



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

# *Essaydali*

DE TUNISIE

*Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie*

Dans ce numéro :

## **Céphalosporines et interactions médicamenteuses**



**VOUS NOUS AVEZ  
FAIT CONFIANCE,  
DEPUIS 20 ANS**



**FIÈREMENT TUNISIEN**



*Laboratoires Vital, Créateur de bien-être au naturel*

# Essaydali

## DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

**Fondateur :** Mohamed Moncef ZMERLI **Directeur exécutif :** Mokhtar BELAIBA

### Société Des Sciences Pharmaceutiques

#### Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI  
Moncef ZMERLI  
Kamal BOUKEF  
Chédli FENDRI

#### Président

Amor TOUMI

#### Vice Président

Latifa BENZARTI

#### Secrétaire Général

Lassâd M'SAHLI

#### Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

#### Trésorier

Mokhtar BELAIBA

#### Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

#### Assesseur

Senda BAHRI  
Nejib EL OUED

#### Comité de rédaction

|               |            |
|---------------|------------|
| K. Boukef     | M. Zmerli  |
| K. Ben Jeddou | Z. Krichen |
| A. Toumi      | S. Bahri   |
| C. Fendri     |            |

**Pour tous renseignements contacter :**

**Sécretaire SSPT**

**Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188**

#### Adresse :

Maison du Pharmacien  
56, Rue Ibn Charaf, 1002, Tunis, Belvédère  
Tél : 71795722 - Fax : 71790847

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

**TOUS DROITS RÉSERVÉS**

**MARS 2020**

**N° 154**

**EDITORIAL** ..... P.4

**INFORMATION PROFESSIONNELLE** ..... P.5

#### ARTICLES

- Initiation de la pharmacie clinique en Tunisie : Suivi des interventions pharmaceutiques dans un centre hospitalier

Gouiaa Krid Amal, Zribi Kaouther, Lobna Walha, Guermazi Nesrine, Zribi Triki Emna ..... P.6

- Intérêt de l'étude du polymorphisme des molécules utilisées dans la fabrication des médicaments

Arij Ben Yahia, Hanène Oueslati, Mohamed Amine EL KAIBI, Ines Ben Moussa, Mohamed Chiheb Ben Rayana ..... P.14

- Interactions principe actif-Excipients

Hanène Oueslati, Azza Ben Said, Senda Bahri ..... P.20

Céphalosporines et interactions médicamenteuses

K. Mahmoudi, H. Sakly, K. Ben Jeddou ..... P.28

- La stabilité des médicaments en cas de rupture de la chaîne du froid ?  
Cas des médicaments thermosensibles utilisés à l'hôpital militaire de Tunis

Ben Ayed Wiem, Sana Bennour, Mohamed Ali Yousfi ..... P.32

- ACACIA FARNESIANA (L) Willd.

BOUKEF K. .... P.40

### COMITÉ DE LECTURE

Amor Toumi - Mohamed Zili - Nour el Houda Toumi - Abderrazek Hedhili - Babba Hammouda - Taieb Messaoud  
Abdelhedi Miled - NAziha Kaabachi - Mohamed Fadhel NAjjar - KAmel Boukef - Brahim Nsiri - Mériem Zribi - Emna Mhiri  
Hajar Battikh - Farouk BARGUILLI - Senda Bahri - Inès Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem  
Zeineb Ouahchi - Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani

## EDITORIAL

### *Lettre à nos Confrères*

*Depuis cinquante années la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie (SSPT) a mis en œuvre le potentiel scientifique de notre pays à la disposition du corps pharmaceutique. L'organisation périodique et régulière des Journées Pharmaceutiques, d'un programme de formation continue et la diffusion gratuite de la revue Essaydali constituent les principales réalisations de la SSPT. Dans le but d'accompagner l'évolution technologique vers le numérique mais aussi en raison de la grande crise engendrée par la COVID\%- et de certaines difficultés financières, le bureau de la SSPT a décidé tester, pour le présent numéro et les deux prochains, une élaboration et une diffusion d'Essaydali par voie électronique.*

*Tous les membres du bureau sont mobilisés pour créer une base de données regroupant l'ensemble du corps pharmaceutique. Nos structures, ordinales syndicales et associatives, nous ont donné leurs accords pour nous fournir leurs bases de données des adresses électroniques. Nos Confrères qui n'auront pas reçu nos versions électroniques par mail pourront accéder à la revue en consultant notre site web ([www.sciencespharmaceutiques.org.tn](http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn)). Ceux qui souhaitent un envoi personnalisé par mail pourront nous contacter par mail afin de les insérer dans notre base de données.*

*Nous espérons que nos Confrères adhéreront à cette nouvelle forme de diffusion et nous restons à leur écoute pour toute remarque ou suggestion.*

*Pour le bureau de la SSPT*

**Le Président Pr Amor TOUMI**

# Information Professionnelle

## Félicitations

### Elections Ordinales

L'Assemblée Générale du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens s'est Tenue le 5 Septembre 2020, à l'espace «Arena» les Berges du Lac.

Après la tenue de la première réunion officielle du nouveau bureau du CNOPT et la passation de pouvoir , le nouveau bureau a été constitué comme suit:

|                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| <b>BSILA Ali</b>         | Président                  |
| <b>MAHFOUD Souhir</b>    | Vice Président             |
| <b>AKREMI Mondher</b>    | Secrétaire Général         |
| <b>CHAHLOUL Skander</b>  | Secrétaire Général Adjoint |
| <b>BOUBAKER Walid</b>    | Trésorier                  |
| <b>SKANDER Aymen</b>     | Trésorier Adjoint          |
| <b>BOUOTHMANI Mehrez</b> | Assesseur                  |
| <b>ENNOUICHI Khanasa</b> | Assesseur                  |
| <b>NEBLI Naoufel</b>     | Assesseur                  |
| <b>HACHED Mariem</b>     | Assesseur                  |
| <b>EL GHOUH Hazem</b>    | Assesseur                  |

Le Bureau Directeur de la Société des Sciences Pharmaceutiques (SSPT) et l'équipe de la revue ESSAYDALI de Tunisie , présentent leurs félicitations au nouveau bureau du CNOPT et lui souhaitent la meilleure réussite à la tête de la profession, de même remercient le Conseil sortant pour le travail accompli dans les conditions très difficiles.

**Le Bureau Directeur de la SSPT**

# **INITIATION DE LA PHARMACIE CLINIQUE EN TUNISIE : SUIVI DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN CENTRE HOSPITALIER**

## **Initiation of clinical pharmacy in Tunisia: Follow-up of pharmaceutical interventions in a hospital center**

**Gouiaa Krid Amal (1,2), Zribi Kaouther (1,2), Lobna Walha (1), Guermazi Nesrine (1,2), Zribi Triki Emna (1,2)**

1. Service pharmacie CHU Habib Bourguiba Sfax 2. Faculté de pharmacie de Monastir

### **Résumé :**

Introduction. Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés, une étude a été menée dans un centre hospitalo-universitaire (CHU) à Sfax en Tunisie, avec comme objectif d'analyser les prescriptions médicales et d'effectuer des interventions pharmaceutiques (IP) auprès des prescripteurs.

### **Matériel et méthodes :**

Une analyse et validation prospective des prescriptions médicales de tous les malades hospitalisés a été réalisée quotidiennement par l'équipe de la pharmacie durant une période de six semaines. Les interventions pharmaceutiques effectuées auprès des prescripteurs ont été recueillies ensuite analysées.

### **Résultats :**

Sur un total de 8280 prescriptions analysées, 120 interventions pharmaceutiques (1,44%) ont été effectuées au cours l'étude. Parmi les interventions : 33% d'entre elles correspondent à une non-conformité aux référentiels, 39 % correspondaient à un surdosage et 13 % à un problème de sous-dosage. Les anti-infectieux ont fait l'objet de 56 % des IP. Parmi ces IP, 96 % (n = 116) ont été acceptées par le prescripteur.

### **Conclusion :**

Notre étude relève l'importance du rôle du pharmacien hospitalier dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient.

### **INTRODUCTION**

La pharmacie est la science s'intéressant à la conception, au mode d'action, à la préparation et à la dispensation des médicaments.

La pharmacie clinique est une pratique pharmaceutique centrée sur le patient. Cette notion a été définie, en 1961, par WALTON à l'Université de Kentucky: « La pharmacie clinique est l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (1).

En Tunisie, la pharmacie clinique est en tant que une discipline, née à la faculté de pharmacie de Monastir à la fin du 2<sup>ème</sup> cycle d'études pharmaceutiques en 1997. Ceci est justifié du fait que non seulement cette discipline s'appuie sur la synthèse des connaissances théoriques acquises au cours des 1ers et 2èmes cycles d'études pharmaceutiques dans de nombreuses disciplines mais aussi elle s'intéresse sur la formation des pharmaciens hospitaliers en les encourageant d'effectuer des stages à l'étranger (2).

Et depuis cette date, tous les internes en pharmacie, pour compléter leur formation en pharmacie clinique, effectuent un stage hospitalier de 6 mois dans un service clinique hospitalier. Les volets de cette activité sont multiples : réduire les risques liés à l'iatrogénie médicamenteuse, optimiser les étapes de préparation et de dispensation des médicaments,

veiller à la conciliation médicamenteuse , à l'admission et à la sortie du patient, s'impliquer dans l'étape de suivi et de réévaluation des traitements médicamenteux (3).

C'est pour cette raison qu'aujourd'hui, le pharmacien hospitalier fait partie intégrante de l'équipe multidisciplinaire avec les autres intervenants du réseau de la santé au sein de l'hôpital. Il exerce à l'hôpital des activités de dispensation , des analyses des ordonnances aboutissant à des interventions pharmaceutiques (IP) mais aussi d'information des médecins et des patients . Cette validation des prescriptions médicamenteuses présente un des éléments essentiels à la sécurisation du circuit du médicament de la prescription jusqu'à l'administration , à la réduction de la durée d'hospitalisation et à la minimisation des coûts de traitement(4,5).

Ainsi, une intervention pharmaceutique est définie comme toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient (6) dont le but d'avoir non seulement un intérêt thérapeutique pour les patients mais aussi économique pour les établissements de santé(5). Elle découle d'une analyse pharmaceutique des prescriptions au regard de la situation clinique du patient, tant par leur nature, leur contenu, leur structure, leur mode de communication au médecin ou au personnel infirmier que par leurs conséquences médicales ou économiques (6).

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui a pour objectif d'étudier qualitativement et quantitativement les interventions pharmaceutiques collectées auprès des services cliniques et d'évaluer l'intérêt des interventions acceptées sur l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients dans un centre hospitalier en Tunisie .

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le Centre Hospitalo-universitaire de Sfax comporte : 16 services chirurgicaux et médicaux, deux services de réanimation, deux services d'urgence et un service de pharmacie.

Il s'agit d'une étude prospective menée dans le service en pharmacie et les services cliniques au CHU. Elle a été conduite sur une période de six semaines allant du 1<sup>er</sup> juillet au 12 août 2017.

La dispensation pharmaceutique pour les patients hospitalisés se fait à partir de la pharmacie à usage intérieur, elle est journalière individuelle nominative (DJIN) sur prescription électronique pour le service de réanimation respiratoire et chirurgicale, de SAMU, de chirurgie orthopédique, d'ORL, d'urologie, et de cardiovasculaire et globale pour les autres services.

Durant notre étude, cette dispensation s'est faite après analyse pharmaceutique effectuée par 2 pharmaciens, 2 résidents et 8 internes. Ces derniers ont été en contact avec l'équipe médicale et ont assisté aux différents staffs ainsi qu'aux visites médicales au sein du service clinique.

La démarche de validation pharmaceutique des prescriptions au niveau de la pharmacie interne a suivi une méthodologie standardisée décrite dans les recommandations de bonne pratique en pharmacie clinique de la Société française de pharmacie clinique (SFPC)(7). L'analyse pharmaceutique n'a pu être réalisée que pour les patients entrant dans le circuit d'hospitalisation et ayant un traitement en cours initié à l'hôpital. Les outils de validation ont été essentiellement le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques Vidal, les recommandations et les consensus thérapeutiques de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que la base de données thériaque.

L'analyse et la validation pharmaceutiques d'une prescription ont porté essentiellement sur

la vérification du choix des médicaments par rapport à l'indication et au profil du patient, la vérification des posologies prescrites et les modalités d'administration; et enfin la détection des effets indésirables et la gestion des éventuelles interactions médicamenteuses.

Nous avons tenu compte de l'état clinique du patient et de ses comorbidités (informations récupérées pendant le staff et dans le dossier patient) ainsi que de son bilan biologique : fonction rénale, fonction hépatique, ionogramme sanguin, numération formule sanguine et bilan d'hémostase. En présence d'un problème relatif à la prise en charge thérapeutique du patient, un avis pharmaceutique est formulé par le pharmacien puis communiqué au médecin en charge du patient, soit par contact direct au niveau du service clinique soit par appel téléphonique.

Les IP liées aux problèmes de prescriptions et d'administration ont été ensuite répertoriées selon l'outil de classification des IP proposé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (8) qui regroupe les IP en fonction du type de problématique relevé en vue d'une exploitation statistique. C'est un outil de recueil, classification et codification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et aux IP : nature du problème, nature de l'intervention et classe du médicament. Il a pour objectif d'uniformiser les IP effectuées, ainsi que leurs devenir (acceptée, refusée ou non renseignée) (9,10)

Les informations ont été saisies dans un tableau Excel anonymisé comportant les données démographiques du patient, le motif d'hospitalisation, le type de médicaments prescrits et la nature de l'IP.

## RÉSULTATS

### Mise en place de l'analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique a été faite sur 8280

prescriptions sur les pancartes. Elle a été réalisée de manière quotidienne tous les matins des jours. On a estimé le temps nécessaire à la validation des prescriptions, dans ce contexte pour 2 minutes par ordonnance écrite et 3 min par ordonnance électronique.

### Description des interventions pharmaceutiques selon la classification de la SFPC

Durant les six semaines, sur les 8280 prescriptions analysées, 120 interventions y ont été effectuées, soit un taux de 1,44 %.

Ces interventions pharmaceutiques ont été ainsi réparties de manière uniforme entre les services avec une majorité pour le service de chirurgie orthopédique et la réanimation médicale (18% et 17%). La figure 1 illustre la répartition selon le service.

\*Les classes anatomiques thérapeutiques et chimiques les plus impliquées dans les IP sont présentées dans la figure 2.

\*La nature des interventions observées :

La figure 3 représente la nature des interventions pharmaceutiques rencontrées. En effet, il s'agissait de 33 % des contre-indications ou non-conformité aux référentiels, de 39% des surdosages dont les plus souvent des posologies supra-thérapeutiques en cas d'insuffisance rénale et de 13% des sous-dosage ou insuffisamment traitées notamment lorsqu'il s'agit d'une monothérapie dans un contexte infectieux sévère (septicémie à *Acinetobacter baumannii*) ou par exemple l'observation d'une prescription de 200 mg de ciprofloxacine, 2 fois par jour à la place de 400 mg, 2 fois par jour.

5 % d'IP sont des interactions médicamenteuses majeures. Ils ont fait ainsi l'objet de propositions d'alternatives thérapeutiques : il s'agissait par exemple des associations de pristina mycine avec le colchicine (contre-indication), de colimycine avec l'amikacine (associations déconseillées), et de clopidogrel avec l'ompérazole (association publiée hors GTIAM). Enfin, 4 % pour les problèmes de

type « voie et/ou administration inappropriée » ont correspondu majoritairement à une mauvaise répartition des prises de médicaments. Les IP effectuées aussi dans ces cas ont été, soit de type optimisation des modalités d'administration par exemple un changement de la voie d'administration a été demandée (relais oral d'une fluoroquinolone ou passage de la voie IV à la voie IM pour la teicoplanine à cause d'une altération décrite du capital veineux chez une patiente) ou enfin d'administrations inappropriées, il s'agissait dans tous les cas de médicaments coupés ou broyés alors que leurs formes galéniques ne le permettaient pas (utiliser l'aspirine 500mg comme antiagrégant plaquettaire au lieu l'Aspégic 100mg).

