contamination croisée dans les industries pharmaceutiques. Ceci a mené à la publication de nombreuses lignes directrices en constante évolution. Les premières lignes directrices s'intéressant à ce sujet se concentraient sur les types de produits pharmaceutiques nécessitant des installations dédiées. Le manque de spécificité, les différentes interprétations quant à la classification des composés et l'absence d'accord sur le niveau acceptable des contrôles requis ont suscité des inquiétudes quant à la fabrication de produits pharmaceutiques en dehors des installations dédiées. Ce qui explique que les textes sont de plus en plus explicites et détaillés. De plus, leurs domaines d'application se sont élargis pour englober les installations partagées [3].

1.1. Réglementation européenne

Selon le guide des BPF de 2013, la validation de la méthode de nettoyage est une exigence, elle est définie comme la confirmation de l'efficacité de la procédure. Ce guide précise aussi que « Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. ». Les méthodes analytiques doivent être validées en accordant une attention particulière à la sensibilité [4]. Le guide des BPF en vigueur, apparu le 30 décembre 2016, est plus exigeant et plus détaillé en ce qui concerne la validation des méthodes de nettoyage. Dans l'annexe 15, il précise que « Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable ». Il explicite aussi que le niveau de l'automatisation du procédé de nettoyage doit être pris en compte tout en identifiant la plage normale de fonctionnement et les facteurs variables susceptibles d'influencer l'efficacité. Il souligne également que la nettoyabilité des équipements doit être étudiée en



fonction de la taille des compagnes de production en termes de temps et de nombre de lots produits. Il détaille que l'étude du pire des cas doit se baser sur les paramètres suivants : la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique. Ce texte exige pareillement que l'industriel justifie son plan d'échantillonnage et le nombre de répétition de la validation. Le point le plus important traité par le guide des BPF en vigueur est la méthodologie de calcul du critère d'acceptabilité. En effet, ce guide reprend la ligne directrice de l'EMA, publiée en juin 2015 [5], sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes [1,5].

1.2. Réglementation américaine

En 1978, la FDA publie des règlements « minimum current GMP » où elle mentionne vaguement que des systèmes de contrôles adéquats doivent être en place pour prévenir la contamination ou la confusion au cours des procédés suivants [3]. Un guide d'inspection a été publié à l'attention des inspecteurs de la FDA en 1993. Il transmet les principales attentes de la FDA. Quelques points méritent une attention particulière dans ce document ancien, mais fondateur : Premièrement, la FDA s'attend à trouver une procédure générale de validation du nettoyage ainsi que des procédures spécifiques décrivant le domaine d'application et enfin un rapport de validation visé par le management. Deuxièmement, elle s'exprime très clairement aussi sur le fait que seules deux méthodes de prélèvement sont acceptables : les prélèvements directs et les « rinçages ». Troisièmement, la FDA, précise des limites de 10ppm d'un actif dans le produit suivant ou le 1/1000 de dose thérapeutique, ou encore l'absence de résidus visibles. Et enfin, l'attention des inspecteurs est portée sur le fait que les détergents doivent être faciles à tracer et à éliminer [6,7].

1.3. Harmonisation internationale

En 2001, la ligne directrice Q7 de l'ICH a souligné l'importance d'utiliser des méthodes de nettoyage validées et des techniques analytiques pour confirmer

qu'un nettoyage adéquat avait été réalisé. L'ICH Q7 a également indiqué que les approches d'évaluation des risques doivent être utilisées pour déterminer le niveau de nettoyage requis. L'ICH Q7 précise aussi que « des sites de fabrication dédiés doivent être utilisés en cas de production des substances hautement allergisantes (*tel que les pénicillines y compris les céphalosporines*), il sera de même pour les substances dotées d'une puissante activité pharmacologique ou d'une forte toxicité (tel que les stéroïdes et les cytotoxiques). Dans ce sens, il juge les approches fondées sur des données pharmacologiques et toxicologiques plus adéquates que les méthodes basées sur les niveaux de détection analytique de 10 ppm ou une fraction de la DL50 ou de la dose thérapeutique. L'approche ADE (Acceptable Daily Exposure) est la plus recommandée car elle prend en compte l'intégralité de l'ensemble de données pharmacologiques et toxicologiques pour la substance chimique en question. En 2005, la ligne directrice Q9 de l'ICH a renforcé les principes de la gestion des risques et a soutenu l'utilisation de la méthodologie d'évaluation des risques pour l'élaboration des limites d'acceptation [8,9].

2. Le nettoyage

Une procédure de nettoyage standard pour chaque partie d'équipement doit être conçue tout en veillant qu'elle apporte les détails suffisants à son application optimale [10]. Les paramètres suivants doivent être pris en compte.

2.1. Paramètres de la méthode de nettoyage

2.1.1. L'action chimique

L'action chimique du nettoyage est assurée par le détergeant. En choisissant ce dernier pour une procédure de nettoyage donnée, il est important que l'industriel veille à ce que cet agent chimique ne soit pas agressif vis-à-vis des surfaces à nettoyer et que son volume de conditionnement soit adapté à l'équipement en question. Les détergents doivent faciliter le processus de nettoyage tout en étant d'une excellente « rinçabilité ». Les détergents dont les résidus persistent, tels que les détergents cationiques qui adhèrent très

fortement au verre, doivent être évités autant que possible. Il est exigé que le fournisseur fournit la formule, au moins qualitative, et un certificat de fixité de cette dernière avec obligation d'avertissement dans un délai déterminé dans le cas d'un changement de formulation. Le fournisseur est aussi appelé à proposer des méthodes analytiques validées et disponibles pour la recherche des traces des agents chimiques. Le solvant de nettoyage, quand il est adéquatement choisi, assure la dissolution des résidus facilitant ainsi leur élimination. Le solvant le plus commun et le plus pratique est l'eau en raison de ses avantages : l'eau est non toxique, économique et écologique. Si elle est choisie pour être utilisée comme agent de nettoyage ou de dilution, sa qualité doit être spécifiée. Cependant, dans certains cas, il peut être préférable d'utiliser un solvant non aqueux ou une combinaison de solvants aqueux et non aqueux en raison des caractéristiques de solubilité des résidus [11,12,13,14].

2.1.2. Action mécanique

L'action mécanique joue un rôle déterminant dans l'efficacité du nettoyage, elle peut être exercée par brossage, frottement ou l'utilisation d'une eau sous pression [12].

2.1.3. Action thermique

L'action thermique influence non seulement l'efficacité des agents chimiques mais aussi la solubilité des résidus. En effet, l'élévation de la température favorise l'abaissement de la tension superficielle, la solubilisation des graisses et la diminution de leur viscosité et, en fin, l'augmentation de la turbulence qui atteint son maximum à ébullition [15]. Le facteur temps est aussi un paramètre important à considérer. En effet, le temps d'action détermine le délai durant lequel on laisse agir le produit sur le support. Le pouvoir nettoyant du système est proportionnel au temps d'action. Il est intéressant de souligner que le facteur temps est le plus pénalisant en termes de production et donc de coût [15].

2.2. Différents types de nettoyage

2.2.1. Nettoyage sur place

Ce type de nettoyage est souvent mentionné dans la littérature avec l'abréviation CIP « clean-in-place ». Dans ce cas, le nettoyage des équipements est effectué sans démontage. Le processus peut être contrôlé manuellement ou par un programme automatisé. Cette méthode de nettoyage est très cohérente et reproductible ce qui rend sa validation relativement facile. Néanmoins, l'inspection visuelle de ce système fermé est difficile [2]. Par conséquent, il faut songer à surveiller les points de contrôle critiques et les paramètres au moyen de détecteurs ou de signaux d'alerte, pour assurer un contrôle rigoureux des procédés [13].

2.2.2. Nettoyage à distance

Ce type de nettoyage est souvent mentionné dans la littérature avec l'abréviation COP « clean-out-place ». Dans ce cas, le nettoyage de l'équipement démonté est effectué dans une machine à laver centrale. Si cette méthode offre l'avantage d'être reproductible, elle est désavantagée par sa complexité. En effet, la machine à laver nécessite à son tour une validation en prenant en compte les différents paramètres tels que la température, l'activité ultrasonique, le temps de cycle, la séquence d'opération de nettoyage, la quantité de détergent distribuée, etc. [12]. Par ailleurs, il n'est, en aucun cas, tolérable que la centrale de nettoyage soit une source de contamination croisée, ce risque doit être sérieusement pris en compte [11].

