



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Dans ce numéro :

- **Hommage à Feu
le Dr Radhi Jazi**



- **Automédication aux antibiotiques :**

Etude descriptive auprès de la population tunisienne



Lactéol[®] *Lactobacillus LB inactivés
et milieu de culture fermenté*

NATURELLEMENT CONÇU POUR DES INTESTINS SÉREINS



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : LACTEOL 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** *Lactobacillus* LB inactivés 10 milliards, Milieu de culture fermenté (neutralisé) 160 mg. Soit 340 mg de substances actives pour un sachet. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre pour suspension buvable en sachet dose. **4. DONNEES CLINIQUES :** **4.1. Indications thérapeutiques :** En complément de la réhydratation, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans. En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Voie orale. La posologie est de 1 à 2 sachets par jour, en fonction de l'intensité des troubles. La posologie peut être augmentée à 3 sachets le premier jour de traitement. Verser le contenu du sachet dans un demi-verre d'eau ou dans un biberon d'eau. Agiter pour disperser et avaler. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **4.4. Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants, présentés par classe d'organe, ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Lactéol avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire **5. DUREE DE CONSERVATION :** 3 ans. **6. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :** À conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité. **7. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR :** en sachet-dose (papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène). Boîte de 10. **8. TITULAIRE DE L'AMM :** ADARE PHARMACEUTICAL SAS, route de BU au lieu dit « La Prevote » 78550 Houdan **9. N° AMM TUNISIE** 8623012 : 10 sachets-doses **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 24/08/2017. Médicament non soumis à prescription médicale.

PIONNIER DES POSTBIOTIQUES
EN SANTÉ DIGESTIVE

ADARE[™]
BIOME
ADARE PHARMACEUTICAL SAS


mc PHARMA

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateurs : Radhi Jazi & Mohamed Moncef ZMERLI **Directeur exécutif :** Mokhtar BELAIBA

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédia FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Latifa BENZARTI

Secrétaire Général

Lassaâd 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

Septembre 2020

N° 156

ARTICLES

- A la mémoire du Docteur Radhi Jazi ————— P.4-9
- Automédication aux antibiotiques : étude descriptive auprès de la population tunisienne
Ahmed Moujahed, Salma Smaoui, Salma Hachicha, Salma Maalej, Asma Ghorbel, Férièle Messadi-Akrout ————— P. 10
- L'exonération des études de bioéquivalence
« biowaiver - Exigences Réglementaires et Situation en Tunisie ————— P.19
Hajer Felfel, Nesrine Kalboussi, Fatma Trabelsi, Balsam Kacem, Emna Zribi, Senda Bahri, Imen Limayem
- Covid19 : Le Paracétamol, un choix thérapeutique à parfaire
Lassaâd M'sahli ————— P.27
- ALLIUM CEPA L. (Partie 1)
K. BOUKEF ————— P.31
- RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS ————— P.36

COMITÉ DE LECTURE

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

كلمة تأبين الدكتور الرازي الجازي

من طرف الأستاذ عمر التومي

28 جويلية 2020

**الله أكبر ، الله أكبر ، الله أكبر
إنا لله وإنا إليه راجعون**

نشيع اليوم جثمان العزيز علينا الدكتور الرازي الجازي الذي كان أباً في بيته و أيضاً أباً روحياً للعديد من الحاضرين .

ولد الدكتور الرازي الجازي بنابل في 28 سبتمبر 1927 ، و واصل دراسته حتى تحصل على شهادة ختم الدراسات بالمعهد الصادقي سنة 1946 و على شهادة البكالوريا سنة 1947.

درس الدكتور الرازي الجازي، الصيدلة في باريس أين تخرج سنة 1954، ثم تحصل منها على الدكتوراه سنة 1966. و تطرق في هذا المجال لتاريخ الصيدلة العربية .

و في الأثناء أحدث صيدليته في جزيرة جربة سنة 1955. ثم أقتنى صيدلية Platanía الموجودة الآن في 77 شارع الحرية، تحت إشراف ابنه خالد.



السيد الرازي الجازي له إشعاع وطني و دولي ، كان له دورا هاما في تطوير مهنة الصيدلة في بلدنا على الصعيدين المهني و العلمي .

كان الدكتور الرازي الجازي من مؤسسي «الجمعية التونسية للعلوم الصيدلية» التي ترأسها من سنة 1980 إلى سنة 1988 و التي أصبح رئيسها الشرفي حتى هذا التاريخ. و في هذا الإطار أحدث مع زميلينا الدكتور منصف الزملي «مجلة الصيدلي»، كما أحدث «الأيام الصيدلية» التي تقام حتى اليوم كل سنتين .

أشرف الدكتور الرازي الجازي على مهنة الصيدلة حيث ترأس العمادة من سنة 1973 إلى سنة 1976 .

أسس الدكتور الرازي الجازي مع الدكتور سليم بن عمار «الجمعية التونسية لتاريخ الطب و الصيدلة» و التي أصبح رئيسها الشرفي منذ سنة 2006 .

سمي الدكتور الرازي الجازي في سنة 2012 عضوا «للهيئة الأكاديمية التونسية للعلوم و الأداب و الفنون» المعروفة « ببيت الحكمة »

على الصعيد الدولي :

- كان الدكتور الراضي الجازي من مؤسسي «جامعة صيادلة المغرب العربي» (FPMA) .
- ترأس «إتحاد الصيادلة العرب» من سنة 1978 إلى سنة 1983 .
- كان الدكتور الراضي الجازي عضوا مراسلا «لأكاديمية الفرنسية للصيدلة» منذ سنة 1980 .
- وشغل كنائب رئيس «الجمعية الدولية لتاريخ الطب» من سنة 2000 إلى سنة 2002 .

الدكتور الراضي الجازي تقدم بعدد الدراسات في تاريخ الصيدلة عند العرب ، نخص منها ، الدراسات على «إبن الجزار» و «إسحاق إبن عمران» ، ألفت في هذا المجال عدد من الكتب وقدم عدة دراسات خاصة مع زميلينا المرحوم فاروق العسلي .

تتلمذ على يد الدكتور الراضي الجازي عديد الأجيال من الصيادلة في ميدان التشريع الصيدلاني و عديد القضاة في ميدان التشريع للمواد السمية و المؤثرات العقلية والمخدرات .

تحصل الدكتور الراضي الجازي على عديد الأوسمة الدولية و الوطنية (أكثر من 15 وسام) .

و في هاته اللحظة التي نودع فيها الدكتور الراضي الجازي، نسأل المولى عز وجل، أن يغفر له و يرحمه و أن يكرم نزله و يوسع مدخله و أن يبدله دارا خيرا من داره وأهلا خيرا من أهله و أن يقيه من فتنة القبر وعذاب النار.

اللهم زد من حسناته و تجاوز سيئته و لا تحرمنا من أجره و لا تفتنا من بعده

بسم الله الرحمن الرحيم

((يَا أَيَّتُهَا النَّفْسُ الْمُطْمَئِنَّةُ ارْجِعِي إِلَىٰ رَبِّكِ رَاضِيَةً مَّرْضِيَّةً فَادْخُلِي فِي عِبَادِي وَادْخُلِي جَنَّاتِي))

صدق الله العظيم

الله يرحمك يا سي الراضي و يرزق أهلك جميل الصبر و السلوان .

RADHI JAZI

Par : Mr. Mohamed Moncef Zmerli

Né à Nabeul en 1927, Radhi Jazi a rejoint le Collège Sadiki où il effectua ses études secondaires sanctionnées par le Diplôme de Sadiki (1946) puis par le Baccalauréat (1947). Cette formation de haute facture, assurée par le collège Sadiki, a permis de former des cadres parfaitement bilingues qui formeront l'ossature de la Tunisie indépendante.

Radhi Jazi a alors opté pour la Pharmacie et obtiendra son diplôme d'état à Paris en 1954. Il créera l'année suivante une pharmacie d'officine à Houmet el Souk (Djerba) qu'il quittera en 1961 pour s'installer à Tunis, Avenue de la Liberté.

En 1966, il soutiendra une thèse de Doctorat en pharmacie à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg ayant pour titre : « Contribution à l'étude de l'histoire de la pharmacie arabe : falsification et contrôle des médicaments pendant la période arabe ». A partir de cette date commence son engouement pour la pharmacie et la médecine arabe et particulièrement pour la période kairouanaise. Il se passionne par la lecture et la recherche de manuscrits particulièrement des IXème et Xème siècle. Il devient ainsi l'un des meilleurs spécialistes dans l'histoire de la pharmacie et de la médecine arabe et surtout de notre pays.

ACTIVITES PROFESSIONNELLES

Durant sa période d'exercice officinal, soit 52 années, il a accueilli dans son officine en tant que Maître de Stage plus de 70 étudiants en pharmacie et aura largement contribué à transmettre le savoir et les bonnes pratiques officinales.

En 1972, devant les difficultés rencontrés par les pharmaciens tunisiens, presque exclusivement officinaux à cette époque, dans leur exercice et leurs rapports avec l'administration et la Pharmacie Centrale de Tunisie avec entre autre la création des « Pharmacies de Sociétés », une Assemblée Générale Extraordinaire s'est tenue et a abouti à une motion de défiance envers le Conseil de l'Ordre et a procédé à l'élection d'un Comité Provisoire de 5 membres avec Radhi Jazi comme Président. Ce fut là le départ d'une carrière d'activités professionnelles tant en Tunisie que sur le plan Arabe et International.