#### Devenir des interventions pharmaceutiques (Figure 4)

La figure 4 représente les résultats des IP effectuées. Ainsi, sur les 120 IP réalisées, 116 ont été acceptées (96 %) et ont entraîné une modification de prescription : arrêt du médicament (25 %) tel que un dépassement de la durée de traitement recommandée (aminosides), adaptation de posologies (55 %), instauration d'un suivi thérapeutique pharmacologique du médicament (10 %) tel que un suivi par l'INR pour un patient traité par l'acénocoumarol ou suivie de la fonction rénale chez un patient bénéficiant d'une association médicamenteuse déconseillée (colimycine-aminoside), substitution de la substance active (2 %) par exemple lorsqu'il s'agissait d'une perturbation du bilan hépatique par la rifampicine chez un patient ayant une insuffisance hépatique préexistante, on a procédé à une substitution par une fluoroquinolone, optimisation des modalités d'administration (4,16 %) et ajout de médicament (2,5%) .

#### Discussion

Nous avons analysé à travers cette étude les inter-

ventions pharmaceutiques effectuées dans plusieurs services durant une période de six semaines.

Ainsi, la revue des IP, nous a permis de partager les connaissances pharmaceutiques entre pharmaciens internes et résidents, de définir des positions communes pour l'analyse d'ordonnance et d'exercer un avis critique sur le fond et la forme des prescriptions.

Ces interventions ont contribué à un bon usage du médicament à l'hôpital.

En effet, l'analyse des interventions a permis de renseigner les équipes médicales sur certaines attitudes de prescription et d'attirer leur attention sur les pratiques pouvant être améliorées et de permettre une bonne utilisation des médicaments au sein de la pharmacie hospitalière (11). De plus, notre étude a participé à la mise en place d'actions d'amélioration des prescriptions afin d'éviter la répétition d'IP mineures au profit d'IP ayant un plus fort impact clinique afin de garder l'adhésion des prescripteurs.

De nombreuses études anglo-saxonnes et quelques études françaises et tunisiennes ont été retrouvées dans la littérature concernant la survenue chez le patient hospitalisé des événements iatrogènes médicamenteux (EIM) évitables entraînés par une erreur médicamenteuse. Parmi les études, Bates et al. ont observé 5,3 erreurs médicamenteuses pour 100 prescriptions (9,11). Parmi elles, 0,9 % ont conduit à un EIM avéré, 6,6 % à un EIM potentiel et 92,5 % n'ont engendré aucune conséquence pour le patient (5). Par contre, une autre étude effectuée en Tunisie dans l'hôpital FarhatHached Sousse a observé 255 IP, soit un taux de 2,02% (5), de même une étude faite dans le service de pharmacie du centre de maternité et de néonatalogie de Monastir, a observé 145 IP avec un taux de 1,1 % ce qui est proche des résultats de notre étude avec un taux de 1,44 % pour 120 IP (3). D'un point

de vue qualitatif, notre travail a permis d'identifier les classes pharmacologiques et thérapeutiques où l'intervention du pharmacien hospitalier contribuait à améliorer la qualité des soins et la gestion des médicaments dans la pharmacie.

Les anti-infectieux ont constitué la classe thérapeutique des médicaments la plus décrite dans les IP (63 %) pendant la période d'étude. Elle a été de 94,5 % pour une étude menée dans deux services cliniques pour un autre CHU en Tunisie(9). Ceci a été expliqué en partie par un taux trop important d'ordonnances journalières surtout des antibiotiques à notre hôpital, entre autres, aux services de réanimation médicale, de la chirurgie orthopédique et de la chirurgie générale.

En effet, au niveau des services chirurgicaux, les infections postopératoires sont largement fréquentes par contre au service de réanimation, ce sont les infections nosocomiales qui présentent.

Ces services ainsi ont fait l'objet de prescriptions importantes d'anti-infectieux, qui ont présenté une part considérable des médicaments les plus prescrits à la pharmacie.

Par comparaison à notre étude, nous avons trouvé des études décrivant les classes médicamenteuses impliquées. Une équipe américaine a réalisé une revue de la littérature concernant la nature des EIM évitables dus à une erreur médicamenteuse. Ils'avère que seulement les médicaments cardiovasculaires, les médicaments du système nerveux central, les analgésiques et les anticoagulants oraux étaient les 4 classes médicamenteuses souvent mises en cause (11). Et aucune donnée précise n'existe dans la littérature sur l'identification des médicaments qui font le plus souvent l'objet d'une intervention en pharmacie clinique.

Les contre-indications retrouvées dans notre étude (33,3 %), ont permis de mettre en évidence le défaut d'accès à l'information des médecins pour vérifier que chaque substance active était adaptée et non

contre-indiquée à l'état biologique et physiologique du patient.

Les surdosages ont été majoritairement le problème le plus fréquemment retrouvé (39 %) (10). Ce taux est plus important de celui retrouvé (19,2 %) par Bedouch et al. (12)»container-title»»Annals of Pharmacotherapy»»page»»1095-1103»»»volume»»42»»»issue»»7-8»»abstract»»Background:The development of clinical pharmacy activities in most European countries is underway; however, data on these activities are still poorly reported. Multicenter studies are necessary to standardize and demonstrate the value of clinical pharmacy activities in these countries.Objective:To document clinical pharmacists' daily routine interventions (Plsmême si les IP les plus fréquentes dans cette étude ont été liées à des contre-indications ou des non-conformités au consensus. Dans une analyse rétrospective de plus de deux ans conduite dans un CHU (1800 lits) par Jacquemoire et al. , les IP les plus fréquentes ont été également liées à des posologies supra-thérapeutiques et ont représenté 33 % des IP (13) Nous avons retrouvé des valeurs plus importants que les résultats des trois autres études au niveau des catégories d'interventions pharmaceutiques qui permettent de dire que « l'arrêt d'un médicament » (25%) ou « l'adaptation de posologies » ( 56%) ont été les interventions les plus impliquées dans notre travail . En effet, elle a été de 22,0 % d'arrêt de médicaments et 19,3 % d'adaptation posologiques dans l'étude de Abdelaziz et al. (14) , 20,0 % d'arrêt de médicaments et 18,0 % d'adaptation de posologies dans l'étude de Nielsen et al (15) et de 34% d'adaptation posologique et seulement 1% d'arrêt du médicament ou même refus de délivrance dans l'étude de service de pharmacie du centre de maternité et de néonatalogie de Monastir (3).

Le taux d'acceptation global des IP au cours de

notre étude (96,6 %) , qui est de 92 % pour le centre de maternité et de néonatalogie de Monastir (3), ceci a montré une bonne adhésion des prescripteurs à notre travail de pharmacie clinique.

Des taux plus inférieurs ont pu être observés dans l'étude prospective de Bedouch et al.menée dans six hôpitaux français (73,4 %)(12)»container-title»»Annals of Pharmacotherapy»»page»»1095-1103 » , » v o l u m e » : » 4 2 » , » i s s u e » : » 7 - 8 » »abstract»»Background:The development of clinical pharmacy activities in most European countries is underway; however, data on these activities are still poorly reported. Multicenter studies are necessary to standardize and demonstrate the value of clinical pharmacy activities in these countries.Objective:To document clinical pharmacists' daily routine interventions (PIs et de 79,0 % pour une étude faite dans le service de pharmacie à l'hôpital de la Timone Marseille(16). Néanmoins , ces taux peuvent être améliorés par la mise en place d'un pharmacien clinicien dans chaque service de soins (17).

Le mode de transmission a été un des facteurs en faveur de l'acceptation des IP.

En effet, la transmission orale ou téléphonique accompagnée d'une transmission électronique via le logiciel, a aidé à l'acceptation des IP. Ce mode de transmission a été important car il permet de transmettre rapidement une information « urgente » au prescripteur sans avoir à se déplacer dans l'unité de soins.

En fin, l'absence d'enregistrement des modifications des prescriptions par les médecins à la suite des interventions pharmaceutiques a constitué une des limites de ce travail (11).

Peut-être, il fallait avoir des registres disponibles au service clinique concernés pour l'enregistrement des changements au niveau des prescriptions des patients.

La seconde limite a été liée au fait que la recherche

des interactions médicamenteuses a été faite manuellement sans l'emploi systématique d'un support informatique et ceci dans le cas où la dispensation est globale pour certains services cliniques à part le service d'ORL, de Réanimation, de Chirurgie orthopédique et de SAMU. Une dernière limite a porté sur l'absence de mesure de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques réalisées.

L'idéal aurait été de les faire évaluer rétrospectivement par un binôme médecin-pharmacien indépendant pour chaque service clinique dans l'hôpital (11).

## CONCLUSION :

Par ses interventions, le pharmacien clinicien spécialiste a permis d'améliorer en qualité la prise en charge des patients et a contribué à la sécurisation du circuit du médicament. L'analyse des ordonnances ainsi, a permis d'une part de définir un taux de suivi plus précis, mais a également permis de mettre en lumière les types d'interventions pouvant aider les prescripteurs dans leur prise en charge médicamenteuse.

Cette étude a permis de renforcer la collaboration entre la pharmacie et les autres services cliniques pour mieux cerner les pratiques du personnel soignant et de proposer une aide utile. Les types de problèmes médicamenteux, la nature des IP et leur taux d'acceptation par le prescripteur à notre hôpital sont très similaires aux études trouvées.

Ces résultats soulignent la nécessité d'une communication orale entre le pharmacien et le prescripteur dans le cadre de l'analyse pharmaceutique des prescriptions et donc la présence régulière du pharmacien clinicien dans un service clinique.

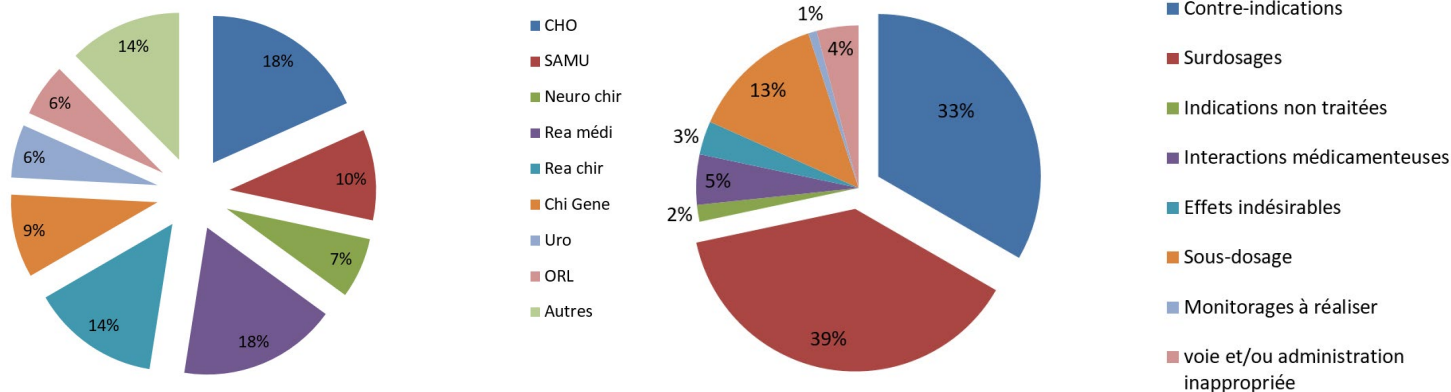
Références bibliographiques

1. Sandrine Garnier. La pharmacie clinique en pratique: création d'un outil de formation destiné aux internes et étudiants en pharmacie. [Nancy]: Université de Lorraine; 2007.
2. NesrineHasni, Khoulood Ben Jeddou. Projet d'organisation d'un enseignement universitaire de pharmacie clinique pour les internes inscrits au cursus d'études spécialisées en Pharmacie Hospitalière et Industrielle en Tunisie. Bordeaux; 2017.
3. Ghedira D, Aissa N, Badri N, Sayadi M, Sakly F, Sakly N. Évaluation de l'activité de pharmacie clinique dans un centre hospitalier mère-enfant en Tunisie. *PharmHosp Clin*. 2018 Apr 1;53(2):132-46.
4. Jarre C, Bouchet J, Hellot-Guersing M, Leromain A-S, Derharoutunian C, Gadot A, et al. Analyse pharmaceutique ciblée des prescriptions à l'hôpital : évaluation d'une méthode de sélection des ordonnances. *Ann Pharm Fr*. 2017 Nov 1;75(6):463-72.
5. Toumi A, Belhabib G, Gloulou O, Khemili O, Bettayeb H, Chouchane N. Étude des interventions pharmaceutiques à l'hôpital. *PharmHosp Clin*. 2017 Sep 1;52(3):221-8.
6. Jean-Bart E, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Juste M, Bedouch P, et al. Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques. *PharmHosp Clin*. 2012 Jun 1;47(2):127-31.
7. Société française de pharmacie clinique. Recommandation de bonnes pratiques de pharmacie clinique - analyse d'ordonnance [Internet]. 2012. Available from: <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/432-sfpc-recommandation-bp-pharmacie-clinique-analyse-ordonnances-sept12/0.html>
8. Société française de pharmacie clinique. Fiche intervention pharmaceutique [Internet]. 2013. Available from: <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/991-sfpc-fiche-intervention-pharmaceutique-officine-2014/0.html>
9. Ayadi F, Ghedira D, Hassairi A. Étude des interventions pharmaceutiques dans deux services cliniques à l'hôpital tunisien universitaire Sahloul. *PharmHosp Clin*. 2016 Jun 1;51(2):116-22.
10. Clementz A, Jost J, Tchalla A, Julia F, Marie-Daragon A, Karam HH, et al. Mise en place et évaluation de validations d'ordonnances et d'interventions pharmaceutiques dans un service d'urgences adultes. *PharmHosp Clin*. 2017 Jun 1;52(2):152-9.
11. Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières: Intervention et analyse sur cinq ans. *Presse Médicale*. 2005 Aug 1;34(14):990-6.
12. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of Clinical Pharmacists' Interventions in French Hospitals: Results of a Multicenter Study. *Ann Pharmacother*. 2008 May 27;42(7-8):1095-103.
13. Jacquemoire J, Favier C, Le Gall T, Parmier M, Delage E, Martinez J. Bilan des interventions pharmaceutiques sur plus de deux ans d'analyse pharmaceutique centralisée dans un établissement de 1800 lits en prescription nominative informatisée. *Congrès Hopipharm presented at*; 2014.
14. Abdelaziz Hani, AlAnany Rasha, Elmalik Ashraf, Saad Mohamed, Prabhu Kirti, Al-Tamimi Haleema, et al. Impact of clinical pharmacy services in a short stay unit of a hospital emergency department in Qatar. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):776-9.
15. Nielsen Trine Rune Høgh, Andersen Stig Ejdrup, Rasmussen Mette, Honoré Per Hartvig. Clinical pharmacist service in the acute ward. *Int J Clin Pharm*. 35(6):1137-51.
16. Renaudin P, Esteve M-A, Berbis J, Delorme J, Pisano P, Honoré S. Les interventions pharmaceutiques dans un centre hospitalier universitaire : influence du mode de transmission sur leur acceptation par le prescripteur. *PharmHosp Clin*. 2016 Mar 1;51(1):2-8.
17. Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J,

Foroni L, Calop J, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. J Eval Clin Pract. 2011 Jun 20;18(4):911-8.

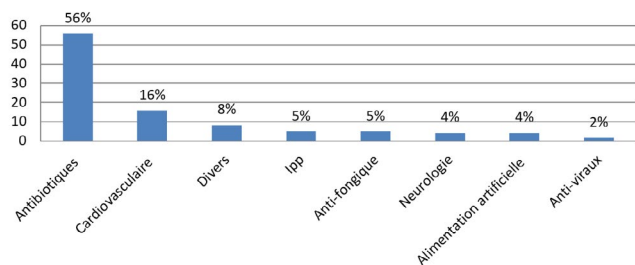
## Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

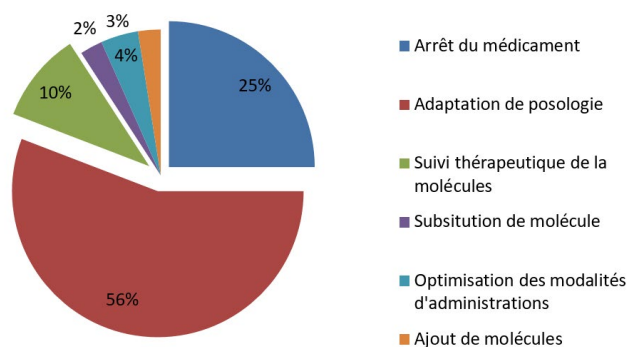


**Figure 1 :** Répartition des interventions pharmaceutiques par service .

**Figure 3 :** La nature des interventions observées



**Figure 2 :** Les classes anatomiques thérapeutiques et chimiques les plus impliquées dans les interventions pharmaceutiques



**Figure 4 :** Action mises en place suite à l'intervention pharmaceutique

# INTÉRÊT DE L'ÉTUDE DU POLYMORPHISME DES MOLÉCULES UTILISÉES DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS

Arij Ben Yahia <sup>2</sup>, Hanène Oueslati <sup>1,2</sup>, Mohamed Amine EL KAIBI <sup>2</sup>, Ines Ben Moussa <sup>1</sup>,  
Mohamed Chiheb Ben Rayana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. 13, Rue Djebel Lakhdhar 1006, Bab saadoun, Tunis, Tunisie.

