



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

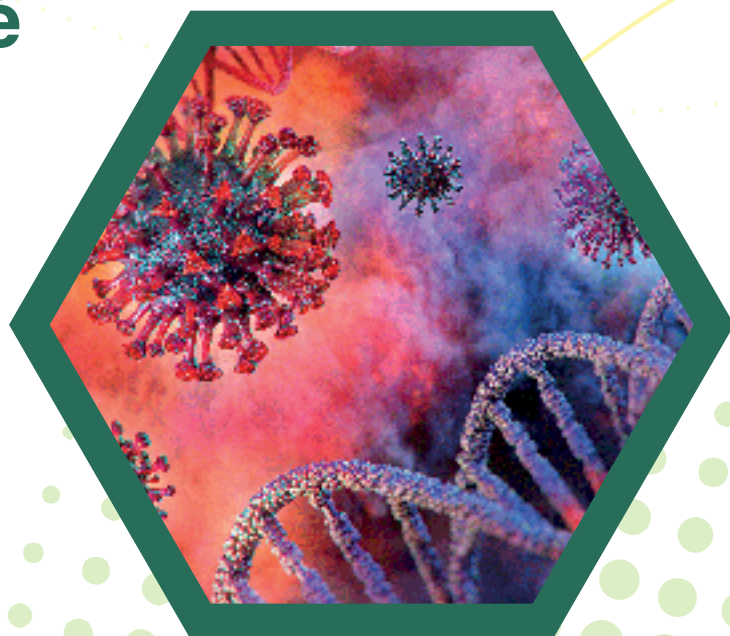
Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Dans ce numéro :

**L'ouragan «covidair»
entre urgence, vigilance
et responsabilité**



RHUME - ÉTAT GRIPPAL RHINITE - RHINOPHARYNGITE

Contient de la
Vitamine C



IL FAUT FAIRE VITE, IL FAUT **FERVEX** !

Traite les symptômes de **L'ÉTAT GRIPPAL**, du **RHUME**, de la **RHINOPHARYNGITE** et de la **RHINITE**

• Paracétamol 500 mg

Pour faire baisser la fièvre et soulager les maux de tête

• Phéniramine 25 mg ANTIHISTAMINIQUE

Pour traiter l'écoulement nasal, les larmoiements et les éternuements

• Vitamine C 200 mg

Pour lutter contre la fatigue et améliorer l'état général

RÉSERVÉ À L'ADULTE À PARTIR DE 15 ANS



1 sachet
2 à 3 fois
par jour

La durée maximale du traitement est de **5 jours**.
Les prises doivent être espacées d'**au moins 4 heures**.



• Le soir, il est possible de prendre Fervex® dans de l'eau chaude

Granulés pour solution buvable

FORMES ET PRÉSENTATIONS Granulés: Sachets en papier-aluminium-polyéthylène, boîte de 8, **COMPOSITION:** Fervex Adultes: Maléate de Phéniramine (DCI): 0,025 g - Paracétamol (DCI): 0,500g - Acide ascorbique (DCI): 0,200g - Acide citrique - Arôme antillais - Gomme arabique - Saccharinate de sodium - Saccharose. Fervex Sans sucre Adultes: Maléate de Phéniramine (DCI): 0,025 g - Paracétamol (DCI): 0,500 g - Acide ascorbique (DCI): 0,200 g - Acide citrique - Arôme antillais - Aspartam - Magnésium citrate - Mannitol - Polividone. **INDICATIONS:** Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux de l'adulte (à partir de 15 ans): de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Ces deux spécialités sont réservées à l'adulte (à partir d'environ 15 ans). La posologie est de 1 sachet 2 à 3 fois par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir. **Mode d'administration:** Voie orale. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. **Durée du traitement:** La durée maximale du traitement est de 5 jours. 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. **CONTRE-INDICATIONS:** • Hypersensibilité à l'un des constituants. • Insuffisance hépatocellulaire. • Risque de glaucome par fermeture de l'angle. • Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. • Enfant de moins de 15 ans. • Fervex Adultes: Personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de mal absorption du glucose/galactose ou d'un déficit en sucrose-isomaltase en raison de la présence du glucose. • Fervex Sans sucre Adultes: En cas de phénylcétonurie en raison de la présence de l'aspartam. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:** En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite. **Mises 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 lié au paracétamol). **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 Adultes: Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose, en tenir compte dans la ration journalière en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre. **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 dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte: • Autres médicaments sédatifs (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 thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. • Autres médicaments atropiniques (liés à la présence de phéniramine): Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la doxapine. 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 surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs. **EFFETS INDÉSIRABLES: LIES À LA PHÉNIRAMINE:** Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf PHARMACODYNAMIE). • Effets neurovégétatifs: -sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement, -effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, -hypotension orthostatique, -troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé. -incoordination motrice, tremblements, -confusion mentale, hallucinations, -plus rarement, des effets sont à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie. • Réactions d'hypersensibilité (rare): -érythème, prurit, eczéma, purpura, urticaire, -œdème, plus rarement œdème de Quincke, -choc anaphylactique. • Effets hématologiques: -leucopénie, -neutropénie, -thrombocytopénie, -anémie hémolytique. **LIES AU PARACÉTAMOL:** -Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, syndrome 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, fièvre, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **CONDUITE D'URGENCE:** -Transfert immédiat en milieu hospitalier -Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. -Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique. -Le traitement de surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la 10ème heure. -Traitement symptomatique. **PHARMACODYNAMIE: AUTRES MÉDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION:** Code ATC: R05X. 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 salve; -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 détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination:** L'élimination est essentiellement urinaire, 90% de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques: • Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10ml/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:** à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS:** AMMs N°: Fervex Adultes: 913318 1. Fervex Sans sucre Adultes: 913318 2. Fabriqués par: INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID, 1111 Cheylus, Tunisie. Sous licence de: UPSA SAS, 3, rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France.

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

TOUS DROITS RÉSERVÉS

JUIN 2020

N° 155

EDITORIAL

P.4

ARTICLES

- Le Contrôle analytique de routine des préparations injectables :
Expérience du CNGMO dans le dosage des anti-cancéreux,
des immunosuppresseurs et des antiviraux

Cherna Drira, Wiem Ben Ayed, Refka Abidi, Khelifi Marwa, Mohamed Ali Soussi,
Lobna Debouba, Sarah Ben Hassine, Amel Elloumi, Khrouf Razgallah Myriam, Inès Fradi

P. 5

- L'introduction du vaccin antipneumococcique dans le calendrier
vaccinal tunisien

Zaouali Rym, Ben moussa Fatiha, Essari Amira

P. 13

- Démonstration de la Comparabilité des Biosimilaires :
Exigences Réglementaires et Situation en Tunisie

Hajer Felfel, Nesrine Kalboussi, Houda Kallel, Cherna Drira, Senda Bahri

P. 19

- Evolution de la pratique pharmaceutique à l'ère de l'e-santé

Fares Messaoud, Mohamed Bejaoui, Donia Ghedira, Fadoua Neffati
Wahiba Douki, Hassen Ben Abdennebi

P. 27

- L'ouragan «covidair» entre urgence, vigilance et responsabilité

Pr Amor Toumi

P. 37

- *Cyperus longus L.*

Boukef k.

P. 40

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

P. 49

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 BArguellil - 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 : Science, Politique et Intégrité

Pascal a établi deux règles : la première était de dire la vérité ; et la seconde était de parler avec discrétion. Il se trouve que ces deux règles constituent deux conditions vitales pour le succès de la santé publique. Sans celles-ci, il ne peut y avoir de confiance ni dans le système de santé, ni entre les patients et les professionnels de santé, ni entre les citoyens et leur gouvernement.

A l'occasion de la présente pandémie, nous avons constaté que la politique scientifique et la politique publique sont interconnectées. La montée sur la scène médiatique, des comités scientifiques dans tous les pays témoigne de cette relation symbiotique. En effet, le conseil scientifique au gouvernement est inévitablement politique.

Cependant, l'impréparation et l'effet de surprise de la pandémie, impactent le choix de sauver des vies humaines qui se fait, dans les limites des capacités budgétaires, au détriment de l'économie et de la création de la richesse. Des efforts considérables sont nécessaires pour s'assurer que ce sauvetage reste démocratique. Hélas, les réalités politiques, économiques et sociales ainsi que les choix passés, des politiques publiques engagées, ne permettent pas d'adoucir les lourdes conséquences sur les individus et sur la collectivité. Le comportement optimal de l'individu redevient alors, décisif comme le fait de suivre les recommandations de prévention (la distanciation, les mesures d'hygiène et la limitation du mouvement des personnes).

A défaut, c'est la liberté individuelle ou celle collective qui est menacée. L'on oublie souvent, que tous les acquis et le confort de la vie civile sont bouleversés en cas d'alerte, ou de catastrophe, ou d'urgence nationale. Ce qui souligne le caractère éphémère et fragile de nos chères libertés et de tout ce qui est cher à nos yeux dont les aspects les plus importants pour nous, sont cachés en raison de leur simplicité et de la familiarité. D'où la nécessité de cette interconnexion symbiotique entre ce qui est scientifique et pluridisciplinaire et ce qui est politique, pour construire les décisions politiques. Une sorte de complémentarité et de complicité subtiles.

En science, les faits définissent la réalité. Alors qu'en politique, ce sont les perceptions et les interprétations des faits qui dessinent la réalité. De là naissent alors, les dissonances entre les politiques et les scientifiques dans l'apparence. Cependant, le cœur reste toujours symbiotique puisqu'il est fondé sur des intérêts compétitifs, des objectifs conflictuels et du troque dicté par les niveaux conscients et subconscients de la sélectivité dans l'interprétation des faits et des données donnant les prémisses et la forme finale de la politique à décider.

L'effet papillon de la présente pandémie a, d'ores-et-déjà, déclenché le typhon des bouleversements technologiques, économiques, sociaux, organisationnels et politiques dont la résultante s'annonce comme la grande réinitialisation tel que décrit par Klaus Schwab et Thierry Mallaret dans le livre « The Great Reset ».

La période à venir incarnera ces changements profonds et disruptifs qui nécessiteront des gouvernants, dont la première qualité sera l'intégrité. Sans cette intégrité, il ne sera pas possible de construire la confiance, propulser le leadership et engager les réformes avec succès.

Ces gouvernants devront s'armer de beaucoup de courage pour dire la vérité, de la meilleure manière.

LE CONTRÔLE ANALYTIQUE DE ROUTINE DES PRÉPARATIONS INJECTABLES : EXPÉRIENCE DU CNGMO DANS LE DOSAGE DES ANTI-CANCÉREUX, DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET DES ANTIVIRAUX

Chema Drira^{2,1}, Wiem Ben Ayed¹, Refka Abidi¹, Khlifi Marwa¹, Mohamed Ali Soussi^{1,2}, Lobna Debouba¹, Sarah Ben Hassine¹, Amel Elloumi^{1,2}, Khrouf Razgallah Myriam^{1,4}, Inès Fradi^{1,2}.

1 : Centre de greffe de moelle osseuse / 2 : Faculté de Pharmacie de Monastir

3 : Laboratoire national de contrôle du médicament / 4 : Direction de la pharmacie et du médicament /

Adresse du centre de greffe de moelle osseuse de Tunis : Rue Djebel Lakhdar 1006 ; Tunis

Auteur correspondant : Chema Drira / E-mail : chemadrira@gmail.com

Mots clés : Contrôle, analytique, HPLC-FIA, Cytotoxique.

Résumé :

Introduction : On cherche par ce travail à présenter l'expérience du centre national de greffe de moelle osseuse qui est le premier centre en Tunisie qui a instauré le contrôle analytique de routine des préparations injectable des anti-cancéreux, des immunosuppresseurs et des antiviraux les plus fréquemment prescrits par la méthode HPLC-FIA. **Matériel et Méthodes :** Sept molécules ont été retenus pour le contrôle analytique de routine. La validation des méthodes analytique HPLC-FIA a été réalisée par la méthode du profil d'exactitude. Pour le dosage de routine un prélèvement de 1 ml de chaque de préparation a été réalisé. Un intervalle de tolérance de $\pm 10\%$ de la concentration théorique a été choisi pour la conformité de la préparation. **Résultats :** Dès janvier 2019, 2003 préparations injectables ont été contrôlés par la méthode HPLC-FIA : 74.48% d'immunosuppresseurs, 19.52% d'anti-cancéreux et 6% d'antiviraux. Un total de 51 préparations non-conformes a été détecté soit 2.54%. Les causes de non conformités étaient des défauts d'homogénéisation (41.18%), des erreurs analytiques (35.29%) et des erreurs de manipulation (23.53%). **Conclusion :** La méthode HPLC-FIA est une méthode rapide, facile, quantitative et spécifique pour le contrôle analytique de routine des poches de cytotoxiques, d'immunosuppresseurs et d'antiviraux injectables.

Mots Clés : Contrôle, analytique, HPLC-FIA, Cytotoxique.

Abstract :

Introduction: We seek by this work to present the experience of the national bone marrow transplant center which is the first center in Tunisia which has established the routine analytical control of injectable preparations of the most frequently prescribed anti-cancer drugs, immunosuppressants and antivirals by the HPLC-FIA method.. **Material and Methods:** Seven molecule were retained for the routine analytical control. The validation of the HPLC-FIA analytical methods was performed by the accuracy profile method. For the routine dosage, a sample of 1 ml of each preparation was taken. A tolerance interval of $\pm 10\%$ of the theoretical concentration was chosen for the conformity of the preparation. **Results:** As of January 2019, 2003 injectable preparations were checked by the HPLC-FIA method: 74.48% immunosuppressants, 19.52% anti-cancer drugs and 6% antivirals. A total of 51 non-compliant preparations were detected, ie 2.54%. The causes of non-conformities were 41.18% of homogenization defects, 35.29% of analytical errors and which 23.53% of handling errors. **Conclusion :** The HPLC-FIA method is a rapid, easy, quantitative and specific method for the routine analytical control of pockets of cytotoxics, immunosuppressants and injectable antivirals.

Keywords : Control, analytical, HPLC-FIA, Cytotoxic.

INTRODUCTION :

L'incidence sans cesse croissante du cancer et les traitements à long terme conduisent à un nombre croissant de préparations cytotoxiques dans les pharmacies hospitalières. Les normes de sécurité et de qualité des préparations cytotoxiques sont essentielles pour garantir l'efficacité du traitement et limiter la toxicité iatrogène(1).

Au centre nationale de greffe de moelle osseuses (CNGMO), la chimiothérapie et les immunosuppresseurs sont largement prescrites dans les protocoles d'autogreffes et d'allogreffe alors que les antiviraux, tel que le Ganciclovir, sont essentiellement prescrites comme un traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à cytomégalo virus en raison d'un traitement immunosuppresseur lourd. La préparation des poches de ces médicaments injectables est une préparation centralisée dans des locaux adaptés au sein du service de Pharmacie. Les doses sont adaptées à chaque patient suivant sa surface corporelle et son poids, augmentant ainsi le risque d'erreur. De plus, les index thérapeutiques restreints et les risques iatrogènes élevés pour ces médicaments peuvent être responsables de sévères accidents et effets indésirables si la dose n'est pas respectée (2), d'où, la prévention de l'iatrogénie joue un rôle important dans l'amélioration de la prise en charge du cancer(3, 4).

Afin d'éviter de telles erreurs, chaque préparation passe par un contrôle visuel et un contrôle photographique. D'autres unités de préparations utilisent le double contrôle visuel ou le contrôle gravimétrique(5). Cependant, Ces méthodes sont apparues largement insuffisantes en raison de leur manque de spécificité. La nouvelle circulaire n°63 du 31/12/19(6) stipule que le dosage des médicaments et le suivi thérapeutique font partie des responsabilités des pharmaciens hospitaliers mais rares sont les hôpitaux tunisiens qui ont intégrés cette activité. Le

dosage reste néanmoins impératif étant donné les potentiels risques de ces médicaments(7).

Ainsi, un contrôle analytique de routine quantitatif par la méthode CLHP-FIA (CLHP: chromatographie en phase liquide à haute performance, FIA: Flow injection assay) a été instauré afin d'assurer l'efficacité du médicament et la sécurité du patient. De ce fait, l'objectif de ce travail est de présenter l'expérience du CNGMO dans le contrôle analytique de routine des préparations injectables des anti-cancéreux, des immunosuppresseurs et des antiviraux les plus fréquemment prescrites.

MATERIEL ET METHODES :

Appareillage

Le système CLHP Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D Plus® a été utilisé pour le dosage analytique de routine. Il est équipé d'une pompe ayant un flux de 0.0001 à 10 mL/min, un four à une température entre 15 et 90°C. Il se compose d'une pompe à gradient d'élution, un injecteur automatique et d'un détecteur spectrophométrique à barrette de diodes détectant des longueurs d'onde entre 190 et 900nm avec une précision à $\pm 1\%$. Aucune colonne ne sera utilisée pour cette étude. Le système est piloté par un ordinateur équipé du logiciel LabSolutions® permettant l'acquisition, le traitement et l'enregistrement des données.