Le Comité Provisoire s'attela à la tâche et est parvenu dans le cadre d'une nouvelle collaboration avec le Ministère de la Santé Publique à faire promulguer la loi de 1973 organisant les professions pharmaceutiques. Elu président du Conseil de l'Ordre en Octobre 1973, il s'attachera avec la nouvelle équipe ordinaire, composée entre autres de Aziza Ouahchi, Moncef Zmerli, Néfissa Miled, Radhi Dargouth, à restructurer la profession et à étoffer la législation pharmaceutique. De nombreux textes juridiques sont alors adoptés et mis en application parmi lesquels nous citerons le Code de déontologie pharmaceutique, la loi fixant les conditions d'exploitation d'un Laboratoire d'Analyses Médicales, le décret créant les Pharmacies de Catégorie B de nuit, l'arrêté autorisant les pharmacies d'officine à pratiquer des injections. Ce conseil a mis en place avec le Ministère des Affaires Sociales l'école des Aides Préparateurs et avec la Société des Sciences Pharmaceutiques l'Ecole des Préparateurs. De même, il a organisé un service de garde en été avec fermeture annuelle et mi temps à Tunis et sera suivi par de nombreuses autres communes. Toutes ces réalisations ont été effec-

tuées grâce à l'esprit d'équipe et de confraternité qui prévalu entre les membres du Conseil de l'Ordre ainsi qu'avec le soutien de l'ensemble du corps pharmaceutique.

Ce mandat à la tête de l'Ordre aura marqué son époque. Radhi Jazi ne se représentera pas aux élections de 1976 et cédera ainsi sa place à Mme Aziza Ouahchi.

En 1980, Si Radhi est élu Président de la Société des Sciences Pharmaceutiques et pendant les 8 années de sa présidence il y aura de nombreuses réalisations qui vont marquer la profession :

- Programme annuel de formation continue.
- Co fondateur de l'unique revue pharmaceutique tunisienne, Essaydali de Tunisie avec Moncef Zmerli (Juin 1981)
- Edition d'affiches pour l'information du public...
- Organisation des Journées Pharmaceutiques Tunisiennes : les premières en 1984 avec une participation arabe et maghrébine importante.

A la fin de son dernier mandat à la tête de la SSPT, en 1988, il est nommé Président d'Honneur.

Dr Radhi Jazi a participé à la formation de plusieurs générations de pharmaciens puisqu'il a été chargé de cours à la Faculté de Pharmacie de Monastir en Droit et législation pharmaceutique (1978-1988) et cours sur l'Histoire de la Pharmacie (1998-2001). De même il a été Chargé de cours (Législation des toxiques) à l'Institut Supérieur de la Magistrature de 1993 à 2000.

Radhi Jazi a exercé en officine jusqu'en 2007, date à laquelle il céda sa pharmacie à son fils Khaled.

ACTIVITES SUR LE PLAN ARABE ET INTERNATIONAL

En 1978, après l'adoption de nouveaux statuts de l'Union des Pharmaciens Arabes, Radhi Jazi en est élu Président, poste qu'il occupera pendant 5 années, de 1978 à 1983. Là aussi, et dans des conditions difficiles dans les relations inter arabes suite aux accords de Camp David, Radhi Jazi fera l'unanimité autour de lui en menant sa tâche avec beaucoup de doigté. Il donnera un nouvel élan à l'UPA et permettra la création d'échanges et de liens entre les diverses organisations pharmaceutiques arabes. Il réussira entre autre à imposer la présence de son organisation aux réunions périodiques du Conseil Supérieur des Ministres Arabes de la Santé.

Radhi Jazi a eu de très nombreuses activités sur le plan international puisqu'il a été élu Membre correspondant de l'Académie Nationale de France depuis 1982, membre de l'Académie Internationale de l'Histoire de la Pharmacie (1987), Vice président de la Société Internationale d'Histoire de la Médecine (2000-2002), Vice président de l'Académie Arabe de Pharmacie...

ACTIVITES CULTURELLES

Féru d'histoire de la pharmacie et de la médecine arabe, Radhi Jazi a participé en collaboration avec d'éminents connaisseurs en la matière tels que Mohamed Souissi, J.Chikha et surtout Farouk Asli, à la publication des ouvrages selon des manuscrits inédits de l'Ecole Médicale de Kairouan (IXème et Xème siècle), concernant Ahmed Ibn al-Jazzar :

- Zad al-moussafir
- Traité des parfums et des essences
- Traité de la médecine des pauvres et des déshérités

- Traité de la médecine des personnes âgées
et A.Omrani concernant Ishaq Ibn Omrane : Traité de la mélancolie.

Tous ces ouvrages ont été publiés par «Beit al-Hikma ».

Il a procédé durant toute sa carrière à de très nombreuses publications dans des revues tunisiennes (Essaydali de Tunisie), maghrébines et internationales aussi bien en langue arabe qu'en français et donné des très nombreuses conférences et communications tant en Tunisie qu'à l'étranger.

DISTINCTIONS ET DECORATIONS

Grace à toutes ces activités Radhi Jazi a bénéficié de nombreuses distinctions et décorations. Nous citerons entre autres :

- Officier de l'Ordre de la République.
 - Chevalier de l'Ordre National du Mérite (France)
 - Médaille d'Or du « Pharmacien Arabe ».
 - Médaille d'Or du « Pharmacien maghrébin ».
 - Médaille de la Santé Publique.
 - Médaille du Conseil National de l'Ordre de Tunisie pour ses 50 ans d'exercice.
 - Membre depuis 2012 puis membre honoraire de l'Académie des belles lettres Beit al-Hikma...
- et bien d'autres distinctions.

EN CONCLUSION

Dr. Radhi Jazi a marqué sa génération et a été pendant une quarantaine d'années l'une des figures les plus en vue dans le monde pharmaceutique tant en Tunisie qu'à l'international où il était particulièrement apprécié. De part sa disponibilité envers ses confrères, ou de ses conseils judicieux il était toujours là à l'écoute des autres et prêt pour rendre service. Sa parfaite connaissance de la profession et de sa législation en ont fait un recours indétournable pour avoir le bon conseil, régler certains points obscurs ou conflits. Son caractère affable et sa simplicité lui ont toujours attiré l'amitié et la sympathie des gens auxquels il inspirait toujours le respect.

Repose en paix, Si RADHI, tu auras mérité de la profession.

RADHI JAZI

Par : Mme. Chadlya Fendri

Si Radhi, Allah yarhmou a vécu pour sa profession :

- Quand j'ai été élue à la présidence de la société des sciences pharmaceutiques (SSPT) en 2008, j'ai appréhendé cette responsabilité et je me suis posé la question « allais-je réussir et que me reste-t-il à faire » après ce qui a déjà été réalisé par mes prédécesseurs (Radhi Jazi, Moncef Zmerli, Kamel Boukef et Amor Toumi). Très vite j'ai été rassurée. En effet Si Radhi n'a jamais cessé d'être à nos côtés, de nous encourager et de valoriser ce que nous faisons. Il ne manquait jamais les rendez-vous de la SSPT en particulier et de la profession en général. Sa place était toujours au premier rang. Il était à l'écoute, bien attentif, intervenant souvent pour exprimer d'abord sa gratitude et son encouragement aux organisateurs, et apporter son avis et ses conseils ensuite. En homme d'expérience et de connaissances, avec plus de 15 décorations nationales et internationales, ses interventions étaient pertinentes et toujours d'actualité. Il était un lecteur assidu de la revue Essaydali, et il l'enrichissait régulièrement avec ses conseils et ses remarques qu'il n'hésitait pas à nous transmettre.
- Si Radhi était très respectueux des traditions : je l'appelais pour lui souhaiter un « Aid mabrouk » et je recevais souvent quand même ses vœux officiels, écrits à la main, au nom de Madame la Présidente de la SSPT. Il me rappelait systématiquement quand il manquait mes appels téléphoniques, même quand il était fatigué. C'était un plaisir de l'avoir à nos côtés et quand plus tard il a commencé à s'absenter pour des raisons de santé, sa place était bien vide.
- Si Radhi était membre correspondant de l'Académie nationale de pharmacie de France depuis 1980 alors que je n'en étais que depuis 2013. Un jour il y a quelques années, Si Radhi commençait à se fatiguer déjà, j'étais assise dans la salle « des Actes » lors d'une réunion scientifique de l'Académie sans savoir qu'il y était aussi. Je fus impressionnée lorsque je l'ai vu se lever, élégant et raffiné comme à son habitude, poser une question pertinente et contextuelle. J'étais bien fière de lui et je suis allée le féliciter à la fin, il m'a répondu « tant que je peux venir assister, ici ou ailleurs, c'est un plaisir pour moi, j'espère que ma santé me permettra de le faire ». Ce jour-là, j'ai encore réalisé que Si Radhi avait une passion hors normes pour sa profession et qu'il n'hésitait pas, tant qu'il le pouvait, à s'y investir pleinement.
- Tristement, Si Radhi est parti avant nous, laissant une grande carrière, un nombre impressionnant de décorations et de livres, et enfin, l'estime et le respect de ses confrères qui ne l'oublions jamais.

Dieu lui accorde sa miséricorde et l'accueille dans son paradis

AUTOMÉDICATION AUX ANTIBIOTIQUES : ÉTUDE DESCRIPTIVE AUPRÈS DE LA POPULATION TUNISIENNE

Ahmed Moujahed¹, Salma Smaoui^{1,2}, Salma Hachicha^{1,2}, Salma Maalej¹, Asma Ghorbel^{1,2}, Férièle Messadi-Akrout^{1,2}

1. Faculté de pharmacie de Monastir Tunisie / 2. Laboratoire régional d'hygiène de Sfax Tunisie

INTRODUCTION

Les antibiotiques (ATB) ont connu un énorme succès, vécu comme une révolution du fait de leur impact immédiat sur la mortalité mais aussi sur le quotidien d'infections avant cela délétères contribuant à donner à ce médicament une image de «remède miracle» [1]. Toutefois, on peut dire que les ATB ont été victimes de leur succès car les résistances sont apparues en même temps que leur utilisation excessive.