<sup>2</sup>Faculté de pharmacie de Monastir, Rue Ibn Sina, 5000, Monastir, Tunisie

**Mots clés :** Polymorphisme, propriétés physico-chimiques, générique, procédé de fabrication,

**Keywords:** Polymorphism, physico-chemical properties, generic, process.

## Résumé :

Le polymorphisme constitue un problème majeur dans l'industrie pharmaceutique au cours de la formulation des génériques. En raison de leurs structures cristallines différentes, les polymorphes présentent des caractéristiques physico-chimiques différentes telles que le point de fusion, la densité, la solubilité, l'hygroscopicité et la réactivité chimique. Un changement de propriétés physico-chimiques d'un principe actif ou des excipients peut avoir des conséquences sur les performances du produit fini (biodisponibilité, stabilité, profils de dissolution). Il est donc nécessaire de maîtriser le polymorphisme des matières premières utilisés.

## Summary:

Polymorphism in solids is a common phenomenon in drugs during generic formulation. Due to their different crystalline structures, polymorphs have different physico-chemical characteristics such as melting point, density, solubility, hygroscopicity and chemical reactivity. A difference in the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient or excipients may affect the performance of finished products (bioavailability, stability, dissolution profiles). It is therefore necessary to control the polymorphism of the raw materials.

## INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique tunisienne connaît depuis des années un essor confirmé quant à la production des génériques. En effet, jusqu'au 2019, 35 industries tunisiennes ont été créées. Elle assure une couverture en médicaments pour les citoyens de plus de 50% de la consommation tunisienne.

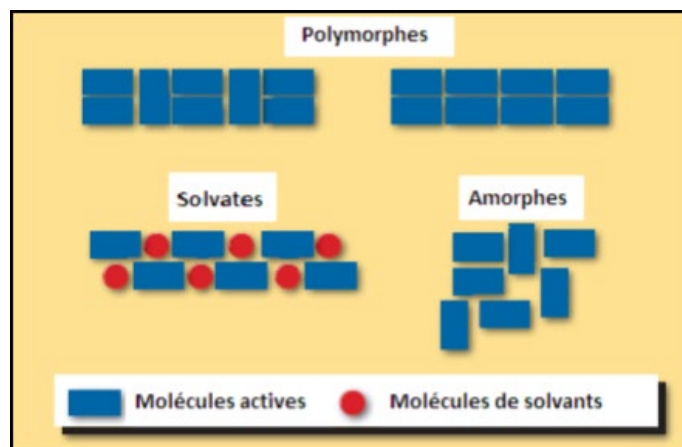
On entend par médicament générique, toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principe actif que la spécialité de référence, et dont la biodisponibilité avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [1]. Les génériques, doivent alors être équivalents au princeps en termes d'efficacité, de sécurité et de qualité [2]. Plusieurs paramètres peuvent influencer ces propriétés : le procédé de fabrication, la composition en excipients ainsi que les propriétés de la substance active en particulier le polymorphisme. Bien qu'ils soient de structure chimique identique, les polymorphes diffèrent par leurs propriétés physico-chimiques. En effet, cette variation entre les différents polymorphes peut impacter l'efficacité, la biodisponibilité et la qualité des médicaments [3].

## 1. Historique et notions fondamentales

La notion de polymorphisme a été introduite pour la première fois par Martin Heinrich Klaproth en 1788 à propos du carbonate de calcium  $\text{CaCO}_3$  qui cristallise sous trois formes différentes : la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique). D'un point de vue cristallographique, la première définition du polymorphisme est créditée à Mitscherlich (1822), qui a identifié les différentes structures cristallographiques des sels d'arsenate, de phosphate et de soufre. En 1832, Wolmer et Liebig ont découvert le premier exemple de polymorphisme de composé organique de benzamide [4]. Mais ce n'est qu'en 1965, qu'une définition rigoureuse du polymorphisme fut donnée par Mc Crone qui définit le polymorphisme comme «la possibilité qu'ont les molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes ».

Cette définition inclut les polymorphes de conformation dans lesquels les molécules flexibles peuvent adopter différentes conformations. Cependant, il faut compléter cette définition en précisant que les systèmes polymorphes possèdent des états liquides et vapeurs identiques et que lorsque les mailles cristallines incorporent des molécules de solvant, ces polymorphes sont considérés comme des pseudo-polymorphes [5] (figure 1).

En raison de leurs structures cristallines différentes, les polymorphes présentent des caractéristiques physico-chimiques différentes telles que le point de fusion, la densité, la solubilité, l'hygroscopicité et la réactivité chimique [6-8].



**Figure 1 : Différentes formes sous lesquelles peut se rencontrer une substance [8]**

## 2. Impact du polymorphisme

Une substance chimiquement bien définie peut se trouver en présence de différents polymorphes ou pseudo-polymorphes. Il est possible d'observer des changements des propriétés pharmaco-techniques ou biopharmaceutiques dus à des phénomènes de transformations polymorphes, selon le traitement mécanique ou les conditions environnementales qu'a subi le produit au cours de sa fabrication [9-11].

La cristallisation de composés d'intérêt pharmaceutique est, en général, très compliquée car elle résulte de la compétition de nombreux mécanismes comme la croissance des différentes formes cristallines mais aussi, de la transformation des formes métastables vers les formes stables. Dans une industrie pharmaceutique, pour contrôler le polymorphisme, il est nécessaire de connaître les différents mécanismes élémentaires de mise en jeu lors de la cristallisation. Il est important d'identifier les différentes formes polymorphes susceptibles d'apparaître et de maîtriser à chaque étape la nature et la quantité des polymorphes. Il est primordial de maîtriser chaque étape de la chaîne de fabrication du solide.

Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme

concerne plus de 80% des molécules de principe actif. Les différences de propriétés physico-chimiques engendrées par les différences de structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en termes de biodisponibilité. L'industrie pharmaceutique s'intéresse de plus en plus à l'état solide et son impact sur les médicaments. Plusieurs études ont montré l'impact du polymorphisme sur les propriétés physico-chimiques et les performances des produits finis.

En effet, le Ritonavir, médicament antirétroviral, a été mis sous le marché en 1996 sous une forme solide dénommée ultérieurement forme I. En 1998, le test de dissolution a été trouvé non conforme pour quelques lots de Ritonavir commercialisés. Les investigations ont montré l'apparition de nouveaux cristaux de Ritonavir ayant précipité au sein de la formulation. Cette nouvelle forme cristalline, moins soluble que la forme initiale, fut ainsi dénommée forme II [13-15].

Cette différence de dissolution a été observée aussi avec la carbamazépine, médicament antiépileptique. En effet, les comprimés possédant la forme polymorphique alpha présentent une cinétique de dissolution rapide par rapport à la forme polymorphique bêta [16].

La rifaximine est un antibiotique à action locale qui agit au niveau du tractus gastro-intestinal. Il présente une très faible absorption gastro-intestinale et donc une biodisponibilité faible. En effet, la rifaximine existe sous formes de plusieurs polymorphes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ). La forme alpha, la plus stable thermodynamiquement, est celle commercialisée. Des études in vitro montrent que ces polymorphes ont des taux de dissolution et de solubilité différents. Blandizzi et son équipe ont comparé un générique de la rifaximine avec le produit de référence (polymorphe- $\alpha$ ). Les résultats ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du générique sont différents de ceux de princeps. En effet, la concentration plasmatique la plus élevée atteinte ( $C_{max}$ ), la surface sous la courbe (AUC) et l'excrétion

urinaire cumulative étaient significativement plus élevées après administration du médicament générique. L'analyse par diffraction des rayons X de la formulation générique a montré la présence de la forme  $\alpha$  et d'une forme amorphe. La forme amorphe était à l'origine de cette augmentation de biodisponibilité [17,18].

Dans le cas de l'énalapril, dans les comprimés contenant une quantité identique d'hydrogénocarbonate de sodium, la forme II a été observée beaucoup moins stable que la forme I. L'augmentation de la quantité de l'hydrogénocarbonate de sodium dans les comprimés contenant la forme II entraîne une diminution significative de sa dégradation [19].

L'hydroxyde d'aluminium, fraîchement préparé, est un gel amorphe qui cristallise lentement en fonction des conditions de préparation et de conservation. La forme amorphe neutralise rapidement l'acidité gastrique. Alors que la vitesse de neutralisation de la forme cristalline est insuffisante pour lui assurer un pouvoir antiacide efficace [20].

Le polymorphisme peut toucher aussi bien le principe actif que l'excipient. En effet, le beurre de cacao peut se présenter sous quatre formes polymorphes différentes fondant respectivement à 18°C, 22°C, 28°C et 34.5°C. Cette dernière forme est la forme la plus stable. Elle n'est obtenue, à l'état pur, qu'après fusion du produit à une température basse ne dépassant pas 33°C [20].

Un changement de propriétés physico-chimiques d'un principe actif ou des excipients peut avoir des conséquences sur l'aptitude à la compression, la mouillabilité, la vitesse de dissolution. Ainsi, le contrôle de la distribution de la taille et de la morphologie des particules est indispensable, car ces propriétés conditionnent la vitesse de dissolution in vivo des médicaments ou « biodisponibilité », notamment pour des composés hydrophobes ou insolubles dans l'eau.

Ainsi, la caractérisation des polymorphes est une étape importante lors du développement des médicaments.

### 3. Méthodes de caractérisation

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la pharmacopée pour caractériser le polymorphisme. Ces techniques sont souvent complémentaires et donc il est indispensable d'en utiliser plusieurs. Parmi ces techniques, la diffraction aux rayons X, la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, la spectrométrie Raman et l'analyse thermique par DSC, comptent parmi les méthodes les plus utilisées dans l'étude du polymorphisme [21].

#### 3.1. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse très importante puisqu'elle permet de déterminer la structure cristalline d'une phase solide, d'évaluer la pureté structurale, le degré de cristallinité ou d'observer les possibles transitions de phases en fonction de la température. Cette technique permet encore d'identifier des polymorphes ou des solvates d'une substance donnée [21].

#### 3.2 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Cette technique est basée sur l'interaction entre une radiation électromagnétique et la matière avec échange d'énergie. La spectroscopie infrarouge est un moyen de diagnostic permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule [22,23].

#### 3.2. Spectrométrie de Raman

Ils s'agit d'une méthode non destructive d'observation et de caractérisation de la composition moléculaire et de la structure externe d'un matériau, qui exploite

le phénomène physique selon lequel un milieu modifie légèrement la fréquence de la lumière y circulant. Ce décalage en fréquence correspond à un échange d'énergie entre le rayon lumineux et le milieu, et donne des informations sur le substrat lui-même. Les informations obtenues par la mesure et l'analyse de ce décalage permettent de remonter à certaines propriétés du milieu, par la spectroscopie [23].

#### 3.4. Analyse thermique

Elle est définie par un ensemble de méthodes qui permettent de mesurer les propriétés physiques et chimiques d'une substance en fonction de la température ou du temps lorsque celle-ci est soumise à un programme de température contrôlée. Ces méthodes comprennent l'analyse thermique simple, l'analyse thermique différentielle, la thermogravimétrie, et la calorimétrie de balayage différentielle (DSC) [21,24].

### 4. Polymorphisme et aspects réglementaires

La performance du produit fini peut être altérée. Par conséquent, une étude adéquate incluant la recherche des différentes formes de l'état solide des produits utilisés, la connaissance des domaines de stabilité de ces différentes formes doit être réalisée. Il est donc nécessaire de maîtriser le polymorphisme des matières utilisées au cours de développement des médicaments pour assurer la reproductibilité de la fabrication du produit fini et sa stabilité.

Dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, le fabricant du médicament générique doit déposer un dossier pharmaceutique qui doit obligatoirement comporter des informations sur le polymorphisme dans la rubrique 3.2.S.3.1. « Elucidation des structures et des autres caractéristiques » du module 3 du format CTD. Le fabricant doit prouver que le schéma de synthèse fournit la même forme

polymorphe et cela sur 3 lots industriels. La Direction de la pharmacie et du médicament a publié un guide d'enregistrement qui souligne l'importance de l'étude du polymorphisme des substances actives lors du développement du médicament [25].

## CONCLUSION

Le polymorphisme représente un problème majeur au cours de la formulation des médicaments et en particulier les génériques.

En effet, la structure cristalline des principes actifs et des excipients joue un rôle déterminant dans les caractéristiques technologiques et biopharmaceutiques des formes médicamenteuses solides. La maîtrise du polymorphisme constitue un enjeu essentiel pour l'industrie pharmaceutique. En effet, selon la forme polymorphe sélectionnée, les propriétés du futur médicament peuvent être totalement différentes. Il s'agit donc d'identifier la forme polymorphe active, la produire et la conserver à l'échelle industrielle lors du processus de fabrication et lors de sa conservation.

## Références

- Arrêté du ministre de la santé publique du 18 novembre 2008, fixant les modalités de la substitution. JORT, N° 94 (2008), p3637.
- Munjal B, Koradia V, Boddu SH, Bansal AK. Role of innovator product characterization in generic product development. In : Rajabi-Siahboomi AR, Levina, M, Upadyhye SB, Teckoe J, directeurs. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. Cham : Springer ; 2015. P.521-38.
- Talaczynska A, Dzitko J, Cielecka-Piontek J. Benefits and limitations of polymorphic and amorphous forms of active pharmaceutical ingredients. CurrPharm Design. 2016 ;22(32):4975-80.
- Bernstein J, Bernstein JM. Polymorphism in molecular crystals. Oxford : Oxford University Press ; 2002.
- Brittain HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. New York : CRC Press ; 2016.
- Harris RK. Polymorphism studied by solid-state NMR .In : Lindon JC, Tranter GE, Koppenaal D, directeurs. Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry (Third Edition). Cambridge : Academic Press. 2017. P.709-17.
- Ahuja S, Scypinski S. Handbook of modern pharmaceutical analysis London : Academic press ; 2001.
- Rodríguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism : A supramolecular perspective. Adv Drug DelivRev. 2004 ;56(3) :241-74.
- Elder DP, Patterson JE, Holm R. The solid-state continuum : a perspective on the interrelationships between different solid-state forms in drug substance and drug product. J PharmPharmacol. 2015 ;67(6) :757-72.
- Byrn SR. Solid-State Chemistry of drugs. New-York : Academic Press ; 1982.
- Heinz A, Strachan CJ, Gordon KC, Rades T. Analysis of solid state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. J PharmPharmacol. 2009 ;61 :971-88.
- Knapman K. Polymorphic predictions : Understanding the nature of crystalline compounds can be critical in drug development and manufacture. Mod Drug Discov. 2000 ;3 :53-7.
- Chemburkar SR, Bauer J, Deming K, Spiwek H, Patel K, Morris J, et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. Org Process Res Dev. 2000 ;4(5) :413-7.
- Soldani M, Riley D, McFarland K. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs, on the late stages of bulk drug process development. Org Proc ResDevelop. 2000 ; 4(5) :413-7.