2.1.3. Nettoyage manuel

Il est difficile de valider une méthode de nettoyage manuel, c'est-à-dire une méthode qui est, par définition, variable [13]. Avant de choisir cette méthode, l'industriel doit réaliser qu'il est dans l'obligation de démontrer la forte variabilité opérateur, ce qui implique vraisemblablement un nombre d'essais de validation supérieur à trois. Il est crucial de s'assurer au préalable que les modes opératoires sont assez précis, réalistes et reproductibles [6]. De nombreuses entreprises comptent sur un programme de formation intensive pour réduire la variabilité de l'opérateur. Ces programmes forment les opérateurs au démontage de l'équipement, à la préparation des détergents, aux procédures de nettoyage étape par étape et au processus de séchage. Les opérateurs qui effectuent un



nettoyage manuel doivent être non seulement bien qualifiés, mais aussi évalués et faire l'objet d'une supervision périodique [13].

2.3. Principe de la validation d'une méthode de nettoyage

2.3.1. Définitions

D'une manière générale, la FDA définit la validation comme « tout processus qui consiste à déterminer si les données scientifiques montrent que le système fonctionne de la manière attendue et qu'il produit un résultat conforme aux spécifications prédéterminées. » [7]. En gardant la même logique, la validation d'une méthode de nettoyage est définie comme tout processus qui a pour but d'apporter une preuve documentée, avec un haut degré d'assurance, que la méthode concernée permet de nettoyer un système ou une pièce d'équipement à des limites prédéterminées et acceptables et ceci dans le but de vérifier l'efficacité de la méthode de nettoyage et de s'assurer de l'absence d'une éventuelle contamination croisée [2].

2.3.2. Démarche de validation d'une méthode de nettoyage

La validation de procédés de nettoyage peut être réalisée de plusieurs façons tout en restant dans le cadre des Bonnes Pratiques [6,7]. Le choix de la stratégie doit alors veiller qu'elle assure non seulement le perfectionnement de la correspondance réglementaire mais aussi l'optimisation du retour sur investissement (temps et budget) [7,14]. L'enchaînement des étapes suivantes est communément décrit.

2.3.3. Choix du contaminant

Pour valider le nettoyage d'une installation à usage multiple, le nombre d'essais à effectuer pourraient être élevé. Pour rationaliser les efforts et optimiser la qualité du travail, une approche de pire des cas est classiquement envisagée [15]. Cette approche consiste à déterminer un ou plusieurs pire(s) des cas au travers d'une démarche matricielle de manière à considérer que tous les produits couverts par ce pire-cas et suivant le même procédé de nettoyage, sont implicitement validés [11]. Selon les BPF « S'agissant des procédures

de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire des cas qui tient compte des points critiques ». La dernière version des BPF explicite que « Les critères pour définir le pire des cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique ». [1]

2.3.4. Détermination du critère d'acceptation

On ne peut jamais parler d'un nettoyage parfait car celui-ci n'est atteint qu'au bout d'un temps indéfini. Il est donc important de se fixer un critère d'acceptabilité afin de pouvoir statuer sur l'efficacité de nettoyage. Ce critère doit être pratique, réalisable, vérifiable, et scientifiquement défendable [1,3]. La détermination de ce critère peut suivre l'une des méthodes suivantes :

* Critère visuel

Aucun résidu ne doit être visible sur l'équipement après le nettoyage [12]. Ce critère est sans doute le plus facile à appliquer mais étant qualitatif et subjectif, il est utilisé de préférence en tant que critère de pré-échantillonnage [1,2]. Pour minimiser sa variabilité, certains auteurs proposent de valider les conditions d'observation tel que l'intensité de la luminosité, l'angle d'observation, la distance entre l'œil et la surface inspectée et la durée de l'examen [16]. A titre indicatif, la plupart des principes actifs serait visible à raison d'environ $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [17] à $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [14]. En revanche, des études par ajouts dosés peuvent être réalisées pour redémontrer d'une façon spécifique ce critère [13,17].

* Critère du millième

de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire des cas qui tient compte des points critiques ». La dernière version des BPF explicite que « Les critères pour définir le pire des cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique ». [1]

2.3.4. Détermination du critère d'acceptation

On ne peut jamais parler d'un nettoyage parfait car celui-ci n'est atteint qu'au bout d'un temps indéfini. Il est donc important de se fixer un critère d'acceptabilité afin de pouvoir statuer sur l'efficacité de nettoyage. Ce critère doit être pratique, réalisable, vérifiable, et scientifiquement défendable [1,3]. La détermination de ce critère peut suivre l'une des méthodes suivantes :

* Critère visuel

Aucun résidu ne doit être visible sur l'équipement après le nettoyage [12]. Ce critère est sans doute le plus facile à appliquer mais étant qualitatif et subjectif, il est utilisé de préférence en tant que critère de pré-échantillonnage [1,2]. Pour minimiser sa variabilité, certains auteurs proposent de valider les conditions d'observation tel que l'intensité de la luminosité, l'angle d'observation, la distance entre l'œil et la surface inspectée et la durée de l'examen [16]. A titre indicatif, la plupart des principes actifs serait visible à raison d'environ $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [17] à $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [14]. En revanche, des études par ajouts dosés peuvent être réalisées pour redémontrer d'une façon spécifique ce critère [13,17].

* Critère du millième

L'adoption de ce critère exige que pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne puisse être présent dans un autre produit [12,13].

* Critère 10 ppm

L'adoption de ce critère exige que pas plus de 10 ppm de tout produit ne puissent être présentes dans un autre produit [12,13].

* Calcul de la MACO « maximum allowable carry over »

Le calcul de ce paramètre peut se faire suivant deux méthodes : La première, dite pharmacologique [17], prend en compte la taille des lots et les doses thérapeutiques des produits (Equation 1) tout en appliquant un facteur de sécurité en fonction de la voie d'administration. Cette approche a l'avantage d'être simple et universelle. En revanche, il lui a toujours été reproché son absence de pertinence quant à l'application du facteur de dilution de 1/1000 scientifiquement peu défendable [18].

$$\text{MACO}_{(a \rightarrow b)} = \frac{[\text{mBS (B)} \cdot \text{mTD (a)}]}{\text{F} \cdot \text{mDD b}} \quad \text{Equation 1 [58]}$$

$\text{MACO}_{(a \rightarrow b)}$: la fraction maximale tolérée d'un résidu du produit (a) qui peut être trouvée le produit suivant (b) / **mBS** « minimum batch size » : La taille la plus petite du produit suivant b (B) /

mTD (a) « minimum therapeutic dose » la dose thérapeutique minimale du produit (a) /

MDD(b) « maximum daily dose » : la dose quotidienne maximale du produit b / **F** : facteur de sécurité basé selon la voie d'administration.

La seconde, considérée comme toxicologique [1], est dictée par la ligne directrice de l'EMA « Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities » [5]. Elle est aussi exigée par la version des BPF en vigueur [1]. Cette méthode est basée sur le calcul du PDE « permitted daily exposure » (Equation 2). Ce dernier permet de définir une dose de référence prenant en compte les risques toxicologiques et/ou clinique spécifique au principe actif évalué, permettant ainsi de connaître le seuil en dessous duquel aucun effet néfaste sur la santé ne sera constaté sur l'homme ou l'animal (Equation 3) [17]. Cette approche nécessite une étude toxicologique bien détaillée ce qui fait sa pertinence mais, au demeurant, sa limite [19].

$$\text{MACO}_{\text{PDE}} = \frac{\text{PDE} \cdot \text{mBS (B)}}{\text{mDD (b)}} \quad \text{Equation 2} \quad \text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \cdot \text{Poids de référence de l'individu}}{\text{F1} \cdot \text{F2} \cdot \text{F3} \cdot \text{F4} \cdot \text{F5}} \quad \text{Equation 3}$$



F1, F2, F3, F4 et F5 sont des facteurs d'ajustement qui correspondent, respectivement, à la variation inter-espèces, à la variabilité entre les individus, à la durée de l'étude toxicologique, à la sévérité de la toxicité et à la nature des données toxicologiques disponibles [5,17]. Une fois calculé par l'une des deux méthodes, le MACO (en mg) sera divisé par la surface totale (en cm^2) de la chaîne des équipements pour définir le critère d'acceptabilité (CA) exprimé en masse par surface (mg/cm^2) [17].