Ce problème mineur au départ est désormais devenu un enjeu majeur de santé publique mondiale suite à l'augmentation incessante de l'utilisation des ATB. Certains prédisant même une «ère post-antibiotique» si la situation ne s'améliore pas [2,3]. Plusieurs facteurs ont été incriminés dans l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne. L'une des causes principales de ce problème est l'automédication aux ATB. Celle-ci est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme le recours aux ATB de sa propre initiative ou de celle d'un proche dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il l'a identifié lui-même sans avoir recours à un professionnel de santé [4]. L'automédication constitue une source de «surutilisation» ou un abus des ATB engendrant ainsi la résistance bactérienne. Cette attitude est observée surtout dans les pays où les ATB ne sont pas réglementés et disponibles au comptoir sans ordonnance. La capacité d'acheter des ATB en ligne les a également rendus accessibles dans les pays où la dispensation des ATB est réglementée [5].

En Tunisie, malgré que la dispensation des ATB est réglementée par des textes de la loi, la Tunisie est le deuxième consommateur mondial d'ATB dans le

monde après la Turquie selon les PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America). Selon la même source, la Tunisie occupe la première place en termes de taux d'augmentation de la consommation d'ATB [6]. Ces chiffres peuvent être expliqués par un mésusage des ATB c'est-à-dire «sur-prescription» des ATB mais aussi par l'automédication aux ATB. Ce facteur de risque d'antibiorésistance reste peu étudié dans notre pays. D'ailleurs, aucune étude tunisienne portant sur l'automédication aux ATB n'a été publiée.

Dans ce cadre, nous avons mené cette étude dans les objectifs sont d'estimer la proportion des personnes qui s'automédiquent aux ATB parmi la population tunisienne, analyser les facteurs favorisant l'automédication et évaluer les connaissances sur les conséquences de l'automédication, l'antibiorésistance et le plan d'action de l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour lutter contre l'antibiorésistance.

1. Matériel et méthodes

1.1. Population d'étude

Il s'agit d'une enquête menée auprès de la population tunisienne. Cette enquête a été réalisée sur une période de 2 mois (juin et juillet 2018). Nous avons exclu de notre étude toute personne ayant un âge inférieur à 18 ans. Notre population a été divisée en 2 sous populations:

Population 1: la population qui s'automédique par les ATB.

Population 2: la population qui ne s'automédique pas par les ATB.

1.2. Outil de recueil: questionnaire

Il s'agit d'une enquête descriptive reposant sur un questionnaire élaboré par Google Docs (Annexe I).

La première partie a porté sur les informations générales permettant de caractériser les données sociodémographiques et identifier les profils: âge, sexe, niveau intellectuel. La deuxième partie a été consacrée aux informations relatives à l'automédication aux ATB: ATB utilisé, symptômes associés, cause de non recours à un médecin. La troisième partie a visé les informations relatives à l'efficacité de l'antibiotique utilisé, l'approvisionnement, le comportement vis-à-vis de l'automédication et son appréciation. La dernière partie a concerné les connaissances de la population vis-à-vis les conséquences de l'automédication aux ATB, l'antibiorésistance et le plan d'action de l'OMS.

Le questionnaire a été diffusé moyennant deux méthodes. La première méthode s'est basée sur les communications du lien du questionnaire via les réseaux sociaux (Facebook et Instagram). Le questionnaire était disponible à l'adresse suivante: <https://forms.gle/kXHC4j5PF8kD26349> La version papier a été remplie dans les cafés, les officines, quelques administrations, ...

1.3. Analyse statistique et analytique des données

L'outil Google Docs a permis de générer automatiquement les données sous forme numérique alors que la saisie pour la version papier a été effectuée manuellement avec le logiciel SPSS 21. L'étude analytique a été élaborée au moyen du logiciel SPSS version 21. D'éventuelles corrélations entre les résultats du questionnaire ont été mises en évidence au moyen du test khi-deux. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significativement significative.

2. Résultats

2.1. Données sociodémographiques

Au total, 563 questionnaires ont été remplis dont 335 sous forme numérique (59,5%) et 228 sous forme papier (40,5%). Après exclusion, 525 questionnaires ont été retenus. Plus de la moitié de la population, 59,4% ($n=312$) n'appartenaient pas au secteur médical, et 40,6% ($n=213$) y appartenait.

Plus de la moitié (52,2%, $n = 163$) s'automédiquait aux ATB. Près des deux tiers (62,6%) de la population 1 étaient des femmes. La corrélation entre le sexe féminin et l'automédication aux ATB est significative ($p < 0,05$) (Tableau I).

La majorité de notre population (63,1%) avait un âge compris entre 25 et 64 ans. Les personnes âgées n'ont représenté que 1% de la population. La grande majorité de ceux qui prenaient des ATB sans avis médical avaient un âge compris entre 25 et 64 ans alors que plus de la moitié de la population 2 (63,9%) avait un âge compris entre 18 et 24 ans. Environ les trois quarts de la population 1 (73,6%) ont atteint le niveau supérieur. Plus de 60% des interrogés ont atteint le niveau supérieur dans les 2 populations. Une différence significative entre l'automédication aux ATB et un niveau intellectuel supérieur a été prouvée ($p < 0,05$).

Tableau I: Répartition de la population selon l'automédication aux antibiotiques et les sexe, l'age et le niveau intellectuel

		Population 1		Population 2		TOTAL	p
		N	%	N	%	N(%)	
Sexe	Masculin	61	37,4	98	65,8	159	0,03
	Féminin	102	62,6	51	34,2	153	
Tranches d'âge (années)	18-24	33	20,3	79	53	112 (35,9%)	0,06
	25-64	128	78,5	69	46,3	197 (63,1%)	
	≥65	2	1,2	1	0,7	3 (1%)	
Niveau intellectuel	Primaire	7	4,3	8	5,4	15	0,04
	Secondaire	36	22,1	49	2,9	85	
	Supérieur	120	73,6	92	61,7	212	

N = Nombre ; **Population 1**: population qui s'automédique par les antibiotiques ; **Population 2**: population qui ne s'automédique pas par les antibiotiques.

2.2. Informations relatives à l'automédication aux antibiotiques

Dans notre étude, 33,1% des ATB utilisés étaient conseillés au niveau des pharmacies, 28,9% d'eux étaient recommandés par des proches et l'interrogé a choisi son antibiotique tout seul dans 38% des cas. L'amoxicilline était l'antibiotique le plus utilisé (42,3%) suivi de l'association amoxicilline + acide clavulanique (33,1%). Plus de 75% des ATB utilisés en automédication appartenaient à la famille des β lactamines (figure1).

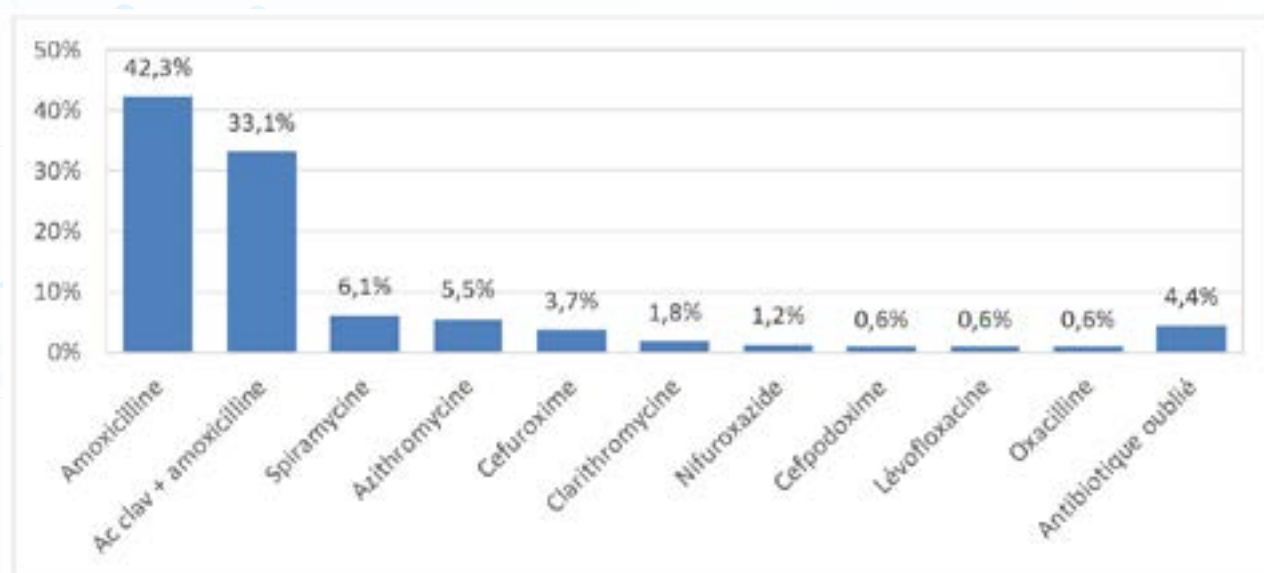


Figure 1: Répartition des antibiotiques utilisés en automédication selon la dénomination commune internationale

Environ les deux tiers de la population qui s'automédique (63,2%) ont précisé qu'ils n'ont pas pris d'avis médical à cause du contretemps, 23,3% pour des problèmes financiers alors que le reste (13,5%) pour des raisons diverses comme le manque de confiance en médecins, la réapparition des mêmes symptômes... Plus

de 76% de la population qui prenait des ATB sans avis médical l'ont fait pour les maux de gorge. Environ la moitié de la population (49,1%) s'automédique aux ATB pour un état grippal. Alors que 20,9% et 20,2% l'ont fait pour traiter respectivement la douleur et la toux (figure2).