- Datta S, Grant DJ. Crystal structures of drugs : Advances in determination, prediction and engineering. Nat Rev Drug Discov. 2004 ;3(1) :42-57
- Mehtani D, Seth A, Sharma P, Maheshwari R, Abed SN, Deb PK, et al. Dissolution profile consideration in pharmaceutical product development. In : Tekade RK, directeur. Dosage form design considerations. Cambridge : Academic Press. 2018. p. 287-336.
- Censi R, Di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. Molecules. 2015 ;20(10) :18759-76.
- Viscomi GC, Campana M, Barbanti M, Grepioni F, Polito M, Confortini D, et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. CrystEngComm. 2008 ;10(8) :1074-81.
- Eyjolfsson R. Enalapril maleate polymorphs: Instability of form II in a tablet formulation. Pharmazie. 2002 ;57(5) :347-8.
- BOUCHE, Raymond. Le polymorphisme des médicaments et son approche technologique. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1983, vol. 1, no 4, p. 453-457.
- Pharmacopée Européenne 7ème édition. European Directorate for the Quality of Medicine and HealthCare ; 2011.
- Bunaciu AA, Aboul-Enein HY, Fleschin S. Application of Fourier transform infrared spectrophotometry in pharmaceutical drugs analysis. Appl Spectrosc Rev. 2010 ;45(3) :206-19.
- Ahuja S, Scypinski S. Handbook of modern pharmaceutical analysis. San Diego : Academic Press ; 2001.
- T. Ozawa. Thermal Analysis – Review and prospect. *Thermochimica Acta* 355 (2000) 35-42.
- Principe DSC
- Direction de la pharmacie et du médicament, guide de l'enregistrement des médicaments en Tunisie ; 2016

# INTERACTIONS PRINCIPE ACTIF-EXCIPIENTS

Hanéne Oueslati<sup>1,3</sup>, Azza Ben Said<sup>2,3</sup>, Senda Bahri<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

<sup>2</sup>Unité des préparations centralisées des cytotoxiques (UPCC), Institut Salah Azaiz

<sup>3</sup> Faculté de pharmacie de Monastir

**Auteur correspondant :** Hanéne Oueslati

**E-mail:** [hanenoueslati@yahoo.fr](mailto:hanenoueslati@yahoo.fr)

**Adresse :** Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, 11 bis Rue Jebel Lakhdar Bab Saadoun, 1006 Tunis, Tunisie

## Résumé :

**Pré-requis :** La pré-formulation est l'étape de développement qui consiste à étudier les propriétés physiques et chimiques des composants de la formule pharmaceutique, en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre. Longtemps considérés comme substances inertes, les excipients se sont avérés à l'origine d'interactions physicochimiques avec la substance active auquel ils lui sont associés dans la formulation pharmaceutique. Ces interactions peuvent aboutir à une potentialisation de la dégradation de la substance active, altérer la nature chimique, la stabilité et la biodisponibilité du produit pharmaceutique et par conséquent son efficacité thérapeutique et son innocuité.

## Summary:

**Prerequisites:** Preformulation studies are a crucial step in the development of stable and effective solid dosage forms. Considered as pharmacologically inert, excipients are used to optimize the release and bioavailability of a drug substance. However, physicochemical interactions with a drug substance may occur and affect dramatically the quality and stability of a drug product. Drug-excipient interactions in solid dosage forms can affect

drug product stability in physical aspects such as organoleptic changes and dissolutions slowdown, or chemically by causing drug degradation.

**Mots clefs :** Pré-formulation, excipients, Interactions excipients-principe actif, DSC.

**Keywords:** Preformulation, excipients, Interaction of a drug substance and excipients, DSC.

## INTRODUCTION

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), avec l'objectif d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie. Lors de la formulation d'un médicament, le principe actif est l'élément le plus important, mais le rôle des autres éléments dits auxiliaires est fondamental puisqu'ils sont nécessaires non seulement à la mise en forme du principe actif, mais pourront aussi jouer un rôle primordial en permettant par exemple une optimisation de la solubilité, de l'absorption à travers les muqueuses, une amélioration du goût ou une activité prolongée des molécules à visée thérapeutique. Ainsi, la qualité d'un médicament ne dépend pas uniquement des caractéristiques du principe actif qu'il contient et de

son processus de fabrication, mais également des excipients qui lui sont associés dans la formulation pharmaceutique.

La pré-formulation constitue la première partie du développement d'un médicament. Il s'agit d'une étude des propriétés physico-chimiques de la substance active seule et en présence des excipients. Le screening des incompatibilités potentielles entre les excipients et le principe actif est une étape primordiale de la pré-formulation. En effet, le choix des excipients et leurs interactions avec le principe actif sont les bases de la formulation des médicaments [1]. Les excipients constituent le plus souvent les composants majoritaires dans la formule des médicaments. Les exigences requises pour le développement d'une forme pharmaceutique optimale contribuent à augmenter le ratio excipient/substance active de la formulation. L'étude des interactions substance active-excipients s'avère donc une étape essentielle du développement pharmaceutique. Elle permet de réduire les étapes d'optimisation et de formulation. L'impact du choix des excipients doit donc être évalué aux premiers stades de développement d'un nouveau médicament.

## 1. Excipients

En industrie pharmaceutique, l'ajout d'adjuvants s'avère indispensable, notamment pour les formes orales solides, afin d'obtenir les propriétés physiques et pharmaco-techniques requises pour une compression optimale. Les excipients sont des composants sans action pharmacologique mais nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments [1].

Les excipients sont le support et le véhicule du principe actif, mais en plus, ce sont des adjuvants qui aident à la libération du principe actif selon la forme galénique choisie.

Longtemps considérés comme substances inertes,

les excipients se sont avérés à l'origine d'interactions physicochimiques avec la substance active à laquelle ils sont associés dans la formulation pharmaceutique. Ces interactions peuvent aboutir à une potentialisation de la dégradation de la substance active, soit, suite à une dégradation intrinsèque de la substance active sans réaction avec les excipients, notamment les réactions d'hydrolyse et les réactions d'oxydation, soit des dégradations consécutives à des réactions directes substance active-excipient. Ces interactions potentielles entre la substance active et les excipients peuvent ainsi avoir un effet sur la nature chimique, la stabilité et la biodisponibilité du produit pharmaceutique et par conséquent son efficacité thérapeutique et son innocuité.

De nos jours, plusieurs excipients sont utilisés en pharmacie galénique, étant aussi bien des molécules simples que des polymères à haut poids moléculaire. Ce sont des composés chimiques pouvant interagir avec d'autres substances par des groupements fonctionnels ce qui peut induire une diminution de l'activité du médicament ou tout autre changement qualitatif.

Les excipients sont classés selon leur fonction. Souvent un excipient peut réunir plusieurs propriétés à la fois. On distingue : Les diluants, les désintégrant, les liants, les lubrifiants, les aromatisants, les mouillants, les substances tampons, les colorants, les édulcorants et les conservateurs [2-3].

Dans ce travail, nous allons nous intéresser essentiellement aux excipients qui peuvent être associés aux substances actives dans les formes orales solides, notamment les comprimés.

### 1.1. Les diluants :

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres généralement inertes qui peuvent être choisies en

fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou basicité...

A titre d'exemple nous pouvons citer les sucres (lactose, mannitol, saccharose), les sels (phosphate di-calcique, tri-calcique, sulfate de calcium, carbonate de calcium) ou encore la cellulose microcristalline.

### **1.2. Les délitants :**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ils aident donc à la libération du principe actif. Leur dose d'utilisation est de 5 à 20%. Ils agissent selon divers procédés :

Par gonflement : ces délitants augmentent de volume au contact de l'eau, permettent la pénétration du liquide et provoquent l'éclatement des comprimés. Sont ainsi utilisés : les amines natives, les amidons modifiés, les celluloses et les gommes.

Par dissolution ou solubilisation : c'est une désagrégation de l'extérieur vers l'intérieur par érosion des surfaces du comprimé. On peut citer comme exemple les sucres tels que : le lactose, le glucose et le sorbitol.

Par réaction chimique : provocation d'une effervescence au niveau de l'estomac par les carbonates (bicarbonate de soude) ou l'utilisation d'un couple effervescent (acide citrique ou tartrique+ carbonates).

### **1.3. Les lubrifiants :**

Ils sont ajoutés en phase externe, ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. Leur dose d'utilisation est généralement faible : 0,5 à 2%. Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés :

Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression (pouvoir glissant), tels que le talc, les amidons, les poudres de silice...

Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et

à la matrice (pouvoir anti-adhérent),

Réduction des frictions entre les particules durant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti-friction).

Les deux derniers pouvoirs peuvent être assurés par le stéarate de magnésium qui est le plus utilisé, mais on peut aussi citer le stéarate de calcium, de zinc et d'aluminium ou encore l'acide stéarique.

### **1.4. Les liants ou agglutinants**

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution aqueuse ou alcoolique. Certains jouent un rôle au niveau de la compression directe tel que la cellulose microcristalline, et d'autres sont utilisés pour la granulation humide tel que les dérivés vinyliques.

### **1.5. Adjuvants divers :**

On peut citer les mouillants, les substances tampons, les colorants, les aromatisants, les édulcorants et les conservateurs.

## **2. Les interactions excipients-principe actifs**

Dans le domaine pharmaceutique, une interaction peut avoir lieu entre un principe actif et les excipients qui lui sont associés, entre les excipients mêmes ou entre deux principes actifs associés dans une même formulation.

Ces interactions sont le résultat de la formation de liaisons hydrogènes, ions-dipôles, dipôles-dipôles ou d'interactions de Van Der Waals ou encore des liaisons covalentes. Elles induisent un changement au niveau des propriétés physicochimiques et pharmacologiques du principe actif, telles que sa biodisponibilité et sa toxicité.

On distingue deux types d'interactions : les interactions physiques et les interactions chimiques [1,4].

Les interactions physiques peuvent affecter la vitesse

de dissolution. En effet certains composés peuvent adsorber le principe actif à leur surface, ce qui a pour conséquence l'augmentation de la surface active et donc la mouillabilité et la vitesse de dissolution. Cependant, quand les forces d'attraction sont fortes, la libération du principe actif est alors difficile et son assimilation est alors modifiée. C'est le cas des excipients lipophiles comme les lubrifiants tel que le stéarate de magnésium, qui réduit la vitesse de dissolution du principe actif après avoir été dispersé sous forme de particules [5].

Les interactions chimiques peuvent induire une dégradation du principe actif. Sachant que l'eau est le solvant le plus communément utilisé dans les formes liquides, la réaction la plus fréquente est une réaction d'hydrolyse. Les molécules d'oxygène en présence d'un catalyseur tel que la lumière, les ions de métaux lourds ou la chaleur, peuvent induire la formation de radicaux libres et des réactions d'oxydoréduction. La photolyse, l'isomérisation et la polymérisation peuvent aussi survenir avec certains types d'excipients générant des impuretés.

Les interactions excipients-principe actif peuvent être soit bénéfiques on parle alors de compatibilité entre composés ou non bénéfiques ou néfastes et dans ce cas on parle d'incompatibilité entre composés.

Dans le cas des interactions bénéfiques, on observe à titre d'exemple une augmentation de la solubilité, de la dissolution, de la stabilité ou encore une augmentation de la fraction libérée du principe actif. Dans le cas d'incompatibilité, nous citerons une altération de l'activité thérapeutique et/ou une augmentation des effets indésirables. On distingue deux types d'incompatibilité chimiques :

- Les incompatibilités correspondantes à des dégradations intrinsèques du principe actif, sans réaction chimique avec les excipients, mais ces derniers peuvent jouer le rôle de catalyseur et donc les favoriser. Citons à titre d'exemple la réaction d'hydrolyse du principe actif

- Les incompatibilités qui correspondent à des réactions covalentes entre le principe actif et les excipients qui lui sont associés. L'exemple type est la réaction des amines primaires et secondaires avec les sucres réducteurs, comme le lactose, liée au fait qu'il existe pour ces sucres un équilibre entre la forme cyclisée et la forme ouverte qui présente une fonction carbonyle favorisant ainsi une attaque nucléophile du doublet libre de l'azote.

### 3. Etude des interactions excipients-principe actif

Dans la littérature, Plusieurs techniques d'analyses ont été décrites pour l'étude des interactions excipients-principe actif. L'analyse thermique par calorimétrie de balayage différentiel est l'une des méthodes les plus utilisées.

#### 3.1. Analyse thermique par DSC

L'analyse thermique, en particulier, par calorimétrie de balayage différentiel ou « *Differential Scanning Calorimetry* » (DSC), peut être utilisée en industrie pharmaceutique comme un instrument d'analyse d'une grande importance pour l'identification et l'évaluation de la pureté et de la qualité des substances actives d'une façon rapide et efficace [6]. En effet, la fusion d'une substance pure, totalement cristalline est caractérisée par l'enthalpie de fusion  $\Delta_{fus}H$  et de la température de fusion. Un abaissement de la température et/ou de l'enthalpie de fusion peut constituer un critère sensible de détection d'impuretés.

L'analyse calorimétrique différentielle (DSC) est une technique utilisée pour déterminer les températures de transition du composé étudié. Ces transitions sont le reflet des changements qui interviennent dans le composé lors de son chauffage.

Ainsi, la DSC nous permet de déterminer, au chauffage, les températures de fusion, d'oxydation ou de décomposition, au refroidissement, la

température de cristallisation, le phénomène de polymorphisme et pseudo-polymorphisme. Tous ces changements, s'ils ont lieu, se traduisent par des pics spécifiques en DSC.

A l'étape de pré-formulation, la DSC permet aussi de mettre en évidence les interactions et incompatibilités entre les différents composants d'une forme galénique. Cette technique permet une détection rapide des éventuelles interactions par l'analyse du comportement thermique de la substance active en présence des excipients. Cependant l'analyse thermique ne précise ni la nature ni le mécanisme des interactions [7]. Mais, associée aux méthodes standards d'étude de dégradations forcée, l'analyse par DSC devient un outil indispensable. Ces méthodes permettent en effet d'interpréter les thermogrammes obtenus par la DSC et de comprendre le mécanisme de ces interactions.

Singh A. et son équipe, dans le cadre d'une étude des interactions entre la lamivudine et plusieurs excipients destinés à être utilisés dans une forme orale solide, a démontré par DSC l'absence d'incompatibilité entre le stéarate de magnésium et cette substance active. En effet, dans le thermogramme enregistré pour le mélange binaire lamivudine-stéarate de magnésium (1:1), la valeur de l'onset, attribuée à la fusion, reste inchangée comparée à celle obtenue dans le thermogramme de la lamivudine seule [8].

Dans plusieurs études, l'analyse par DSC a été largement associée à l'analyse thermogravimétrique ou ATG. Cette technique permet d'enregistrer la variation de masse d'un échantillon de substance en fonction de la température suivant un programme de température contrôlé ou en fonction du temps à température constante. Les pertes de masse observées peuvent correspondre, en fonction de la nature de l'échantillon, à une perte de solvant de constitution ou de solvant adsorbé, à une sublimation ou encore à un produit de dégradation volatil. La hauteur d'une marche du thermogramme ATG

renseigne ainsi sur la quantité exacte de matière perdue. Le couplage DSC/ATG a permis à Bogan T. et son équipe de conclure à une possible interaction entre l'indométacine, un anti-inflammatoire avec le stéarate de magnésium et l'acide stéarique [9].

### **3.2. Autres méthodes d'analyse pour l'étude des interactions excipients-principe actif**

Toujours dans le cadre de l'étude des interactions excipients-principe actif, l'analyse spectrale occupe une place importante parmi les techniques les plus utilisées dans ce domaine. La technique de diffraction des rayons X présente la méthode la plus couramment utilisée. Elle permet de déterminer la structure cristalline d'une phase solide, à partir d'un monocristal par exemple, d'identifier une phase cristalline, d'évaluer la pureté structurale, le degré de cristallinité, ou encore d'observer les possibles transitions de phases en fonction de la température ou du taux d'humidité [10-11].

## **4. Interactions excipients-principe actif et aspect réglementaire**

De nos jours, le choix des excipients et l'étude de leurs interactions avec le principe actif sont les bases de la formulation des médicaments. Ceci constitue une étape primordiale lors du développement d'un médicament.

Le nombre des excipients utilisés en pharmacie ne cesse d'augmenter, ce qui donne une idée des problèmes que pose leur choix dans la formulation d'un nouveau médicament. Dans le dernier addendum de 2001 de la pharmacopée européenne, on voit apparaître des monographies des excipients et des méthodes générales.

Dans le but de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques, et dans le cadre d'une harmonisation, les gouvernements d'Europe de l'Ouest, d'Amérique du Nord et du Japon ont établi des recommandations internationales

qui ont été formalisées par la création en 1990 des *International Conferences of Harmonization* (ICH). L'ICH Q8 (R2) relatif au développement pharmaceutique exprime la nécessité d'évaluer la compatibilité entre la substance active et les excipients qui lui sont associés. Ces recommandations stipulent que le choix de la nature des excipients et de leur concentration doit être justifié. De plus l'impact des excipients sur la stabilité et de la biodisponibilité de la substance active doit être étudié [12].

L'*European Medicines Agency* (EMA) porte une attention particulière aux excipients pouvant être utilisés dans la formulation des formes pharmaceutiques pédiatriques, en particulier dans le cas des préparations orales solides modifiées pour faciliter leur administration. Ceci souligne encore une fois l'importance d'une étude d'interactions excipients-principe actif lors du développement d'un médicament [13].