Méthodologie

Le choix des molécules incluses dans le pool de contrôle analytique de routine repose principalement sur deux critères, elle doit être fréquemment prescrite au CNGMO et techniquement possible à doser (la molécule doit absorber dans l'UV-visible et le volume de la préparation doit être suffisant (100ml minimum) pour permettre le prélèvement). Suivant ces conditions, quatre molécules d'anti-cancéreux (l'Etoposide, La cytarabine, le Cyclophosphamide et la Vinblastine), deux immunosuppresseurs (la Ciclosporine et le

mycophénolate de mofétil) ainsi qu'un médicament antiviral (le Ganciclovir) ont été retenus. Pour le développement des méthodes analytiques de routine CLHP-FIA, deux paramètres ont été considérés : le domaine de concentration en rapport avec les posologies utilisées en thérapeutique et la longueur d'onde de détection. Le domaine de concentration (tableau 1) pour chaque molécule a été fixé suivant les posologies utilisées en thérapeutique au CNGMO. Ces derniers se basent sur les données de stabilité du site STABILIS. L'enregistrement du spectre UV-visible est effectué entre 190 nm et 400 nm.

Tableau I: Dilution des molécules et domaines de concentrations choisies

Molécule	Spécialité Pharmaceutique	Dosage de la solution mère	Diluant	Domaine de concentration (mg/mL)
Etoposide	VP 16®	100 mg	NaCl	0.2 à 0.4
Cytarabine	Aracytine/alexan®	1 g ou 100mg	NaCl	1 à 10
Cyclophosphamide	Endoxan®	1g ou 200mg	NaCl	1 à 10
Vinblastine	Vinblastine®	10 mg	NaCl	0.02 à 0.1
Ciclosporine	SandimmunNéoral®	50mg/ml	Glucose 5%	0.5 à 2.5
	Cellcept®	500 mg	Glucose 5%	0.5 à 10
Ganciclovir	Cymevan®	500 mg	EPPI	0.5 à 10

Chaque méthode fait l'objet d'une validation analytique par la méthode du profil d'exactitude selon les recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) (8-10). Le profil d'exactitude est une nouvelle démarche harmonisée de validation basée sur l'erreur totale. Il s'agit d'une combinaison, sous une forme graphique, d'un ou de plusieurs intervalles de tolérance β calculés à différents niveaux de concentration et d'un ou de plusieurs intervalles d'acceptabilité λ . Pour qu'une méthode soit valide, il faut que les intervalles de tolérance obtenus soient contenus dans les intervalles d'acceptabilité λ . Pour construire le profil d'exactitude, la limite d'acceptabilité λ a été fixée à $\pm 10\%$ et l'intervalle de tolérance β à 95%.

Le circuit du contrôle analytique de routine

Les préparations injectables des anti-cancéreux, des immunosuppresseurs ainsi que les antiviraux sont préparées par la dilution des spécialités pharmaceutiques dans un volume adéquate du solvant afin d'obtenir la dose exacte du médicament à une concentration précise.

Ensuite un volume de 1 ml de chaque préparation est prélevé dans une vial en verre de 2 ml pour le contrôle analytique de routine par HPLC-FIA. La préparation est considéré conforme pour une concentration comprise entre 90 et 110 % de la valeur théorique.

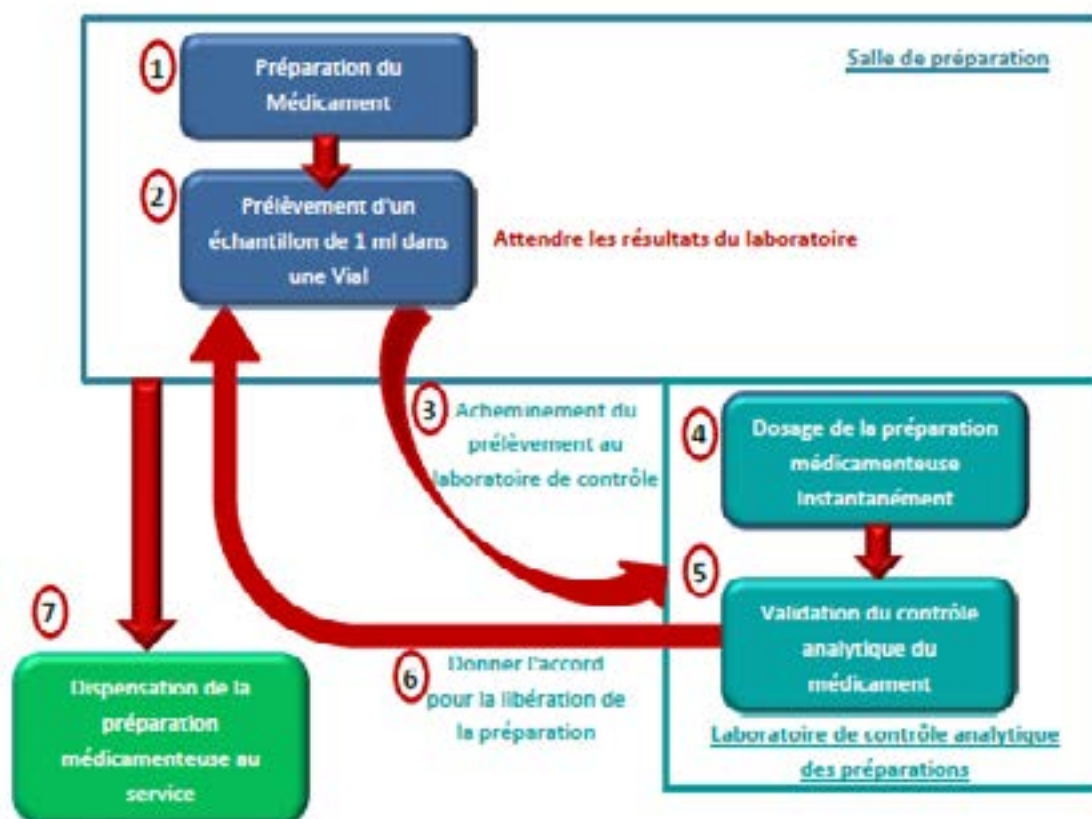


Figure 1: Circuit du contrôle qualité des préparations médicamenteuses en routine au CNGMO

RESULTATS

Développement des méthodes HPLC-FIA pour le contrôle analytique de routine

Sept molécules ont été retenues pour le contrôle analytique de routine. Les paramètres utilisés pour le dosage de chaque molécule sont résumés dans le tableau II. Les longueurs d'onde retenues correspondent à l'absorption maximale de la molécule et sont en accord avec les longueurs d'onde citées dans la littérature. La phase mobile est l'eau ultra pure. Et la durée d'analyse n'a pas dépassé 1 min.

Tableau II: Paramètres du dosage des molécules par la méthode HPLC-FIA

Molécule	Longueur d'onde (nm)	Débit (ml/min)	Volume injecté (µL)	Temps de rétention (min)	Durée d'analyse (min)
Etoposide	250	1	0.5	0.16	1
Cytarabine	272	1	0.5	0.16	1
Cyclophosphamide	205	1	2	0.17	1
Vinblastine	214	1	10	0.17	1
Ciclosporine	210	1	1	0.17	1
	250	1	0.5	0.16	1
Ganciclovir	252	1	0.5	0.16	1

La méthode du profil d'exactitude a été utilisée pour la validation des méthodes développées avec une bonne linéarité, une justesse suffisante et une fidélité ayant un coefficient de variation qui n'a pas dépassé 2.2%. La figure 1 représente un exemple du profil d'exactitude du Ganciclovir.

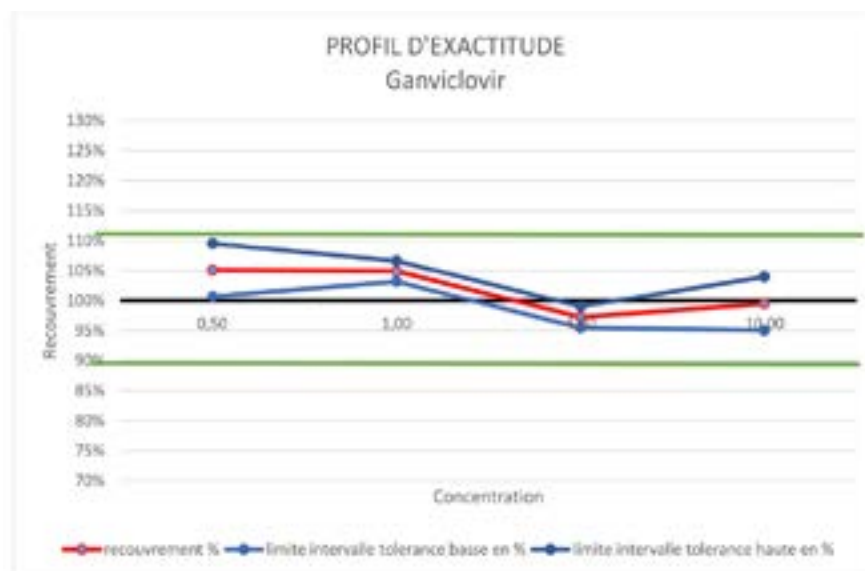


Figure 2: Profil d'exactitude du Ganciclovir

Les résultats du contrôle analytique de routine

Depuis la mise en œuvre du contrôle en janvier 2019, 2003 préparations injectables ont été contrôlées par la méthode HPLC-FIA : 1492 (74.48%) préparations injectables d'immunosuppresseurs, 391 (19.52%) préparations injectables d'anti-cancéreux et 120 (6%) préparations injectables d'antiviraux (Tableau III). Lors de l'analyse des résultats, un total de 51 préparations non-conformes a été détecté ce qui correspond à une fréquence de 2.54% (Tableau IV). Les causes de non conformités étaient : 41.18% des défauts d'homogénéisation, 35,29% des erreurs analytiques (Toute erreur strictement imputable au laboratoire de contrôle (appareillage et/ou technicien) et 23.53% des erreurs de manipulation (sur remplissage, problème de reconstitution, problème de manipulation).

Tableau III : Les résultats du contrôle analytique de routine

DCI	Total dosage	Conforme	Non conforme	Fréquence des non conformités (%)
CELLCEPT	455	452	3	0.15
CICLOSPORINE	1037	1018	19	0.94
VP16	231	224	7	0.35
CYTARABINE	52	46	6	0.3
ENDOXAN	107	97	10	0.5
CYMEVAN	120	115	5	0.25
VINBLASTINE	1	0	1	0.05
TOTAL	2003	1952	51	2.54

Tableau IV : Les causes des non conformités des préparations injectables

	Pourcentage (%)	Fréquences (%)
Erreur de manipulation	23,53	0,60
Défaut d'homogénéisation	41,18	1,04
Erreur analytique	35,29	0,90
Total	100	2.54

DISCUSSION

Au niveau de CNGMO, une méthode HPLC-FIA rapide et spécifique a été développée pour le contrôle analytique de routine de 7 médicaments différents en moins de 1 min.

Une étude faite en France en 2015 par C. Berge-Boucharad et al. (11), montrait que 54% des 39 unités centralisées de préparations des cytotoxiques (UPCC) interrogées ne réalisaient pas de contrôle analytique ou gravimétrique sur leurs préparations. Ils se contentaient seulement d'un double contrôle visuel. Mais ce contrôle demeure insuffisant vu qu'il n'est pas toujours évident de distinguer les graduations des seringues et de vérifier le volume exact prélevé. Même le contrôle gravimétrique présente ses limites puisqu'il faut connaître les masses volumiques de tous les produits ; et ces derniers ne sont pas toujours fournis par les fabricants. Le contrôle analytique s'avère être, quant à lui, plus précis et pertinent dans la détection des non-conformités. On a retenu pour notre Centre, l'écart toléré (limite d'acceptabilité) recommandé par la SFPO de $\pm 10\%$ (12). Néanmoins, d'autres UPCC retiennent $\pm 15\%$ (13). Cet écart diffère selon la validation de la méthode et l'objectif du contrôle.

La FIA est l'une des méthodes de choix pour le contrôle analytique des préparations d'anti-cancéreux. Elle est utilisée par 27% des UPCC interrogées selon l'étude de C. Berge-Boucharad et al. (11). C'est une méthode rapide (une minute par échantillon), non destructive et nécessitant un petit volume

d'échantillon. Elle permet ainsi un gain de temps et de productivité. Cependant, la méthode HPLC-FIA n'est pas adaptée pour le dosage de certaines molécules qui n'absorbent pas dans l'UV à l'instar du busulfan ainsi que les anticorps monoclonaux. De plus, il serait impossible de l'utiliser pour le contrôle des préparations réalisées en seringues ou dans des diffuseurs portables vu impossibilité du prélèvement de l'échantillon.

Dès janvier 2019, le contrôle analytique de routine a été instauré au CNGMO et a permis de contrôler 2003 préparations injectables d'anti-cancéreux, d'immunosuppresseurs et d'antiviraux. Le nombre total de non-conformités observées sur la durée d'étude est de 51 soit en moyenne de 2.54%. Cette valeur est relativement élevée à celle décrite dans la littérature (14, 15). En 2009 après 6 mois de contrôle, Maire A et al. (16) ont trouvés que 0,52% des 8893 préparations contrôlées se sont révélées non conformes (16), il en est de même à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil : 0,32% de non-conformités observé sur 6 mois (15). D'autre part, dans le bilan de 7 ans d'activités et de contrôle analytique, Délis et al. (13) ont repérées 346 non-conformités soit 0.5%.

Dans notre étude, la majorité des causes des non conformités sont soit des problèmes d'homogénéisation soit des erreurs analytiques. Ces résultats sont comparable aux résultats trouvés dans l'étude de Délis et al. (13). Cependant, on ne tient pas compte des problèmes d'homogénéisation (étape de mélange par retournement (10 secousse) mal

réalisées ou non effectuée à la fin de la préparation), la fréquence de non conformités peut être réduite de 2.54% à 1.5% après un second contrôle.

D'après nos résultats et les données de la littérature, on peut conclure qu'il existe clairement des dysfonctionnements ponctuels dans la chaîne de préparation même avec une sécurisation du circuit de préparation (14) et le contrôle permet de les déceler et d'éviter ainsi toutes répercussions sur le patient.

CONCLUSION

La méthode HPLC-FIA représente une des méthodes les plus sûres et économiques pour le contrôle-qualité des poches de cytotoxiques, d'immunosuppresseurs et d'antiviraux injectables. Elle a été retenue dans plusieurs hôpitaux dans le monde comme une méthode de choix pour le dosage. Cependant, la préparation des cytotoxiques en Tunisie n'est pas soumise à des contrôles analytiques. Ce travail fait du CNGMO le premier centre en Tunisie à instaurer un contrôle analytique pour les poches de cytotoxiques préparées au sein de son service de pharmacie.

La rapidité de la méthode rend facile son intégration au processus de fabrication et la libération des préparations. L'échantillon de faible volume prélevé de la poche en fin de fabrication est acheminé à la salle de contrôle-qualité adjacente à la salle de préparation. Le résultat du dosage peut être rendu en 5 minutes et la poche peut être délivrée si elle est jugée conforme.

L'objectif principal de ces contrôles était d'éviter l'administration de préparations de chimiothérapies, d'immunosuppresseurs ou d'antiviraux sous-dosés, sur dosés ou erronées aux patients et enfin d'utiliser leurs résultats pour identifier les facteurs d'erreur ; en conséquence, nous prendrons des mesures correctives afin de réduire la fréquence des erreurs.

REFERENCE

1. Delmas A, Gordien J, Bernadou J, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;49(5):1213-20.
2. Dziopa F, Galy G, Bauler S, Vincent B, Crochon S, Tall ML, et al. A quantitative and qualitative method to control chemotherapeutic preparations by Fourier transform infrared-ultraviolet spectrophotometry. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013;19(2):121-9.
3. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals. *Drug safety*. 2007;30(5):379-407.
4. van den Bemt PM, Egberts TC, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug safety*. 2000;22(4):321-33.
5. Ritter H, Trissel LA, Anderson RW, Moyer LM, Morales JS. Electronic balance as quality assurance for cytotoxic drug admixtures. *American journal of health-system pharmacy*. 1996;53(19):2318-20.
6. Ministère de la santé . circulaire n°63 du 31/12/19 [cited 2020 20 aout]. Available from: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/cir2016/cir940.pdf>.
7. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M, editors. Reliable real-time analytical control of monoclonal antibodies chemotherapies preparations on Multispec automaton. *Annales pharmaceutiques francaises*; 2010.
8. Hubert P, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal-part II. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;45(1):70-81.
9. Hubert P, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal-

part III. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2007;45(1):82-96.

10. Hubert P, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal: Part IV. Examples of application. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(3):760-71.