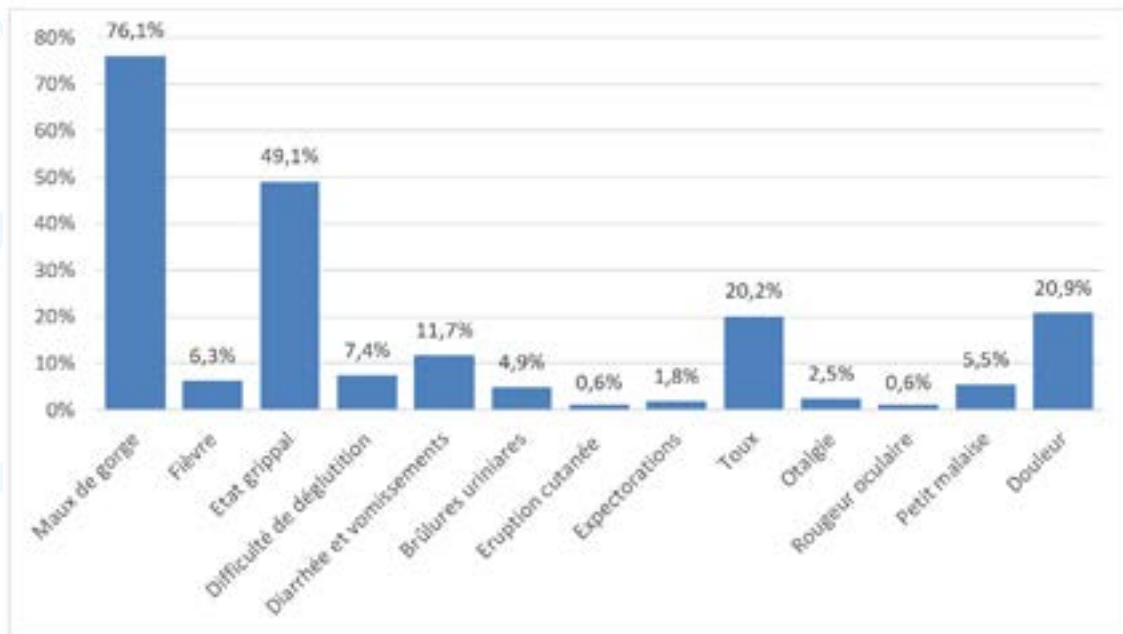


Figure 2: Répartition des symptômes pour lesquels la population s'est automédiquée

Au total, 79,7% de la population n'ont pas trouvé des difficultés d'approvisionnement, 17,8% ont trouvé des difficultés minimales et seulement 2,5% ont trouvé des difficultés d'approvisionnement majeures. Plus de la moitié de la population a respecté la durée de traitement, 36,2% (n=59) ont interrompu leur traitement tandis que 13,5% (n=22) ne savaient pas s'ils ont bien respecté la durée du traitement ou pas.

Quatre-vingts pourcent de la population ont trouvé l'antibiotique utilisé efficace voire très efficace. Seulement, 29 personnes (17,8%) ont jugé l'antibiotique utilisé comme peu efficace et 2 personnes (1,2%) seulement l'ont jugé comme inefficace. Quand l'antibiotique utilisé était jugé peu ou non efficace, 9 personnes parmi 31 (29%) ont gardé le même antibiotique. Quatre personnes (12,9%) ont changé d'ATB tous seuls. Seulement, 7 personnes ont pris l'avis d'un pharmacien alors que le reste (n = 11, 35,5%) ont consulté un médecin.

La répartition de la population selon l'appréciation de l'automédication aux ATB montre que 44 personnes (27%) ont jugé l'automédication comme acte inacceptable et à ne pas reproduire. Quarante-vingt-douze personnes (56,4%) l'ont considéré comme acte normal sans conséquences alors que le reste (27 personnes, 16,6%) l'a qualifié comme bénéfique.

2.3. Evaluation des connaissances sur les conséquences de l'automédication aux antibiotiques, l'antibiorésistance et le plan d'action de l'OMS sur l'antibiorésistance

Au total, 73% de cette population (n = 119), ont répondu qu'ils n'ont pas des connaissances sur les conséquences de l'automédication aux ATB. Onze personnes ont cité une maladie iatrogène, 14 ont cité les effets indésirables et 16 ont précisé l'émergence de résistances. Dans notre étude, 35 personnes seulement parmi 163 ont réussi à donner une ou plusieurs conséquences de l'automédication parmi celles retenues et

qui sont le risque d'apparition d'une maladie iatrogène, le risque d'accoutumance à l'automédication, le risque d'interactions, le risque d'effets indésirables et le risque d'émergence de résistance mais sans dépasser dans n'importe quel cas 2 propositions correctes.

La majorité de notre population n'avait aucune idée ni sur l'antibiorésistance (88,9%), ni sur le plan d'action de l'OMS contre l'antibiorésistance (86%). Environ le 1/3 de la population n'ayant répondu à aucune question appartenait à la population médicale (Tableau II). L'appartenance au secteur médical est significativement corrélée avec les connaissances en matière d'antibiorésistance et de plan d'action de l'OMS contre l'antibiorésistance ($p=0,001$).

Tableau II: Répartition de la population en fonction des connaissances sur l'antibiorésistance, le plan d'action de l'OMS en fonction de leur appartenance au secteur médical

		Personnes appartenant au secteur médical		Personnes n'appartenant pas au secteur médical		p
		N	%	N	%	
Antibiorésistance*	Aucune réponse	161	34,5	306	65,5	0,001
	Un axe	38	90,5	4	9,5	
	2 axes	11/12	-	1/12	-	
	3 axes	3/4	-	1/4	-	
Plan d'action de l'OMS pour lutter contre l'antibiorésistance**	Aucune réponse	148	32,5	308	67,5	0,001
	Un axe	57		4		
	2 axes	5		0		
	3 axes	2		0		
	4 axes	1		0		

N = Nombre ; * englobe 4 axes : définition (50%), facteurs favorisant (14,1%), mécanismes de résistance (16,7%) et conséquences (19,2%)

** englobe 5 axes : optimisation de l'usage des antibiotiques (8,4%) ; communication, l'éducation et la formation (4,2%) ; Surveillance, recherche et information (2,1%) ; Mesures d'hygiène et de prévention (0,6%) ; Innovation et arguments économiques (0,2%)

3. Discussion

Les ATB représentent la classe thérapeutique avec le plus grand nombre de prescripteurs et donc de prescriptions, le plus grand nombre de patients traités et la classe thérapeutique avec le plus de molécules ou d'associations de molécules [7]. L'usage irrationnel de ces ATB et le mésusage ne contribuent au développement des résistances et leur propagation [8-10]. L'automédication aux ATB peut conduire à un usage inadapté ou abusif des ATB ; elle accroît la tolérance des bactéries aux

ATB conduisant à une forte pression de sélection sur les bactéries. Elle a pour conséquence majeure l'émergence de bactéries multirésistantes aux ATB mettant en jeu la validité de l'arsenal thérapeutique et par conséquent le pronostic vital [11 12]. Cet échappement thérapeutique constituera ce qu'on appelle «ère post antibiotique» où les ATB ne seront plus actifs sur les bactéries. L'antibiorésistance sera responsable d'un nombre plus élevé de décès que par le cancer. L'OMS estime qu'en 2050, le nombre de décès dû à l'antibiorésistance sera aux alentours

de 10 millions et des pertes de 100 trillions dollars si des efforts supplémentaires ne soient pas pris [2, 3].

Plus de la moitié de la population interrogée dans notre étude (52,2%) prennent des ATB sans avis médical. Des taux similaires, compris entre 40% et 60% ont été trouvés dans plusieurs régions à savoir l'Arabie Saoudite, Haïti et la Chine [13-16]. Un taux d'automédication très élevé (78%) a été noté au Yémen. Ce taux est corrélé à un taux d'antibiorésistance élevé dans ce pays (35,4%) [16,17]. Aucune donnée sur l'automédication aux ATB dans les pays développés n'a été trouvée. Ceci peut être dû à l'interdiction de la dispensation des ATB sans prescription médicale [18]. Une corrélation entre l'automédication aux ATB et le sexe féminin a été démontrée ($p=0,03$). Ce résultat a été démontré également dans la littérature. La prédominance féminine peut être expliquée par le fait que les femmes prennent plusieurs médicaments avec une fréquence plus élevée que les hommes. Contrairement à notre résultat, Pan et al. et Belkina et al ont montré qu'un âge plus élevé constitue un facteur de risque pour l'automédication aux ATB. Les auteurs ont expliqué ce résultat par les expériences d'automédication aux ATB accumulées avec l'âge [13,15,16]. D'après nos résultats, le niveau éducatif constitue un facteur de risque pour prendre des ATB sans avis médical ($p=0,04$). Ce résultat est comparable aux résultats trouvés dans les études réalisées par Pan et al. et Belkina et al. [15,16]. Ceci peut être expliqué par le fait que les personnes qui ont un niveau de connaissances plus élevé estiment que leurs connaissances leur permettent d'avoir une idée plus grande sur les pathologies et leurs remèdes. Dans le tiers des cas (33,1%), l'antibiotique a été recommandé au niveau des officines, et la majorité de la population qui s'automédique (79,8%) n'a pas trouvé des difficultés pour s'approvisionner en ATB sans prescription médicale. Ces résultats témoignent le non-respect de la réglementation en vigueur

ainsi que le rôle important des officines dans le développement des résistances [11]. Il est à rappeler que la dispensation des ATB est régie par la loi. Les ATB sont classés parmi les substances vénéneuses (liste I ou tableau A) qui sont régies par la loi n°69-54 du 26/07/1969. La délivrance au public doit se faire par un pharmacien sur présentation d'une ordonnance médicale. La transcription sur l'ordonnancier est obligatoire [19]. Ce fait souligne aussi la passivité des instances de contrôle envers ce phénomène qui ne cesse de se propager de jour en jour.