## CONCLUSION

Les médicaments doivent répondre à deux critères fondamentaux : l'efficacité qui peut être définie comme la capacité à réaliser ce pour quoi ils sont destinés, et l'innocuité qui garantit la sécurité de leur utilisation. La qualité d'un médicament ne dépend pas uniquement des caractéristiques du principe actif qu'il contient et du processus de fabrication mais également de la nature et des caractéristiques physico-chimiques des excipients qui lui sont associés dans la formulation pharmaceutique. En effet, en plus des exigences pharmaco-techniques requises des excipients nécessaires à l'obtention d'une forme pharmaceutique stable et adaptée, il s'avère indispensable d'étudier les interactions physicochimiques entre la substance active et les différents adjuvants de la formulation.

L'étude des interactions excipients-principe actif constitue la base de la pré-formulation. Cette étape

permet d'optimiser le choix des excipients pour une forme pharmaceutique sûre et de meilleure qualité. Les excipients, longtemps considérés comme inertes, peuvent être à l'origine d'interactions physiques et/ou chimiques avec le principe actif. Ces interactions peuvent avoir un impact sur la qualité et la biodisponibilité du principe actif et donc sur l'efficacité et de l'innocuité du médicament.

L'analyse thermique, notamment par DSC, occupe une place importante dans le screening des interactions entre le principe actif et les excipients qui lui sont associés dans la formulation pharmaceutique. Cette technique permet une recherche rapide des éventuelles interactions physiques entre la substance active et les excipients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bharate S, Bharate B, Bajaj N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J. Excipients and Food Chem.* 2010; (1): 3-26.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7<sup>ème</sup> édition. London : Pharmaceutical Press ; 2012.
- European Medicines Agency. *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. London: EMEA; 2013.
- Narang A. S, Desai D, Badawy S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability. *Pharm. Res.* 2012; 29: 2660–2683.
- Wang J. [Davidovich M](#), [Desai D](#), [Bu D](#), [Hussain M](#), [Morris K](#). Solid-state interactions of a drug substance and excipients and their impact on tablet dissolution: Thermal mechanical facilitated process induced transformation or PIT. *J Pharm Sci.* 2010; 99 3849–3862.
- Liltorp K, [Larsenb T. G](#), [Willumsenb B](#), [Holm R](#). Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011;

55: 424–428.

- [Felts de La Roca Soares](#) M, Lamartine Soares J, Ramos Da Silva K, Santos Alves L, Lopes P, Correia Pinto L. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. [J. Therm. Anal. Cal.](#) 2011; 104 (1): 307-313.
- Singh A, Kanta Nath L. Evaluation of compatibility of lamivudine with tablet excipients and a novel synthesized polymer. *J. Mater. Environ. Sci.* 2011; (3): 243-250.
- Bogdan T, Ledeti L, Bandur G, Tita D. Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. [J. Therm. Anal. Cal.](#) 2014; 118 (2): 1293-1304.
- Baird J.A, Taylor L.S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. [Advanced Drug Delivery Reviews.](#) 2012; [64 \(5\)](#): 396–421.
- Pharmacopée Européenne, 2011. 2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 7ème édition.
- ICH Q8(R2), 2009. International Conference on Harmonisation Quality Guidelines, Pharmaceutical Development.
- European Medicines Agency, Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. London: EMEA; 20 February 2003.

# RHUME - ÉTAT GRIPPAL

# FAITES VITE, FERVEX®!

CONTIENT DE LA  
**VITAMINE C**



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

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



**FORMES ET PRÉSENTATIONS:** Granulés: Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8. **COMPOSITION:** Fervex Adulte: Phéniramine (DCI) maléate: 0,025 g - Paracétamol (DCI): 0,500 g - Acide ascorbique (DCI): 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme anis - Gomme arabique - Saccharinate de sodium - Saccharose. Fervex Sans sucre Adulte: Phéniramine (DCI) maléate: 0,025 g - Paracétamol (DCI): 0,500 g - Acide ascorbique (DCI): 0,200 g - Acide citrique anhydre - Arôme anis - Aspartame - Magnésium citrate - Mannitol - Polividone. **INDICATIONS:** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte: Traitement symptomatique d'affections ORL aiguës: rhumes, rhinites allergiques, rhinopharyngites; Traitement symptomatique des états grippaux. En cas d'affection bactérienne, une antibiothérapie peut être nécessaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte: Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte: Adultes et enfants à partir de 15 ans: 1 sachet 2 ou 3 fois par jour. Lors d'affections grippales, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir, à l'apparition des premiers symptômes. En effet, la boisson chaude ainsi constituée favorise la diurèse et la transpiration propices à une élimination plus rapide des toxines. **CONTRE-INDICATIONS:** Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte: •Hypersensibilité à l'un des constituants. •Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. •Glaucome par fermeture de l'angle. •Adénome prostatique. •Fervex Adulte Et Fervex Sans sucre Adulte: Enfant de moins de 15 ans. •Fervex Adulte: Personne souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrose-isomaltase en raison de la présence du glucose. •Fervex Sans sucre Adulte: En cas de phénylalanine en raison de la présence de l'aspartame. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:** Mis en garde: Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte et l'enfant, de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique surdosage). **Précautions d'emploi:** - L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier), qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques, est à éviter pendant le traitement. Fervex Adulte: Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** Associations déconseillées: + Alcool (liées à la présence de phéniramine): Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte: + Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine): dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et tralidomide. Majoration de la dépression centrale. Altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine): Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, dipyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES:** L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. **EFFETS INDESIRABLES LIÉS À LA PHÉNIRAMINE:** Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques): \* Effets neurovégétatifs: -sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement; -effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire; -hypotension orthostatique; -troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé; -incoordination motrice, tremblements; -confusion mentale, hallucinations; -plus rarement, des effets sont à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie. Réactions d'hypersensibilité (rare): -érythème, prurit, œdème, purpura, urticaire; -œdème, plus rarement œdème de Quincke; -choc anaphylactique. \* Effets hématoLOGIQUES: -leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie; -anémie hémolytique. **LIES AU PARACÉTAMOL:** -Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. -De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **SURDOSAGE:** LIE À LA PHÉNIRAMINE: Le surdosage lié à la phéniramine peut entraîner: convulsions (surtout chez l'enfant), trouble de la conscience, coma. **LIE AU PARACÉTAMOL:** L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui, elle peut être mortelle. Symptômes: Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. **CONDUITE D'URGENCE:** -transfert immédiat en milieu hospitalier; -prélèvement d'un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol; -évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique en cas de prise orale; -Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10ème heure; -traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE:** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques: •une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salive; •une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies); •une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **PHARMACOCINÉTIQUE:** Absorption: L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution: Le paracétamol se distribue facilement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme: Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement detoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination: L'élimination est essentiellement urinaire: 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroniquée (50 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques: •Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée; •Sujet âgé: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C: l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DURÉE DE CONSERVATION:** 03 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION:** Fervex adulte: à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Fervex sans sucre Adulte: pas de précautions particulières de conservation. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS:** AUM N°: Fervex Adulte: 913318 / Fervex Sans sucre Adulte: 9133182. Fabriqués par: INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus, Tunisie. Sous licence de: UPSA, 3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison, France.



**UPSA** Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE  
SAID**

# CÉPHALOSPORINES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**K. Mahmoudi, H. Sakly, K. Ben Jeddou**

Service de pharmacie, hôpital universitaire de Bizerte

## Résumé :

Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, à spectre antibactérien plus ou moins large et recommandés dans de nombreuses indications. Ces molécules présentent une faible biodisponibilité par voie orale pour la plupart et sont donc très souvent administrés par voie IV. Du fait de leur forte utilisation, les céphalosporines sont à prescrire raisonnablement afin de prévenir l'émergence de souches résistantes. En plus de ce risque important, ces molécules, peuvent interagir avec d'autres médicaments diminuant ainsi l'efficacité du traitement administré ou aggravant les effets indésirables.

## Abstract:

Cephalosporins are bactericidal antibiotics, time-dependent, with a more or less broad antibacterial spectrum and recommended in many indications. These molecules have a low bioavailability by oral route for the most part and are therefore very often administered by the IV route. Due to their high use, cephalosporins are to be prescribed reasonably in order to prevent the emergence of resistant strains. In addition to this significant risk, these molecules can interact with other drugs, thus reducing the effectiveness of the treatment administered or aggravating the undesirable effects.

## Introduction

Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides appartenant à la famille des bêtalactamines. Ils inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en interférant avec la synthèse du peptidoglycane par un mécanisme d'inhibition

compétitif des transpeptidases extracytoplasmiques. Les céphalosporines sont efficaces sur la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif. En fonction de leur spectre d'activité antibactérienne, elles sont classées en 5 générations.

Les C1G sont efficaces surtout contre les bactéries Gram positif. Les générations les plus récentes présentent généralement un large spectre contre les bacilles aérobies Gram négatif. Les céphalosporines de 5ème génération, céftaroline et ceftobiprole, sont actives contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

La plupart des céphalosporines sont peu absorbées au niveau digestif et sont donc utilisées par voie injectable uniquement. Elles sont peu métabolisées et sont éliminées par le rein en subissant une excrétion tubulaire (1).

## 1. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

### 1.1. Diminution de la biodisponibilité des céphalosporines administrées par voie orale

Les topiques gastro-intestinaux, le charbon, le lanthane et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive des céphalosporines ingérés simultanément. Par mesure de prévention, il convient de prendre ces topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible) (2).

### 1.2. Interaction au niveau de l'excrétion tubulaire

La plupart des céphalosporines sont éliminées par excrétion tubulaire. Ce sont des substrats des transporteurs des anions organiques OAT (3).

L'association avec un inhibiteur de ces transporteurs expose à une augmentation des concentrations sériques de ces antibiotiques et donc de leurs effets doses-dépendants. On cite à titre d'exemple quelques inhibiteurs des OAT (4) : Probénécide, Erythromycine, Rifampicine, Ciclosporine, Sildénafil, Jus de pamplemousse, etc.

### **1.3. Interactions au niveau de l'élimination**

Une diminution de la fonction rénale entraîne l'accumulation des céphalosporines dans l'organisme et donc augmentation de la fréquence des effets indésirables dose-dépendants.

De nombreux médicaments ont des effets toxiques sur la fonction rénale par différents mécanismes et exposent à une diminution de l'élimination de ces antibiotiques

#### **1.3.1. Médicaments exposant à une insuffisance rénale fonctionnelle**

Par différents mécanismes, certains médicaments peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle(4) :

- Les Diurétiques : provoquent une natriurèse élevée et une hypovolémie.
- Les AINS : inhibent la synthèse des prostaglandines et donc diminuent la perfusion rénale chez les patients dont la perfusion glomérulaire dépend de l'effet vasodilatateur des prostaglandines.
- Les IEC, les sartans et l'aliskirène : inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

#### **1.3.2. Médicaments entraînant une insuffisance rénale organique**

De nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique(4-6) :

- Aminosides, cisplatine : entraînent une toxicité tubulaire directe aiguë par nécrose tubulaire aiguë (NTA).
- AINS, allopurinol, diurétiques : donnent une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) allergique.
- Lithium, ténofovir, les antalgiques : entraînent une

toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique.

- AINS, interféron : provoquent une atteinte glomérulaire d'origine immunologique.

#### **1.3.3- Médicaments entraînant une insuffisance rénale secondaire :**

Plusieurs médicaments induisent une toxicité tubulaire indirecte aiguë NTA (4,5). On cite à titre d'exemples : les statines par rhabdomyolyse ou l'aciclovir par cristallurie.

## **2. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique**

### **2.1. Augmentation de l'activité antiagrégante**

Les céphalosporines ayant une structure N-méthylthiotétrazole exposent à un risque accru de saignement par hypoprothrombinémie ou par dysfonction plaquettaire. C'est le cas du cefamandole et du cefopérazone ainsi que de la ceftriaxone, la cefazoline et la cefixime ayant une structure peu différente. Ce risque est plus marqué si elles sont associées aux anticoagulants oraux par augmentation de l'effet de l'anti-vitamine K. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Il est recommandé de contrôler plus fréquemment l'INR et adapter la posologie de l'AVK pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt (2,4,7)

### **2.2. Augmentation du risque de la néphrotoxicité des aminosides**

L'association de la céfalotine avec les aminosides est discutée. Cette céphalosporine augmente le risque de néphrotoxicité d'où il est nécessaire de surveiller la fonction rénale (7).

La solution de cefotaxime ne doit pas être mélangée avec des solutions contenant des aminosides(8).

### **2.3. Effet antabuse avec l'alcool**

Certaines céphalosporines par voie parentérale (ceftriaxone, cefamandole, cefazoline) peuvent

provoquer un effet antabuse en raison de leur ressemblance structurale avec le disulfirame (9). Rappelons que le disulfirame est un inhibiteur sélectif de l'acétaldéhyde-déshydrogénase qui, lors de la prise d'alcool, provoque une élévation du taux sérique d'acétaldéhyde responsable de «l'effet-Antabuse». Cet effet est observé avec les céphalosporines ayant une chaîne latérale 1-méthyl-5-thiol. Cette chaîne est responsable de l'élévation des taux sanguins d'acétaldéhyde résultant de l'inactivation de l'aldéhyde déshydrogénase hépatique (10).

#### **2.4. Précipitation des complexes de ceftriaxone et de calcium**

La ceftriaxone se lie au calcium et se précipite au niveau des reins et des poumons. Des cas de morts chez des nouveau-nés ont été associés à la précipitation même si l'injection du médicament contenant du calcium a été faite dans une voie d'abord différente de celle de la ceftriaxone et à des moments différents (4,8).

Chez les nouveau-nés à terme jusqu'au 28 jours de vie, il vaut mieux ne pas utiliser la ceftriaxone en cas d'apport calcique du fait de ce risque (4,8).

#### **2.5. Majoration de l'atteinte hépatique**

Les céphalosporines induisent des affections hépatobiliaires. Une augmentation des enzymes du foie (ALAT, ASAT, LDH gamma-GT et/ou phosphatase alcaline) et/ou de la bilirubine est fréquemment observée. Cependant ces molécules peuvent induire une atteinte hépatique, un ictère, une cholestase, une hépatite et des lithiases biliaires (2).

L'association des céphalosporines avec des médicaments hépatotoxiques augmente le risque et la sévérité d'atteinte hépatique. Divers mécanismes sont mis en jeu et plusieurs peuvent s'associer pour un même médicament. L'hépatotoxicité est due le plus souvent à la transformation des médicaments en des métabolites réactifs toxiques principalement par les cytochromes P450 hépatiques (11).

A titre d'exemple on cite quelques classes

de médicaments entraînant des troubles hépatobiliaires (4):

- Anticancéreux et immunosuppresseurs : Azathioprine, cisplatine, cytarabine...
- Médicaments cardiovasculaires : Acénocoumarol, amiodarone, captopril, diltiazem,...
- Médicaments utilisés dans les maladies endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles : atorvastatine, fénofibrate, glibenclamide...
- Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires tel que les macrolides, albendazole, sulfamides, les antifongiques azolés, etc.
- Médicaments utilisés en neuropsychiatrie : acide valproïque, amitriptyline, carbamazépine, diazépam, halopéridol, phénobarbital, phénytoïne, etc.
- Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques : Acide tiaprofénique, allopurinol, baclofène, etc.

#### **2.6. Ceftriaxone : addition du risque de lithiases rénales**

La ceftriaxone est responsable de lithiases rénales. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque. Par exemple, l'association de la ceftriaxone avec l'oxalate de calcium ou le phosphate de calcium provoque la formation de calculs calciques en modifiant la composition des urines. De même, l'association de celle-ci avec des médicaments hyperuricémiants tel que le probénicide, les cytotoxiques et les diurétiques de l'anse entraîne la formation de calculs d'acide urique par acidification des urines (4).

#### **2.7. Majoration du risque d'apparition du syndrome de Lyell**

Des réactions croisées ont été reportées entre les céphalosporines et les antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital). Deux mécanismes sont proposés (12):

- Certains médicaments – ou leurs métabolites – peuvent devenir immunogènes en se liant de manière covalente à certaines protéines (à la

surface des cellules ou dans le plasma). Le complexe «haptène-protéine» ainsi formé est capable d'induire une réponse humorale ou cellulaire T spécifique au médicament.

- Un autre mécanisme proposé est celui du «p-i concept» (pour «pharmacological interaction of drugs with immune receptors»), où il est postulé qu'une réponse lymphocytaire T peut résulter de l'interaction directe entre le médicament et le récepteur de la cellule T.

L'association des céphalosporines à ces substances en particulier celles à haut risque doivent être impérativement suivies régulièrement. L'introduction d'un nouveau médicament connu déclencheur d'une réaction d'hypersensibilité retardée doit être contrôlée et toute apparition de signes dermatologiques même minimes implique l'arrêt de ce médicament et la consultation du médecin traitant dans les brefs délais.