2.1.5. Choix de la méthode de prélèvement

*Le prélèvement direct, qui répond aux exigences de la FDA et aux recommandations des BPF européennes, est réalisé sur une unité de surface définie soit par contact, essuyage ou écouvillonnage, pouvant être menées à sec ou en imprégnation avec un solvant. Le prélèvement direct offre une bonne connaissance de la répartition de la contamination de l'équipement mais nécessite la justification des points de prélèvement avec l'élaboration d'un plan d'échantillonnage [20].

*Le prélèvement indirect par les solutions de rinçage semble plus intéressant pour les zones inaccessibles. En revanche, la dilution importante du contaminant qu'il engendre, son inefficacité avec les substances peu solubles et la difficulté de modélisation du taux de récupération expliquent qu'il est insuffisant pour la FDA [7,20].

*Le prélèvement par un lot placebo consiste à fabriquer un lot sans principe actif. Il présente un intérêt pour les contaminations hétérogènes des équipements notamment pour les formes sèches. En revanche, ce mode de prélèvement reste très rarement utilisé en raison de son coût [20].

*Le prélèvement par les « timbres » est une méthode d'échantillonnage exceptionnellement utilisée. Des timbres sont placés sur un point d'échantillonnage approprié de l'équipement pendant la fabrication du produit précédent et pendant le nettoyage. Après ce dernier, la contamination sur les timbres peut être analysée et la contamination globale peut être calculée par extrapolation à l'ensemble de l'équipement. Pour la quantification, les timbres peuvent d'abord être balayés, suivi d'une analyse plus poussée des échantillons [15,21].

2.1.6. Validation de la méthode de prélèvement

Le but est de s'assurer que la méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces des équipements de production [20]. Ceci est démontré par les études de taux de récupération qui sont effectuées au laboratoire en se plaçant dans les conditions les plus proches des conditions normales de prélèvement. Les recommandations concernant la valeur limite minimale de ce taux varient de 70% à 90%. Dans tous les cas, il ne doit jamais être inférieur à 50%. Les résultats obtenus doivent être factorisés dans les calculs analytiques. Il est crucial que la méthode de prélèvement soit cohérente avec le critère d'acceptabilité et la méthode analytique choisie [15,20].

2.1.7. Validation de la méthode de dosage

L'objectif est de démontrer que la méthode choisie convient aux usages auxquels on la destine. En général, la validation porte sur les critères suivants : la spécificité, la linéarité, l'exactitude, la répétabilité, la précision intermédiaire, la reproductibilité, limite de détection et la limite de quantification [20].

CONCLUSION

En industrie pharmaceutique, la prévention de la contamination croisée passe obligatoirement par un nettoyage efficace et reproductible. Comme toute opération pharmaceutique, l'opération de nettoyage doit être validée. Cette validation consiste à apporter les preuves scientifiques et documentées que la méthodologie adoptée permet d'atteindre un niveau prédéfini de propreté. La fixation du seuil maximal de la contamination résiduelle tolérée doit être basée sur la sécurité du patient. Il est inutile de préciser qu'avant de s'acharner à valider sa méthode de nettoyage, il faut être sûr de bien savoir nettoyer son équipement. Ce qui exige une parfaite connaissance de son équipement, de son personnel et de ses procédés. La validation de nettoyage fait appel aux différents départements d'une industrie pharmaceutique. L'étroite collaboration et la minutieuse coordination entre les différents services déterminent la réussite de la validation de nettoyage dans un délai optimal en mobilisant le minimum des moyens humains et matériels. Une stratégie bien établie permet non seulement d'optimiser le retour sur investissement en termes de temps et d'argent mais

aussi de perfectionner la correspondance aux exigences réglementaires. Dans ce contexte, l'évolution réglementaire a donné naissance aux exigences de plus en plus explicites et spécifiques. Bien que la réglementation soit de plus en plus explicite, certaines questions demeurent sans réponses, laissant la place à un brainstorming de l'industriel basé sur l'évaluation du risque. Le plan idéal n'existe pas. Il appartient à chacun de l'élaborer en fonction de son domaine d'activité et de ses moyens tout en justifiant ses choix.

Bibliographie:

1. Agence Nationale de Sécurité et des Médicaments (ANSM). Guide des bonnes pratiques de fabrication. Saint-Denis :ANSM; 2016.
2. Akhtar S, Verma SK. Establishing a cleaning method validation programme of solid dosage form of a finished drug product. *Int J Pharm Qual Assur.* 2016; 7(2): 29-34.
3. Sargent EV, Flueckiger A, Barle EL, Luo W, Molnar LR, Sandhu R, et al. The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 79:3-10.
4. Agence Nationale de Sécurité et du Médicaments (ANSM). Bonnes pratiques de fabrication. Saint-Denis :ANSM; 2013.
5. European Medicine Agency (EMA). Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. London: EMA; 2014.
6. Laban F. Stratégie de validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique. *Cahier Pratique La Vague.* 2013 ;38:1-8.
7. Food and Drug Administration (FDA). Guide to inspections validation of cleaning processes. Silver Spring: FDA; 1993.
8. ICH Q7(A), 2000. International Conference on Harmonisation Quality Guidelines, Pharmaceutical Development.
9. ICH Q9, 2005. International Conference on Harmonisation Quality Guidelines, Pharmaceutical Development.
10. Prabu SL, Suriyaprakash TN. Cleaning validation and its importance in pharmaceutical industry. *Pharm Times.* 2010;42(7):21-24.
11. Bigot R, Duffort S, Bandet R, Barbier C, Bonsergent, G, Cajet S, et al. Qualification et validation du procédé de nettoyage sur les laveurs-sécheurs de verrerie dans les laboratoires de l'industrie pharmaceutique et cosmétique. *STP Pharma Pratique.* 2013;23(6) :429-448.
12. Maurya S, Goyal D, Verma C. Cleaning validation in pharmaceutical industry- An overview. *Pharm Tutor.* 2016;4(9);14-20.
13. Santé Canada. Directive sur la validation des procédés de nettoyage. Ottawa : Direction générale des produits de santé et des aliments ; 2008.
14. Miscioscio K. La maîtrise de la contamination. In : Baronas PH, directeur. Guide de l'ultra propreté. 5ème édition. Neuilly : BCMI ; 2006. p.162-6.



- 15.Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. Bruxelles : APIC ; 2014.
- 16.Badawi AA, Hegazy K, Louis D. Studies on cleaning validation for a cream and ointment manufacturing line. Trop J Pharm Res. 2016;15(11):2329-35.
- 17.Bigot R, Bécamel F, Cajet S, Cormany B, Deletang E et al. Intégration des PDE pour définir les critères d'acceptation dans le cadre d'une stratégie de validation de nettoyage. STP Pharma Pratique. 2017 ;27(5):251.
- 18.Consalvi PJ, Loly E, Chancel O, Pisarik L. Validation du nettoyage selon l'approche toxicologique de l'annexe 15 des BPF européennes : ne nous sommes-nous pas collectivement égarés. STP Pharma Pratique 2017 ;27(5):293.
- 19.El Azab W. Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la validation du nettoyage. 55th International Congress A3P ; 14, 15 et 16 Novembre 2017; Biarritz. Paris : La vague ; 2017.
- 20.Laban F, Bousquet-Bedu M, Albadine J, Barbu M, Bonvarlet M et al. Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation du nettoyage. STP Pharma Pratique.2006 ;16(3):193-217.

Normes de qualité et analyses de quelques miels du commerce

M Ben Haddej ;K Boukef

Résumé

Le miel est un aliment nutritif très riche qui est doté de plusieurs propriétés thérapeutiques. L'objectif de notre travail vise à faire des analyses physico-chimiques sur quelques types de miel commercialisés en Tunisie afin de vérifier s'ils répondent aux normes de qualité.