Plusieurs personnes dans notre population d'étude ont pris des ATB pour traiter un état grippal (49,1%). Ces résultats sont illustrés dans la littérature où 60% d'infections virales du tractus respiratoire supérieur sont traitées avec des ATB. Rappelons qu'un antibiotique n'est actif que sur les bactéries, ceci dit qu'il est inactif en cas de tout autre type d'infections à savoir les infections virales et parasitaires [20]. Le non-respect de la durée du traitement a été également dans notre étude avec un pourcentage de ...%. Un traitement trop long ou trop court favorise la pression de sélection de bactéries résistantes [21]. Une durée d'antibiothérapie plus courte que nécessaire peut être expliquée par l'usage d'un stock en ATB insuffisant et qui est resté d'une ancienne antibiothérapie [22]. L'amoxicilline et l'association amoxicilline + acide clavulanique étaient les ATB les plus utilisés en automédication (75,4%). L'utilisation massive de ces deux molécules dans notre étude ou dans la littérature [13,14,18] est justifiée par la multitude de leurs indications, leurs larges spectres d'activité et leurs prix abordables. Ce taux explique également les taux de résistance élevés à ces deux molécules dans notre pays. D'ailleurs, en Tunisie, la résistance du *Staphylococcus aureus* à l'amoxicilline est de 94,7% et celle d'*Escherichia coli* est de 72,2% à l'amoxicilline et de 26,7% à l'association acide clavulanique + amoxicilline [23].

Conformément aux études publiées, 63,2% de la

population qui s'automédique aux ATB n'a pas consulté le médecin à cause du contretemps[13,18]. Ces résultats peuvent être expliqués par le délai d'attente important avant les consultations et les rendez-vous lointains au niveau des structures publiques. 23,3% de notre population n'ont pas consulté à cause des contraintes financières [14]. Ceci s'explique par l'attitude de faire des économies sur les frais de la consultation médicale notamment chez les malades démunis ou à revenus faibles [24]. Nos résultats soulignent aussi la défaillance du système de couverture sociale. Nos résultats montrent également que l'inefficacité des ATB utilisés n'a pas d'impact sur le comportement de la population puisque 41,9% continuent à utiliser le même antibiotique ou changent d'antibiotique tout seul sans recours à un avis médical.

L'automédication aux ATB a plusieurs effets néfastes. En effet, au niveau individuel, un choix inadapté d'antibiotique ralentit la guérison, le traitement par une molécule efficace étant retardé. Il y a également un risque de sélection bactéries résistantes et, à moindre degré, un risque toxique potentiel avec des effets indésirables évitables (allergie, troubles gastro-intestinaux, photosensibilité) [21]. Au niveau collectif, l'automédication peut provoquer la sélection et la diffusion, parfois à grande échelle, de résistance bactérienne. Mais, il y a également un surcoût important pour le système de santé [7]. Le rapport de l'OMS publié en 2009 estime les coûts de la résistance aux ATB d'un milliard et demi d'euros chaque année en Europe et ce coût s'est élevé à un billion et demi d'euros en 2015 [7]. En Tunisie, le coût des ATB était estimé de 244,7 millions de dinars en 2013 contre 92,3 millions de dinars en 2005 [19]. Notre étude a montré également un faible niveau de connaissances sur les conséquences de l'automédication aux ATB, l'antibio-résistance et le plan d'action de l'OMS pour lutter contre l'antibio-résistance. Cette ignorance est observée dans la population non médicale et

à moindre degré dans la population médicale ce qui explique en partie les chiffres alarmants de l'antibio-résistance en Tunisie. D'ailleurs, 73% de notre population ont jugé l'automédication aux ATB comme acte bénéfique ou acte normal sans conséquences. Une meilleure sensibilisation ainsi que des campagnes de formation et d'information doivent être planifiées afin d'expliquer les gens sur le lien étroit entre cette automédication et le développement de résistances bactériennes.

Conclusion :

En analysant la situation actuelle, nous constatons que l'utilisation des ATB ainsi que l'émergence de résistances bactériennes en Tunisie ne cessent de se propager. Le ministère de la santé doit mettre en place un plan d'action. Des campagnes de sensibilisation, de formation et d'information ayant comme objectif de réduire et mieux cibler la consommation d'ATB doivent être diffusés auprès de la population générale. Le pharmacien, étant le personnel de la santé le plus proche du malade en ville, et en tant qu'éducateur de santé, doit jouer un rôle fondamental dans la sensibilisation et l'information du grand public quant aux méfaits de l'automédication et plus particulièrement de la prise non contrôlée des ATB. Un contrôle de la dispensation des ATB par l'autorité au niveau des officines doit être instauré. La bonne prescription des ATB aboutira au meilleur compromis entre l'efficacité thérapeutique et la double maîtrise des résistances bactériennes et des coûts.

1. Arquembourg J. Les paradoxes de l'antibiorésistance. *Quest Commun.* 2016;29:713.
2. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017.

3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014.
4. World Health Organization. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva: WHO; 2000.
5. Gebeyehu E, Bantie L, Azage M. Inappropriate use of antibiotics and its associated factors among urban and rural communities of Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2015;10:e0138179.
6. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:346370.
7. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Paris: Ministère de la Santé; 2015.
8. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:692-701.
9. Ganguly NK, Arora NK, Chandy SJ, Fairuze MN, Gill JP, Gupta U, et al. Rationalizing antibiotic use to limit antibiotic resistance in India. *Indian J Med Res*. 2011;134:28194.
10. European Center for Disease Prevention and Control - European Medicines Agency. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: ECDC; 2009.
11. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0189621.
12. Awad AI, Aboud EA. Knowledge, Attitude and Practice towards Antibiotic Use among the Public in Kuwait. *PLoS One*. 2015;10:e0117910.
13. Moise K, Bernard JJ, Henrys JH. Evaluation of antibiotic self-medication among outpatients of the state university hospital of Port-Au-Prince, Haiti: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2017;28:4-8.
14. Zhu X, Pan H, Yang Z, Cui B, Zhang D, Ba-Thein W. Self-medication practices with antibiotics among Chinese university students. *Public Health*. 2016;130:78-83.
15. Pan H, Cui B, Zhang D, Farrar J, Law F, Ba-Thein W. Prior knowledge, older age, and higher allowance are risk factors for self-medication with antibiotics among university students in southern China. *PLoS One*. 2012;7:e41314.
16. Belkina T, Al Warafi A, Hussein Eltom E, Tadjieva N, Kubena A, Vlcek J. Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:4249.
17. Al Zubiery TK. Antibiotic resistance of common pathogenic bacterial isolates in Yemen: an epidemiological and molecular study [Thesis]. Khartoum: Sudan University of Science and Technology; 2011.
18. Donkor ES, Tetteh-Quarcoo PB, Nartey P,

- Agyeman IO. Self-medication practices with antibiotics among tertiary level students in Accra, Ghana: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 5;9:3519-29.
- 19.** République Tunisienne. Loi n°69-54 du 26/07/1969 portant réglementation des substances vénéneuses. JORT du 05 août 1969.
- 20.** Tulkens PM. Pharmacologie générale des antibiotiques [En Ligne]. 2012 [Consulté le 21/08/2019]. Disponible:http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/pharmacologie-generale/Pharmacologie_generale-vue-generale-syllabus.pdf
- 21.** Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect*. 2015;6:22-9.
- 22.** Parimi N, Pinto Pereira LM, Prabhakar P. The general public's perceptions and use of antimicrobials in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;12:11-8.
- 23.** LART. Antibiorésistance en Tunisie, 2016. [En Ligne]. [Consulté le 21/08/2019]. Disponible: <https://www.infectiologie.org.tn/resistance.php>
- 24.** APRIL International. Infographie : le coût moyen des consultations médicales dans 10 pays [En Ligne]. 2019 [Consulté le 21/08/2019]. Disponible: <https://fr.april-international.com/fr/sante-des-expatries/infographie-le-cout-moyen-des-consultations-medicales-dans-10-pays>

L'EXONÉRATION DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE BIOWAIVER - EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET SITUATION EN TUNISIE

**Hajer Felfel^{1,2}, Nesrine Kalboussi^{1,3}, Fatma Trabelsi¹, Balsam Kacem^{1,3}, Emna Zribi¹, Senda Bahri¹,
Imen Limayem^{1,4}.**

1 : Faculté de pharmacie de Monastir – Monastir / 2 : Laboratoire national du contrôle du médicament - Tunis / 3 : Hôpital Sahloul – Sousse / 4 : Institut Salah Azaiz - Tunis
Adresse du laboratoire national de contrôle du médicament : 11, Bis Rue Jbel lachdhar Bab Saadoun Tunis

**Auteur correspondant : Hajer Felfel
E-mail : hajerfelfel@yahoo.com**

Résumé:

Le concept de « biowaiver » établit que la bioéquivalence entre deux médicaments peut être démontrée à l'aide de l'essai de dissolution in vitro. Ce n'est qu'en 2006 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) autorise l'approbation des médicaments génériques sur cette base. L'objectif de ce travail était de décrire les principales notions du concept d'exonération des études in vivo « biowaiver » et de mettre en évidence les exigences réglementaires de cette approche. Méthodes: Une analyse de la littérature a été menée en se référant aux lignes directrices internationales, Européennes et Américaines réglementant l'exonération des essais de bioéquivalence in vivo lors du développement de médicaments génériques et au guide de bioéquivalence en Tunisie.