## Conclusion :

Les céphalosporines sont des molécules très largement prescrites, que ce soit à l'hôpital ou en médecine de ville. Cependant, vu le risque des interactions médicamenteuses et le risque d'automédication, il vaut mieux respecter les règles de prescription et d'utilisation de ces médicaments afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse.

## Références bibliographiques :

1. Céphalosporines - Maladies infectieuses [En ligne]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [Cité le 15 juin 2020]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/c%C3%A9phalosporines>
2. Thériaque [En ligne]. [Cité le 17 juin 2020]. Disponible: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil>.

php

3. Netgen. Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions. Rev Med Suisse [en ligne]. 2004 [Cité le 17 juin 2020]; 0. (23718). Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23718>
4. Revue prescrire: guide des interactions médicamenteuses, édition 2015.
5. Lervierend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actual Pharm. 2016;55(557):23-30.
6. Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique Drug-induced acute interstitial nephritis. Reanimation. 2003;12(4):306-12.
7. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
8. Résumé des Caractéristiques du Produit [En ligne]. [Cité le 17 juin 2020]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0208324.htm>
9. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires - Rev Med Suisse [En ligne]. [Cité le 17 juin 2020]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-220/Antibiotherapie-interactions-medicamenteuses-et-alimentaires>
10. Ren S, Cao Y, Zhang X, Jiao S, Qian S, Liu P. Cephalosporin Induced Disulfiram-Like Reaction: A Retrospective Review of 78 Cases. Int Surg. 2014;99(2):142-6.
11. Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. /data/revues/03998320/v33i12/S0399832009003777/ [En ligne]. 9 décembre 2009 [Cité le 17 juin 2020]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/236761>
12. Netgen. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée [En ligne]. Rev Med Suisse. [Cité le 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-382/Formes-severes-d-hypersensibilite-medicamenteuse-retardee>

# LA STABILITÉ DES MÉDICAMENTS EN CAS DE RUPTURE DE LA CHAÎNE DU FROID ? CAS DES MÉDICAMENTS THERMOSENSIBLES UTILISÉS À L'HÔPITAL MILITAIRE DE TUNIS

**Ben Ayed Wiem<sup>1</sup>, Sana Bennour<sup>1</sup>, Mohamed Ali Yousfi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service de Pharmacie Interne de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, Tunisie.

L'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis Mont Fleury- 1008 Tunis

Mots clés : Médicaments, thermosensibles, chaîne du froid, stabilité.

## Résumé

Introduction : la chaîne du froid est le seul garant du maintien d'une température adéquate pour les médicaments thermosensibles. Nous avons mené une recherche bibliographique ayant pour but d'évaluer la stabilité hors réfrigérateur des produits thermosensibles.

**Matériel et méthodes :** Les médicaments thermosensibles les plus utilisés dans notre hôpital ont été sélectionnés. La base de données Thériaque ainsi que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ont servi pour établir des tableaux récapitulatifs permettant une classification selon les exigences du délai toléré en cas de rupture de la chaîne du froid.

**Résultats :** les médicaments ont été répartis en 4 catégories selon le délai toléré hors réfrigérateur : A: très court (< 12h), B: court (12-24h), C:intermédiaire (24-72h) et D: prolongée (> 72h). Cette revue bibliographique a révélé que les vaccins sont les produits les plus thermosensibles (délai < 12h). Pour la majorité des médicaments dérivés de sang et les biothérapies, la durée de conservation hors réfrigérateur est prolongée, elle peut varier de 3 jours à 6 mois. D'autre part, on a remarqué que, pour certains médicaments, les données concernant les délais tolérés hors réfrigérateur si le flacon est fermé sont manquantes.

Conclusion : La connaissance du délai toléré hors

réfrigérateur par le pharmacien est indispensable. Il permettra d'agir en cas de rupture de la chaîne du froid ou en cas de réintégration pour préserver la stabilité des médicaments et l'état sanitaire du patient.

## Abstract :

**Introduction:** The cold chain is the only guarantee of maintaining an adequate temperature for thermolabile drugs. We conducted a literature search to evaluate the off-refrigerator stability of thermolabile products.

**Material and method:** The most used thermolabile drugs in our hospital have been selected. The Thériaque database and the product characteristics summaries (PCRs) were used to classify thermolabile drugs according to the tolerated delay outside the refrigerator in the event of cold chain failure.

**Results:** The drugs were divided into 4 categories according to the tolerated delay outside the refrigerator: A: very short (<12h), B: short (12-24h), C: intermediate (24-72h) and D: prolonged (> 72h ). This literature review revealed that vaccines are the most thermolabile products (<12h delay). For the majority of blood-derived drugs and biotherapies, the shelf life outside the refrigerator is extended, it can vary from 3 days to 6 months. On the other hand, it has been noted that, for certain drugs, the data concerning the tolerated deadlines outside the

refrigerator if the bottle is closed are missing.

**Conclusion:** The knowledge of the tolerated delay outside refrigerator by the pharmacist is essential. It will help in case of cold chain failure or reintegration to preserve the stability of drugs and the health status of the patient.

### **Introduction :**

Les médicaments thermosensibles sont soumis à la chaîne du froid et doivent être maintenus entre 2-8°C au titre de leur autorisation de mise sur le marché (vaccins, anti-cancéreux, antidiabétiques, dérivés du sang . . .). La base de données Thériaque recense près de 900 spécialités à conserver au froid (1, 2).

Afin d'éviter une dégradation ou altération de la qualité de ces médicaments, un maintien de la chaîne du froid doit être garanti tout au long du circuit allant du fabricant au patient, en livrant les médicaments dans des box ou dans des sacs isothermes capables de les maintenir à une température entre +2°C et +8°C durant plusieurs heures. Aussitôt livrés, ces médicaments doivent être rapidement stockés à l'intérieur de la chambre froide. La chaîne du froid est le seul garant du maintien d'une température adéquate pour les médicaments thermosensibles. La rupture de la chaîne du froid n'affecte pas tous les médicaments de la même façon, certains médicaments peuvent résister hors du réfrigérateur plus que d'autres. Les enjeux de la rupture de cette chaîne peuvent avoir des conséquences graves sur le plan financier et surtout un risque pour le patient à travers l'efficacité et la sécurité du médicament.

En cas de rupture de cette chaîne, le pharmacien se trouve dans l'obligation prendre la décision de ne pas utiliser le médicament. Prendre une telle décision implique d'évaluer si le médicament a perdu de son efficacité ou s'il présente un risque potentiel pour le patient. Pouvoir procéder à une évaluation appropriée permettra d'éviter l'élimination inutile

et la perte financière qui en résulte pour l'hôpital. Pour cette raison, dans de telles circonstances, il est important d'obtenir des informations rapides et facilement accessibles. La maîtrise de la chaîne du froid des médicaments demeure donc toujours une problématique d'actualité pour les hôpitaux (3).

Dans ce cadre, nous avons mené une recherche bibliographique ayant pour but d'évaluer la stabilité hors réfrigérateur des produits thermosensibles. Cela permettra d'agir en cas de rupture de la chaîne du froid ou en cas de réintégration du produit.

### **Matériel et méthode :**

Les médicaments thermosensibles, à conserver à une température comprise entre 2°C et 8°C, les plus utilisés dans notre hôpital ont été sélectionnés. Une revue de la bibliographie des études précédemment publiées dans PubMed avec les terms MESH «Drug Stability», «Drug storage», «Cold chain» a été réalisée. La base de données thériaque ainsi que le Résumé des Caractéristiques des médicaments ont servi pour établir des tableaux récapitulatifs permettant une classification de ces médicaments selon les exigences du délai toléré hors réfrigérateur en cas de rupture de la chaîne du froid. Les médicaments ont été répartis en 4 catégories selon le délai toléré hors réfrigérateur : très court (< 12h), court (12-24h), intermédiaire (24-72h) et prolongée (> 72h) (Tableau I, II, III, IV, V ).

Le délai toléré hors réfrigérateur en cas de rupture de la chaîne de froid correspond à la durée de stabilité à température ambiante (+ 15°C et + 25°C) pendant lequel le produit peut être utilisé.

**Tableau I: Classification des médicaments selon le délai toléré hors réfrigérateur**

| Catégorie | Délai toléré hors réfrigérateur |
|-----------|---------------------------------|
| A         | Très courts : < 12h             |
| B         | Court : entre 12h – 24h         |
| C         | Intermédiaire : entre 24h -72 h |
| D         | Prolongée : > 72 h              |

**Tableau II: Catégorie A : Médicaments exigent des délais tolérés en cas de rupture de la chaîne du froid : Très Court < 12h**

| DCI                     | Spécialité                            | Laboratoire                 | La stabilité à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid                                                                                         | Référence                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alprostadil             | Prostine VR 0.5mg                     | Pfizer                      | A conserver strictement à 4 °C.                                                                                                                                     | ANSM - Mis à jour le : 03/08/2018                                                                                                                                                                                                                    |
| Anakinra                | Kineret                               | Swedish Orphan Biovitrum AB | 12 heures < 25°C                                                                                                                                                    | RCP le 20 mars 2007<br><a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180406140476/anx_140476_fr.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180406140476/anx_140476_fr.pdf</a>                     |
| Bevacizumab             | Avastin                               | Roche                       | 9 heures (5 jours si <15°C)                                                                                                                                         | L. Perriñez Parraga et al , 2011(4)                                                                                                                                                                                                                  |
| Erythropoïétine humaine | Epomax ( IV/SC) 2000 UI /ml sol.inj   | Medis                       | Les limites de températures [2-8°C] doivent être respectés jusqu'à l'administration au malade.                                                                      | RCP , Avril 2014                                                                                                                                                                                                                                     |
|                         | EPREX 2000 UI/ml, solution injectable | JANSSEN BIOLOGICS B.V.      | Le médicament peut être sorti du réfrigérateur, sans y être remplacé, pour une période de 3 jours maximum à une température ne dépassant pas 25°C                   | RCP le 06/08/2018<br><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69791271&amp;typedoc=R&amp;ref=R0324434.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69791271&amp;typedoc=R&amp;ref=R0324434.htm</a> |
| Suxaméthonium (curare)  | Celcurine 50mg/ml                     | BIODIM                      | Ne pas remettre en chaîne du froid des produits qui en sont sortis<br><br>Ne pas utiliser les lots qui ont été conservés à température ambiante ou ont été congelés | Thériaque, Rectificatif AMM française 16/10/2017                                                                                                                                                                                                     |
| Vaccin tuberculose      | BCG ID                                |                             | 2 heures                                                                                                                                                            | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                            |
| vaccin pneumocoques     | Pneumovax                             | SANOFI                      | 12 heures                                                                                                                                                           | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                            |

**Tableau III: Catégorie B: Médicaments exigent des délais tolérés en cas de rupture de la chaîne du froid: Court entre 12h – 24h**

| DCI                 | Spécialité                 | Laboratoire                   | La stabilité à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid                                                                        | Référence                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aflibercept         | Eylea                      | BAYER SANTÉ                   | 24 heures maximum                                                                                                                                  | RCP le 2013                                                                                                                                                                                                                      |
| Agalsidase alpha    | REPLAGAL                   | Shire Human Genetic Therapies | 24 heures                                                                                                                                          | RCP le 03/08/2006<br><a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_fr.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_fr.pdf</a> |
| Cetuximab           | Erbix                      | Merck                         | 20 heures                                                                                                                                          | L. Perriñez Parraga et al , 2011(4)                                                                                                                                                                                              |
| Doxorubicine        | Adriablastine Doxorubicine | PFIZER                        | 24 heures                                                                                                                                          | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                        |
| Insuline detemir    | Levemir flexpen            | SANOFI-AVENTIS                | 24 heures<br>En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : 6 semaines au maximum.                                                           | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br>Thériaque : AMM européenne 16/11/2017                                                                                                                                               |
| Insuline glargine   | Lantus solastar            | SANOFI-AVENTIS                | 24 heures <sup>1</sup>                                                                                                                             | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                           |
| Insulin aspart      | Novorapid flexpen®         | Novorapid flexpen®            | 4 semaines (après 1ère utilisation) <sup>2</sup><br>24 heures < 25°C<br>En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : 4 semaines au maximum | <sup>2</sup> RCP , AMM 28/07/2015<br>L. Perriñez Parraga et al , 2011(4)<br>Thériaque : AMM européenne 11/01/2013                                                                                                                |
| Proctant alpha      | Curosulf                   |                               | 24 heures maximum à < 25°C. A la fin de cette période, le flacon non utilisé, non ouvert peut être remis au réfrigérateur pour un usage ultérieur. | ANSM – Mis à jour le : 27/05/2010                                                                                                                                                                                                |
| Ranibizumab         | Lucentis                   | Novartis Europharm            | 24 heures                                                                                                                                          | Thériaque : AMM européenne 20/07/2015                                                                                                                                                                                            |
| Triptoréline        | Decapeptyl                 | Ferring AG                    | 24 heures à 20°C                                                                                                                                   | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                        |
| Vinblastine         | Velbé                      | EG LABO                       | 24 heures                                                                                                                                          | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                        |
| Vincristine sulfate | vincristine                | Pfizer                        | 24 heures                                                                                                                                          | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br>L. Perriñez Parraga et al , 2011(4)                                                                                                                                                 |

**Tableau IV: Catégorie C: Médicaments exigeant des délais tolérés en cas de rupture de la chaîne du froid: Intermédiaire entre 24h -72 h**

| DCI                                                                | Spécialité               | Laboratoire                 | La stabilité à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid                                                                     | Référence                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abciximab                                                          | Reopro 2mg Sol.Inj.IV    | JANSSEN BIOLOGICS BV        | 72 heures <sup>1</sup><br>8 jours à 28°C <sup>2</sup>                                                                                           | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br><sup>2</sup> L. Perianez Parraga et al , 2011(4)                                             |
| Altéplase                                                          | Actilyse                 | BOEHRINGER                  | 48 heures                                                                                                                                       | Pharmacie des HUG(5)                                                                                                                                   |
| Caspofungine                                                       | Cancidas                 | Merck Sharp Dohme           | 48 heures                                                                                                                                       | Campos et al., 2006(6)<br>Sala et al., 2004(7)<br>Cuervas-Mons et al., 2004(8)<br>Silgado et al., 2006 (9)                                             |
| Cisatracurium bésilate                                             | Nimbex                   | GALXOSMITHKLINE             | 48 heures <sup>1</sup><br>1 mois à 25 ° C : 5% de dégradation<br>1 jour à l'extérieur du réfrigérateur = 10 jours au réfrigérateur <sup>2</sup> | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG(5)<br><sup>2</sup> Cobos Campos et al., 2006(6)<br>Sala et al., 2004(7)                                                 |
| Desmopressine                                                      | Minirin INJ              | Ferring                     | 48 heures                                                                                                                                       | L. Perianez Parraga et al , 2011(4)<br>Cobos Campos et al., 2006(6)<br>Sala et al., 2004(7)<br>Cuervas-Mons et al., 2004(8)                            |
| Facteur XIII                                                       | Fibrogammin              | CSL BEHRING                 | 72 heures                                                                                                                                       | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                              |
| facteurs II, VII ,IX, X<br>Immunoglobuline humaine anti hépatite B | Prothromplex Hepatitis B | Baxter -                    | 6 mois<br>72 heures < 20°C                                                                                                                      | Sala et al., 2004(7)<br>Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                      |
| Ig humaine anti D                                                  | Rhophylac                | CSL BEHRING GMBH            | 72 heures <sup>1</sup><br>24 h à 25 °C <sup>2</sup>                                                                                             | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG(5)<br><sup>2</sup> L. Perianez Parraga et al , 2011(4)                                                                  |
| Immunoglobuline anti tétanique                                     | Tetagam                  | CSL Behring                 | 72 heures                                                                                                                                       | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                              |
| Rituximab                                                          | Mabthera                 | Roche                       | 72 heures                                                                                                                                       | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                              |
| TETRACOSACTIDE                                                     | Synacthene inj           | JANSSEN BIOLOGICS           | 72 heures                                                                                                                                       | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                              |
| TOXINE BOTULIQUE TYPE A                                            | Dysport                  | Ipsen Pharma                | 3 jours                                                                                                                                         | L. Perianez Parraga et al , 2011(4)                                                                                                                    |
| Trastuzumab                                                        | Herceptine               | Roche                       | 72 heures <sup>1</sup><br>30 jours à < 40 °C <sup>2</sup><br>3 jours à 50 °C <sup>3</sup>                                                       | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG(5)<br><sup>2</sup> Cobos Campos et al., 2006(6)<br><sup>3</sup> Silgado et al., 2006(9)<br>Cuervas-Mons et al., 2004(8) |
| Tuberculine                                                        | Tuberculine PPD          | Ucb Pharma                  | 48 heures <sup>1</sup><br>6 mois à 25 °C, <sup>2</sup><br>2 semaines 35 °C <sup>3</sup>                                                         | <sup>1</sup> Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br><sup>2</sup> Cobos Campos et al., 2006(6)<br><sup>3</sup> Silgado et al., 2006(9)            |
| Vaccin contre l'hépatite A                                         | Harvix                   | GlaxoSmithKline Biologicals | 72 heures à < 25°C                                                                                                                              | RCP mise à jour le 06/2017<br>file:///C:/Users/waymaba/Downloads/115114.pdf                                                                            |
| Vaccin hépatite B                                                  | Engerix                  | GLAXOSMITHKLINE             | 72 heures (8-37°C)<br>7 jours (8-25°C)                                                                                                          | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                              |
| Vinorelbine                                                        | Navelbine                | Pierre Fabre                | <48 h si >30°C ou exposé à la lumière<br>15 jours <30°C                                                                                         | L. Perianez Parraga et al , 2011(4)                                                                                                                    |