11. Berge-Bouchara C, Hergli M, Olivier E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales: quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2017;52(1):26-32.

12. Société Française de Pharmacie Oncologique. Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. 2012.

13. Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Contrôle analytique des préparations cytotoxiques: bilan de 7 ans d'activité et perspectives. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2015;50(2):233-42.

14. Rochereau F, Kaluzinski L, Bannié F. Préparation centralisée de chimiothérapie IV: maîtrisons-nous totalement le risque pour la prise en charge sécurisée du patient? Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2012;47(4):269.

15. C. Bazin AA, M. Paul. CONTROLESYSTEMATIQUE DES PREPARATIONS DE CHIMIOOTHERAPIE : BILAN A 6 MOIS DE L'UTILISATION EN ROUTINE DE L'AUTOMATE MULTISPEC Congrès SFPO- Mandelieu - 15 et 16 octobre 2009.

16. Maire A, Kuzzay MP, Respaud R, Bousquet C, André V, Tourna-mille J-F, et al. Contrôle analytique des chimiothérapies anti-cancéreuses injectables : 6 mois d'expérience au CHRU de Tours. Congrès SFPO Mandelieu-la-Napoule; 15 et 16 octobre 2009.

L'INTRODUCTION DU VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LE CALENDRIER VACCINAL TUNISIEN

Zaouali Rym : Groupement de Santé de Base Tunis Nord
Ben moussa Fatiha : Groupement de Santé de Base Tunis Sud
Essari Amira : CHU la Rabta

ABSTRACT

Pneumococcus is one of the main human pathogens, causing pneumonia, meningitis and acute ear infections in adults and children.

Pneumococcal polysaccharide vaccines and conjugate pneumococcal vaccines have been available for almost 50 years.

In April 2019, Tunisia introduced a pneumococcal conjugate vaccine to prevent pneumococcal disease in children.

This is a conjugate vaccine containing 10 serotypes: Synflorix.

The child is vaccinated at preschool age in 3 doses: at the age of 2 months, 4 months and a third dose at the age of 11 months

Le pneumocoque est l'un des principaux pathogènes humains, à l'origine de pneumonies, de méningites et d'otites aiguës chez les adultes et les enfants.

Des vaccins antipneumococciques polysaccharidiques et des vaccins conjugués contre le pneumocoque sont disponibles depuis près de 50 ans.

En avril 2019, la Tunisie a introduit un vaccin conjugué contre le pneumocoque pour éviter les maladies à pneumocoque chez les enfants.

Il s'agit d'un vaccin conjugué contenant 10 sérotypes : Le Synflorix.

La vaccination de l'enfant se fait en âge préscolaire en 3 prises : à l'âge de 2 mois, 4 mois et une troisième prise à l'âge de 11 mois.

Mots clés : Vaccination, Pneumocoque, Vaccin antipneumococcique ,Synflorix.

I. INTRODUCTION :

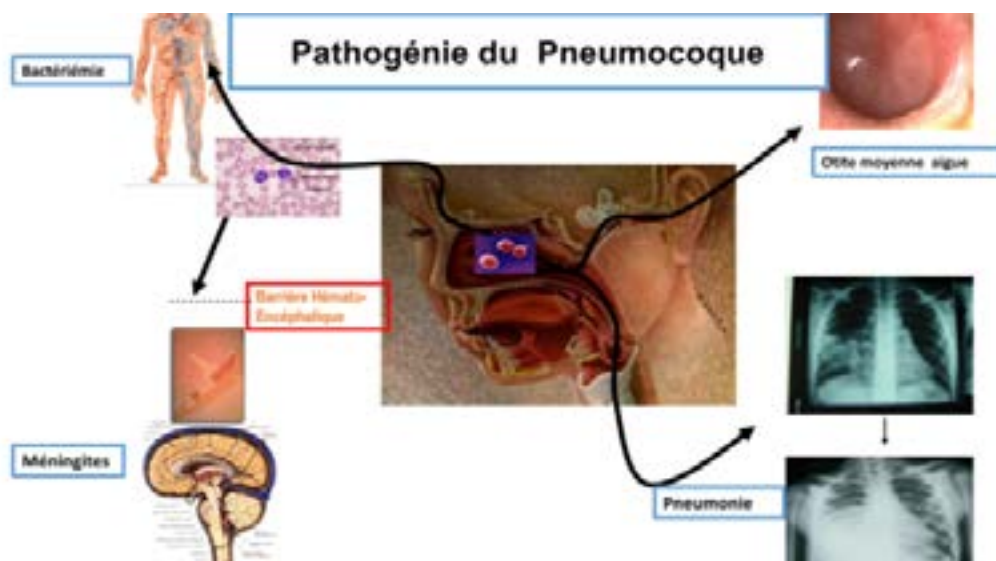
Le [pneumocoque](#) est une bactérie présente chez 5 à 25% des personnes en bonne santé (au niveau de la bouche, du nez et du pharynx). Il existe 90 sérotypes de pneumocoque 40 % sont responsables d'infections humaines. Le principal réservoir du pneumocoque est le nourrisson et les jeunes enfants

Le vaccin conjugué contre le pneumocoque existe dans 120 pays, la Tunisie est le dernier pays du Maghreb à introduire le vaccin PCV après le Maroc, l'Algérie et la Libye.. On estime qu'en 2008 :541 000 enfants séronégatifs moins de 5 ans sont décédés à cause d'une maladie Pneumocoque [1].

II. CARACTÉRISTIQUE DE LA MALADIE :

Les pneumocoques peuvent fréquemment coloniser asymptomatiquement le nasopharynx humain, en particulier chez les enfants.

La bactérie peut se propager de manière contigüe pour provoquer une otite moyenne et une sinusite, être aspirée pour causer une pneumonie ou envahir des sites normalement stériles pour provoquer une septicémie ou méningite.



Le développement d'une résistance pneumocoque aux antibiotiques utilisés couramment, tel que la pénicilline, les macrolides, la céphalosporine et le co-trimoxazole est un problème grave dans certaines parties du monde.

III. CARACTÉRISTIQUE DES VACCINS ANTI PNEUMOCOQUES :

Il ya plus de 90 sérotypes capsulaires de pneumocoques

A-Types des vaccins :

Il existe 2 types de vaccin anti pneumocoque actuellement disponibles incluent 23 sérotypes .

1. Les vaccins polysaccharides contre le pneumocoque :

Ils incluent 23 stéréotypes. Ils sont recommandés dans les pays en développement pour empêcher la pneumonie chez les personnes âgées et les personnes avec des conditions médicales sous-jacentes [2]. Cependant, ces vaccins ne sont pas immunogènes chez les enfants âgés de moins de 2ans. Vaccin sur le marché : Prévenar 23

2. Les vaccins conjugués contre le pneumocoque :

Il existe 2 vaccins conjugués anti pneumocoque contenant 10 ou 12 sérotypes. Ils sont efficaces pour éviter les maladies à pneumocoques chez les enfants.

L'OMS recommande leur utilisation pour les nourrissons à travers le monde.

Les vaccins existant sur le marché sont :

- Synflorix :10 serotypes: 1,4,5,6B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F, 23 F
- Prevenar :13 serotypes : 1,3,4,5, 6A ,6B, 7F ,9V ,14,18C , 19A,19F, 23F

B - Efficacité des vaccins sur les infections à pneumocoque :

- Pour le vaccin antipneumococcique à 13 sérotypes une efficacité à 86 % a été obtenue pour 13 sérotype du vaccin, une efficacité contre toutes infections invasives à Pneumocoque était de 60% aux USA [3].
- Pour le vaccin antipneumococcique à 10 sérotypes , une étude finlandaise a objectivé une efficacité vaccinale de 100% avec le schéma 3+1 pour les infections invasives à pneumocoque, 92 % pour le schéma 2+1 [4].
- Une étude en Amérique centrale et du Sud a confirmé une efficacité de 100% pour les 10 serotypes contenus dans le vaccins et de 65% pour tous les serotypes [5] .
- Après l'introduction du PCV 13 une diminution de 31,8% des pneumopathies communautaires a pneumocoques a été constatée en France chez les enfants de moins de deux ans [6] elle était de 27 % aux USA [7].
- Pour le PCV 10 l'efficacité vaccinale contre les pneumopathie comminatoires est de 22 à 27% [5]
- L'introduction du PCV 13 après le PCV17 en Israel a entraîné la quasi disparition des otites dus aux serotypes vaccinaux [8]
- Pour le PCV 10 dans l'étude COMPAS l'efficacité est de 16% sur les otites cliniquement mais confirmées ce qui est non significatif, il existe une efficacité de 67,1% pour les serotypes vaccinaux [5]
- Après revue de la littérature, on peut constater que les deux vaccins conjugués contre le pneumocoque (PCV 10 et PCV 13) peuvent être considérés pour la vaccination universelle du nourrisson avec un léger avantage pour le PCV 13 en raison de son activité sur des serotypes supplémentaires, en particulier le serotype 19A très agressif.

IV. VACCIN ANTI PNEUMOCOCCIQUE INTRODUIT DANS LE CALENDRIER VACCINAL TUNISIEN

A-Caractéristiques du vaccin anti pneumococcique PCV

- Vaccin inactivé conjugué liquide en suspension de 0.5ml
- En flacon monodose

- Pays du fabricant: Belgique
- Nom commercial: Synflorix**
- Voie d'administration : IM
- Flacon muni de VVM ou PCV de froid Type 30
- Conservation entre +2 à +8 C
- A ne pas congeler : vaccin sensible à la congélation
- C'est un flacon muni de pastille de contrôle du vaccin
- Le vaccin doit être rangé au milieu du réfrigérateur vu qu'il s'agit d'un vaccin sensible à la congélation
- le PVC est administré par injection I.M au niveau de la face antéro-externe du 1/3 moyen de la cuisse gauche.
- L'administration du PCV le même jour que les autres vaccins du calendrier national n'est pas contre indiquée, il faut cependant éviter de mélanger ces vaccins dans la même seringue et veiller à les injecter dans des points distincts séparés d'au moins 2 cm

B - Calendrier d'administration :

- 1^{ère} dose : à l'âge de 2 mois
- 2^{ème} dose : à l'âge de 4 mois
- 3^{ème} dose : à l'âge de 11 mois (dose de rappel)

Le calendrier vaccinal avril 2019

	AGE	VACCINS	OBSERVATIONS
VACCINATION DES FEMMES EN AGE DE PROCREATION	Mise à jour de la vaccination antitétanique	dT1 dT2 dT3 dT4 dT5	Dès le premier contact avec la structure de santé 1 mois après dT1 1 an après dT2 5 ans après dT3 Tous les 10 ans après dT4
	Mère en post-partum immédiat	Vaccin de la rubéole	Pour les femmes non immunisées contre la rubéole
VACCINATION DE L'ENFANT EN AGE PRESCOLAIRE	A la naissance	BCG	- Vaccin contre la tuberculose : 1 seule dose le plus tôt possible après la naissance. Ne sont plus indiquées dans la suite de cette 1 ^{ère} injection ni la prise de l'IDR à la tuberculose ni le rappel par le BCG2
		HBV-0	- Vaccin contre l'hépatite B : cette prise est à administrer durant les 24 heures qui suivent la naissance quel que soit le résultat de la sérologie de l'hépatite B chez la mère
	A 2 mois	Pentavalent-1 + VPI + PCV1	- 1 ^{ère} injection de vaccin Pentavalent qui inclut le vaccin de l'hépatite B, le DTC (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche) et le vaccin Hib (contre l'hémophilus type b) - 1 ^{ère} prise du vaccin contre la poliomyélite (injectable) - 1 ^{ère} prise du vaccin pneumocoque
	A 3 mois	Pentavalent-2 + VPI	- 2 ^{ème} prise du vaccin pentavalent - 2 ^{ème} prise du vaccin contre la poliomyélite (injectable)
	A 4 mois	PCV2	- 2 ^{ème} prise du vaccin pneumocoque
	A 6 mois	Pentavalent-3 + VPI	- 3 ^{ème} prise du vaccin pentavalent - 3 ^{ème} prise du vaccin contre la poliomyélite (oral)
	A 11 mois	PCV3	- 3 ^{ème} prise du vaccin pneumocoque
	A 12 mois	RR-1	- 1 ^{ère} prise du vaccin combiné contre la rougeole et la rubéole
VACCINATION DE L'ENFANT EN AGE SCOLAIRE	A 18 mois	DTC4 + VPI + RR-2	- Rappel par les vaccins DTC - Rappel par le vaccin contre la poliomyélite (oral) - Rappel par le vaccin contre la rougeole et la rubéole
	A 6 ans (élèves en 1 ^{ère} année de l'école de base)	VPI + VHA	- Rappel par le vaccin oral contre la poliomyélite - Une prise du vaccin de l'hépatite virale A
	A 7 ans (élèves en 2 ^{ème} année de l'école de base)	dT	- Rappel par les vaccins contre la diphtérie et le tétanos
	A 12 ans (élèves en 6 ^{ème} année de l'école de base)	dT + VPI	- Rappel par les vaccins contre la diphtérie et le tétanos - Rappel par le vaccin oral contre la poliomyélite
	A 18 ans (élèves en 3 ^{ème} année secondaire)	dT + VPI	- Rappel par les vaccins contre la diphtérie et le tétanos - Rappel par le vaccin oral contre la poliomyélite

C - Les précautions d'utilisation :

- Ne pas mettre le vaccin anti pneumococcique en contact direct avec une briquette congelée lors du transport, du stockage et lors de la séance de vaccination
- Ranger le vaccin sur l'étagère du milieu du réfrigérateur avec les autres vaccins qui craignent la congélation (penta, dt, DTC, VPI, VHB..)
- Dans le réfrigérateur, placez un outil de surveillance de la température (fridge tag) à l'endroit où sont stockés les vaccins sensibles à la congélation
- Pour les enfants grands prématurés, les immunodéprimés, les enfants présentant une affection neurologique, un trouble de l'hémostase ou autres affections chroniques : il faut se référer au médecin traitant de cet enfant ou au médecin du centre.
- Bien agiter le flacon avant utilisation
- Conserver à l'abri de la lumière.
- La prise d'un antipyrétique n'est pas systématique (sauf en cas de prise simultanée d'un vaccin anticoagulant à germe entier ou ATCD de convulsions, préférer le paracétamol).
- Veiller à respecter les bonnes pratiques cliniques avant l'administration d'un vaccin (anamnèse, ATCD de survenue d'EI, examen clinique du nourrisson ...)

V. CONCLUSION :

Bien que la vaccination anti pneumocoque est bien tolérée et efficace contre les serotypes vaccinaux, des études de surveillance ainsi que des travaux des réseaux épidémiologiques devraient permettre de mesurer l'impact de la vaccination des enfants en Tunisie. En particulier le repose sur une évaluation précise du bénéfice en terme de mortalité et de séquelles graves des méningites à pneumocoque, et de l'évolution du profil de résistance aux antibiotiques aux pneumocoques.

Références :

- [1] organisation Mondiale de la santé « estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age , 2008
- [2] organisation mondiale de la santé : vaccin antipneumococcique.note de synthèse de l'OMS 2012 relevé épidémiologique . hebdomadaire 2012 : 87 (14) = 129-44
- [3] Moore MR, Lin K-Gelles R., Schaffner W., Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH et al .“ effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA : a matched case – control study. Lancet Respir Med 2016 may 4 (S) = 399 -406
- [4] Palmu AA, Jokinen J., Boys D, Neiminen H, Ruokokoski E., Sivia L et al “ Effectiveness of the ten valent pneumococcal Haemophilus Influenzae protein D conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease = a cluster randomised trial, lancet 2013, 381 (

9862) = 214-22

[5]tregnaphi MW, Saez – Horens X , Sopez P, Abate H , Smith. E, Sira L et al. « Efficacy of pneumococcol non typable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in yon g latin American children = a double – blind randomized controlled trial – Plos Med 2014 ; 11 (6) = e 100 1657.

[6] Angoulvant F , Levy C , Grimprel E, Varon E., Sorrol M., Biscardi S et al . Early impact of 13 valent pneumococcol conjugate vaccine on community – acquired pneumonia in children . Clin Infect Dis 2014, 58C7) = 918-24

[7] Griffin MR , Mitchel E, Moore MR , Witney CG, G Guijalva CG, Declines en pneumonia. Hospitalization of children aged < 2 years associated with the use of pneumococcol conjugate vaccines Tennessee, 1988-2012, MM WR 2014 ; 63/44) = 995-8.

[8] Ben Shimo LS , Givon – Lav N , Seibovitz E, Raiz S Greenberg D, Dagan R.Ncar elemnoton of otites media caused by 13-valent pneumococcol conjugate vaccine (PVC) scretoypes in Southern Isarel Shortly offer sequential introduction of 7 valent /13 valent PVC Clin Infect Dis (2014) 59 (12) = 1724 -1732.