Résultats et Discussion:

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) permet la prédiction de la biodisponibilité des médicaments en se référant à leur solubilité dans l'eau et leur perméabilité intestinale. L'approche « biowaiver » basée sur ce système

(BCS) édifie l'intérêt l'essai de dissolution in vitro dans la démonstration de l'équivalence entre deux spécialités pharmaceutiques. Les premières directives réglementaires encourageant l'utilisation du biowaiver pour des médicaments appartenant à la BCS I ont été publiées par l'FDA en 2000 et par l'EMA en 2001. Plus tard l'OMS et l'EMA ont publié les directives permettant l'extension du « biowaiver » à la classe III. Ce concept est défini dans le guide tunisien comme étant un « processus réglementaire d'approbation des médicaments sur la base de preuves d'équivalence autres que les études d'équivalence in vivo ».

Conclusion:

L'approche « biowaiver » a permis de faciliter l'accès aux traitements à la population mondiale à moindre coût. Cependant, elle soulève de nombreuses questions sur sa pertinence et sa fiabilité dans la démonstration de la bioéquivalence. Elle doit, alors, être menée d'une manière éclairée selon une démarche globale.

Mots clés : Générique, classification BCS, biowaiver, bioéquivalence.

Abstract :

The concept of "biowaiver" establishes that bioequivalence between two drugs can be demonstrated using the in vitro dissolution. It was only in 2006 that the World Health Organization (WHO) authorized the approval of generic drugs on this basis. The objective of this work was to describe the main concepts of the "biowaiver" concept and to highlight the regulatory requirements of this approach.

Methods:

A literature review was conducted with reference to international, European and American guidelines regulating the exemption of in vivo studies during the development of generic drugs and the guide of bioequivalence in Tunisia.

Results and Discussion:

The biopharmaceutical classification system (BCS) allows the prediction of the bioavailability of drugs by referring to their water solubility and intestinal permeability. The biowaiver approach based on this system (BCS) builds on the interest of the in vitro dissolution test in demonstrating the equivalence between two pharmaceutical specialties. The first regulatory guidelines encouraging the use of "biowaiver" for BCS Class I medicines were published by the FDA in 2000 and by the EMA in 2001. Later the WHO and the EMA published guidelines allowing the extension of biowaiver to Class III. This concept is defined in the Tunisian guide as a "regulatory process for drug approval based on evidence of equivalence other than in vivo equivalence studies.

Conclusion:

The "biowaiver" approach has made it possible to facilitate access to treatment for the world's

population at a lower cost. However, it raises many questions about its relevance and reliability in demonstrating bioequivalence. It must, therefore, be carried out in an informed and comprehensive manner.

1.Introduction

Le dynamisme du secteur pharmaceutique a été marqué ces dernières décennies par l'évolution du marché des médicaments génériques, qui représentent une alternative au sein des pays « pharmerging » et en voie de développement. Cet engouement pour les médicaments génériques a eu comme conséquence l'augmentation de leur part de marché à l'international au détriment des princeps pour atteindre, en 2016, 13 % de part de marché correspondant à 129 milliards de dollars [1]. Selon la « Food and Drug Administration » (FDA), les médicaments génériques représentent environ 80 % des prescriptions délivrées aux États-Unis [2]

En 2000, la FDA a présenté l'approche « biowaiver » basée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS). Ce concept établit que la bioéquivalence entre deux médicaments peut être démontrée à l'aide de l'essai de dissolution in vitro et ce n'est qu'en 2006 que l'Organisation Mondiale de la Santé publie une proposition, qui permet l'approbation de médicament générique sur cette base [3].

L'objectif de ce travail était de décrire, les principales notions du système de classification biopharmaceutique et le concept d'exonération des études de bioéquivalence in vivo « biowaiver » et de mettre l'accent sur les lignes directrices internationales, Européennes et Américaines réglementant l'exonération des essais de bioéquivalence in vivo lors du développement de médicaments génériques.

Un focus sur la situation actuelle en Tunisie, marquée par l'élaboration du guide de bioéquivalence entré en vigueur en le 12 janvier 2018 sera établi.

2. Le médicament générique

2.1. Spécialité générique

On entend par spécialité générique toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [4].

2.2. Biodisponibilité

En 1945, Oser et ses collaborateurs furent les premiers à décrire le concept de la biodisponibilité jusqu'à-là inconnu. Selon l'European Medicines Evaluation Agency (EMA, Human guideline 2001), la biodisponibilité est la mesure de la vitesse et de l'intensité de l'absorption par l'organisme à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action. Cette dernière s'évalue grâce à trois paramètres pharmacocinétiques à partir des concentrations sanguines. Ces paramètres sont représentés dans la figure 1 [5]:

- ❖ La concentration maximale (C_{max})
- ❖ Le temps pour atteindre cette concentration maximum (T_{max})
- ❖ L'air sous la courbe (Area Under the Curve, AUC en anglais) qui correspondant à la quantité totale de médicament qui atteint la circulation sanguine

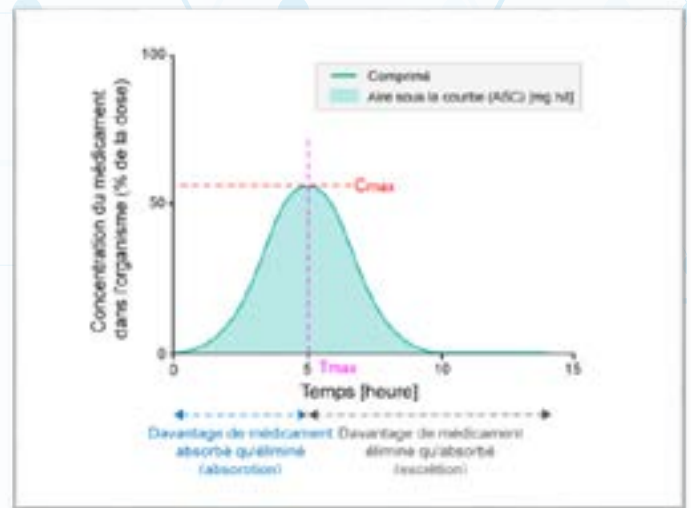


Figure 1 : Les paramètres pharmacocinétiques évaluant la biodisponibilité [5]

3. L'étude d'équivalence

3.1. Essai d'équivalence thérapeutique in vivo

Les études de bioéquivalence sont destinées à comparer le comportement in vivo d'un médicament générique à celui de référence. Les protocoles d'une étude de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans les lignes directrices de l'EMA [6].

Afin de limiter au maximum toute source de variabilité, l'étude de bioéquivalence est conduite généralement chez des volontaires sains à jeun en administrant une dose unique. Les échantillons biologiques prélevés (sang/urine...) sont analysés selon des méthodes bioanalytiques validées. La validation requise doit se conformer à la ligne directrice de l'EMA [5,7].

3.2 L'exonération d'une étude de bioéquivalence in vivo

Les études de démonstration d'une équivalence in vitro entre un médicament de référence et son générique sont réalisées le plus souvent via

la comparaison de leurs profils de dissolution conformément aux exigences requises par les lignes directrices. En effet, les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps. Ensuite les profils de dissolution du produit de référence aux différents pH sont comparés au produit test [6,8]. Néanmoins, cette approche ne peut être considérée que sous certaines conditions bien définies.

3.3 Corrélation in vitro-in vivo

La corrélation in vitro-in vivo (IVIVC) a pour principal objectif d'utiliser les données in vitro pour pouvoir prédire les performances et les biodisponibilités in vivo, ce nouveau champ apparaît en raison des progrès dans le domaine de la physiologie intestinale [9].

En effet, la IVIVC possède de nombreuses applications afin d'optimiser et d'accélérer le développement de médicaments génériques. Toutefois les utilisations les plus pertinentes de l'IVIVC se présentent en tant que [10] :

- Substitution des études de biodisponibilité pour réduire le nombre d'études BE in vivo nécessaires pendant le développement de médicaments et plus tard pour les modifications postérieures à l'approbation.
- Support de l'approbation de « biowaiver », une fois qu'une IVIVC a été établie, les performances in vivo peuvent être estimées in vitro par des tests de dissolution.
- Approbation d'une nouvelle formulation d'un médicament à libération prolongé approuvé lorsque la nouvelle formulation a un mécanisme de libération différent [11]
-

4. Système de classification biopharmaceutique

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) a été proposé par G. Amidon et al, en 1995 [12]. Il a défini les principaux paramètres contrôlant le taux et l'étendue de l'absorption orale du médicament. Ce système de classification permet la prévision de la biodisponibilité des médicaments en se référant à leur solubilité dans l'eau et leur perméabilité intestinale [13].

Les quatre classes définies par l'OMS [14] sont représentées au niveau de la figure 3.



Figure 2: Les différentes classes du système de classification biopharmaceutique [10]

Au cours des dernières décennies, l'approche BCS a révolutionné la recherche et le développement des médicaments génériques en apportant un nouveau paradigme en matière de bioéquivalence. Ce concept a été approuvé par les différentes autorités réglementaires et intégré au niveau des lignes directrices de l'OMS, ICH (International Council for Harmonisation), FDA et EMA [6,15,16,17].

4.1. Position de l'organisation mondiale de santé « guidelines on registration requirements to establish interchangeability »

Des spécifications concernant la solubilité et la perméabilité ont été établies par l'OMS afin de classer les différentes substances actives [15].