**Tableau V: Catégorie D: Médicaments exigent des délais tolérés en cas de rupture de la chaîne du froids :  
Prolongée > 72 h**

| DCI                           | Spécialité              | Laboratoire                     | La stabilité à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid                                                                                                                                                        | Référence                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab                    | Humira                  | AbbVie                          | 14 jours maximum à <25°C, à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.                                                                                                                               | RCP : AMM européenne le 23/07/2018<br><a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20171208139441/anx_139441_fr.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20171208139441/anx_139441_fr.pdf</a> |
| Amphotéricine B               | Fungizone               | BRISTOL-MYERS                   | Maximum 7 jours à < 25°C. A tout moment durant ces 7 jours, il peut être remis, non ouvert, au réfrigérateur. Tout flacon non réfrigéré pendant plus de 7 jours doit être détruit.                                                 | RCP le ANSM – Mis à jour le : 03/05/2011<br><a href="http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0189451.htm">http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0189451.htm</a>                                                             |
| Anidulafungine                | Ecalta                  | Pfizer                          | Des écarts de température ne dépassant pas 25°C pendant 96 heures sont permis et la poudre peut être conservée à nouveau au réfrigérateur.                                                                                         | RCP : AMM européenne 12/05/2016<br><a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20170524138054/anx_138054_fr.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20170524138054/anx_138054_fr.pdf</a>    |
| Denosumab                     | XGEVA                   | Amgen Europe B.V                | 30 jours à < 25°C                                                                                                                                                                                                                  | RCP le 4 avril 2016<br><a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20170616138035/anx_138035_fr.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20170616138035/anx_138035_fr.pdf</a>                |
| Epirubicine                   | FARMORUBICINE           | PFIZER                          | Maximum 7 jours                                                                                                                                                                                                                    | ANSM – Mis à jour le : 02/08/2017                                                                                                                                                                                                                 |
| Etanercept                    | Enbrel                  | Pfizer                          | maximum de 4 semaines, non renouvelable.                                                                                                                                                                                           | RCP AMM européenne 25/01/2018 (Thériaque)                                                                                                                                                                                                         |
| Facteur 9                     | Betafact                |                                 | Maximum 6 MOIS < 25°C, sans y être remplacé au réfrigérateur                                                                                                                                                                       | AMM française 02/02/2016 (Thériaque)                                                                                                                                                                                                              |
| Glucagon                      | Glucagen                | NOVO NORDISK                    | 4 jours                                                                                                                                                                                                                            | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                         |
| Hyaluronate de sodium         | Healon                  | AMO                             | 4 semaines                                                                                                                                                                                                                         | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                         |
| Infliximab                    | Remicade                | Janssen Biologics               | Maximum 6 mois, mais sans dépasser la date d'expiration initiale. La nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur l'emballage.<br>Après la sortie du réfrigérateur, Remicade ne doit pas être remis en conditions réfrigérées | RCP, Rectificatif AMM européenne 09/06/2016                                                                                                                                                                                                       |
| Insuline detemir              | Levemir Flexpen         | Novo Nordisk                    | En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Maximum 6 semaines                                                                                                                                                            | Thériaque : AMM européenne 16/11/2017                                                                                                                                                                                                             |
| Insuline aspart protamine     | Novomix 30 flexpen      | Novo Nordisk                    | En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : 4 semaines au maximum.                                                                                                                                                        | Thériaque : AMM européenne 24/07/2014                                                                                                                                                                                                             |
| Ig de lapin antilymphocytes T | Thymoglobuline          | sanofi-aventis                  | Une température plus élevée d'environ 37 °C en cours de transport, pendant une durée totale d'environ 10 jours, n'entraînera pas d'effet nocif sur le produit.                                                                     | MONOGRAPHIE DE PRODUIT, date de révision le 7 mars 2016<br><a href="http://products.sanofi.ca/fr/thymoglobulin.pdf">http://products.sanofi.ca/fr/thymoglobulin.pdf</a>                                                                            |
| Isoprénaline                  | Isuprel                 | HOSPIRA                         | 3 mois maximum                                                                                                                                                                                                                     | Thériaque : AMM française 23/08/2001                                                                                                                                                                                                              |
| Levosimendan                  | Simdax                  | Orion Corporation               | 8-15°C : 7 jours<br>15-25°C : 3 jours                                                                                                                                                                                              | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br>L. Perianez Parraga et al, 2011(4)                                                                                                                                                                   |
| Méthylergométrine             | Methergin               | NOVARTIS PHARMA                 | 14 jours                                                                                                                                                                                                                           | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br>L. Perianez Parraga et al, 2011(4)                                                                                                                                                                   |
| Octréotide                    | Sandostatine injectable | Novartis Pharma                 | 2 semaines                                                                                                                                                                                                                         | RCP ANSM – Mis à jour le : 28/05/2015                                                                                                                                                                                                             |
| Sulprostone                   | Nalador                 | BAYER                           | 8jours                                                                                                                                                                                                                             | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                         |
| Rasburicase                   | Fasturtec               | Sanofi Aventis                  | 15 jours à 25 °C                                                                                                                                                                                                                   | L. Perianez Parraga et al, 2011(4)<br>Cobos Campos et al., 2006(6)<br>Silgado et al., 2006(9)                                                                                                                                                     |
| Risperidone                   | RISPERDAL CONSTA        | JOHNSON AND JOHNSON MIDDLE EAST | 7 jours à < 25°C                                                                                                                                                                                                                   | Thériaque : Rectificatif AMM française 11/10/2013                                                                                                                                                                                                 |
| Rocuronium bromure            | Esmeron                 | MSD FRANCE                      | 12 semaines                                                                                                                                                                                                                        | Thériaque : AMM française 22/10/2015                                                                                                                                                                                                              |
| Toxine botulique              | Botox                   | ALLERGAN FRANCE                 | 2 semaines <25°C ou 7 jours <30°C                                                                                                                                                                                                  | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)<br>L. Perianez Parraga et al, 2011(4)                                                                                                                                                                   |
| Vaccin contre la grippe       | Agripal                 | SEQIRUS                         | 1 semaine ( max 20°C)                                                                                                                                                                                                              | Pharmacie des HUG mise à jour 31.08.18(5)                                                                                                                                                                                                         |

## Résultats

Au total, 60 médicaments ont été examinés et classés en 4 catégories. Le nombre de drogues dans chaque catégorie était le suivant : catégorie A: 7 (Tableau 2), catégorie B:12 ( Tableau 3) , catégorie C:18 (Tableau 4) et catégorie D:23 (Tableau5). Il y avait 33 médicaments qui ne pouvaient être inclus dans aucune catégorie, cela est dû principalement à l'absence de données concernant le délai toléré hors réfrigérateur si le flacon est fermé.

Cette revue bibliographique a révélé que les vaccins sont les produits les plus thermolabiles, le vaccin de la tuberculose peut être conservé 2 heures à température ambiante. Pour la majorité des biothérapies, une température  $\leq$  à 25°C était tolérée pour une durée allant de 72h à 6 mois selon le produit. Ces produits ne doivent pas être remis au réfrigérateur. Concernant les médicaments dérivés du sang, la durée de conservation hors réfrigérateur de certains produits peut varier de 3 jours à 6 mois.

## Discussion et conclusion :

La sécurisation des médicaments de la chaîne du froid est parmi l'ensemble des médicaments la plus difficile à mettre en place et surtout à maintenir.

La méthodologie utilisée pour réaliser cette revue était similaire à celle utilisée dans les études antérieures. Cependant, il existe des différences dans les informations fournies par certains laboratoires pharmaceutiques. Cela est peut-être dû au fait que les sociétés pharmaceutiques impliquées ont mené d'autres études de stabilité pendant la période comprise entre la fin des deux revues.

D'autre part, on a remarqué des différences dans les données de stabilité pour un même principe actif, selon le laboratoire concerné. D'où la nécessité de

consulter les informations disponibles pour le produit pharmaceutique en question. Cobos Campos et al.(6) ont suggéré que les laboratoires doivent effectuer leurs études de stabilité dans les mêmes conditions de températures pour les normaliser et faciliter la comparaison.

Les données bibliographiques collectées restent limitées. Cela est dû principalement à l'absence d'essais de stabilité s'intéressant à ce paramètre. D'autre part, la majorité des données trouvées ne spécifient pas la possibilité de réfrigérer après la rupture de la chaîne du froid. Dans ce cas, le laboratoire de fabrication doit être consulté.

Enfin, il est important de noter que les informations contenues dans ce document se veulent un outil de référence pour une action rapide en cas de rupture de la chaîne de froid. En cas de doute, nous vous recommandons de contacter le laboratoire de fabrication en précisant les conditions concrètes auxquelles le produit a été soumis.

La connaissance du délai toléré hors réfrigérateur par le pharmacien est indispensable. Cela nécessite la disponibilité d'informations actualisées sur la durée de validité des médicaments thermolabiles lorsque la chaîne du froid est rompue. Ces informations doivent être disponibles et mises à jour dans le département de pharmacie de l'hôpital pour garantir que les mesures appropriées sont prises. Cependant, devant le manque de données concernant le délai toléré hors réfrigérateur de plusieurs médicaments, le service de pharmacie se trouve dans l'obligation de jeter des produits qui sont parfois très chers et ceci pour préserver l'état sanitaire du patient. Dans ce cadre, la réalisation d'essais de stabilité évaluant ce paramètre s'avère indispensable.

## Référence :

1. Noblot-Rossignol M et al. Délivrance de médicaments réfrigérés depuis une plateforme hospitalière d'approvisionnement : quelles configurations optimales ? Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2017;52(3):276-84.
2. theriaque. ARACYTINE 100MG RCP [cited 2019 11/01]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4162&info=IND> IC.
3. Saint-Lorant G et al. Amélioration continue de la chaîne du froid des médicaments dans un établissement de santé. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2014;49(3):162-75.
4. Parraga LP, Gomez-Lobon A, Runnenberg IG, Melantuche RS. Thermolabile drugs. Operating procedure in the event of cold chain failure. Farmacia Hospitalaria (English Edition). 2011;35(4):190. e1-. e28.
5. QUE FAIRE DES MEDICAMENTS EN CAS DE RUPTURE DE LA CHAINE DU FROID? [Internet]. Pharmacie des HUG. [cited 18/09/2018]. Available from: [https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/frigo\\_contenu.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/frigo_contenu.pdf).
6. Campos RC, Collado PS, Gener AG, Borbones MB. Estabilidad máxima de los medicamentos termolábiles fuera de nevera. Farmacia Hospitalaria. 2006;30(1):33-43.
7. Sala Piñol F, Juárez Giménez J, Tomás Guillén E, Monterde Junyent J. Estabilidad de las especialidades farmacéuticas termolábiles en distintas condiciones de temperatura. Farmacia Hospitalaria. 2005;29(2):144-.
8. Vendrell MC-M et al. Posible validez de medicamentos termolábiles fuera de las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante. FARM HOSP (Madrid) Vol. 2004;28:440-4.
9. Silgado R, Jiménez M, Ferrari J, de Tejada AH. Desviaciones máximas de las temperaturas permisibles para medicamentos termolábiles. Ars pharmaceutica. 2006;47(2):173-83.

# Perinase®

Propionate de fluticasone 50 µg/dose

ALOT OF  
عليك



120 | Bouffées dosées

Suspension aqueuse de  
Propionate de Fluticasone  
50 µg/dose

NovaClav  
Le spectre de liberté



# Clarid®

Fête ses 15 ans  
et toujours  
**FORT & DOUÉ**



!!  
PLUS RIEN NE

» Etat Grippal  
» Rhume  
» Rhinite allergique  
» Rhinopharyngite



De Nouveau  
**Novex®**

Paracétamol / Acide ascorbique (Vitamine C) / Matière de plénium



est là!!

# ACACIA FARNESIANA (L) WILLD.

BOUKEF K.



**FAMILLE:** Fabaceae

## SYNONYMES :

Vachellia farnesiana (L.) Wight & Arn. (1834)

Acacia horrida (L.) wild.

## NOMS VERNACULAIRES:

**TUNISIE:** Talha طلحة  
Ghilene غيلان

**ALGERIE (27):** Chouk El Bêene شوك البان

**LIBYE (18):** Bêene بان  
Talha طلحة  
Fetna فتنة  
Anbar عنبر

## MAROC (2):

Qiqalân ققلان  
Habbet'âm (graines) حبة عام  
Qurûn Futna (gousses) قرون فتنه

## NOMS ARABES (2):

Fitna فتنة Bêene بان  
Misk Es Sanadik مسك صناديق Ghilene غيلان  
Anbar عنبر

**NOM FRANCAIS :** acacia à épines d'ivoire

## HISTOIRE (32)

Le taxon farnesiana doit son nom à la célèbre famille italienne Farnese (XVIe et XVIIe siècles) qui possédait des jardins botaniques privés à Rome, les jardins Farnese. Il a été importé de la République dominicaine. Cet acacia a été décrit pour la première fois en 1625 par Tobias Aldini, à partir de ces jardins sous le nom d'Acacia Indica Farnesiana ; L'huile essentielle de cette plante, longtemps utilisée en parfumerie, contient du farnesol.

## SYMBOLE (33)

L'acacia serait le symbole de l'immortalité. Mais il peut aussi symboliser : l'amitié, l'amour platonique, l'élégance, la pudeur.

Chez les francs-maçons, une branche d'acacia est utilisée comme symbole initiatique : en effet les

épines symbolisent les difficultés et les épreuves de l'expérience humaine.

Pour les chrétiens et selon la tradition, la couronne que portait Jésus Christ était faite d'épines d'acacia. De même, il semblerait que l'arche d'alliance était faite d'acacia plaqué d'or.

## BOTANIQUE :

Cet arbuste est hérissé d'épines, raides, lisses, blanches à maturité et pouvant atteindre 10 cm de long.

Les feuilles portent 12 à 15 paires de petites folioles ovales. Les fleurs sont odorantes couleur jaune vif. Les gousses atteignent 10 cm de long et sont faiblement arquées.

## CHIMIE : (31)

### ► Plante

- (+) -catechol, (+) -gallo catechol,
- Amino-acides
- Acides organiques : aspartique, benzoïque, butyrique ellagique, gallique, m-digallique, pipécolique et salicylique, 4-hydroxy-pipécolique
- Flavonoïdes : apigénine -6,8-bis -beta - d-glucopyranoside , isorhamnétine-3-rutinoside , kaempferol-7-galloylglucose , kaempferol-7glucoside , quercétine-3-o-rutinoside , naringénine-7-glucoside , naringénine 7-rhamnoglucoside , myricétine-4'-méthylether-3-rhamnoside, aromadendrine
- Stérols : alpha-spinastérol, campestérol, cholestérol, sitostérol stigmastérol,
- Gallate de méthyle,
- coumarine
- Composés aromatiques : cuminaldéhyde, cresols
- farnésol
- nonacosane
- mucilage
- tyramine

### ► Fleur

- Dérivés terpéniques : alpha-ionone, alpha-terpinéol, beta-ionone, beta- géraniol, géraniol, farnésol, acétate de géranylée, linalol, linalyl-acétate, nerolidol.
- Alcool benzylique
- Aldéhydes : anisaldéhyde, benzaldéhyde cuminaldéhyde decyl-aldéhyde
- Flavonoïdes : isorhamnétine-3,7-glucorhamnoside
- Coumarine
- Cresols et p-cresol, eugénol et méthyl-eugénol, ethyl-phenol , alcool cuminique dihydroactinidiolide, méthyl-salicylate, n-méthyl-beta-phenéthylamine, nonacosane et acide palmitique

### ► Fruit

- Dérivés galliques : acide ellagique, acide m-digallique, gallate de méthyle

- Flavonoïdes : kaempferol, kaempferol-7-diglucoside, naringénine, naringénine-7-diglucoside, naringénine-7-glucoside, naringénine-7-rhamnoglucoside

- Tannins

### Feuille

- Acides aminés : alanine, arginine, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, sérine, thréonine, tyrosine, valine,
- Acides organiques : ascorbique, glutamique, hydrocyanique
- Flavonoïdes : apigénine-6,8-bis-(c-beta-d-lucopyranoside), rutine
- Beta-carotène
- Calcium, fer, phosphore
- Carbohydrates

### Graine

- Stérols : alpha-spinastérol, campestérol, cholestérol, sitostérol stigmastérol
- Acides aminés : Cystine Leucine Isoleucine Ethionine Lysine Phénylalanine Thréonine Tryptophane Valine
- Carbohydrates
- Acides gras : linoléique, oléique, palmitique, stéarique
- Acide N-acetyl-djenkcolique
- Calcium, Phosphore
- Protéines

### Racine

- Dérivés di terpéniques : Acasiane A and B and farnésirane A and B (19).