DÉMONSTRATION DE LA COMPARABILITÉ DES BIOSIMILAIRES : EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET SITUATION EN TUNISIE

Hajer Felfel¹, Nesrine Kalboussi^{2,3}, Houda Kallel², Chema Drira^{2,4}, Senda Bahri².

1 : Laboratoire national du contrôle du médicament - Tunis / 2 : Faculté de pharmacie de Monastir - Monastir / 3 : Hôpital Sahloul – Sousse / 4 : Centre de greffe de moelle osseuse – Tunis

Adresse du laboratoire national de contrôle du médicament : 11bis Rue Jebel Lakhdhar Bab Saadoun 1006, Tunis.

Auteur correspondant : Hajer Felfel

E-mail : hajerfelfel@yahoo.com

Résumé :

L'approbation des biosimilaires par les autorités réglementaires repose sur des résultats concluants de l'exercice de comparabilité par ses trois volets: qualité, non-clinique et clinique. L'objectif de ce travail était de décrire les principales caractéristiques des biosimilaires et de mettre en évidence les exigences réglementaires en vue de leur approbation. Méthodes: Une analyse de la littérature a été menée en se référant aux lignes directrices de l'International Conference of Harmonisation (ICH), européennes, américaines, celles de l'OMS et au guide de l'enregistrement des biosimilaires en Tunisie. Résultats et Discussion: Les directives internationales et locales s'accordent sur l'importance de concevoir un plan de développement du biosimilaire suivant une démarche «step by step» dès les premières phases du projet afin de garantir l'efficacité et la tolérance du biosimilaire proposé et de solliciter les autorités compétentes pour avis scientifique des experts dès le début de la mise en place d'une stratégie de développement du biosimilaire pour aboutir à des médicaments efficaces et offrant une grande sécurité aux patients. Conclusion: Le développement d'un biosimilaire est un processus rigoureux, long et lourd qui doit être mené d'une manière éclairée selon une démarche globale et en concertation avec les experts dès les premières phases du projet.

Abstract :

The approval of biosimilars by regulatory authorities is based on the conclusive results of the comparability exercise by its three components: quality, non-clinical and clinical. The objective of this work was to describe the main characteristics of biosimilars and highlight the regulatory requirements for their approval. Methods: A literature review was carried out with reference to the guidelines of the International Conference of Harmonisation (ICH), European, American, WHO and the guide for the registration of biosimilars in Tunisia. Results and Discussion: International and local guidelines agree on the importance of designing a biosimilar development plan following a «step by step» approach from the early stages of the project in order to guarantee the efficacy and tolerance of the proposed biosimilar and to solicit the competent authorities for expert scientific advice from the very beginning of the implementation of a biosimilar development strategy in order to achieve effective and safe medicines for patients. Conclusion: The development of a biosimilar is a rigorous, lengthy and cumbersome process that must be carried out in an informed and comprehensive manner and in consultation with experts from the earliest stages of the project.

Mots clés : Biosimilaires, comparabilité, exigences réglementaires, lignes directrices.

1. INTRODUCTION

Les médicaments biologiques ont révolutionné le traitement de plusieurs maladies aiguës et chroniques incluant les neutropénies, les déficiences enzymatiques ou hormonales, ainsi qu'un large éventail de maladies auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses [1]. Les biosimilaires, qui sont des médicaments contenant une version similaire de la substance active de leur produit d'origine, ont été introduits sur le marché pour offrir une efficacité cliniquement comparable au produit de référence et à moindre coût [2]. En effet, au cours des dernières années, les voies de développement et d'enregistrement pour les biosimilaires sont devenues plus standardisées. Cependant, la commercialisation de ces médicaments requiert une démonstration de leurs comparabilités avec les produits de référence afin d'assurer une sécurité clinique à l'égard des patients [3].

L'objectif de ce travail était de décrire les principales caractéristiques des biosimilaires et leur processus d'approbation conformément aux lignes directrices de l'International Conference of Harmonisation (ICH), européennes, américaines et celles de l'OMS et de mettre l'accent sur la situation actuelle en Tunisie.

2. LES BIOSIMILAIRES

2.1. Définition d'un médicament biosimilaire

L'article L.5121-1 du Code de Santé Publique Française définit un médicament biosimilaire comme «Un médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées

notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées.» [4]. Selon le guide d'enregistrement des médicaments biosimilaires en Tunisie, un médicament biologique similaire (MBS) est tout médicament biologique similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un médicament biologique de référence et dont toute la documentation se réfère à celle de ce dernier [5].

2.2. Principales différences entre un médicament générique et un biosimilaire

Concernant le générique, seule est requise la qualité pharmaceutique (la procédure est allégée du fait de l'exemption des essais cliniques). Si le médicament n'est pas injectable, la démonstration de l'équivalence pharmacocinétique est également demandée (bioéquivalence avec le médicament de référence pour une forme orale). Le développement du médicament biosimilaire, est basé sur la comparaison structurale (séquence en acides aminés), biologique, pharmacologique et clinique avec le médicament biologique de référence. Le médicament biosimilaire n'a pas à démontrer son activité mais à montrer son absence de différence avec le médicament de référence (développement comparatif). Les différences acceptables entre le biosimilaire et le médicament de référence correspondent aux différences acceptables entre 2 lots du médicament de référence, lui-même soumis à des variations ou des modifications de production au cours de sa vie commerciale. Contrairement au médicament générique, le biosimilaire fait l'objet d'études précliniques et cliniques (pharmacocinétique avec étude de bioéquivalence même pour la voie intraveineuse, phase I et

phase III). Les études cliniques d'équivalence du biosimilaire (activité, tolérance, immunogénicité) ne sont entreprises que si la similarité structurale et non clinique est démontrée. L'absence de différence en termes d'immunogénicité (présence d'auto-anticorps, réactions liées à l'administration) est également requise [6].

3. Les biosimilaires: focus sur les lignes directrices

Les normes et les lignes directrices relatives aux produits biotechnologiques ont été adoptées par les organismes internationaux et multilatéraux comme l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), l'International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) [6].

3.1. Lignes directrices de l'ICH relatives aux produits biotechnologiques

Des lignes directrices ont été élaborées par les membres de l'ICH afin d'harmoniser la documentation devant nécessairement accompagner la mise au point de médicaments et l'évaluation réglementaire des produits contenant de nouvelles molécules ou des nouveaux produits issus de la biotechnologie [12].

- La ligne directrice Q5A: «Sécurité virale des produits biotechnologiques»

Elle indique les données qui doivent être présentées dans la demande de commercialisation ou d'homologation des produits issus de la biotechnologie dérivés de lignées de cellules caractérisées d'origine humaine ou animale (mammifères, oiseaux, insectes), et propose

des approches pour l'évaluation du risque de contamination virale et pour l'élimination des virus d'un produit qui contribuent à la sécurité d'emploi des produits issus de la biotechnologie dérivés de lignées cellulaires animales ou humaines [7].

- La ligne directrice Q5B: «Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production protéique dérivée de l'ADNr»

Elle décrit les critères jugés utiles pour l'évaluation de la structure de ces vecteurs d'expression servant à la fabrication de protéines dérivées de l'ADN recombinant [8].

- La ligne directrice Q5C: «Etude de stabilité des produits biotechnologiques»

Elle introduit le concept d'identification et de caractérisation du produit. Elle fournit des explications détaillées sur les analyses et les épreuves physico-chimiques, biochimiques, et immunochimiques qui doivent être incluses dans l'évaluation de stabilité. Toutes ces données figureront dans un dossier d'une demande de mise sur le marché d'un produit biologique ou issu de la biotechnologie. Elle énonce, par ailleurs, des recommandations relatives à l'évaluation de la stabilité des protéines et les polypeptides bien caractérisés ainsi que les produits qui en dérivent ou dont ils font partie et qui sont isolés de tissus, de liquides biologiques, de cultures cellulaires, ou qui sont fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. En outre, elle présente les méthodes d'évaluation et des données de stabilité pour des produits tels que les cytokines (interférons, interleukines, facteurs stimulant les colonies, facteurs de nécrose de tumeurs), les érythropoïétines, les activateurs de plasminogène, les facteurs plasmatiques, les hormones et les facteurs de croissance, les insulines,

les anticorps monoclonaux et les vaccins composés de protéines ou de polypeptides bien caractérisés [9].

- La ligne directrice Q5D: « Préparation et caractérisation des substrats cellulaires »

Dans cette ligne directrice, sont décrites les normes générales qu'il convient d'appliquer à la préparation de lignées cellulaires humaines, animales et microbiennes devant servir à la préparation de produits biologiques ou issus de la biotechnologie, ainsi qu'à la constitution et à la caractérisation de banques de cellules utilisées à des fins de production [10].

- La ligne directrice Q6B: «Spécifications: méthodes analytiques et critère d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie»

Elle souligne les principes généraux pour l'adoption et la justification d'un ensemble uniforme de spécifications internationales pour les produits issus de la biotechnologie et pour les produits biologiques, afin d'appuyer de nouvelles demandes de mise sur le marché [11].

- La ligne directrice S6: «Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie »

Elle décrit les méthodes d'étude de l'activité biologique, l'activité pharmacodynamique, choix de l'espèce ou du modèle animal, le nombre et le sexe des animaux, le choix du mode d'administration, de la dose et l'immunogénicité. Elle précise aussi les considérations particulières à prendre en compte lors de cette évaluation telles que les études de sécurité d'emploi pharmacologique, les études de toxicité à dose unique et à doses

répétées, les études d'immunotoxicité, les études de toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement, les études de génotoxicité, les études de carcinogénicité, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance locale [12].

3.2. Lignes directrices Européennes

L'EMA a pris la tête au cours des 10 dernières années dans l'instauration d'une meilleure compréhension de la comparabilité et fournir des preuves requises pour confirmer la biosimilarité et ceci en éditant des lignes directrices élaborées, en terme de qualité globale, lignes directrices non cliniques et spécifiques aux différents produits biologiques.

Ces lignes directrices sont constamment révisées et mises à jour pour suivre l'évolution des connaissances acquises en termes de biosimilaires en Europe (figure 1) [13].

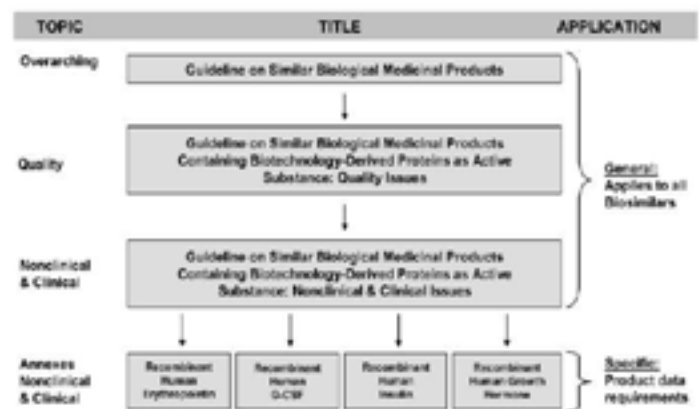


Figure 1: Vue d'ensemble des directives de l'EMA sur les biosimilaires[14].

- La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires

Elle a pour but d'introduire la notion de produits

biologiques similaires, exposant les principes fondamentaux à appliquer et qui offre aux demandeurs un « guide de l'utilisateur » présentant où trouver des informations scientifiques pertinentes sur les différentes lignes directrices du Committee on Human Medicinal Products (CHMP), afin de justifier la revendication d'une similarité [15].

- La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires contenant des protéines dérivées de la biotechnologie en tant que substance active: aspect de la qualité

L'objectif de ce document est de «fixer les exigences de qualité pour un médicament biologique se revendiquant une similarité à un autre produit déjà commercialisé». Cette directive porte sur les exigences concernant les procédés de fabrication, les méthodes d'analyse pour évaluer la comparabilité, les facteurs à considérer lors du choix d'un produit de référence et la caractérisation physico-chimique et biologique de médicament biosimilaire [16].

- La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires contenant des protéines dérivées de la biotechnologie en tant que substance active: aspects non-cliniques et cliniques

Cette ligne directrice «fixe les exigences cliniques et non cliniques pour un médicament biologique se revendiquant une similarité à un autre déjà commercialisé». La section non clinique traite l'évaluation pharmaco-toxicologique. La section clinique porte sur les exigences en matière de pharmacocinétique, pharmacodynamie, études d'efficacité et de sécurité, en mettant l'accent sur l'évaluation de l'immunogénicité du médicament biologique similaire [17].

- Les Lignes directrices sur l'évaluation de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques dérivées de la biotechnologie

Ce guide fournit un aperçu général des questions de l'immunogénicité auxquelles les entreprises biopharmaceutiques doivent répondre de manière adéquate pour l'enregistrement d'un produit biosimilaire en cas de changement du procédé de fabrication [18].

3.3. Législation américaine

En plus du projet de la ligne directrice qui traite l'aspect qualité (février 2012) de l'exercice de comparabilité, la FDA a établi un autre projet de ligne directrice (Février 2012) qui traite l'aspect scientifique de l'exercice. La FDA prévoit d'examiner la totalité des preuves (Totality of the evidence) fournie par un fabricant pour démontrer la biosimilarité, et recommande que les promoteurs ont recours à une approche «étape par étape» (stepwise) dans le développement de leurs produits biosimilaires.

Cette ligne directrice aborde d'importantes considérations scientifiques pour démontrer la biosimilarité, y compris:

- Une approche «étape par étape» pour démontrer la biosimilarité, ce qui peut inclure une comparaison du produit proposé et le produit de référence par rapport à la structure, la fonction, les études de toxicité animale, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie cliniques, l'immunogénicité clinique et l'efficacité clinique.
- L'approche de «la totalité des preuves» que la FDA utilise pour examiner les demandes d'enregistrement des produits biosimilaires.
- Les principes scientifiques généraux pour la

conduite de l'analyse comparative structurelle et fonctionnelle, l'expérimentation animale, les études cliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques; l'évaluation de l'immunogénicité clinique et les études cliniques de sécurité et d'efficacité (y compris les problèmes de réalisation des schémas d'études cliniques) (figure 2) [19].

d'élaborer une directive visant à promouvoir un consensus mondial sur la réglementation des produits biosimilaires et de parvenir à leur autorisation sur la base d'un processus allégé. Les concepts clés des recommandations de l'OMS étaient essentiellement les mêmes que ceux des lignes directrices de l'Union Européenne, du Japon, du Canada, de la Corée, de la Malaisie et de Singapour.

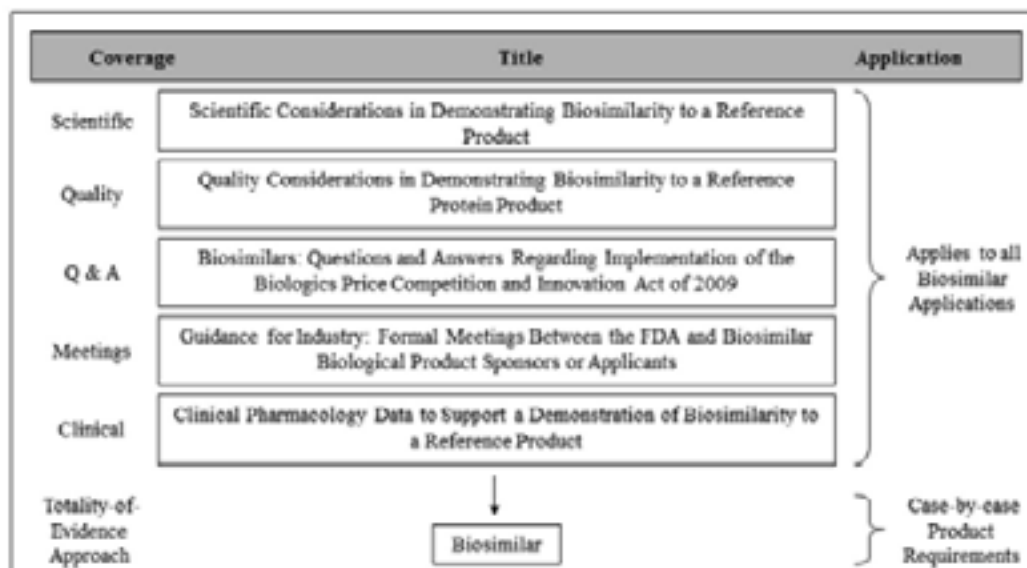


Figure 2: Vue d'ensemble des directives de la FDA sur les biosimilaires [20]

3.4. Position de l'OMS

L'OMS et la FDA de la Corée ont organisé le premier atelier des guidelines de l'OMS pour l'évaluation des biosimilaires à l'échelle internationale. Son objectif étant de faciliter l'implantation des nouvelles guidelines adoptés par l'OMS concernant le statut réglementaire des biosimilaires en accord avec les recommandations des autorités réglementaires nationales (NRAs). Les directives de l'OMS ont été reconnues par les participants à l'atelier comme un outil permettant d'harmoniser les exigences réglementaires à l'échelle internationale. Ainsi, le groupe de travail de l'OMS créé avait pour but

La ligne directrice de l'OMS est assez détaillée comme la section dédiée à l'extrapolation statistique pour les études cliniques, apportant ainsi des réponses claires aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché (AMM), tout en leur laissant une certaine marge de manœuvre dans certains cas où des justifications sont présentées. Toutefois, la section non clinique peut paraître ambiguë. Par ailleurs, la directive énumère les différents facteurs qui peuvent conduire à la réalisation des études non-cliniques supplémentaires.