- La solubilité : Un médicament est dit « hautement soluble » lorsque la dose unique thérapeutique la plus élevée mentionnée sur l'étiquetage du produit de référence est soluble dans un volume ≤ 250 ml d'eau dans un intervalle de pH de 1,2 – 6,8 à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ en utilisant une technique du flacon agité « shake flask » ou une méthode alternative.
- Perméabilité : Un médicament est dit « hautement perméable » lorsque la fraction dose absorbée (F_a) chez l'homme est de 85% ou plus d'une dose

4.2. Les lignes directrices de l'international Council of harmonisation « ICH guideline Q3D M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers »

Depuis sa création en 1990, l'ICH réunit les autorités réglementaires américaines, européennes, japonaise et l'industrie pharmaceutique afin de discuter des aspects scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques et les harmoniser dans le but d'élaborer des lignes directrices communes [17]. Les travaux d'harmonisations se sont intéressés aux deux paramètres clés : la solubilité et la perméabilité gastro-intestinale.

- La solubilité : Une substance médicamenteuse est classée comme hautement soluble si la dose thérapeutique unique la plus élevée est entièrement soluble dans 250 ml ou moins d'eau dans un pH allant de 1,2 à 6,8 à $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ en utilisant la méthode « Shake-Flask ». Dans les cas où la dose thérapeutique unique la plus élevée ne répond pas à ce critère, mais la concentration la plus élevée du produit de référence est soluble dans les

conditions susmentionnées, des données supplémentaires doivent être présentées pour justifier l'approche « biowaiver ».

- La perméabilité : L'évaluation de la perméabilité doit de préférence être basée sur la fraction dose absorbée dérivée des études pharmacocinétiques humaines, par exemple la BA ou le bilan massique.
- Un médicament est « hautement perméable » lorsque la BA est de $\geq 85\%$. On peut également conclure à une perméabilité élevée si $\geq 85\%$ de la dose administrée est récupérée dans l'urine sous forme inchangée (drogue mère), ou comme la somme de la drogue mère, des métabolites oxydatifs de phase 1 et conjugués de phase 2. En ce qui concerne les métabolites dans les fèces, seuls les métabolites oxydatifs et conjugués peuvent être pris en compte. Les métabolites produits par réduction ou hydrolyse ne doivent pas être inclus, sauf s'il peut être démontré qu'ils ne sont pas produits par action microbienne dans le tractus gastro-intestinal.

4.3. Exonération des études de bioéquivalence in vivo basée sur l'approche du système de classification biopharmaceutique « biowaiver »

L'exemption des études de bioéquivalence in vivo est souhaitable non seulement pour réduire le nombre d'études chez des volontaires sains, mais aussi garantir l'approbation rapide des produits génériques afin de répondre aux exigences sanitaires et les besoins de la population.

Ce concept est défini dans le guide tunisien de bioéquivalence comme étant un « processus réglementaire d'approbation des médicaments

lorsque le dossier est approuvé sur la base de preuves d'équivalence autres que les études d'équivalence in vivo » [18].

En outre, la renonciation aux études in vivo réduit le temps et le coût global du développement des produits, ce qui assure la disponibilité de produits pharmaceutiques à faible coût [7].

Les premières directives réglementaires encourageant l'utilisation du BCS pour des « biowaiver » de classe I ont été publiées par l'FDA en 2000 et par l'EMA en 2001. Plus tard l'OMS et l'EMA ont publié les directives permettant l'octroi de « biowaiver » pour les médicaments de classe I et classe III du système de classification biopharmaceutique. En mai 2015, la FDA a révisé ses guidelines sur la BCS pour étendre l'application de l'approche de « biowaiver » aux médicaments de la classe III [19].

4.3.1. Les exigences pour la dérogation des études de bioéquivalence in vivo

La dispense des études de bioéquivalence in vivo sur la base de BCS stipule que les substances médicamenteuses répondent à de nombreuses exigences décrites dans les lignes directrices de l'OMS [15], de la FDA [16], de l'EMA [6] afin de fournir une justification scientifique pour prouver l'éligibilité à l'approche « biowaiver » pour certains médicaments.

4.3.1.1. Les critères relatifs à la substance active

Les formes posologies orales solides à libération immédiates sont éligibles à des études de « biowaiver », néanmoins les médicaments à marge thérapeutique étroite ainsi que les produits pouvant avoir une absorption au niveau de la cavité buccale ne sont pas concernés [18].

Cependant seule l'OMS [15], maintient à dire que les produits orodispersibles sont éligibles à une étude

de « biowaiver » si et seulement s'il n'existe pas d'absorption buccale ou sublinguale.

Le concept « biowaiver » ne peut être applicable lorsque la substance testée contient des esters, éthers ou bien des isomères différents de ceux présents dans la substance de référence car la biodisponibilité ne peut plus être assurée [18].

4.3.1.2. Les critères relatifs aux excipients

Les effets des excipients sur l'absorption d'un médicament sont nombreux tels que la solubilité, la motilité gastro-intestinale, le temps de transit et la perméabilité intestinale c'est pour cela qu'une évaluation des différences en excipients entre la substance testée et celle de référence est primordiale afin de démontrer l'éligibilité à un « biowaiver » basé sur le BCS [20].

Pour les substances appartenant à la classe I de BCS, les différences qualitatives et quantitatives en excipients sont autorisées à l'exception des excipients pouvant affecter l'absorption tels que les surfactants, les sucres-alcools (le sorbitol, le mannitol...) qui devraient être qualitativement identiques et quantitativement similaires [19].

Pour les substances appartenant à la troisième classe de BCS, les excipients doivent être qualitativement identiques et quantitativement très similaires à ceux contenu dans la substance de référence [19].

5. l'approche « Biowaiver » en Tunisie: Où en sommes-nous ?

L'accès à la santé est inégal, tant entre pays qu'entre catégories sociales et cela porte atteinte aux droits fondamentaux des citoyens. C'est dans cette conjoncture économique, sociale et sanitaire difficile que la solution du médicament générique

s'est imposée aux pouvoirs publics tunisiens [21]. Afin d'alléger les procédures liées à la mise sur le marché des médicaments génériques le concept de « biowaiver » a été instauré depuis quelques années afin de fournir un exutoire pour les industries pharmaceutiques tunisiennes et multinationales en terme de développement de spécialités génériques. En 2018, la Direction de la Pharmacie et du Médicament en Tunisie a publié le guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage humain. Le guide spécifie le cadre législatif relatif à l'exonération de démonstration de la bioéquivalence in vivo fondée sur le BCS [18]. Ce document met l'accent également sur les conditions opératoires imposées lors des demandes de mises sur le marchés des médicaments génériques sur la base l'approche « biowaiver ». En effet ces directives sont en accord avec celles mentionnées dans les guidelines de l'OMS précédemment décrites. Ce cadre réglementaire a été renforcé par la parution en 2020 de l'arrêté fixant les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité dans le cadre de la bioéquivalence des médicaments génériques. Ce dernier constitue une grande avancée réglementaire en Tunisie [22].

Conclusion :

Durant ces dernières décennies, la croissance effrénée qu'a connue le marché des médicaments génériques était caractérisée par une innovation constante et dynamique notamment en matière d'allègement des exigences réglementaires en vue de l'octroi des autorisations de mise sur le marché sur la base de l'approche « biowaiver ». Ce qui a permis de faciliter l'accès aux traitements à moindre coût à la population mondiale. Cependant, cette approche soulève de nombreuses questions sur sa

pertinence et sa fiabilité dans la démonstration de la bioéquivalence du médicament générique par rapport au produit de référence. L'exonération des études de bioéquivalence in vivo en but du développement de médicaments génériques doit être menée d'une manière éclairée selon une démarche globale, en respectant les guidelines internationales. Toutefois, des pistes d'amélioration de cette approche en s'intéressant à la modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) sont à envisager. En effet, la modélisation permettrait d'établir la corrélation in vivo-in vitro et optimiser la formulation des spécialités génériques sans recourir aux études de bioéquivalence in vivo lourdes et onéreuses.

Références

1. Dirnagl AJ, Coccoli MA. Global generic pharmaceutical industry review [En Ligne]. 2016 [Consulté le 12 Juin 2020]. Disponible sur : <https://www.krungsri.com/bank/getmedia/a5599675-701b-49d8-a857-33d247c773a0/BTMU-Research-201602-29.aspx>
2. Arafat M, Ahmed Z, Arafat O. Comparison between generic drugs and brand name drugs from bioequivalence and thermoequivalence prospective. *Int J Pharm Sci.* 2017;9:1-4. (2)
3. Shah VP, Rădulescu FŞ, Miron DS, Yacobi A. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm.* 2016;509:35-40.
4. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Qu'est-ce qu'un médicament générique ? Saint-Denis: ANSM; 2017.
5. Wang R, Conner DP, Li BV. Bioavailability and Bioequivalence Aspects of Oral Modified-Release Drug Products. *J Am Assoc Pharm Sci.* 2017;19(2):360-6. (10)
6. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. London : EMA; 2010.