## PHARMACOLOGIE

L'activité anti-inflammatoire et bronchodilatatrice a été étudiée par un auteur indien (28).

Les gousses contiennent des composés qui pourraient être utilisés comme anthelminthiques naturels contre *H. contortus*, nématode parasite des moutons.

Cette plante légumineuse pourrait être utilisée comme source de nourriture nutraceutique pour le contrôle des nématodes gastro-intestinaux chez les petits ruminants (29).

Une étude mexicaine a montré que l'activité d'extraits et de composés isolés de *Cassia farnesiana* contre *M. tuberculosis* et les bactéries responsables de la dysenterie justifie l'utilisation en médecine traditionnelle mexicaine des gousses pour le traitement de la tuberculose et de la dysenterie (15). Les extraits de gousses peuvent être efficaces comme antioxydants (9) (10), et comme topiques anti-inflammatoires (9).

L'activité anti-hyperglycémique au moyen du test de tolérance au glucose a été démontrée(17).

Des auteurs (23) (24) ont montré que le gallate de méthyle isolé de la plante valide l'utilisation traditionnelle du cassia comme antimicrobien et serait selon les auteurs intéressant pour lutter contre le *V. cholerae*.

Une étude colombienne (12) quant à l'activité antipaludéenne de 8 extraits de plantes dont un extrait de cassia n'a pas montré de résultat positif pour cette plante.

## USAGES TRADITIONNELS

### ► Tunisie (6)

C'est à Menzel Temime au Cap Bon que l'emploi de cette plante en médecine traditionnelle nous a été signalé. Le macérât préparé à partir des fleurs est préconisé contre les maux de dents et en friction dans les névralgies faciales. Les fruits seraient utiles dans diverses affections, dermatologiques, oculaires et pour soigner l'angine.

Enfin les graines auraient des vertus contraceptives à raison d'une graine par année.

### ► Algérie

Non signalé par Ben Merabet (5) ni par Brette(7) ni par Beloued(1)

### ► Libye

Kotb (18) écrit que les fruits verts sont astringents et employés en cas de dysenterie et de l'inflammation de la peau. L'infusion des fleurs est utilisée pour

soigner les dyspepsies.

Les fleurs auraient des propriétés antispasmodique et aphrodisiaque.

### ► Maroc (4)

Les graines (bzar el qiclân) sont vendues pour la cuisine. D'après Gatefossé on utilisait autrefois les inflorescences comme antimites et pour parfumer les coffres d'ou le nom de : misk es snadiq qu'on lui donnait.

### ► Mauritanie (21)

Plusieurs espèces sont rapportées :

- Acacia tortilis porte le même vernaculaire Atalha (الطلح) ou Attalh (الطحة)

On utilise la gomme solubilisée dans l'eau comme succédané du lait, bonne pour le cœur et l'hypertension, mélangée à du lait caillé, elle soigne la fièvre et la toux en inhalation.

- Les feuilles et les gousses soignent l'ictère. L'écorce en poudre est vulnérable (brulures, blessures) et vermifuge pour les animaux.

- Le charbon de bois est utilisé pour désinfecter le cordon ombilical et en cataplasme comme odontalgique, mélangé à de la graisse de mouton.

### ► Arabie saoudite (13) (39)

Sanat farensi (سنات فرنسي)

Anbar (عنبر), fetna (فتنه)

L'écorce serait vermifuge, utile contre la dysenterie, l'inflammation buccale, les maladies hématologiques, le prurit, le catarrhe, les ulcères, l'inflammation de la peau et les rougeurs, les hémorroïdes, les vulvovaginites. C'est un astringent, adoucissant, aphrodisiaque, antispasmodique et insecticide

Les feuilles seraient antidiabétiques. Bouillies et en cataplasme, elles soignent les ulcères et les blessures après nettoyage avec le décocté.

### ► Liban (8)

La fleur est carminative

### ► Egypte (25)

Acacia etbaica Schweinf.

Feuilles et écorce possèdent des propriétés stimulantes et seraient utiles en cas de gonorrhée  
Acacia tortilis (Forssk.) Hayne subsp. raddiana (Savi)  
Brenan

la gomme est utile pour lutter contre l'acidité gastrique les affections oculaires et l'ictère

Acacia nilotica (L.) Delile (16) (30).

Vernaculaires : Aschawkah Al misriyah (الشوكة المصرية)  
Sant (صنت)

Les fruits sont donnés pour la diarrhée, l'hémorragie et comme sédatif au cours du travail, comme un remède pour les gencives douloureuses et les dents lâches et pour le diabète en prenant une cuillère à café avant le petit déjeuner. Les folioles sont mâchées pour la nausée

Acacia raddiana Savi

Vernaculaires : Talh (طلح) Seyal (سيال)

La gomme est dispensée dans l'eau pour traiter les affections oculaires, l'ictère et les affections pulmonaires. La poudre de l'écorce séchée est un désinfectant et préconisée pour la cicatrisation des plaies. Les graines sont utilisées comme anti diarrhéique (16).

### ► Oman (20)

La résine d'Acacia gerardii Vernaculaire Thbeean (ثبان) est utilisée pour traiter les morsures, les furoncles et les brûlures.

### ► Yemen (11)

La décoction de l'écorce et des fruits d'Acacia nilotica est utilisé au Yémen pour traiter les gingivites. La décoction de l'écorce seule est utilisée pour le traitement de la dysenterie et l'inflammation de la peau.

Une pâte de feuilles vertes écrasées avec de l'eau est appliquée sur les plaies et les enflures, pour soulager les douleurs

Les fruits sont utilisés comme hypoglycémifiants.

Les racines sont laxatives et recommandées dans les odontalgies.

La gomme est préconisée comme expectorant et pour le traitement de l'inflammation de la peau.

### ► Soudan

Acacia fistula (L) Del. : Sofair, (صفير) et Acacia seyal Del. : Talih (طليح)

Les tiges en fumigation sont utilisées pour soulager les douleurs rhumatismales.

Acacia nilotica (L.) Willd. ex Del. : Sunt (سنت)

les fruits soignent les douleurs gastriques, le rhume et les pharyngites.

Acacia nubica Benth. Shrub. : El Elfein (الالفين)

Le fruit est utile en cas de refroidissement et pour soigner les pharyngites. On l'utilise comme pâte de dentifrice.

Acacia oerfota (Forsk) Schweinf. : Laot (لوط)

La racine est un odontalgique.

Acacia senegal (L.) Willd. : Hashab (حساب)

La gomme est utilisée en infusion pour soigner, les maux de tête, elle utilisée comme anti diarrhéique, et antiulcéreuse.

La tige en fumigation soigne les douleurs rhumatismales (26).

Acacia oerfota (Forssk.) Schweinf. : La'ot (لوط) est un antirhumatisme et utile contre les morsures de serpent, les enflures et les piqûres de scorpions

Acacia senegal (L.) Willd. : Hashab (حساب) soigne l'ulcère et préconisé comme anti diarrhéique (14).

Acacia nilotica (L.) Willd. Ex Delile, Sunut (سنوت)

Le macérât des fruits est préconisé en cas de malaria, la poudre en usage externe pour soigner les furoncles et en inhalation utile contre la toux.

Acacia oerfota (Forsk) Schweinf. : Laot (لوط)

Les racines soignent les maux de dents et en fumigation les maux de tête. La décoction serait utile contre les morsures de serpent. Les tiges en fumigations et en usage externe soignent les douleurs rhumatismales.

Acacia polyacantha Wild subsp campylacantha (Hochst. ex A. Rich.) : Kakamoat (ككموات) les tiges en infusion servent à lutter contre la dysenterie et le décocté contre les hémorragies.

Acacia senegal (L.) Willd : Hashab (حساب) ; la gomme, par voie orale, serait efficace contre les problèmes rénaux

Acacia seyal Del. var. seyal : Talh (طلح)

L'écorce de tige en décoction est préconisée pour la diarrhée et la dysenterie (22).

### ► Iran (3)

Acacia senegal (L.) Wild. : (سمغ عربي) est traditionnellement utilisé en cas de cystite, comme antitussif, en cas d'ulcère gastrique, comme anti-inflammatoire et pour soigner l'enrouement.

## USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

### - Kachf arroumouz (35)

Non signalée

### - Ihyaa attadhkira (36)

Non signalée

### - Al motamed (34)

Ibn al baytar : les graines seraient aphrodisiaques.

Ibn jazla : renforce le corps, peut entraîner l'obésité, aphrodisiaque surtout mélangé avec les fruits de sésame.

**Azzahraoui** : mêmes indications.

### Hadikat al azhar (38)

Non signalée

**NB** : pour plus d'information concernant la composition chimique voir le site internet : <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl>

## BIBLIOGRAPHIE

1) Abdelkader Beloued  
Plantes médicinales d'Algérie  
Office des publications universitaires 2003 – Algérie

2) Ahmed Issa  
Dictionnaire des Noms des Plantes  
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème édition ,1981 Beirut Lebanon.

3) Amiri MS, Joharchi MR.  
Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran.  
Avicenna J Phytomed. 2013 Summer; 3(3):254-71

4) Bellakhdar J.

La pharmacopée Marocaine Traditionnelle  
Editions IBIS PRESS 1999 PARIS.

5) Ben Merabet K., Abed L.  
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algerienne  
Pharmacien du Maghreb  
982 Special N°2, 18-283.

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

7) Brette JP.  
Phytothérapie Traditionnelle Kabyle  
Thèse Doc.Med.Académie de Paris Université Rene Descartes  
Faculté de Médecine Cochin Port Royal.

8) Charles I. Abou-chaar  
Medicinal plants of Lebanon  
Archaeology and history in Lebanon issue nineteen: spring 2004 p 70-85

9) Claudia DP et al.  
Phenolic Compounds in Organic and Aqueous Extracts from Acacia farnesiana Pods Analyzed by ULPS-ESI-Q-oe/TOF-MS. In Vitro Antioxidant Activity and Anti-Inflammatory Response in CD-1 Mice. Molecules. 2018 Sep 18;23(9).

10) Delgadillo Puga C et al  
Antioxidant activity and protection against oxidative-induced damage of Acacia shaffneri and Acacia farnesiana pods extracts: in vitro and in vivo assays.  
BMC Complement Altern Med. 2015 Dec 15;15(1):435

11) Dr Nasser Abdullah, Awadh Ali  
Concise guide in Yemeni medicinal plants  
Obadi studies & publishing center P.O. bo 66 Sana'a Republic of Yemen

12) Garavito G et al  
Antimalarial activity of some Colombian medicinal plants.  
J Ethnopharmacol. 2006 Oct 11;107(3):460-2

13) Hanan Aati, et al  
Traditional use of ethnomedicinal native plants in the Kingdom of Saudi Arabia  
J Ethnobiol Ethnomed. 2019; 15: 2.

14) Hassan KHALID et al,  
Gems from traditional north-African medicine:

medicinal and aromatic plants from Sudan  
Nat. Prod. Bioprospect. 2012, 2, 92–103

15) Hernández-García E et al  
Chemical composition of *Acacia farnesiana* (L)  
wild fruits and its activity against *Mycobacterium*  
*tuberculosis* and dysentery bacteria.  
J Ethnopharmacol. 2019 Feb 10;230:74-80.

16) K.H. Batanouny  
Wild medicinal plants in Egypt 1999  
Palm press, 34 Al Mansour Mohamed street zamalek  
Cairo 11211 Egypt

17) Kingsley B, Kayarohanam S, Brindha P,  
Subramoniam A.  
Pharmacodynamic studies on the isolated active  
fraction of *Acacia farnesiana* (L.) willd.  
Pharmacogn Mag. 2014 Apr;10(Suppl 2):S283-7.

18) Kotb F.  
Medicinal plants in Libya  
1985 – Arab Encyclopedia House Beirut - Liban

19) Lin AS et al.  
Acasiane A and B and farnesirane A and B,  
diterpene derivatives from the roots of *Acacia*  
*farnesiana*.  
Planta Med. 2009 Feb;75(3):256-61.

20) Madhu. C. Divakar et al  
The Practice of Ethnomedicine in the Northern and  
Southern Provinces of Oman  
Oman Med J. 2016 Jul; 31(4): 245–252.

21) Michel Thouzery- Abdellahi Ould Mohamed  
Vall  
Plantes medicinales de Mauritanie  
Remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au  
fleuve Sénégal  
Imprimerie 34 Toulouse France 2011

22) Musa S. Musa, et al  
Ethnobotanical study of medicinal plants in the Blue  
Nile State, South-eastern Sudan  
Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(17), pp.  
4287-4297, 9 September, 2011  
23) Sánchez E, García S, Heredia N  
Extracts of edible and medicinal plants damage  
membranes of *Vibrio cholerae*.  
Appl Environ Microbiol. 2010 Oct;76(20):6888-94.

24) Sánchez E, Heredia N, Camacho-Corona  
Mdel R, García S.  
Isolation, characterization and mode of  
antimicrobial action against *Vibrio cholerae* of  
methyl gallate isolated from *Acacia farnesiana*.  
J Appl Microbiol. 2013 Dec;115(6):1307-16

25) Tamer Mahmoud, Sanjay Gairola  
Traditional knowledge and use of medicinal plants in  
the Eastern Desert of Egypt: a case study from Wadi  
El-Gemal National Park  
Journal of Medicinal Plants Studies  
Vol. 1 Issue. 6 2013 10 -17

26) Tarig O. Khider  
A Look at Some Medicinal Plants from Sudan-Mini  
Review  
JAPR , 2018, 2 (4), 238-246

27) Trabut L.  
Répertoire des Noms Indigènes des plantes  
Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger.

28) Trivedi CP, Modi NT, Sarin RK, Rao SS.  
Bronchodilator and anti-inflammatory effect of  
glycosidal fraction of *Acacia farnesiana*.  
Indian J Physiol Pharmacol. 1986 Jul-Sep;30(3):267-8.

29) Zarza-Albarrán MA et al  
Galloyl flavonoids from *Acacia farnesiana* pods  
possess potent anthelmintic activity against  
*Haemonchus contortus* eggs and infective larvae.  
J Ethnopharmacol. 2020 Mar 1;249:112402.

30) <http://docplayer.net/21458040-Chapter-three-wild-plants-used-in-folk-medicine.html>

31) <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl>

32) [https://en.wikipedia.org/wiki/Vachellia\\_farnesiana](https://en.wikipedia.org/wiki/Vachellia_farnesiana)

33) <https://1001symboles.net/symbole/sens-de-acacia.html>

### 34 المعتمد في الأدوية

تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب  
اليمن. الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة – بيروت  
35 كشف الرموز في بيان الأعشاب  
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

### 36 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح – 1953 – مصر الجديدة

### 37 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي – 1988 – الجزء الأول –  
دار الكتب الوطنية – بنغازي

38 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار  
تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير  
دار المغرب العربي الإسلامي 1985

39 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي  
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني  
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز للعلوم و  
التقنية

# États grippaux Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille



#### OSCILLOCCINUM® :

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

Boîtes de 6 doses : AMM n° 6873072.

Boîte de 30 doses : AMM n° 6873073.

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

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

E-mail : [infos@boiron.com.tn](mailto:infos@boiron.com.tn)



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

# الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

مجموعة السيفالوسبورين  
والتفاعلات الدوائية