Le dernier alinéa indique que, sur la base de la démonstration de la similarité de la qualité entre le

biosimilaire et le produit de référence, les études de pharmacologie, de sécurité, de reprotoxicité, de génotoxicité et de cancérogénicité ne sont généralement pas nécessaires [21].

Malgré les différences de points de vue, des collaborations internationales sur l'évaluation des biosimilaires sont en place. L'EMA est en discussion active avec de nombreux partenaires mondiaux dont la FDA, l'OMS, Santé Canada et le Japon afin d'harmoniser les exigences relatives aux biosimilaires [22].

3. Les biosimilaires en Tunisie:

Où en sommes-nous ?

L'année 2018 marque l'adoption définitive et l'édition de la première version du guide technique et a défini les exigences et les procédures régissant l'octroi de l'AMM et l'approbation des modifications d'AMM relatives aux médicaments biosimilaires en Tunisie, en se référant aux guidelines de l'OMS, de l'EMA et de l'ICH. Les autorités de santé en Tunisie souhaitent « accompagner les demandeurs d'AMM pour les biosimilaires dans tout l'acheminement pour la mise sur le marché du produit, du développement jusqu'au suivi de la pharmacovigilance, afin de garantir le respect de toutes les dispositions décrites dans ce guide et d'assurer l'accessibilité des thérapies innovantes aux patients. » [5].

En effet, en vue de l'enregistrement d'un biosimilaire en Tunisie, les autorités réglementaires exigent que « les études de comparabilité suivent un processus par étapes, au cours duquel la structure, l'activité biologique et la qualité sont d'abord comparées avec des études appropriées. Lorsque la comparabilité au niveau de la qualité est jugée satisfaisante, des études précliniques et cliniques sont effectuées

pour comparer la sécurité et l'efficacité par la suite » [5]. Le guide introduit une nouvelle approche pour les MBS fabriqués localement en Tunisie, l'autorité compétente du Médicament peut prodiguer « des avis scientifiques à un stade précoce de la planification et du développement d'un biosimilaire. Cet avis concerne les demandes comportant des questions sur des sujets critiques non traités dans les guidelines susvisées.

CONCLUSION

Le développement d'un biosimilaire est un processus rigoureux, long et lourd qui doit être mené d'une manière éclairée selon une démarche globale, en respectant des guidelines internationales et en concertation avec les experts dès les premières phases du projet.

REFERENCES

1. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. EJC Suppl. 2013;11(3):1-11.
2. Farhat F, Torres A, Park W, de Lima Lopes G, Mudad R, Ikpeazu C, et al. The concept of biosimilars: from characterization to evolution-A narrative review. On-cologist. 2017;23:346-52.
3. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. Rheumatology. 2017;56(Suppl 4):49-62.
4. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. Thousand Oaks, Californie: Amgen; 2014.
5. Direction de la pharmacie et du médicament. Guide de l'enregistrement des médicaments biosimilaires. Tunis: DPM; 2018.
6. Lévêque D. Médicaments biosimilaires en oncologie. Bull Cancer. 2016;103:294-8.

7. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised tripartite guideline: Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/ biological products Q5C. Geneva: ICH; 1999.
8. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised tripartite guideline: Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B. Geneva: ICH; 1995.
9. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised tripartite guideline: Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5C. Geneva: ICH; 1995.
10. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised tripartite guideline: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/ biological products Q5D. Geneva: ICH; 1997.
11. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised tripartite guideline: Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6b. Geneva: ICH; 1999.
12. ICH Expert Working Group. Final Concept Paper S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Geneva: ICH; 1994.
13. Declerck P, Farouk Rezk M. The road from development to approval: evaluating the body of evidence to confirm biosimilarity. *Rheumatology*. 2017;56(Suppl 4):4-13.
14. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2007;19:411-9.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. London: European Medicines Agency; 2015.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. London: European Medicines Agency; 2014.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London: European Medicines Agency; 2015.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: European Medicines Agency; 2016.
19. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Silver Spring, MD: FDA; 2015.
20. Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;76:199-208.
21. Wadhwa M, Kang HN, Knezevic I, Thorpe R, Griffiths E. WHO/KFDA joint workshop on implementing WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products, Seoul, Republic of Korea 24-26 August, 2010. *Biologicals*. 2011;39:349-57.
22. Ciller AV. Les biosimilaires: environnement réglementaire, particularités biologiques et spécificités de l'évaluation de cette récente catégorie de médicaments. [Thèse]. Marseille: Université de la Méditerranée - Aix-Marseille II, Faculté de Pharmacie; 2011.

EVOLUTION DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE À L'ÈRE DE L'E-SANTÉ

Fares Messaoud¹, Mohamed Bejaoui¹, Donia Ghedira^{1,2}, Fadoua Neffati^{1,2}, Wahiba Douki^{1,2},
Hassen Ben Abdennebi¹

Faculté de pharmacie de Monastir, avenue Avicenne 5000 Monastir, Monastir
HopitalFattouma Bourguiba, Rue du 1er Juin 5000 Monastir, Monastir

Auteur correspondant : Fares Messaoud
E-mail :faressmessaoud@gmail.com

Résumé:

La technologie occupe une part grandissante dans notre vie quotidienne. En moins de deux décennies, l'internet et la téléphonie mobile ont révolutionné le mode de communication. On trouve au moins une application mobile, téléchargée instantanément, dans chaque domaine. Le secteur de la santé est emparé activement par ces nouvelles technologies donnant naissance à un nouveau concept : la «e-santé».

L'usage de ces technologies donne un flux continu de données qui seront stockées dans des « big data » et analysées par la suite en se référant à des algorithmes d'intelligence artificielle.

La pratique pharmaceutique a beaucoup bénéficié de cette évolution. Dans l'officine, certains pays ont autorisé la conception des sites-web et l'utilisation des ordonnances électroniques. De plus, des robots ont été conçus afin de permettre la dispensation des médicaments dans certains hôpitaux aux Etats-Unis. L'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires ont aussi intégré le digital dans leur travail afin d'accélérer la mise sur marché des nouveaux produits.

Abstract :

Technology occupies an increasing part in our daily life. In less than two decades, the internet and mobile telephony have revolutionized the way of communication. There is at least one mobile application, instantly downloaded, in each area. The health sector is actively seized by these new technologies giving birth to a new concept: "e-health".

The use of these technologies results in a continuous flow of data that will be stored in big data and subsequently analyzed with reference to artificial intelligence algorithms.

Pharmaceutical practice has benefited greatly from this development. In the pharmacy, some countries have allowed the design of websites and the use of electronic prescriptions. In addition, robots have been designed to allow the dispensing of drugs in certain hospitals in the United States.

The pharmaceutical industry and regulatory authorities have also integrated digital into their work in order to accelerate the time to market of new products.

Mots clefs : e-santé, technologie des soins de santé, médecine à distance

Keywords : e-health, healthcare technology, distance medicine.

Introduction :

Les technologies de l'information et de la communication (TIC) connaissent depuis des années un développement considérable, et occupent une place importante dans les activités humaines. Les chiffres de vente des ordinateurs, « smartphones », et tablettes ont beaucoup augmenté ce qui confirme l'intérêt de ces moyens digitaux dans la société et l'économie.

Ces nouvelles technologies possèdent également de nombreuses applications dans le secteur de la santé : c'est ce que l'on appelle la santé électronique ou encore e-santé[1].

L'organisation mondiale de la santé, de sa part, a incité depuis 2004, les différents états membres d'intégrer le digital dans leurs systèmes de santé afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Devant cette révolution numérique et la reconnaissance de ses avantages par les hautes autorités de santé, la profession du pharmacien a commencé elle-même à connaître une véritable mutation touchant les différentes activités dans l'officine, l'hôpital et l'industrie pharmaceutique. Des années plus tard, et plus précisément en 2020, la digitalisation du secteur de la santé devient une nécessité pour tout pays afin de lutter contre la propagation de Coronavirus. C'est la solution la plus adéquate qui garantit la distanciation sociale.

1. Qu'est-ce que l'e-santé ?

1.1. Définition de l'e-santé

L'e-santé, appelée encore la santé connectée, ou la santé numérique, serait née en 1999 à l'occasion du 7ème congrès international de télémédecine. Son auteur John Mitchell, un consultant australien dans le domaine de la santé, l'a défini comme étant l'usage combiné de l'internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance [3].

1.2. Composants de l'e-santé

Depuis sa naissance, l'e-santé continue d'évoluer en profitant de la révolution numérique considérée incontrôlable, ce qui rend la différenciation de ses

composants parfois difficile. Le conseil national de l'ordre de médecins en France a défini les différents champs d'application de l'e-santé en se basant sur les appareils et les techniques utilisés ainsi que les intervenants (figure 1) [4].



Figure 1: Les champs d'application de l'e-santé

1.2.1. Télésanté

La télésanté est définie comme étant l'ensemble des soins et des services préventifs ou curatifs rendus à distance par le biais des TIC [5].

1.2.2. Télémédecine

La télémédecine est une forme de pratique médicale moderne réalisée à distance en utilisant les moyens de communication modernes accessibles sur Internet. C'est un élément fondamental de la télésanté qui met en rapport un ou plusieurs professionnels de santé entre eux ou aussi avec un patient [6].

1.2.3. M-santé

La m-santé, santé mobile ou encore « m-health » est l'une des branches de l'e-santé, désignant l'utilisation des appareils mobiles (tablettes électroniques, « smartphones », ...) afin de faciliter la pratique médicale et la communication entre les professionnels de santé ou aussi avec leurs patients.

Le « smartphone » offre à l'utilisateur plusieurs fonctionnalités telles que la géolocalisation, le « Bluetooth » et la possibilité de télécharger des applications mobiles qui peuvent être utilisées pour des fins diagnostiques ou thérapeutiques [7]. Dans la m-santé figure trois éléments essentiels : les applications santé, les objets connectés et le « quantified self ».

1.2.3.1. Applications santé

Une application santé est une application mobile téléchargée sur le « smartphone » ou la tablette électronique d'un patient ou d'un professionnel de santé afin de faciliter la communication entre eux. Elle permet aussi au premier d'accéder à des plateformes (plantes médicinales, conseils hygiéno-diététiques, ...) et au deuxième de faciliter son travail (calcul des valeurs biologiques, ...) [8].

1.2.3.2. Objets connectés

Les objets connectés occupent une place importante en e-santé. Il s'agit d'un dispositif qui permet de recueillir des données biologiques et de les transférer par la suite à un « smartphone », une tablette électronique ou un ordinateur via « Bluetooth » ou via internet. Le recueil de données est réalisé en quelques secondes grâce à des capteurs miniaturisés [9].

L'objet connecté déverse en permanence les données récoltées qui vont être évaluées par un professionnel de santé. Il possède une période d'utilisation prédéfinie par le fabricant et a besoin parfois de mises à jour périodiques afin de donner des résultats plus fiables [10].

1.2.3.3. « Quantified self »

Le « quantified self » ou encore appelé l'auto-mesure de soi, consiste à collecter des données relatives aux activités sportives et aux régimes diététiques d'un sujet sain ou malade. Le recueil de données s'effectue grâce à une application mobile, ou aussi par une montre connectée, une balance connectée, ou encore un bracelet connecté. Le « quantified self » se situe donc à la croisée de l'e-santé et des services de bien-être, car il ne s'adresse pas uniquement aux patients, mais aussi aux individus en bonne santé [11,12].

1.2.4. Dossier médical partagé

Le dossier médical partagé (DMP) est un carnet de santé virtuel, confidentiel et personnel regroupant des informations sur le patient hospitalisé dans un établissement sanitaire public ou privé. C'est un nouvel outil qui permet de dématérialiser les dossiers médi-

caux des patients, et de les associer ensemble dans un logiciel, ce qui permet de fluidifier le parcours de soins. L'accès au DMP est réservé uniquement au patient et à l'équipe soignante, et se fait par un mot de passe [13]. Il rassemble :

- Les informations recueillies suite à des interrogatoires du patient et/ou de sa famille.
- Les résultats d'examens réalisés (bilans biologiques, examens anatomo-pathologiques, radiographies, scanners, ...).
- Les comptes rendus des consultations ambulatoires et d'hospitalisation.
- Les maladies et les allergies éventuelles.
- Les médicaments prescrits.

Si le patient sera hospitalisé éventuellement dans un autre établissement, il est possible de transférer le DMP en ligne à la nouvelle équipe soignante. Ainsi, il permet de [14] :

- Coordonner entre les professionnels de santé.
- Faciliter le suivi des pathologies chroniques.
- Accéder rapidement aux informations médicales.
- Eviter la prescription inutile des mêmes demandes d'examens ou des traitements à plusieurs reprises.
- Eviter les redondances dans les ordonnances et les interactions médicamenteuses qui peuvent compliquer l'état de santé du patient.

1.2.5. Autres composants de l'e-santé

Avec l'essor des TIC, plusieurs autres composants sont apparus dans le champ de l'e-santé tels que le « seriousgame ». Il s'agit d'un jeu vidéo dont le but principal ne se limite pas au loisir. L'interactivité offerte par ce jeu est exploitée en vue de former et informer le professionnel de santé qui répond à des quiz ou à des questions en ligne, et reçoit la réponse exacte par la suite. C'est un outil d'apprentissage divertissant et gratuit qui peut être installé sur « smartphone » ou dans un ordinateur.

L'« e-learning » est un autre composant de l'e-santé, un peu plus ancien que le « seriousgame ». Il s'adresse au patient afin de l'éduquer en ligne, et au personnel de santé pour lui bénéficier d'une formation continue.

A niveau plus avancé, les robotiques commencent à occuper une place en e-santé. C'est un composant très important qui aura plus d'impact dans le futur de la santé connectée. Les robots sont conçus grâce à des fonctionnalités très miniaturisées qui rendent cet outil capable de faire des tâches considérées strictement humaines auparavant [15].

2. Utilisation des données en e-santé

Depuis la fin des années 1990, les données numériques connaissent une explosion quantitative obligeant les informaticiens d'inventer des centres de recueil des données afin de les stocker, transférer, analyser et de les interpréter rapidement. Les solutions à fournir devraient respecter la réglementation qui exige la protection des données personnelles, et concevoir des logiciels pour sécuriser ces données [16].

2.1. « Big data »

La production et le recueil des données du patient font partie intégrante du parcours des soins. Longtemps considérées comme confidentielles et gardées uniquement aux malades et aux équipes soignantes, les informations relatives à l'état de santé des patients sont entrain de vivre une évolution qualitative et quantitative prodigieuse, sous la forme d'une nouvelle notion appelée « big data ». En termes de volume, on parle de « big data » lorsqu'il s'agit de données à traiter de plus de 5 téraoctets, ce que les logiciels ou les bases de données classiques sont incapables de le faire. Trois autres concepts sont associés à cette notion de volume : la vitesse, la variété et la véracité ; L'ensemble forme ainsi les 4 piliers caractéristiques du phénomène du « big data ».

La vitesse, appelée aussi la vélocité, correspond au temps nécessaire pour intégrer et analyser les dernières données déjà disponibles. On distingue dans ce cadre, différentes catégories de données :

- Les données brutes ou, à l'inverse, structurées.

- Les données sous forme textuelle ou illustrées en images.
- Les données publiques ou privées.

Enfin, la véracité évoque le problème de la fiabilité des données recueillies et de leur pertinence qui dépend non seulement de la qualité de l'outil numérique utilisé mais aussi de la qualification de l'utilisateur. La possibilité de colliger plusieurs données permet de bien analyser les phénomènes biologiques détectés et décrypter la complexité des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies, notamment le cancer qui est associé à des altérations importantes dans les bilans biologiques, les examens anatomo-pathologiques et les images radiologiques [17].

2.2. Intelligence artificielle

Les technologies du « big data » et de l'intelligence artificielle (IA), bien qu'elles fonctionnent conjointement, sont néanmoins séparées comme le montre la figure 2.