Les méthodes d'analyse effectuées au laboratoire sur les 20 échantillons de miels sont conformes aux normes tunisiennes NT 56.34 (2017) et NT 56.12 (1987). Les paramètres recherchés sont la teneur en eau, le potentiel d'hydrogène et l'acidité libre, la teneur en hydroxy-méthyl-furfural, la teneur en sucres totaux et réducteurs et enfin la conductivité électrique.

Ces paramètres ont été analysés en se référant à la norme NT 56.12 (2007). Cela nous a permis de classer ces miels en deux groupes respectifs conformes et non conformes. D'après les résultats obtenus, la majorité des miels présente des caractéristiques physicochimiques hors normes. En effet, seulement 40% des échantillons analysés répondent aux exigences de ladite norme. Cela s'explique par une possibilité d'adultération qui consiste en un nourrissage ou ajout de sucre sous forme de sirop de glucose.

Le miel produit alimentaire précieux, pouvant faire l'objet d'exportation vu la demande à l'échelle internationale, doit être produit selon les bonnes pratiques apicoles, manipulé et conservé dans de bonnes conditions. Nous encourageons les apiculteurs à produire plus de miel répondant aux normes internationales afin de pouvoir le commercialiser aussi bien en Tunisie qu'à l'étranger.

Mots clés: Miel, Analyses Physicochimiques, Normes
Abstract

Honey is a very rich nutritional food that has several therapeutic properties. The objective of our work is to carry out physico-chemical analyses on some types of honey marketed in Tunisia in order to check whether they meet quality standards. The analytical methods carried out in the laboratory on

the 20 samples of honey are in accordance with Tunisian standards NT 56.34 (2017) and NT 56.12 (1987). The parameters sought are water content, hydrogen potential and free acidity, hydroxy-methyl-furfural content, total and reducing sugar content and electrical conductivity. These parameters were analysed using NT 56.12 (2007). This allowed us to classify these honeys into two respective compliant groups of compliant and non-compliant products. On the basis of the results obtained, the majority of the honeys have outstanding physicochemical characteristics. Indeed, only 40% of the samples analysed meet the requirements of this standard. This is explained by the possibility of adulteration, which consists of feeding or adding sugar in the form of glucose syrup. Honey, a valuable food product which can be exported in view of international demand, must be produced according to good apiculture practices, handled and kept in good conditions. We encourage beekeepers to produce more honey that meets international standards so that it can be marketed both in Tunisia and abroad.
Keywords: Honey, Physicochemical Analyzes, Standards

I.Introduction

Qu'est-ce qu'un miel de qualité ?

Pour répondre à cette question, le miel doit satisfaire à des normes. En Tunisie il existe une norme, la norme CT 56 qui permet de vérifier la conformité du miel par des analyses de laboratoire.

Il existe de nombreux critères à savoir :

- 1)La teneur en eau : critère essentiel, garantissant la conservation du miel, sa stabilité et la possibilité de fermentation à l'origine de la dégradation du miel.
- 2)La teneur en HMF (hydroxy méthyl furfural), produit provenant de la dégradation du fructose qui renseigne sur le vieillissement du miel.



3) Le pH est également un élément important puisqu'il va influencer la durée de conservation du miel

4) La conductivité est une analyse qui permet de différencier le miel de fleurs des miels de miellats

5) La teneur en sucres permet

L'analyse pollinique permet d'identifier les espèces butinées par l'abeille.

Le présent travail consiste à effectuer l'analyse d'une vingtaine d'échantillons de miel du commerce afin de savoir s'ils répondent à certains critères de qualité. Parmi cet ensemble de paramètres reconnus comme étant des indicateurs de qualité.

I. Matériels et Méthodes

II.1. Matériels

Les prélèvements ont été effectués sur plusieurs marques déposées de miel commercialisées en Tunisie. Le nombre d'échantillons est de 20 au total dont seulement 2 sont importés (Annexe 1). Parmi les produits tunisiens 3 sont dits « 100% bio » d'après le vendeur spécialisé en produits apicoles

II.2. Méthodes

La teneur en eau est déterminée par la méthode de réfractométrie décrite par Bogdanov et al. [1][2]

Et ce en utilisant un réfractomètre Abbé utilisé de marque Atago

La teneur en matière sèche ou « Degré Brix » a été évaluée grâce à la méthode de la réfractométrie. La lecture est faite sur l'échelle qui se trouve en parallèle avec l'échelle de l'indice de réfraction. [3]

La conductivité électrique au 1/5 exprimée en milli Siemens par centimètre (mS/cm) a été déterminée suivant la méthode standardisée de l'IHC (2002). [4] Un conductimètre de marque WTW type 1970i a été utilisé à cet effet.

Le pH et l'acidité libre sont déterminés par titrage à pH= 8,3 selon la méthode décrite par Bogdanov (1999). [5]

La mesure du pH se fait sur une solution aqueuse de miel à l'aide d'un pH-mètre de marque AZ type 86502.

La teneur en hydroxy-méthyl-furfural a été déterminée suivant la procédure d'AOAC (1990). Il s'agit d'une méthode quantitative proposée par l'Association des chimistes analytiques officiels (AOAC). [6][7]

La mesure de la viscosité est faite grâce à un viscosimètre électrique à disque rotatif de marque P Selecta type STS-2011. La valeur affichée est en Po (Poise) unité internationale de la viscosité.

Les sucres réducteurs et les sucres totaux sont déterminés par la méthode de Bertrand.

Le dosage du glucose est effectué par méthode enzymatique à l'aide d'un automate Pro S,

I. Résultats

Nous avons résumé les résultats des huit essais effectués sur les 20 échantillons de miel sur le (Tableau I) dans l'ordre de leur apparition dans la partie « Matériel et méthodes » :

- 1) Détermination de la teneur en eau
- 2) Détermination du degré Brix
- 3) Conductivité électrique
- 4) Potentiel d'hydrogène
- 5) Acidité libre
- 6) Teneur en Hydroxy-méthyl-furfural
- 7) Viscosité
- 8) Dosage des sucres

Tableau I - Caractéristiques physicochimiques des 20 échantillons de miel

Paramètres	Teneur en eau	Degré Brix	Teneur en HMF	Teneur en SR	Teneur en ST	Teneur en sucres totaux	pH	Acidité libre	Conductivité électrique	Viscosité
N° é	% m/m	% m/m	mg/kg	g/100 g	g/100 g	g/100 g	-	mg/kg	mS.cm-1	Po
01	17,2	81	32,09	70,71	73,26	2,90	3,65	3,2	0,228	93
02	16,6	81,6	34,05	68,35	75,73	7,02	3,85	39	0,348	121
03	15,3	82,8	74,06	64,76	78,96	13,49	3,85	39	0,538	222
04	14	84,1	80,99	65,06	72,58	7,14	3,76	38	0,456	405
05	16,5	82,1	35,89	69,25	78,55	8,86	3,52	39	0,556	379
06	18,3	80	16,52	65,37	69,26	3,89	4,30	43	0,794	333
07	15,8	82,4	79,27	71,29	78,52	4,68	3,82	38	0,282	263
08	15,3	81,2	29,54	55,01	67,49	8,06	3,72	37	0,392	204
09	17,1	81,2	36,79	71,29	71,29	0,00	3,65	37	0,396	426
10	15,6	82,6	49,19	58,53	65,36	9,49	3,91	39	0,514	568
11	16,7	81,6	8,10	57,87	70,38	13,88	4,44	44	0,495	205
12	17,5	80,8	162,92	52,72	71,41	13,02	3,77	37	0,549	600
13	17	81,7	64,86	67,83	68,83	0,65	3,92	39	0,540	302
14	16,5	83,7	3,33	74,07	81,56	16,99	3,94	39	0,444	112
15	16,5	81,7	24,62	51,90	56,14	1,18	3,88	38	0,445	151
16	16,8	81,5	67,69	74,56	75,08	0,49	4,05	42	0,583	56
17	17,2	81,1	29,37	74,83	72,92	2,44	4,12	43	0,710	80
18	16,1	82,1	19,19	70,68	72,15	1,20	3,80	38	0,614	158
19	16,9	81,1	26,18	73,26	75,27	1,51	3,65	37	0,427	108
20	17,2	80,6	29,81	82,97	53,25	48,00	3,16	36	0,267	72

E: Extinction; HMF: Hydroxy-méthyl-furfural; SR: sucres réducteurs; ST: sucres totaux.