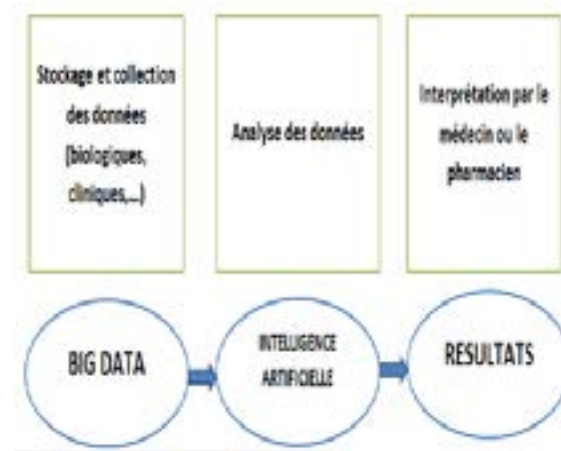


Figure 2: Relation entre le « big data » et l'intelligence artificielle

La notion de « big data » est directement liée au stockage des données cliniques, biologiques, sociales et environnementales. L'IA a comme but d'analyser ces données et les exploiter pour une éventuelle interprétation. En effet, l'IA correspond à la capacité d'un programme informatique à imiter des fonctions cognitives humaines notamment la résolution de problèmes, ce qui facilite le travail du professionnel de santé soumis à une charge de travail parfois

insupportable. Elle réduit le temps d'évaluation des données et facilite la détection des anomalies dans les prescriptions, et les autres éléments de diagnostic. Bien sûr, l'IA ne remplace pas le rôle d'un professionnel de santé mais plutôt elle facilite son travail [18].

3. Intérêt de l'e-santé pour le pharmacien

3.1. Evolution de l'industrie pharmaceutique

Avec l'envahissement des objets connectés d'auto-surveillance des patients, et des algorithmes d'IA aidant à des décisions thérapeutique, il devient clair que pour rester pertinent dans le futur écosystème de la santé, les sociétés pharmaceutiques doivent adopter des « business models » plus innovants qui s'adaptent avec cette nouvelle situation. Ainsi, ces industries doivent se débarrasser de la relation traditionnelle : fournisseur-consommateur et instaurer une relation plus profonde avec le patient afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament avant et après sa commercialisation. Pour cela elles doivent :

- Répondre encore plus vite au besoin du marché.
- S'ouvrir à une plus grande collaboration avec de nouveaux partenaires. Cela inclut l'interconnexion et le partage d'informations avec des acteurs considérés au paravent des concurrents (les « start-ups » et les entreprises de dispositifs médicaux).
- Profiter de l'essor dans les moyens des TIC pour améliorer leur travail.
- Améliorer la transparence pour gagner la confiance des autorités réglementaires et des patients.

Dans un niveau plus universel, on peut classer les grandes firmes pharmaceutiques selon leurs priorités : il y a certaines qui choisissent de chercher des nouveaux médicaments pour des maladies rares (maladie d'Alzheimer, sclérose en plaque, ...), et par la suite de focaliser sur la recherche, d'autres travaillent pour améliorer les médicaments des maladies chroniques et fréquentes (diabète, hypertension artérielle, ...). La grande industrie pharmaceutique Roche par exemple, a orienté son « business models » vers la

recherche. Elle a investi dans des collaborations avec des sociétés de diagnostic génétique basées sur des moyens digitaux sophistiqués dans leur travail. En revanche, des sociétés telles que Novartis et Sanofi font partie de la deuxième catégorie. Par conséquent, elles collaborent avec des sociétés de dispositifs médicaux et de « big data » pour fabriquer des objets connectés permettant une auto-surveillance des pathologies chroniques [19].

3.2. Evolution de la pratique officinale

3.2.1. Ordonnance électronique

L'ordonnance électronique est une ordonnance créée par le médecin au niveau de DMP du patient. Elle est transmise par la suite à la pharmacie choisie par ce même patient et exécutée par un logiciel de gestion de l'officine. Il existe un système intégré qui communique ce logiciel au DMP. Adoptée par la réglementation de plusieurs pays de l'union européenne, l'Australie, la Nouvelle Zélande, les Etats Unis et Canada, l'ordonnance électronique aide à réduire les erreurs liées aux prescriptions et la dispensation des médicaments [20][21]. Elle aide aussi à bien contrôler la délivrance des stupéfiants et des psychotropes. En Tunisie, un décret-loi a été annoncé par le gouvernement en début de mois de Mai 2020, autorisant finalement l'utilisation des ordonnances électroniques. La crainte de propagation de coronavirus, et les restrictions des déplacements exigées au cours de confinement ont incité le gouvernement d'adopter cette décision [22].

3.2.2. Digitalisation de l'officine

Le pharmacien officinal est le premier interlocuteur santé pour plusieurs patients, particulièrement ceux qui vivent dans des zones isolées. Son rôle ne se résume pas seulement à dispenser des médicaments mais aussi il contribue à la lutte contre l'automédication dangereuse préconisée sur certains sites internet et sur les réseaux sociaux.

A l'heure du tout connecté, il est judicieux d'avoir un site internet par pharmacie dans le but de donner le plus de visibilité possible sur les activités officinales et

de proposer des conseils scientifiquement fiables et des services pour les patients. Ces sites web peuvent indiquer si un médicament est en rupture de stock ou disponible dans la pharmacie.

Le digital modifie l'approche qu'ont les utilisateurs face à une entreprise : en officine par exemple, le site internet permet de prolonger le lien entretenu avec les patients, et de booster l'évolution de cette entreprise en exposant des nouveaux services apportant une réelle valeur ajoutée. Par conséquent, le digital permet d'appréhender davantage les attentes des patients. D'autre part, l'utilisation des logiciels de gestion de stocks aide le pharmacien à évaluer l'évolution de chiffre d'affaire de son officine, et d'éviter le sur-stockage (responsable d'une grande perte d'argent surtout lorsque le médicament dépasse sa date d'expiration) et le sous-stockage (qui altère l'image de l'officine). Enfin, certains logiciels et applications mobiles peuvent détecter les redondances et les interactions médicamenteuses dans les ordonnances ce qui aide le pharmacien à accomplir son rôle autant que garant de la pharmacovigilance [23].

3.3. Robotisation de la dispensation des médicaments au niveau hospitalier

Le métier de pharmacien hospitalier, tel que nous le connaissons aujourd'hui, pourrait être impacté par l'IA. Cette dernière peut automatiser de nombreuses tâches quotidiennes comme la délivrance des médicaments.

Certains établissements publics aux Etats-Unis disposent de robots capables, après réception d'une ordonnance électronique d'un médecin, de gérer le stock, de préparer les doses à administrer pendant toute la journée et de suivre la bonne administration du médicament à l'aide d'un code-barres. Le rôle du pharmacien consiste à vérifier le travail du robot. Grâce à ce système, des milliers de doses sont préparées par jour, avec un coût de personnel réduit au maximum et un taux d'erreur avoisinant zéro.

L'IA ne doit pas être considérée comme une menace mais plutôt comme une aide pour le pharmacien. Elle pourrait, en effet, constituer un

réel atout dans l'exécution de ses missions en lui permettant de déléguer informatiquement des tâches chronophages et/ou coûteuses ou encore en soutenant son expertise dans le domaine du médicament [24].

3.4. Naissance de notion de télépharmacie

La télépharmacie consiste en l'utilisation des TIC en vue d'assurer une interaction entre les pharmaciens et les patients qui ne sont pas au même endroit [25]. C'est un domaine d'activité qui s'est développé pour répondre au manque de pharmaciens et de services pharmaceutiques dans certaines régions. Cette pratique digitale de l'exercice de la pharmacie utilise les mêmes normes de qualité que celles utilisées dans la pratique traditionnelle, telles que l'examen de l'usage des médicaments, l'analyse des ordonnances, et le conseil pharmaceutique au patient. Le pharmacien dirige en ligne une équipe de techniciens et de préparateurs dans un hôpital ou dans son officine en utilisant des outils modernes de communication (Skype, visioconférence, ...).

Le pharmacien donne des recommandations instantanées dans le but de dispenser une ordonnance ou préparer une préparation magistrale, hospitalière ou officinale. Toutefois, l'équipe devrait avoir des compétences nécessaires à la pratique traditionnelle pour combler l'absence du pharmacien et des connaissances sur l'usage des moyens de communication digitale.

Les pays où l'on peut voir le développement de la télépharmacie sont surtout ceux qui possèdent des zones rurales à faibles densités de populations et dont les différentes communautés se trouvent à des grandes distances les unes des autres (Etats-Unis, Australie, Canada, ...). En effet, il existe dans ces pays une pénurie régionale de pharmaciens qui rend difficile le recrutement dans les petites communautés [26].

3.5. Evolution des autorités réglementaires pharmaceutiques

3.5.1. Digitalisation du circuit réglementaire des médicaments.

L'évaluation d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament par les autorités réglementaires peut prendre des mois, voire des années avant l'approbation.

Chaque dossier d'AMM est formé de cinq modules qui respectent le format « Common Technical Document » :

- Module 1 : il contient des données administratives.
- Module 2 : c'est un résumé des 3 modules suivants.
- Module 3 : il comporte des données physico-chimiques liées à la qualité du médicament.
- Module 4 : il contient des données préclinique qui concernent la sécurité du médicament.
- Module 5 : il comporte des données cliniques relatives à l'efficacité du médicament.

Afin de raccourcir les délais d'évaluation, l'agence européenne des médicaments a collaboré avec les grandes firmes pharmaceutiques pour instaurer et autoriser la soumission électronique des dossiers d'AMM. Des dossiers en format PDF et word peuvent être soumis dans une plateforme en ligne sécurisée et accessible uniquement par un représentant de l'industrie et un évaluateur du dossier [27].

3.5.2. Digitalisation de la pharmacovigilance

A l'ère de l'e-santé, l'évolution de « big data » a été accompagnée d'un intérêt croissant des laboratoires pharmaceutiques et des autorités de réglementation du circuit des médicaments afin d'évaluer les données liées à la sécurité du médicament [68]. Cette évolution a incité l'union européenne a financé le projet Web (RADR) qui présente une initiative révolutionnaire pour l'innovation en matière de sécurité des médicaments [28]. Il s'agit d'un projet qui regroupe des autorités européennes et des industries pharmaceutiques visant à développer l'utilisation des TIC pour la déclaration des effets indésirables.

Ce projet offre une plateforme sur internet et dans des applications mobiles pour déclarer en temps réel toute affection imprévisible liée à l'utilisation normale du médicament et pour permettre la transmission quasi instantanée des informations sur la sécurité des patients aux autorités réglementaires. Par la suite, ces autorités réclament les effets indésirables enregistrés à l'industrie fabricante pour qu'elle effectue encore plus d'études et les mentionne dans le résumé caractéristique du produit [29].

Conclusion

L'avènement de la technologie a influencé la pratique médicale et pharmaceutique dans les deux dernières décennies. L'e-santé a contribué à la coordination des soins entre les différents acteurs de la santé, optimisant ainsi la prise en charge thérapeutique du patient. Le pharmacien dans ce nouvel écosystème, se trouvait obligé de suivre ce progrès afin de répondre au besoin du patient et du marché des médicaments. Des « startups » et des entreprises pharmaceutiques sont en pleine concurrence actuellement pour intégrer l'innovation technologique dans le traitement des patients.

En effet, des plateformes en ligne et des applications mobiles dont l'accès est payé, ont été conçues afin de créer une interface de communication avec le patient.

De plus, des robots miniaturisés sont actuellement disponibles notamment dans les pays développés visant à booster le travail du pharmacien dans les hôpitaux et les officines.

Face à cette évolution et ses multiples avantages, les gouvernements de plusieurs pays ont commencé à instaurer des programmes nationaux afin d'intégrer l'e-santé dans les systèmes des soins.

Au cours de la pandémie de Coronavirus, l'e-santé devient une nécessité afin de garder la distanciation sociale et par la suite éviter la propagation du virus. Plusieurs textes juridiques ont été approuvés afin de légaliser la télémédecine et la pratique pharmaceutique et médicale en ligne. Nous pensons à une évolution importante de la santé numérique dans les prochaines années, et par la suite un développement du concept de pratique pharmaceutique.

Références

- Joubert M. Les nouvelles technologies dans le parcours de soins. *Med Male*. 2017;11(1):55-7.
- Mbemba GI, Hamelin-Brabant L, Gagnon MP, Ngangue PA, Bagayoko CO. Utilisation et perceptions de la télésanté par les professionnels de la santé des zones rurales au Mali. *EurResTelemed*. 2017;6:165-72.
- Simon P, Lucas J. La télémédecine n'est pas du e-commerce mais de la médecine clinique. *EurResTelemed*. 2014;3(1):27-34.
- Conseil National de l'Ordre des Médecins. Déontologie médicale sur le web. Paris: CNOM; 2011.
- Alami H, Lamothe L, Fortin JP, Gagnon MP. L'implantation de la télésanté et la pérennité de son utilisation au Canada : Quelques leçons à retenir. *EurResTelemed*. 2016;5(4):105-17.
- Lalau JD, Klopp-Delaunay V. Empathie et télémédecine. *Med Mal Metab*. 2018;12(6):530-5.
- Organisation Mondiale de la Santé. M-santé : De nouveaux horizons pour la santé grâce aux technologies mobiles. Genève : OMS; 2011.
- Issany N. Nouveautés offertes aux patients au niveau de leur santé (l'esanté, les applications santé et les objets connectés) en relation avec le pharmacien d'officine [Thèse]. Bordeaux : Unité des Formations et de Recherches Pharmaceutiques de Bordeaux; 2016.
- Demichelis Y. L'apport des objets connectés dans le suivi et le traitement des pathologies chroniques [Thèse]. Marseille : Faculté de Pharmacie de Marseille; 2018.
- Choquet R. Sujet d'avenir : La rhumatologie à l'heure de l'e-santé: Objets connectés. *Rev Rhum*. 2018;85:A37-8.
- Brouard B, Bardo P, Vignot M, Bonnet C, Vignot S. eHealth and mHealth: Current development in 2014 and perspectives in oncology. *Bull Can- cer*. 2014;101(10):940-50.
- Cambon L. Objets connectés, mobiles, communicants en prévention : dépasser l'outil, penser l'intervention. *Santé Publique*. 2016;28(1):5-6.
- Bezanson C. Le dossier médical partagé. *Rev Francoph Orthopt*. 2017;10:122-4.
- Laforge P. Le dossier médical partagé. *Actual Pharm*. 2019;58(584):29-30.
- Brouard B. Les nouvelles technologies de la communication au service de la santé. *Actual Pharm*. 2015;54(544):18-22.
- Kantarjian H, Yu PP. Artificial intelligence, big data, and cancer. *JAMA oncology*. 2015;1(5):573-4.
- Dinh-Xuan A. «Big Data» et pneumologie. *Rev Mal Respir Actual*. 2015;7(3):197-9.
- Gratzer K, Servy H, Chiche L. Artificial intelligence: Guidelines for internists. *Rev Med Interne*. 2019;41(3):189-91.
- Sehlistedt U, Bohlin N, De Maré F, Beetz R. Embracing digital health in the pharmaceutical industry. *Int J Health Manag*. 2016;9(3):145-8.
- Kenawy AS, Kett V. The impact of electronic prescription on reducing medication errors in an Egyptian outpatient clinic. *International Journal of Medical Informatics*. juill 2019;127:80-7.
- DU UPC. L'ordonnance électronique en soins primaires: les effets sur la sécurité des médicaments. *Bulletin de l'ISMP Canada—Volume*. 2018;18(10).
- TN24. Tribune : Quand l'ordonnance électronique est autorisée et la pratique de la télémédecine illégale [En Ligne] 2020. [Consulté le 23 Mai 2020]. Disponible sur: <https://tn24.tn/fr/article/tribune-quand-l-ordonnance-electronique-est-autorisee-et-la-pratique-de-la-tele-medecine-illegale-259414>

23. Drouin M. Les nouveaux cadres de la e-santé à l'ère du Big Data : Quels enjeux pour la santé de demain ? [Thèse]. Amiens : Université de Picardie Jules Verne;2018.
24. Drubay PA. Le pharmacien face à l'intelligence artificielle. Actual Pharm. 2018;57(578):30-2.
25. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy services: Present status and future perspectives: A review. Medicina.2019;55(7):1-12.
26. Loureiro PC. Télésanté, télémedecine en pharmacie et télépharmacie : Les nouvelles technologies de l'information et de la communication au service de la santé [Thèse]. Bordeaux : Unité des Formations et de Recherches de Bordeaux; 2016.
27. HERBRETEAU Julien. La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives [Thèse]. Poitiers : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers ; 2015.
28. Ghosh R, Lewis D. Aims and approaches of Web-RADR: A consortium ensuring reliable ADR reporting via mobile devices and new insights from social media. Expert Opin Drug Saf.2015;14(12):1845-53.
29. Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards IR, Moretti U, Sarin VM, et al. Patient-reported safety information: A renaissance of pharmacovigilance? Drug Saf.2016;39(10):883-90.

Perinase®

Propionate de fluticasone 50 µg/dose

A LOT 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 VA ?

- » Etat Grippal
- » Rhume
- » Rhinite allergique
- » Rhinopharyngite

De Nouveau
Novex®

Paracétamol / Acide ascorbique (vitamine C) / Malate de phénylamine

est là!!