I. Discussions

1. Teneur en eau

La teneur en eau est un critère de qualité lié au degré de maturité du miel et aux conditions climatiques et à la saison de moisson (Terrab et al., 2004) [9,10]. On dit qu'un miel est de bonne qualité lorsqu'il est récolté à une faible teneur en eau (Ouchmoukh, 2012) [11]. La teneur en eau des échantillons de miel varie de 14 à 18,3%. Les miels analysés ont une teneur en eau très variée et toutes les valeurs sont inférieures à 20% c'est-à-dire qu'elles se situent dans l'intervalle préconisé par les normes tunisiennes NT 56.12 (2007) [2].

2. Degré Brix

Le degré Brix des échantillons de miel varie de 80 à 84,1%. Les miels analysés ont un degré de Brix peu variable. Rappelons que le degré Brix (la matière sèche soluble dans l'eau) est de 80% du pourcentage de matière sèche totale [12]. Tous les échantillons présentent des valeurs comprises entre 68,1 et 86% et sont proches de ceux des travaux antérieurs de Ajlouni et al. (2010) [13].

3. Conductivité électrique

Selon Gonnet (1986), les miels de nectar ont une conductivité allant de 0,1 à 0,5 mS/cm; par contre, les miels de miellat de 1 à 1,5 mS/cm, les valeurs médianes correspondent à des mélanges de deux origines (nectar + miellat) [52]. Les valeurs de la conductivité électrique des 20 échantillons varient entre 0.149 et 0.794 mS/cm. Au total, seulement 4 échantillons sont des mélanges (E6, E13, E16 et E18) et tous les autres sont des miels de miellats. Toutes les valeurs sont inférieures à 0.8 mS/cm donc conformes aux normes tunisiennes NT 56.12 (2007) [2].

4. Potentiel d'Hydrogène

Les valeurs de pH tendent vers l'acidité et sont comprises entre 3,59 et 4,44. Ces résultats sont conformes aux recommandations du Codex Alimentarius (2001) [15]. Il doit être généralement inférieur à 4 pour les miels de nectar et supérieur à 5 pour les miels de miellat [16,17]. La valeur de pH a une grande importance lors de l'extraction et de la conservation. Les miels à pH bas se dégradent plus facilement et leur texture est affectée [18]. Un pH

extrême, révèle une dégradation biochimique suite à de mauvaises conditions de récolte ou de conservation [19].

5. Acidité libre

L'acidité libre du miel est due à la présence d'acide organique et inorganique telle que l'acide gluconique et leur lactones, esters et de phosphate (Nadaa et al., 2003) [20]. Le codex Alimentarius 2001 fixe l'acidité libre à une valeur maximale de 50 mEq / kg) [15]. L'acidité libre pour les différents échantillons analysés varie entre 5 mEq/kg et 19 mEq/kg avec une moyenne de 11 mEq/kg. Les résultats obtenus sont conformes aux normes tunisiennes NT 56.12 (2007) qui sont similaires au codex alimentaire (<50 mEq/kg) [2].

6. Teneur en hydroxy-méthyl-furfural

La teneur en hydroxy-méthyl-furfural du miel après le traitement et/ou le mélange ne doit pas dépasser 40 mg/kg selon la norme NT 56.12 (2007). La majorité des miels analysés sont inférieures à 40 mg/kg excepté 6 échantillons (E3, E4, E7, E12, E13, E16) dont un échantillon E12 qui dépasse largement la normale avec une teneur en HMF de 161.91 mg/kg. 6 échantillons dépassent la limite maximale (40 mg/kg) et sont donc non conformes [2]. Pour la santé, l'ingestion d'un miel à concentration élevée de HMF (> 40 mg/kg) ne présente pas de risques. Par contre, un miel qui possède une concentration de HMF élevée, est un miel dénaturé. A l'état frais, le miel contient plusieurs composés aromatiques qui lui donnent un goût typique. Ces composés étant très volatiles, un miel soumis à un mauvais traitement subira une altération du goût qui risque d'éloigner ces adeptes de miel à saveur caractéristique.

7. Viscosité

La mesure de la viscosité a été faite à température constante (22°C) c'est ce qui explique la variabilité accrue de viscosité entre les différents échantillons qui ont des consistances solides pour certains et plutôt liquides pour d'autres. La viscosité est très élevée à basse température. Selon Hooper (1980), cette viscosité est accrue par la quantité de la matière colloïdale contenue dans le miel. Selon cette hypothèse les miels foncés ont une viscosité plus



élevée que les miels clairs [21]. Lorsque la température augmente, la viscosité du miel décroît rapidement (Gonnet, 1982) [22]. Pour des températures de 30 à 35°C, la viscosité est minimale (<100 Poise) selon Bogdanov (2004), c'est d'ailleurs la température de la ruche [8]. Cela explique pourquoi les apiculteurs sont tout le temps contraint d'opérer à des températures suffisamment élevées, particulièrement pour la centrifugation, l'extraction et la mise en pots (Huchet et al., 1996) [23].

8. Teneur en sucres

14 échantillons sur 20 au total ont une teneur qui dépasse 65% en sucres réducteurs. Ce sont des miels de miellat selon les normes tunisiennes NT 65.12 (2007). Un seul échantillon, un E3, est compris entre 60 et 65%, il s'agit d'un miel de nectar ou d'un mélange de miel de miellat et de nectar. Les autres échantillons (E8, E11, E12 et E15) sont hors normes puisque la teneur en sucres réducteurs est inférieure à 60% qui constituent le minimum préconisé par les normes tunisiennes pour identifier un miel de miellat [2].

9. Teneur en saccharose

Les résultats obtenus montrent que 8 échantillons sont hors normes (E3 E4 E7 E8 E11 E12 E14 E20) puisque les valeurs correspondantes sont supérieures aux valeurs maximales exigées par la norme NT 56.12 (2007) et le maximum est largement dépassé pour les deux échantillons E14 avec 16,99% et E20 avec 48.06%. Selon la norme NT 56.12 (2007), les miels comportant des teneurs en saccharose > 5% pour les miels non mentionnés * sont des miels qui ont été adultérés (nourrissement, ajout de sirop de glucose, etc.) [2]. L'analyse de ce paramètre par la méthode chromatographique UPLC est conforme aux normes tunisiennes NT 56.34 (2017) [3].

10. Corrélation entre les différents résultats

Les échantillons E3 E4 E12 E14 et E20 ont tous une teneur en saccharose et une teneur en HMF respectivement élevées et une conductivité électrique plutôt faible (**tableau II**). Dans ces cas, on peut suspecter la présence d'un miel fraudé qui cristallise rapidement. Ces miels ont peut-être subi un chauffage et/ou un rajout probable de sucre [2]. Par l'action de la

chaleur, une partie des sucres réducteurs contenus dans le miel est transformée en HMF d'où une augmentation du HMF qui est le produit de dégradation des oses et principalement le fructose. Les paramètres recherchés à savoir la teneur en sucres, la teneur en HMF, l'acidité libre, la conductivité électrique et la teneur en eau, sur les 20 échantillons de miels, ne répondent pas tous à la norme de spécification en vigueur, hormis, les échantillons de miel E1, E2, E5, E6, E9, E17, E18, E19 qui ont été jugés conformes à ladite norme [2]. Un des échantillons s'est avéré être un mélange de glucose et de miel et a été écarté de l'étude puisqu'il n'est pas du miel pur : il s'agit de l'échantillon E10. L'étiquetage comporte une publicité mensongère « miel de... ». Cependant, le consommateur peut lire la composition mentionnée sur l'étiquette (50% miel pur 40% glucose et 10% Arôme).

Tableau II: Corrélation entre les différents résultats des essais physicochimiques effectués.

Ech	Humidité <20%	pH à 10°C 3,5-4,5	Acidité libre mg/kg <50	Conductivité électrique µS/cm <0,3	HMF mg/kg <40	Sucres réducteurs en g/100g >60	Saccharose en g/100g <5%	Type de miel	Conformité
1	17,2	3,65	10	0,220	32,09	70,21	3,90	Agrumes	C
2	16,6	3,83	8	0,240	34,05	68,35	7,01	Romarin	C
3	15,1	3,83	8	0,338	74,06	64,76	13,49	Forêt	NC
4	14	3,76	8	0,456	40,99	65,06	7,14	Thym	NC
5	16,1	3,92	7	0,316	35,89	69,25	8,86	Eucalyptus	C
6	18,3	4,3	17	0,794	16,52	65,17	3,89	Forêt et sagitt	C
7	19,8	3,82	10	0,283	79,27	71,29	6,68	Forêt	NC
8	15,3	3,72	11	0,362	29,54	55,01	8,06	Herbes	NC
9	17,1	3,63	17	0,356	36,79	71,29	0,00	Forêt	C
10	15,6	3,91	11	0,314	49,19	58,53	6,49	Coquelicot	Écarté
11	16,7	4,44	11	0,495	8,10	57,87	11,89	Eucalyptus	NC
12	17,5	5,73	8	0,149	161,91	57,72	11,02	Miel du nord	NC
13	17	3,92	12	0,540	64,86	67,83	0,51	Romarin	NC
14	16,5	3,9	12	0,444	9,59	74,87	16,99	Eucalyptus	NC
15	16,5	3,88	12	0,445	24,61	53,90	1,18	Montagne	NC
16	16,8	4,03	12	0,383	62,69	74,46	0,49	Multiflores	NC
17	17,2	4,12	5	0,210	79,37	74,83	2,94	Multiflores	C
18	16,1	3,8	19	0,614	39,19	70,85	1,20	Montagne	C
19	16,9	3,65	12	0,427	26,16	73,26	1,91	Eucalyptus	C
20	17,7	3,59	15	0,567	59,81	82,67	48,06	Agrumes	NC

Ech: Échantillon; NC: non conforme; C: conforme (aux normes NT 56.12 (2007)).

*Remarque: Pour certains types de miels tels que Miels de lierre (*Medicago sativa*), espèces d'agrumes, rosbier (*Robinia pseudoacacia*), caïfou d'Espagne (*Hebe tarum*), *Mentzelia banksia* (*Banksia menziesii*), *Eucalyptus camaldulensis*, *Dirca* (*Eucryphia lucida*), *Eucryphia noliopana*, *Ruscus officinalis*, la teneur en saccharose maximale est de 10g pour 100g de miel [3].

I. Conclusion

Un miel de bonne qualité est un miel qui répond à la norme NT 56.12 (2007) [2]. Sur les 20 échantillons analysés, seulement 8 échantillons, dont 2 échantillons importés, étaient conformes aux normes tunisiennes NT 56.12 (2007) [2]. Les résultats physicochimiques obtenus nous permettent de constater qu'uniquement 40% des miels commercialisés en Tunisie s'accordent avec les normes tunisiennes NT 56.12 (2007). Les paramètres étudiés révèlent que la majorité des miels sont fraudés ou n'ont pas été produit ou conservé dans de bonnes conditions suite à de mauvaises pratiques apicoles. Bien que cette étude ait apporté quelques réponses relatives à la qualité de ces miels, d'autres expériences complémentaires et plus poussées devraient être effectuées tels que : le dosage de l'invertase, l'indice diastasique, la teneur en impuretés, la proline ainsi que le pouvoir bactériostatique et la détermination de la teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes, pour une meilleure caractérisation du miel. Par ailleurs, il est important d'identifier les origines polliniques des miels, afin d'établir une définition AOC : Appellation d'Origine Contrôlée [24].

D'après cette étude expérimentale, nous pouvons conclure que les échantillons analysés des miels commercialisés en Tunisie ne présentent pas de bonnes caractéristiques physico-chimiques. Au regard de nos résultats expérimentaux nous recommandons :

1) Aux consommateurs

- D'acheter le miel chez un apiculteur agréé.
- De ne pas penser que le miel du commerce le plus cher est toujours celui de meilleure qualité parce que c'est faux.
- De consommer le miel dans un délai qui ne dépasse pas une période de 3 ans à partir de la date de sa production mentionnée sur le pot.
- De conserver le miel dans des conditions appropriées : endroit sec, frais et à l'abri de la lumière.

2) Aux apiculteurs

- De contrôler les températures d'extraction et de mise en pot qui ne doivent pas dépasser 40°C pour que le miel ne perde pas de sa qualité.
- De conserver les miels dans un endroit sec et à température ambiante toujours inférieure à 30°C.
- De respecter les bonnes pratiques d'hygiène dans le champ, lors du transport ou dans la miellerie.
- D'assurer une traçabilité dès le choix de la région d'implantation, la numérotation des ruches, la sélection des essaims et des reines, l'essaimage, la fréquence des visites en périodes de pleine floraison, le traitement effectué contre les maladies, la quantité de miel produite par ruche, et la qualité du miel par les analyses de conformité.

3) Aux chercheurs et scientifiques

- D'approfondir les recherches autour de la qualité du miel afin de contribuer à l'amélioration de la qualité du miel et d'aider les inspecteurs qui travaillent en collaboration avec le ministère du commerce à contrôler rigoureusement le miel commercialisé pour déceler d'éventuelles fraudes.

4) Aux décideurs

- D'encourager les apiculteurs à produire plus de miel.
- De mettre à jour les structures de contrôle de la qualité du miel vendu dans le commerce.
- De promouvoir la commercialisation de miels tunisiens sur le marché international. analyse plus poussée des échantillons [15,21].



REFERENCES

1. Barbouche N. La filière apicole en Tunisie - Situation, contraintes et perspectives. [En Ligne]. 2009 [Consulté le 25/04/2019]. Disponible: <http://servagri.eu/attachments/article/74/La%20Fili%C3%A8re%20Apicole%20en%20Tunisie.pdf>
2. Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle. Miel-Spécifications: NT56.12. Tunis: INNORPI; 2007.
3. Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle. Miel-Méthodes d'essais: NT 56.34. Tunis: INNORPI; 2018.
4. Cousin L. L'abeille et le conseil à l'officine [Thèse]. Poitiers: Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2014.
5. Hoyet C. Le miel: de la source à la thérapeutique [Thèse]. Nancy: Faculté de Pharmacie; 2005.
6. Lelbovici M. L'abeille et le miel dans l'histoire des religions. In: Chauvin R, éditeur. Traité de biologie de l'abeille. 2ème édition. Paris: Masson; 1968.p.1-35.
7. Cassaignau C. L'abeille et les produits de la ruche utilisés en nutrition et en thérapeutique [Thèse]. Tours: Faculté de Pharmacie; 1991.
8. Bogdanov S, Ruoff K, Persano Oddo L. Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: a review. *Apidologie*. 2004;35(Suppl. 1):S4-17.
9. Benamor H, Bouaoudia A. Caractéristiques physico-chimiques et activités antioxydante de quelques échantillons de miel [Thèse]. Béjaïa: Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2018.
10. Terrab A, Recamales AF, Hernanz D, Heredia FJ. Characterisation of Spanish thyme honeys by their physicochemical characteristics and mineral contents. *Food Chem*. 2004;88:537-42.
11. Ouchemoukh S. Caractérisation physico-chimique, profils polliniques, glucidiques et phénoliques et activités antioxydantes de miels Algériens [Thèse]. Béjaïa: Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2012.
12. Dailly H. Cristallisation du miel, le savoir et le faire. *Abeilles & Cie* 2008;124:24-8.
13. Ajlouni S, Sujirapinyokul P. Hydroxymethylfurfuraldehyde and amylase contents in Australian honey. *Food Chem*. 2010;119:1000-5.
14. Gonnet M. Miel de tournesol. *Rev Fr Apicult*. 1986;464:60-2.
15. Commission du Codex Alimentarius; FAO/OMS. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. Rapport de la Quarante-et-Unième Session du Comité du Codex sur l'Hygiène Alimentaire; San Diego, USA, 16 - 20 novembre 2009.
16. Mezhoud I. Analyse physico-chimique et étude de l'adultération de miels de la région de Béjaïa [Thèse]. Béjaïa: Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2013.
17. Jean-Prost P. Miel. In: Jean-Prost P, Le Conte Y, éditeurs. *Apiculture*. 7ème édition. Paris: Lavoisier, Tec & Doc; 2005.p.310-46.
18. Tarreb A, Diez M.J, Heredia FJ. Characterization of Moroccan unifloral honeys by their physicochemical characteristics. *Food Chem*. 2002;79:3739.
19. Deschamps VC. Production et commercialisation du miel [Thèse]. Toulouse: Université Paul Sabatier; 1998.
20. Nanda V, Sarkar BC, Sharma HK, Bawa AS. Physicochemical properties and estimation of mineral content in honey produced from different plants in Northern India. *J Food Comp Anal*. 2003;16:613-9.
21. Sotodonou D. Caractérisation physico-chimique des miels de quatre communes du Bénin [Thèse]. Abomey-Calavi: Ecole Polytechnique; 2014.
22. Gonnet M. Le miel: composition, propriétés, conservation. INRA station expérimentale d'apiculture. Paris: Institut National de la Recherche Agronomique; 1982.
23. Huchet E, Coustel J, Guinot L. Les constituants chimiques du miel. Méthode d'analyse chimique. Paris: Ecole Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires; 1996.
24. Hellal R. Les potentialités mellifères du cap bon [Mastère d'Écophysiologie végétale]. Tunis: Faculté des Sciences; 2008.