L'OURAGAN «COVIDAIRE» ENTRE URGENCE, VIGILANCE ET RESPONSABILITÉ

Pr Amor Toumi

« Article paru le 13 novembre 2010 dans la revue Leaders »

- La présente pandémie ne cesse de troubler le monde entier en paralysant les économies et en semant le désarroi à l'échelle individuelle et collective. Depuis un an la planète vit dans l'angoisse et chaque jour nous nous réveillons avec des chiffres illustrant la situation locale et internationale. Que faire ? Céder à la panique ou adopter une politique de déni ? Regarder la réalité en face et agir ou faire la politique de l'autruche ? Malheureusement les expériences des différents pays ne permettent pas, à la date d'aujourd'hui, de proposer une approche sereine de la prise en charge de cette pandémie.

Les seuls points admis dans le monde (mais qui ne font pas l'unanimité) concernent les mesures préventives : le port des masques, la distanciation, le lavage des mains (ou l'utilisation de gel hydro-alcoolique) et l'aération. En matière de diagnostic la référence est la PCR. Cependant il est fondamental que les tests antigéniques soient banalisés pour atteindre le grand public. Je suis persuadé que petit à petit ils seront pratiqués à la descente des moyens de transport transfrontaliers ainsi que lors des réunions et lors de l'accès à certaines structures tel que les hôpitaux. Sur le plan thérapeutique, par contre, c'est la discordance en raison de l'absence de réponse adéquate excepté, peut être, l'oxygénothérapie précoce.

Qu'en est-il à ce jour?

1^{ère} approche: C'est la recherche d'un traitement courant basé sur nos expériences de lutte contre le MERS-Cov (Middle East Respiratory Syndrome) et le SRAS-Cov (Severe Respiratory Acute Syndrome).

Cette approche a permis de mettre en exergue l'Hydroxychloroquine associée à l'Azythromycine. D'autres produits ont été proposés dans ce cadre comme la Doxycycline ou la Colchicine (essai Canadien en cours), en se basant sur une action indirecte sur la réplication virale grâce à un pouvoir Zinc ionophore ou sur leur capacité à inhiber la division cellulaire. L'utilisation concomitante du Zinc, de la Vitamine D et de la Vitamine C est préconisée. Il en est de même pour les anticoagulants qui permettent d'éviter les problèmes circulatoires en cas de complication. Le vaccin du BCG a été étudié sur le plan épidémiologique et non thérapeutique. L'utilisation des Corticoïdes est controversée. Autant il y a une unanimité sur l'utilisation de la Dexaméthasone dans les formes sévères, autant les avis sont partagés dans les phases précoces. C'est ainsi que l'utilisation de la Prédnisolone (si CRP élevée) est jugée utile par certains, dans les phases précoces, et déconseillée par d'autres (OMS pour la Dexaméthasone). Actuellement d'autres produits sont proposés, toujours dans le cadre des médicaments abordables pour les atteintes non sévères ; la Bromhexine (plusieurs études internationales) et le Clofoctol (le médicament de l'Institut Pasteur de Lille).

Aucune de ces thérapeutiques n'a fait à ce niveau l'unanimité

2^{ème} approche: Elle a été mise en place en parallèle avec la première. Certains laboratoires ont pris le train en marche pour proposer des produits à activité antivirale. C'est le cas du Remdésivir et du Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). Leur utilisation fût un échec et ce

malgré le soutien des deux Agences majeures dans le monde (FDA/USA et EMA/UE), notamment pour le Remdesivir. Pour donner une idée au lecteur sur ces enjeux, de nombreux chercheurs ont évalué le prix de revient d'une injection de Remdesivir à 1\$. Elle est vendue actuellement à plus de 300\$. Vous comprenez l'acharnement des uns et des autres pour défendre ces produits. L'étude de l'OMS (SOLIDARITY) a montré l'inefficacité de ces produits ainsi que celle de l'Hydroxychloroquine.

3^{ème} approche: C'est la piste biologique, qui, dans certains cas, a été préconisée de manière assez précoce. C'est ainsi que les plasmas de malades guéris ont été utilisés pour conférer une immunité passive aux sujets malades sur la base des anticorps qu'ils contiennent. L'évolution logique a été l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui empêchent la fixation du virus sur la cellule. Ce sont les fameux cocktails donnés au Président Trump (produit de Regeneron/Roche). Il est difficile de se prononcer sur ces produits car ils seront, à mon avis, hors de portée de nos moyens pour une utilisation massive (prix en dizaine de milliers de \$US).

4^{ème} Phase: C'est l'approche vaccinale. A l'heure actuelle, 154 produits sont en phase préclinique (expérimentation animale), 20 sont en phase 1 (essais d'innocuité essentiellement sur un nombre limité de personnes). 12 sont en phase 2 (essais d'efficacité et d'innocuité sur 200 à 400 personnes) et 10 en phase 3 (30000 à 50000 personnes). Les phases sont mises en place successivement après une évaluation concluante de la précédente. A la date de ce jour aucun vaccin n'a été approuvé dans le monde. Les annonces faites dernièrement le sont par des

laboratoires qui doivent soumettre leurs résultats aux autorités. Aussi, il ne faut en aucun cas se précipiter, ni mettre la pression sur les décideurs pour arrêter une stratégie d'acquisition. En effet il faut prendre en considération ce qui suit:

- Le vaccin de Pfizer BioNtech doit être conservé à -100°F (-73,3°C) durant les étapes de transport et de stockage. Les pays en développement ont-ils les moyens de cette exigence? D'ailleurs de nombreuses personnes pensent qu'il s'agit d'une annonce spéculative à consonance boursière. L'article du Guardian (UK) du 12 Novembre 2020 relatif à la démarche du CEO de Pfizer, qui a vendu pour 5,6 Millions de \$ d'actions suite à la hausse du cours des actions de ce laboratoire, renforce cette hypothèse
- Pour confirmer cette problématique liée au transport, à la distribution et au stockage, Moderna a annoncé que son vaccin doit être conservé à -20°F (-28,9°C).
- Stocker correctement les vaccins est un élément essentiel de la qualité des soins prodigués aux patients. Pour maintenir l'efficacité du vaccin, la chaîne de froid doit être maintenue non pas uniquement grâce à des super-congérateurs et une procédure de traçabilité de la température mais aussi en les branchant sur des groupes électrogènes adaptés.
- Outre ce problème de température, comment les pays en développement pourront gérer la problématique de la double injection à trois ou quatre semaine d'intervalle ? Il sera impossible de donner les deux doses au citoyen car il n'aura pas les moyens de les conserver à ces températures. Mais est ce qu'il trouvera sa

deuxième dose le moment venu?

- Ces vaccins annoncés avec une efficacité de 80 à 92% conserveront-ils ce taux d'efficacité lors d'une utilisation massive ? De plus quelle est la durée de cette protection ? Elle se calcule en mois ou en années?
- A mon humble avis les autorités ne pourront pas évaluer correctement ces dossiers en raison des différentes pressions. Ils donneront tout au plus des EUA (Emergency Use Authorization) qui ne confèrent pas au produit la fiabilité requise en matière d'efficacité et de sécurité.
- A la date d'aujourd'hui aucun vaccin à ARNm n'a pu être commercialisé. Les essais pour réaliser un vaccin contre la rage ou contre certains cancers sur la base de cette technologie, ont été abandonnés en phase 1 en raison d'une certaine toxicité grave et de l'instabilité de ce type de produits.
- Les autres vaccins doivent être évalués conformément aux critères qui correspondent à nos pays (Conservation, nombre d'injection, efficacité...)
- Il va falloir que nos pays adhèrent de manière forte et volontaire à l'initiative du GAVI (Global Alliance for Vaccination and Immunization), associé à l'OMS et à de nombreux partenaires pour mettre à la disposition des pays en développement deux Milliards de doses pour faire face à leurs besoins selon des priorités bien définies. En plus de cette approche il faudrait que les pays en développement suivent de près l'évolution des dossiers de tous les pays en course pour les vaccins avec leurs propres critères.
- Autant il s'agit d'agir avec prudence, autant

nous avons un devoir d'anticipation basé sur une lecture objective, réfléchie et sereine de toute évolution sur la scène vaccinale. Il est certain que la solution vaccinale n'est pas l'unique réponse à cette pandémie, mais elle constitue une importante base pour assurer un futur à notre monde. La solution définitive à cette pandémie réside dans la découverte d'un médicament détruisant ou inactivant directement le virus.

Pr Amor Toumi

Professeur de Pharmacologie

Ancien Responsable au Ministère de la Santé

Ancien Haut Fonctionnaire de l'OMS (Genève)

**CYPERUS LONGUS L.
BOUKEF K.**



FAMILLE : CYPERACEAE

NOMS VERNACULAIRES :

TUNISIE : SAADA صعدة

ALGERIE (15) :

SAAD سعد SAADA صعدة BERBIK بربيك

LIBYE (46) Cyperus esculentus Linn.

HAB AL AZIZ حب العزيز HAB AZ ZLAM حب ازلام

MAROC (5) :

AS SAAD الصعد TARA طارة

AS SUDA AL MUDAFARA السوداء المظفرة

TAGA طاقة

NOMS ARABES (2) SAAD سعد SAADI سعدي

AL HOLNOJANE AL BERRI الحلنجان البري

RIHANE AL QUASAOUI ريحان القساوي

Nom Français : Souchet Odorant, Souchet Long

HISTOIRE (2) (39) (40) (41) (42)

Le souchet odorant se nomme *Cyperus longus*. Ce nom est issu du grec *cypeiros* dérivé de *cypris*, autre nom d'Aphrodite ou Vénus chez les romains, vraisemblablement pour les propriétés aphrodisiaques qu'on lui attribuait. *Longus* signifie long pour la taille haute de cette plante.

L'usage médicinal des *Cyperus* remonte à l'Égypte ancienne et à l'Antiquité grecque et

latine. Plusieurs espèces étaient connues des anciens Égyptiens, outre le papyrus (*Cyperus papyrus*), le souchet comestible (*Cyperus esculentus*) utilisé dans de nombreuses formulations médicinales et *Cyperus longus* utilisé dans la confection de parfums. Pour Pline au 1^{er} siècle, *Cyperus* « est un remède infaillible contre la morsure des serpents et la pique des scorpions...On l'utilise contre les ulcères, surtout ceux de l'estomac, avec du vin et du vinaigre » Il indique aussi que le *cyperus* est utilisé en parfumerie. À la même époque, Dioscoride indique que *cypira* est apte à guérir les piqures de scorpions, les refroidissements, les obstructions de matrice et les ulcères. Au XIX^e siècle, il était considéré comme tonique et stomachique. Le souchet odorant a une réputation de plante tonique et diurétique

BOTANIQUE

Plante vivace dont les tiges, triquètres sont raides. Les feuilles sont très longues, carénées, rudes au toucher. L'inflorescence est une ombelle irrégulière à rameaux inégaux. Les épillets dont l'axe est ailé sont linéaires, étroits, disposés en fascicules ombelliformes très courts. Les écailles sont densément imbriquées. Le fruit est un akène trigone à angles tranchants

En Tunisie, d'autres espèces existent, il s'agit de *Cyperus rotundus* L., *Cyperus esculentus* L. et *Cyperus conglomeratus* Rottb.(15)

CHIMIE (12) (25) (30)

Dans la composition chimique de *cyperus rotundus* Linn. (10) on trouve :

- Alcaloïdes instables

- Huile fixe (2.7%) composée de glycérol et des acides linoléique, linoléique, oléique, myristique et stéarique

- Huile essentielle (0.5%) pas moins de 27 composants ont été identifiés parmi lesquels des sesquiterpènes sous forme d'époxydes, de cétones, d'alcool aliphatiques et monoterpènes. On trouve également de l'isocyperol, du pinène, cineole et alpha cypénone. Du copadiène et de l'époxyguanine. Béta-himaclène l'oxyde de l'alpha-caryophyllène, l'irisone, l'oxyde de bêta-caryophyllène, l'oxyde d'humulène, le viridiflorol, l'aristolone et le longiverbenone.

► Nor stilbenes dimère : longusone A,

► Stilbenes dimères : longusols A, B et C,

► stilbenes, resveratrol, piceatannol, trans-scirpusins A et B cassigarols E et G, et pallidol

► Des travaux ont permis d'identifier 6 nouveaux sesquiterpènes : cyperusols A1, A2, B1, B2, C et D et 2 monoterpènes en plus des 13 sesquiterpènes déjà isolés.

► Flavone : luteolin,

► flavan-3-ols, : (+)-catechin et (-)-epicatechin

PHARMACOLOGIE

Il est rapporté que les études sur les plantes du genre *Cyperus* ont indiqué des effets significatifs, notamment antimicrobien, anti-inflammatoire, hépato protecteur, gastro protecteur, antipaludique, antioxydant et antidiabétique. (2)

a) *Cyperus longus* L.

Cyperus longus, serait douée d'une activité hépato-protectrice (36)

L'activité antiallergique et anti-oxydante a

été démontrée (25)

Dans une autre étude les effets antiprolifératifs et anti apoptotiques de l'extrait de *Cyperus longus* ainsi que de l'huile essentielle ont été démontrés in vitro sur les lignées cellulaires MCF7 et PC3. Il semble que le viridiflorol et le longiverbenone soient les plus actifs (22)

b) *Cyperus esculentus* L.

Les tubercules de cette plante sont considérés comme l'une des premières sources de nourriture connues de l'humanité, où ils ont été documentés pour être cultivés par les anciens Egyptiens depuis 5000 avant JC.

Partant du fait que *Cyperus esculentus* (noix de tigre), est traditionnellement utilisé au Moyen-Orient pour stimuler l'excitation sexuelle chez les hommes, une étude a été menée sur l'influence de la noix de tigre sur le comportement copulatoire des rats mâles sexuellement actifs. Les améliorations observées, après l'administration de noix de tigre pourraient être partiellement attribuées à une augmentation des taux sériques de testostérone. Cette augmentation du niveau de testostérone pourrait être liée à la présence de quercétine, de vitamines et de zinc dans la noix de tigre. Les auteurs soutiennent l'hypothèse que les tubercules de *C. esculentus* ont une activité aphrodisiaque, améliorant la libido et les performances sexuelles masculines (23)

De même *Cyperus esculentus* atténue la toxicité testiculaire liée à un régime riche en sel chez le rat wistar (18)

Les feuilles de *C. esculentus* L. contiennent des flavonoïdes qui possèdent diverses activités biologiques, telles que des effets an-

tioxydants in vitro et in vivo, une fonction antibactérienne, la promotion de la microcirculation sanguine et un effet anticoagulant.

Il a été par ailleurs démontré que l'orientine de *Cyperus esculentus*, a des effets neuroprotecteurs contre les lésions cérébrales d'ischémie –reperfusion (32)

Des auteurs (27), rapportent que les principes actifs de *Cyperus esculentus*, y compris l'acide salicylique, les alcaloïdes, les terpénoïdes, les saponines, les stéroïdes, les vitamines C et E, le phosphore et le potassium, possèdent un large éventail de propriétés, notamment anti-inflammatoires et propriétés immunostimulantes; propriétés de prévention des maladies cardiaques et de la thrombose; et la réduction du risque de cancer du côlon. Ses propriétés modulatrices anti-obésité, antidiabétique, anti-diarhéique / dysenterie et gastro-intestinales ont également été rapportées. Le tigernut est considéré comme nutritif et son lait comme une «boisson nutritive» et un «aliment santé» en raison de ses quantités élevées de fibres, d'antioxydants et de microéléments

c) *Cyperus conglomeratus* Rottb.

Peu d'activités biologiques de l'extrait alcoolique végétal et de l'huile essentielle ont été décrites, il s'agit d'activités antimicrobiennes et anti-candida.

Dans une étude récente, des auteurs ont montré, que l'extrait de *C. conglomeratus* possède des actions anti-inflammatoires, en supprimant les taux sériques de TNF- α et galactine-3 d'une manière dose-dépendante. L'activité antiulcéreuse de *C. conglomeratus* a été également confirmée par des examens histopathologiques et histochimiques (2).

d) Cyperus rotundus (7) (8)

Dans une revue, les auteurs ont rassemblé toute la littérature publiée sur *C. rotundus*. Il est rappelé que les rhizomes et extraits de *C. rotundus* sont considérés parmi les meilleurs médicaments de l'Ayurveda et ce pour diverses propriétés médicinales. Les propriétés rapportées comprennent une activité anti-cariogène, antivirale, anti-candida, effet cytotoxique, inhibition des Na⁺ K⁺ ATPases cérébrales, effet neuroprotecteur, antiémétique, antiarthritique, hypotenseur, cytoprotecteur, cardioprotecteur, anti-hyperlipidémique, antipaludique, antiallergique, hépatoprotecteur, antihistaminique, effet ovicide et larvicide, gastroprotecteur, antihelminthique, analgésique, anti-ulcère antiplaquettaire, anti-obésité, anticonvulsivant, antimicrobien, anti-hyperglycémique, anti-diarrhéique, anti-inflammatoire, antipyrétique, cicatrisant et antioxydant.