Annexe 1

Echantillon	Origine florale	Aspect	Région de récolte	Date de production
1	Agrumes	Très clair	Nabeul (Route de Grombalia)	21/04/2018
2	Romarin	Clair	Nabeul (Route de Grombalia)	07/01/2019
3	Forêt	Très foncé	Nabeul (Route de Grombalia)	12/02/2019
4	Thym	Clair	Nabeul (Route de Grombalia)	20/07/2018
5	Eucalyptus	Foncé	Nabeul (Route de Grombalia)	06/08/2018
6	Forêt et sapin	Très foncé	Les Pyrénées (France)	18/04/2017
7	Forêt	Foncé	Bni El Mhadhba (Nabeul)	12/02/2019
8	Herbes	Clair	Beja (Route de Nefza)	02/09/2018
9	Forêt	Clair	Beja (Route de Nefza)	02/09/2018
10	Gingembre	Foncé	Tunisie	02/09/2018
11	Eucalyptus	Clair	Beja (Route de Nefza)	02/09/2018
12	Miel du nord	Clair	Beja (Route de Nefza)	02/09/2018
13	Romarin	Foncé	Borj Amri (Route de Beja)	30/03/2018
14	Eucalyptus	Foncé	Borj Amri (Route de Beja)	14/08/2018
15	Montagne	Foncé	Borj Amri (Route de Beja)	14/08/2018
16	Multifleurs	Foncé	Borj Amri (Route de Beja)	30/03/2018
17	Multifleurs	Très clair	Espagne	18/04/2018
18	Montagne	Foncé	Nord-Ouest (Tunisie)	03/05/2018
19	Eucalyptus	Foncé	Nord-Ouest (Tunisie)	03/05/2018
20	Agrumes	Clair	Nord-Ouest (Tunisie)	03/05/2018



Les tétracyclines et interactions médicamenteuses

Ibtihel Ellouze Chaabouni, Fatma Ben Mbarka
Hôpital Habib Thameur

Résumé

Les tétracyclines constituent une classe d'antibiotiques largement prescrite pour diverses indications. Depuis la découverte de la chlortétracycline en 1948, leur utilisation n'a cessé de croître. L'association des cyclines avec d'autres médicaments peut être responsable d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec augmentation ou diminution de l'efficacité des cyclines ou des molécules associées. Ils exposent également à des effets indésirables pouvant être aggravés par l'association à d'autres médicaments. Le pharmacien doit être vigilant face à ces interactions.

Abstract

Tetracyclines are a class of antibiotics widely prescribed for various indications. Since the discovery of Chlortetracycline in 1948, their use has steadily increased. The combination of cyclins with other drugs may be responsible for pharmacokinetic interactions with increased or decreased efficacy of cyclins or associated molecules. They also expose to side effects that can be aggravated by the combination with other drugs. The pharmacist must be vigilant in face of these interactions.

Introduction

Les tétracyclines, introduites pour la première fois en 1948, possèdent quatre cycles accolés d'où leur nom. Elles inhibent la synthèse protéique bactérienne en se liant au site A de la sous-unité ribosomale 30S, bloquant ainsi l'entrée de l'acide aminé apporté par l'acide ribonucléique (ARN) de transfert dans la chaîne d'élongation peptidique [1,2].

Les molécules de cette classe d'antibiotiques ont en commun une activité bactériostatique, un large spectre d'action, ainsi qu'une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Cependant, du fait d'un usage trop large, de nombreuses résistances sont apparues chez la plupart des pathogènes bactériens et notamment le *Pseudomonas aeruginosa* [3,4].

L'association des cyclines avec d'autres médicaments peut être responsable d'interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique sur lesquelles on va s'attarder dans cet article.

Les molécules commercialisées en Tunisie sont : chlortétracycline, tétracycline, méthylène-cycline, oxytétracycline, doxycycline, lymécycline et tigécycline [5].

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :

1.1. Les effets d'autres médicaments sur les cyclines

1.1.1 Diminution de l'absorption digestive des cyclines :

Les cyclines possèdent des groupements hydroxyles dans leur structure chimique, qui peuvent réagir avec des cations (Zn^{++} , Fe^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} , Al^{+++}) pour former des chélates [3].

L'association des cyclines avec plusieurs médicaments entraîne la formation d'un complexe volumineux. Ce complexe ne peut être absorbé au niveau de la muqueuse intestinale entraînant une baisse de la biodisponibilité des cyclines. Cette association doit faire l'objet d'une précaution d'emploi et nécessite un conseil de la part du pharmacien qui doit expliquer au patient que l'administration de ces médicaments doit se faire à distance de la prise des cyclines (plus de 2 heures, si possible) [6,7].

Les médicaments responsables de ce type d'interaction sont : les sels de fer, de calcium et de zinc, les topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), Le ranélate de strontium [7,8].

La Cholestyramine, une résine basique synthétique échangeuse d'ions hypocholestérolémiante, cause une diminution de l'absorption digestive des tétracyclines. Cette association nécessite une précaution d'emploi. Il vaut mieux informer les patients et espacer les prises en prenant la cycline au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine [8,9].

La prise de didanosine avec les cyclines diminue l'absorption digestive de ces antibiotiques suite à l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé et la poudre pour solution buvable de didanosine). Cette association est

une précaution d'emploi qui exige d'espacer les prises de didanosine et de cycline d'au moins 2 heures ou de choisir les gélules gastrorésistantes (ne contiennent pas d'antiacide)[7,8]

1.1.2. Diminution de la concentration plasmatique des cyclines :

Il s'agit d'une interaction propre à la doxycycline, en effet, l'association de cette molécule avec les inducteurs enzymatiques, entraîne la diminution de sa concentration plasmatique et de son efficacité par élévation de son métabolisme hépatique. Cette association est une précaution d'emploi qui nécessite la surveillance clinique du malade, l'adaptation éventuelle de la posologie et l'administration de la doxycycline en 2 prises par jour [3,7]

Exemples de médicaments inducteurs enzymatiques: carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, millepertuis [8].

1.1.3. Accumulation de certaines cyclines :

La plupart des cyclines, sauf la doxycycline et la minocycline, sont éliminées sous forme inchangée par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation des cyclines et donc une augmentation de la fréquence des effets indésirables dose-dépendants [8].

De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale, comme par exemple : Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans [8].

1.1. Les effets des cyclines sur les médicaments associés :

1.2.1. Augmentation de la concentration plasmatique des médicaments associés :

· Les cyclines sont des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, ils peuvent déplacer le méthotrexate de ses sites de liaison protéiques. Ils sont également des antibiotiques oraux à large spectre qui peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec sa circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme de ce médicament par les bactéries. Ceci augmente le risque de toxicité du méthotrexate en cas d'administration concomitante [8,10].

· La Doxycycline semble exposer à une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine ou de tacrolimus, entraînant une augmentation des effets dose-dépendants. Les mécanismes de ces interactions sont souvent inconnus [8].