Une autre étude (23) a montré un potentiel hépatoprotecteur et anti-VHB très prometteur des extraits de rhizome de *C. rotundus* in vitro

Par ailleurs, l'extrait de *C. rotundus*, permettrait la réparation des troubles de la mémoire spatiale chez le rat, grâce à une neurogenèse accrue dans l'hippocampe. Cet effet est très probablement lié aux composants flavonoïdes de l'extrait (38).

TOXICOLOGIE

Aucune activité toxique n'est rapportée

USAGES TRADITIONNELS**• TUNISIE (13)**

Les racines de cette plante, broyées et consommées en petite quantité sont préconisées dans l'île de Djerba pour le traitement

des maladies cardiaques.

Pour Le Floc'h *Cyperus rotundus* Linn., est indiquée dans les maladies cardiaques et comme diurétique, astringent, stomachique et emménagogue.

Le tubercule est brûlé comme parfum.

• ALGERIE

Non signalé ni par Ben Merabet (11) ni par Brette (14) ni par Beloued (1)

• LIBYE

El Gadi (46) l'espèce *Cyperus rotundus* Linn est recommandée dans les inflammations gastriques, pour cela on utilise les épis séchés, réduits en poudre et mélangés avec du lait ou de l'eau. La préparation doit être utilisée à jeun pendant 3 semaines. Kotb (19) cite l'espèce *Cyperus esculentus* Linn. dont les tubercules sont utilisés comme tonique, aphrodisiaque. Le décocté est préconisé en cas d'odontalgie et comme sédatif. Le même auteur cite l'espèce *Cyperus rotundus* L. qui aurait les propriétés suivantes : stimulant, tonique, diurétique, anthelminthique, stomachique, carminatif, diaphorétique, emménagogue, astringent, vermifuge, anti-dysentérique. La plante dissout la lécithine et autres dérivés d'acides aminés associés à la formation de calculs rénaux.

•

• MAROC

Bellakhdar (10) nous informe que cette espèce est un ingrédient important de la cosmétologie traditionnelle marocaine. Les rhizomes odorants séchés et pulvérisés sont utilisés par les femmes à la campagne pour parfumer le corps ; les cheveux et le linge. En raison de son odeur la plante est tenue de tenir les mauvais génies à distance. Pour ce qui est de *Cyperus rotundus* les tubercules sont utilisés mêlés aux mets pour leur pouvoir analeptique. Indiqués aux chétifs et aux femmes qui veulent prendre de l'embonpoint. On les donne aux étudiants pour améliorer leur mémoire et les capacités

tés intellectuelles.

En période de disette la plante est récoltée et consommée par les gens de la campagne.

• **ARABIE SAOUDITE (48)**

La plante renforce le cœur et le cerveau. Elle calme les nerfs et elle est utilisée contre le ballonnement, mais également pour soigner la tachycardie, l'hémiplégie, la paralysie de la face, l'indigestion, la diarrhée, les vomissements. Les tubercules seraient aphrodisiaques, emménagogues. Mastiqués ils soigneraient l'inflammation de la sphère ORL. L'espèce *Cyperus rotundus* est également citée. On utilise le décocté des tubercules pour soigner la fièvre, la diarrhée, l'indigestion. En cas de dysenterie on utilise le mélange tubercule, gingembre et miel. La même préparation soigne les perturbations gastriques et intestinales, elle facilite les règles en usage local. Elle serait vermifuge. Les tubercules utilisés à l'état frais en compresse sur les seins seraient galactagogues. La plante est également préconisée comme anti-scorpionique et pour soigner les abcès. Par ailleurs, *Cyperus longus* et *Cyperus rotundus* sont utilisés pour traiter les piqures de scorpions (16)

• **EGYPTE**

Batanouny (9) cite l'espèce *Cyperus rotundus*, cette espèce serait stomachique, emménagogue, sédative et analgésique. Utilisée contre la dyspepsie et la diarrhée. En infusion elle soigne les désordres intestinaux. Elle serait carminative, stimulante, tonique, aphrodisiaque, anthelminthique, analeptique et elle dissout les calculs rénaux. A l'état frais elle serait diaphorétique, astringente et anti-scorpionique. La poudre de la plante inhibe la croissance des cheveux (31). Les tubercules sont aromatiques, stomachiques dans la gastrite nerveuse, utile en cas de dyspepsie et de diarrhée. Utilisés comme, emménagogue, sédatif, anal-

gésique et pour traiter les dysménorrhées, l'aménorrhée, la polynévrite et pour augmenter le poids corporel. Ils sont utilisés sous forme d'infusion pour le traitement des coliques, comme carminatif, stimulant, tonique, aphrodisiaque, anthelminthique, analeptique, et pour éliminer les calculs rénaux. Les tubercules frais sont diaphorétiques, astringents et utiles pour les piqures de scorpion. (42)

Les parties aériennes de *Cyperus conglomeratus* Rottb., auraient des propriétés pectorales, émollientes, diurétiques, stimulantes et analgésiques (33)

• **IRAQ**

Les auteurs (5) citent l'espèce *Cyperus rotundus* Linn., dont les noms vernaculaires sont : SAAD, SAMLA, TOUBALAGH et qui serait diaphorétique, astringente, utile pour soigner les désordres gastriques et intestinaux.

Le décocté soigne la flatulence, les nausées, les vomissements, il règle la prolactine et c'est un tonique, un hypoglycémique et un diurétique. La pommade soigne quant à elle les hémorroïdes et les fissures anales (4)

Les rhizomes en décoction, sont utilisés comme sudorifiques, anti diarrhéiques et pour leur propriétés révulsives. (26)

• **SOUDAN**

Au Soudan c'est l'espèce *rotundus* (Siada) qui est utilisée en infusion pour éliminer les calculs rénaux, expulser les vers, soigner l'hématurie et les maux de tête. Le macérat ou l'infusion sont préconisés en cas d'impuissance sexuelle (34)

AFGHANISTAN (37)

L'espèce rapportée est *Cyperus pertenuis* Roxb. dont les vernaculaires sont SAAD, SAAD KOUFI, MOUT

Il s'agit d'une plante importée préconisée comme aphrodisiaque.

- **IRAN**

Le rhizome frais de *Cyperus rotundus* en décoction est préconisé contre la dysenterie, les affections gastriques, et la diarrhée, on l'utilise comme diurétique, inducteur de la menstruation, inducteur de la transpiration, antiparasitaire, pour la cicatrisation des plaies, et contre le prurit (28). La racine renforcerait la mémoire (6).

- **YEMEN**

Cyperus rotundus L., traite la typhoïde, pour cela on administre une décoction de tubercules pendant 7 jours. La racine à prendre en poudre à raison de 12gr est recommandé, en cas de paludisme (17)

AUTRES INFORMATIONS

Kotb (19) signale le fait que les tubercules grillés sont utilisés comme substitut du café et du cacao.

USAGES TRADITIONNELS DANS LES ECRITS ANCIENS

- **KACHF ARROUMOUZ (44)**

3 indications principales sont rapportées : emménagogue, diurétique et carminative

- **IHYAA ATTADHKIRA (45)**

L'auteur cite l'espèce *Cyperus longus* et d'autres espèces et signale les propriétés suivantes : Diurétique, aphrodisiaque, emménagogue et vermifuge. La plante soigne la tachycardie et dissout les calculs rénaux

- **AL MOOTAMED (43)**

IBN ALBAYTAR : la plante serait emménagogue, diurétique, stomachique, anti-hémorroïdaire, carminatif, stimule le cerveau,

soigne la mauvaise haleine et dissout les calculs rénaux.

ATTAFLISSI : la plante est préconisée pour renforcer l'estomac et le foie et en odontomatologie.

IBN JAZLA : on retrouve les mêmes indications signalées, avec en plus, vermifuge, anti-hémorroïdaire, et pour soigner la fièvre.

- **HADIKAT AL AZHAR (47)**

La plante dissout les calculs, renforce l'estomac et le foie, elle est diurétique emménagogue et anti-scorpionique.

Utilisée en ORL et pour soigner les aphtes.

Elle serait anti-hémorroïdaire carminative. Les fièvres anciennes et la cicatrisation des abcès constituent d'autres indications de la plante.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Abdelkader Beloued
Plantes médicinales d'Algérie
Office des publications universitaires 2003 – Algérie
- 2) Abdelsamed I. Elshamy , et all
UPLC-qTOF-MS Phytochemical Profile and Antiulcer Potential of *Cyperus conglomeratus* Rottb. Alcoholic Extract.
Molécules . 2020 Sep ; 25 (18): 4234.
- 3) Ahmed Issa
Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème Edition , 1981
Beirut Lebanon
- 4) Alaadin Naqishbandi
Plants used in Iraqi traditional medicine in Erbil - Kurdistan regio
Zanco J. Med. Sci., Vol. 18, No. (3), 2014
- 5) Ali Al Rawi, H.L. Chakravarty
Medicinal plants of Iraq Ministry of Agriculture and irrigation
State board for agricultural and water resources research

National herbarium of Iraq
Baghdad 1988 (2nd edition)

6) 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

7) Arslan Masood Pirzada , et all
Cyperus rotundus L.: Traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities
J Ethnopharmacol 4 novembre 2015 ; 174: 540-60

8) Arunagiri Kamala , Sushil Kumar Middha , et Chandrakant S. Karigar
Plants in traditional medicine with special reference to Cyperus rotundus L.: a review
3 Biotech . 2018 Jul; 8 (7): 309.

9) Batanouny K. H.
Wild medicinal plant in Egypt
Academic of scientific research and technology in Egypt – IUCN Switzerland
1999

10) Bellakhdar J.
La pharmacopée marocaine Traditionnelle
Editions Ibis Press 1999 Paris.

11) Ben Merabet K., Abed L.
Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne
Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.

12) Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.
Plantes Médicinales Des Régions Tempérées.
Maloine S.A. 1980 Paris.

13) Boukef K.
Les Plantes dans la Médecine Traditionnelle Tunisienne
Agence de Coopération Culturelle et Tech-

nique 1986 Paris.

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

15) Edouard le Floc'h, Loutfy Boulos et Errol Vela
Catalogue synonymique commenté de la flore de Tunisie
République tunisienne Ministère de l'environnement et du développement durable
banque nationale de gènes 2010

16) Hanan Aati, Ali El-Gamal, Hamdy Shaheen and Oliver Kayser
Traditional Use of Ethnomedicinal Native Plants in The Kingdom of Saudi Arabia
J Ethnobiol Ethnomed. 2019; 15: 2.

17) Hussein and Arvind Dhabe
Ethnobotanical study of folk medicinal plants used by villagers in Hajjah district
Republic of Yemen Sogil
Journal of Medicinal Plants Studies 2018; 6(5): 24-30

18) Justina Nwandimma Nwangwa et all.
Cyperus esculentus L. (tigernut) mitigates high salt diet-associated testicular toxicity in Wistar rats by targeting testicular steroidogenesis, oxidative stress and inflammation
Andrologie 20 août 2020; e13780.

19) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985 Arab Encyclopaedia House Beirut – Liban

20) Leclerc H.
Précis de Phytothérapie
5ème édition Masson – Paris 1994

21) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

22) Memariani T, et all.

Evaluation of the cytotoxic effects of *Cyperus longus* extract, fractions and its essential oil on the PC3 and MCF7 cancer cell lines.

Oncol Lett. 2016 Feb;11(2):1353-1360. Epub 2015 Dec 23.

23) Mohammad K. Parvez , et all.

The in vitro and in vivo anti-hepatotoxic, anti-hepatitis B virus and hepatic CYP450 modulating potential of *Cyperus rotundus* Saudi Pharm J . 2019 mai ; 27 (4) : 558-564.

24) Mohammed Z. Allouh ,et all.

Influence of *Cyperus esculentus* tubers (tiger nut) on male rat copulatory behavior.

BMC Complément Altern Med . 2015; 15: 331

25) Morikawa T, Xu F, Matsuda H, Yoshikawa M.

Structures of novel norstilbene dimer, longusone A, and three new stilbene dimers, longusols A, B, and C, with antiallergic and radical scavenging activities from Egyptian natural medicine *Cyperus longus*.

Chem Pharm Bull (Tokyo). 2010 Oct ; 58 (10) : 1379-85.

26) Nedhal A. Al-douri

A survey of medicinal plants and their traditional uses in Iraq

Pharmaceutical Biology 2000, Vol. 38, No. 1, pp. 74-79

27) Nnenna Ola Onuoha et all.

Tigernut (*Cyperus esculentus* L.) «milk» as a potent «nutri-drink» for the prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity in a murine model

J Intercult Ethnopharmacol. 9 juin 2017 ; 6 (3) : 290-295.

28) Omid Safa et all.

An ethnobotanical survey on hormozgan province, Iran

Avicenna J Phytomed. 2013 Winter; 3(1): 64-81

29) Ouertani S.

Plantes à Intérêt Dermatologique Enquête d'Ethno pharmacognosie dans un Village tunisien. Thèse de Diplôme d'Etat en Pharmacie Université Paris V 1988

N° 14 Paris..

30) Paris R.R. Moyse M.

Matière Médicale Tome 2- 3 Masson 1967 Paris

31) Sameh F AbouZid and Abdelhalim A Mohamed

Survey on medicinal plants and spices used in Beni-Sueif, Upper Egypt

AJ Ethnobiol Ethnomed. 2011; 7: 18.

32) Si-Qun Jing et all.

Neuroprotection de *Cyperus esculentus* L. orientin contre les lésions cérébrales induites par l'ischémie cérébrale / la reperfusion

Neural Regen Res . 2020 Mar; 15 (3): 548-556.

33) 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 Year: 2013, Volume: 1, Issue: 6 page: 10-17

34) Tahani Osman Issa et all.

Ethnobotanical investigation on medicinal plants in Algoz area (South Kordofan), Sudan

J Ethnobiol Ethnomed. 2018; 14: 31

35) Trabut L.

Répertoire des noms indigènes des plantes Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger

36) Xu F, Morikawa T, Matsuda H, Nino-

miya K, Yoshikawa M
Structures of new sesquiterpenes and hepatoprotective constituents from the Egyptian herbal medicine *Cyperus longus*.
J Nat Prod. 2004 Apr ; 67(4) :569-76

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985
النباتات المستخدمة في الطب الشعبي السعودي (48)
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

37) Younes C. Fleurentin J, Notter D, Mazars G., Mortier F., Pelt JM.
Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan
Journal of Ethno pharmacology 20 (1987) 245-290

38) Zeinab Shakerin et all.
Effects of *Cyperus rotundus* Extract on Spatial Memory Impairment and Neuronal Differentiation in Rat Model of Alzheimer's Disease.
Adv Biomed Res . 2020 ; 9: 17.

39) https://www.wikiwand.com/fr/Cyperus_longus

40) [https://doris.ffessm.fr/Especies/Cyperus-longus-Souchet-odorant-2696/\(rOffset\)/6](https://doris.ffessm.fr/Especies/Cyperus-longus-Souchet-odorant-2696/(rOffset)/6)

41) <https://jardinage.ooreka.fr/astuce/voir/674587/cyperus-longus>

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

(المعتمد في الأدوية-43)
تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن.
الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة - بيروت
كشف الرموز في بيان الأعشاب (44) -
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري
إحياء التذكرة-45)
تأليف دكتور رمزي مفتاح -1953 مصر الجديدة
استعمال بعض النباتات في الطب الليبي(46)-
تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب
الوطنية - بنغازي
حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار-47)

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Essaydali publie des articles originaux cliniques, des travaux originaux biologiques ou expérimentaux (sciences du médicament, officine, industrie...), des éditoriaux, des mises au point, des lettres à la rédaction.

Les articles originaux ne doivent avoir fait l'objet de publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication dans une autre revue.

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

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

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

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

- **La première page** comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif
- **Auteur** : Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.
- **Auteur correspondant** : Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article
- **Tirés à part** : L'adresse pour la demande de tirés à part doit être mentionnée.
- **Mots clés** : Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).
- **Résumé** : Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais. Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.
- **Abréviations** :
 - **Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques** sont conformes à celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.
 - **Les abréviations internationales connues** sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les

termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

- **Les tableaux** : (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.
- **Les figures** : (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.
- **Les références bibliographiques** : doivent être numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes). Ces références doivent être présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5ème auteur.
- Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

Exemples :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

- **Les Remerciements** doivent figurer en bas de page ou fin d'article.

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

TROUBLES
DU
SOMMEIL ?



ET SI C'ÉTAIT
LE STRESS !

Réduire le stress avec Sédatif PC





الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

الإعصار «الكوفيدي»
بين الطوارئ ، اليقظة
والمسؤولية