· Dans le rein, il existe des systèmes transporteurs qui excrètent certaines substances activement, comme la p-glycoprotéine qui excrète la digoxine. La doxycycline inhibe cette protéine et peut donc provoquer une augmentation de la digoxinémie et de ses effets dose-dépendants [8,11,12].

1.2.2. Diminution de la concentration plasmatique des médicaments associés :

L'administration concomitante d'une tétracycline avec l'atovaquone, un antipaludique et antiprotozoaire utilisé contre *Pneumocystis carinii*, a été associée à une diminution de la concentration plasmatique de ce dernier et donc une diminution de son efficacité [8,13].

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :

2.1. Addition d'effets indésirables :

2.1.1. Addition du risque d'hypertension intracrânienne :

· L'association d'une cycline avec un rétinoïde expose à des hypertensions intracrâniennes (maux de tête, vertiges, troubles visuels). Il est impératif de connaître cette association qui est contre-indiquée et d'informer le médecin si nécessaire [7,8].

· L'interaction des cyclines avec la vitamine A en cas d'apport de 10,000 UI/j et plus, peut avoir des conséquences très graves. En effet, leur association expose à une addition de risques d'hypertension intracrânienne. Ceci contre-indique formellement cette association couramment utilisée pour une même indication qui est l'acné juvénile [7,8].

2.1.2. Addition d'effets photosensibilisants :

Les cyclines sont photosensibilisantes. L'association d'une cycline avec un autre médicament photosensibilisant majore ce risque, comme par exemple : psoralènes, fluoroquinolones, griséofulvine, voriconazole, furosémide, isoniazide [8].

Il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux U.V pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème [14].

1.1. Perturbation de la flore intestinale :

· L'association des cyclines avec les anti-vitamines K (AVK) augmente le risque hémorragique. Cet effet est lié à une modification de la flore intestinale par les antibiotiques, et par la suite à une diminution de l'absorption de la vitamine K ce qui induit une



potentialisation de l'effet de l'AVK [8,11].

Le niveau de cette interaction est une Précaution d'emploi qui nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR, une Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par la cycline et après son arrêt [7,8].

Les cyclines peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. En effet, une diminution de l'effet de la contraception orale sous antibiotiques a été rapportée, le mécanisme suspecté étant la perturbation de la flore intestinale par les antibiotiques qui influencerait l'absorption hormonale. Pour palier à ce problème une contraception autre qu'hormonale, au cours du traitement, est recommandée [2,11].

Conclusion

Les cyclines est l'une des classes d'antibiotiques les plus prescrites particulièrement dans le traitement de l'acné. Les molécules de cette classe médicamenteuse, peuvent être à l'origine d'interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces interactions peuvent être une source d'inefficacité thérapeutique ou de toxicité accrue risquant parfois de menacer le pronostic vital des patients. Une meilleure connaissance de ce type d'interactions est essentielle pour une meilleure prise en charge du patient par son pharmacien.

Références

1. Dubar M, Seckinger C, Anastasio D. Colorations coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. *Med Buccale Chir Buccale*.2014;20:279-283.
2. Lucht F. Tétracyclines. Elsevier Masson.2010
3. Buxeraud J, Faure S. Les macrolides et les cyclines. Elsevier Masson.2016.
4. C. Maringue, Chahory S. Le point sur les tétracyclines : intérêt en ophtalmologie vétérinaire. *Revue vétérinaire clinique*.2019; 54 :23-28.
5. DPM [En ligne]. [Consulté le 25 janvier 2020]. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/index.php/medicaments-a-usage-humain/liste-des-dci>
6. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actualités pharmaceutiques*. 2016;55: 6-15.
7. Thesaurus des interactions médicamenteuses. ANSM.2019.
8. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire*. 2017.
9. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 25 janvier 2020]. Disponible sur:<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0317404.htm>
10. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 25 janvier 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285355.htm>
11. Hodel M, Genné D. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1979-84
12. Prince N, Kristi L, Matthew T, Steve A, Doxycycline as an inhibitor of p-glycoprotein in the alpaca for the purpose of maintaining avermectins in the CNS during treatment for parelaphostrongylosis. *veterinary parasitology*.2015 ;212 :303-7
13. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 25 janvier 2020]. Disponible sur:<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0305592.htm>
14. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. [Consulté le 25 janvier 2020]. Disponible sur:<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218811.htm>

Bronchiolite chez les nourrissons : pas de panique !

La bronchiolite évolue le plus souvent spontanément vers la guérison . Il est important que l'enfant soit surveillé de près par son entourage afin de détecter une éventuelle aggravation . Un traitement simple , réalisable à domicile, aide à le soulager.

Inquiétante , mais le plus souvent bénigne

- La bronchiolite est le plus souvent due souvent au virus respiratoire syncytial (alias VRS) .Elle touche surtout les enfants âges de moins de 2 ans
- La maladie se traduit par un nez qui coule , une toux sèche et tenace, et une respiration difficile et sifflante , l'enfant a parfois du mal à s'alimenter , La fièvre est en général modérée, parfois absente, C'est l'observation de l'enfant et l'auscultation au stéthoscope qui permettent le diagnostic.
- L'infection est le plus souvent sans gravité, et évolue vers la guérison en 8 à 15 jours environ (la toux dure parfois plus longtemps). Dans 1 ou 2 cas sur 100, la bronchiolite est grave : l'enfant a du mal à respirer et manque d'oxygène . Ces cas graves touchent surtout les prématurés ou les nourrissons âgés de moins de 3 mois , de faible poids à la naissance, porteurs d'une maladie chronique pulmonaire ou cardiaque , ou d'un déficit immunitaire .

Le Rôle essentiel de l'entourage :

- On conseille de maintenir un air ambiant ni trop chaud, ni trop sec, sans fumée de tabac, de désencombrer le nez , de fractionner les repas , de bien faire boire l'enfant. Le paracétamol est utile en cas de fièvre.
- L'entourage doit surveiller attentivement l'enfant , pour détecter les signes d'une éventuelle aggravation : grande fatigue , respiration trop rapide , teint moins rose, refus de s'alimenter , "malaises" ou troubles du comportement , etc . Ces signes imposent une nouvelle consultation médicale , permettant de savoir si l'hospitalisation de l'enfant est nécessaire pour permettre un traitement adapté au cas par cas (perfusion , aide ventilatoire, etc.)
- La bronchiolite est très contagieuse . Les mesures de prévention sont celles des infections respiratoires des nourrissons : lavage systématique des mains des personnes en contact avec l'enfant , éviter de sortir l'enfant dans les lieux fréquentés et confinés , éviter le tabagisme passif. Ces mesures n'ont sans doute qu'une efficacité modeste.

Pas de médicament en général ni de kinésithérapie respiratoire systématiquement

- On ne connaît pas de médicament utile contre le VRS, ni de vaccin . Les antibiotiques n'ont pas d'efficacité (sauf dans quelques cas de surinfection bactérienne) Des médicaments sont sans efficacité démontrée dans la bronchiolite et certains exposent à des effets indésirables parfois graves : Les dérivés de la cortisone , les bronchodilatateurs , les terpènes (comme le camphre, le menthol, l'eucalyptol) contenus dans certaines huiles essentielles.
- Il n'est pas démontré que la kinésithérapie respiratoire prévienne les aggravations de la bronchiolite . Elle provoque parfois des vomissements, des troubles respiratoires , et très rarement une fracture de côte . Chez les nourrissons qui ne sont pas hospitalisés, il est peu probable qu'elle accélère la guérison . Il n'est pas justifié d'utiliser systématiquement la kinésithérapie respiratoire en cas de bronchiolite .

Prescrire – aout 2019

Sources : " Bronchiolite chez un nourrisson " Premiers choix Prescrire actualisation – mai 2019

Toutes les Fichiers infos-Patients Prescrire dans l'Application Prescrire et sur www.prescrire.org



Du Fond de la mer , jaillit une capsule en Or



Le Très... Or

الصيدلانية



التونسية

خمسينية الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

الدورة التاسعة عشر للأيام الصيدلانية التونسية

(يومي 12 و 13 مارس 2020 / بتونس)

- البرنامج العلمي التفصيلي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 153 - ديسمبر 2019