7. Cottura N. Étude et synthèse des lignes directrices d'études réglementaires et présentation et évaluation des modèles d'analyse de pharmacocinétique développés chez un soustraitant pharmaceutique [Thèse]. Toulouse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; 2016.
8. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs: A simple explanation for a US food and drug administration requirement. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):742-4.
9. Singh B, Beg S, Lohan S, Garg B. In vitro/In vivo correlations (IVIVC): Vital tool in drug delivery development and federal biowaivers. In: Guest ED, éditeur. *Biotechnology: Noval drug delivery*. India : Studium press; 2014. p. 1-36.
10. González-García I, García-Arieta A, Merino-Sanjuan M, Mangas-Sanjuan V, Bermejo M. Defining level A IVIVC dissolution specifications based on individual in vitro dissolution profiles of a controlled release formulation. *Eur J Pharm Sci*. 2018;119:200-7.
11. González-García I, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M, Bermejo M. In vitro-in vivo correlations: general concepts, methodologies and regulatory applications. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(12):1935-47.
12. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413-20.
13. Paixão P, Gouveia LF, Silva N, Morais JA. Evaluation of dissolution profile similarity-Comparison between the f2, the multivariate statistical distance and the f2 bootstrapping methods. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;112:67-74.
14. World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Genève: WHO; 2006.
15. World Health Organization. Multisource (Generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Genève: WHO; 2015.
16. Food and Drug Administration. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry. Maryland : FDA; 2017.
17. International Council for Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Biopharmaceutics classification system based biowaivers M9. Genève: ICH; 2018.
18. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage humain. Tunis : DPM ; 2018.
19. Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM. BCS biowaivers: Similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. *J Am Assoc Pharm Sci*. 2016;18(3):612-8.
20. Parr A, Hidalgo IJ, Bode C, Brown W, Yazdanian M, Gonzalez MA, et al. The effect of excipients on the permeability of BCS Class III compounds and implications for biowaivers. *Pharm Res*. 2016;33(1):167-76.
21. Atds. Le médicament générique [En Ligne]. 2019 [Consulté le 13 Juin 2020]. Disponible sur : <http://www.atds.org.tn/bb485.pdf>
22. Journal Officiel de la République Tunisienne. Arrêté du ministre de la santé du 6 juin 2020, relatif aux critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité dans le cadre de la bioéquivalence des médicaments génériques. Disponible sur : <https://dernierjort.blogspot.com/2020/06/arrete-du-ministre-de-la-sante-du-6.html>.

COVID19 : LE PARACÉTAMOL, UN CHOIX THÉRAPEUTIQUE À PARFAIRE

Par : Lassaâd M'SAHLI, Pharmacien Clinicien.

Pourquoi poser cette approche ? En effet, le traitement de la douleur et de la fièvre se fait par des produits qui sont classés en trois paliers. Le palier I comprend les médicaments qui ont une activité antalgique et antipyrétique, à savoir le paracétamol et les AINS (Anti-inflammatoires Non-Stéroïdiens). La Revue Médicale Suisse recommande d'éviter les AINS en cas de Covid-19, en raison du risque de leur interférence avec le processus inflammatoire pouvant faciliter la surinfection bactérienne, même si le niveau de preuves scientifiques est peu robuste. Elle recommande de recourir au paracétamol. Les autres paliers ont une activité analgésique. Les antalgiques de palier II (codéine, tramadol...) sont dépourvus d'activité antipyrétique et exposent à des risques d'addiction. Les analgésiques de palier III comme la morphine ne sont pas envisagés en cas de maladies respiratoires comme la Covid-19, en raison du risque de paralysie des muscles respiratoires. Ce qui réduit encore plus le choix thérapeutique des analgésiques.

A l'occasion de cette pandémie de la Covid-19 dont l'aspect paroxystique est l'orage inflammatoire, certains dogmes scientifiques sont remis en question comme le fait d'éviter les antibioprophylaxies, les AINS et même l'indication quasi exclusive et systématique du paracétamol. En effet, les échecs multiples à vaincre cette maladie, encore énigmatique, nous poussent à nous interroger sur la pertinence des

décisions thérapeutiques prises, à revoir nos bases scientifiques que nous croyons immuables, voire à les reconsidérer.

Il s'agit de revenir, d'abord sur la maladie (la Covid-19), puis sur ce traitement préconisé et fondé sur l'utilisation du paracétamol pour proposer des solutions pouvant faire la différence dans ce brouillard d'informations et d'absence de résultats concrets, tangibles et concordants, ou au moins éviter l'évitable et réduire les effets iatrogènes (effets indésirables dus aux médicaments utilisés) dans la prise en charge de la Covid-19.

Une image simplifiée de la physiologie :

La cellule vivante est assimilée à une usine qui fonctionne 24h/24 et qui nécessite des substrats (matières premières), pour produire de l'énergie (ATP/UTP/ADP/AMP), mais aussi des déchets (peroxydes). Tout à fait comme une société humaine qui dans son effervescence de création de la richesse, produit aussi des déchets qui doivent être recyclés ou évacués. La survie de cette cellule nécessite un équilibre de son milieu intérieur. On parle d'équilibre intracellulaire qui doit être atteint malgré toutes les réactions chimiques qui s'y passent.

Cet équilibre concerne :

le pH qui ne doit pas être trop acide ou trop basique, mais qui doit être dans les normes du pH physiologique optimal ;

le potentiel d'oxydoréduction (comme exemple nous avons une oxydation quand la transformation

¹ <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/Traitements-aggravant-une-infection-par-le-COVID-19-vraiment>.

se fait à partir du sucre (fructose) pour avoir un alcool (éthanol) qui s'oxyde en aldéhyde (acétaldéhyde ou éthanal) lequel s'oxyde en vinaigre (acide acétique). Le chemin inverse s'appelle une réduction : on part d'un acide qu'on réduit en aldéhyde puis en alcool puis en sucre grâce à des composés soufrés comme le glutathion physiologique.

C'est cet équilibre intracellulaire d'oxydoréduction qui nous intéresse. Il est appelé homéostasie redox (abréviation de réduction et d'oxydation). Les réserves physiologiques du glutathion permettent d'atteindre et de préserver cette homéostasie redox. Ces réserves physiologiques de glutathion baissent avec l'âge et certaines maladies comme les cancers et la Covid-19, mais pas uniquement. Des médicaments comme le paracétamol font baisser drastiquement les réserves physiologiques de glutathion. Il faut juste penser que si les réserves de glutathion sont baissées par des maladies chroniques et la Covid-19, elles peuvent être sérieusement dégradées par le paracétamol. Comment est-ce possible ?

La maladie de la Covid-19 :

La Covid-19 est causée par un virus à ARN (Acide RiboNucléique) de la famille des coronavirus (SRAS-CoV-2). Elle reste atypique, car bien qu'elle soit bénigne dans la plupart des cas, elle engendre des formes graves et mortelles en particulier chez les personnes âgées, les hommes et les porteurs de certaines pathologies comme le diabète, l'obésité...

Cet aspect atypique consiste aussi en ses formes

chroniques et/ou auto-immunes qui représentent les formes graves et mortelles de la Covid-19. Pourquoi évoquer ce caractère de maladie auto-immune dans le cas de la Covid-19 ?

Plusieurs équipes de recherche pensent que la déplétion (la baisse) de glutathion joue un rôle important dans la mortalité Covid4 et dans les problèmes inflammatoires et immunitaires (auto-immuns) regroupés sous le terme d'orage inflammatoire, en particulier quand elle est associée à une déplétion en vitamine D5. Une supplémentation en L-cystéine (un acide aminé soufré) permet d'améliorer les concentrations de glutathion et de vitamine D.

Certains chercheurs pensent que le glutathion assure une activité :

antivirale6 car la supplémentation en L-cystéine réduirait le risque de contamination par le virus de la grippe,

anti-inflammatoire car la L-cystéine est utilisée depuis longtemps dans le traitement des pathologies respiratoires inflammatoires et

anticoagulante en activant le facteur de Willebrand causant les troubles de coagulation chez les patients Covid.

Il est à noter qu'un certain nombre de maladies identifiées comme maladies auto-immunes sont causées par des virus comme le diabète de type 1, dit diabète insulino-dépendant, qui sévit à l'enfance.

On distingue ce phénomène dans certaines maladies tropicales causées par des virus à ARN

2 Thèse du Dr Agnès DELAUNAYL soutenue le 13 Décembre 2002, intitulée : « Contrôle de l'homéostasie redox et détection des oxydants. Régulation du facteur de transcription Yap1 chez *S. cerevisiae* ». <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-00005660/document>

3 Alexey Polonikov. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263077/>

4 A. Khanfar1, B. Al Qaroot. Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 12500 -12509 <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/12500-12509.pdf>

5 Jain S. K.; Kahlon G.; Bass P.; Levine S. N.; Warden C. (2015) Can L-Cysteine and Vitamin D Rescue Vitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels in Blood Plasma of African American Type 2 Diabetic Patients? Antioxid. Redox Signaling 23, 688–693. 10.1089/ars.2015.6320.

6 De Flora S.; Grassi C.; Carati L. (1997) Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. Eur. Respir. J. 10, 1535–1541. 10.1183/09031936.97.10071535.

(Ebola, Dengue, VIH, Zika) qui présentent des aspects de maladies auto-immunes s'exposant sous forme d'orage inflammatoire induit par une expression massive et violente des protéines de l'inflammation comme :

les amines vasoactives (l'histamine, la bradykinine, les interleukines),

les protéines du complément (les anaphylatoxines responsables de l'inflammation, protéines du complexe d'attaque membranaire responsables de la destruction des pathogènes ou des cellules, ...), les médiateurs lipidiques (la cyclo-oxygénase (COX) et la cyclo-peroxydase qui inhibent la synthèse de prostaglandines qui assurent la cascade de réactions inflammatoires), et

les cytokines pro-inflammatoires (les cytokines participent à la phase aiguë de l'immunité et peuvent être produites par le macrophage (TNF α , interleukine).

Les scientifiques ont identifié ce phénomène d'orage inflammatoire comme étant une amplification ou une facilitation de l'infection par des anticorps non neutralisants (Antibody Dependant Enhancement, ADE) pouvant occasionner des hémorragies et/ou des chocs cytokiniques après une rencontre avec un virus.

Schématiquement, les cellules du système immunitaire (les monocytes et les macrophages) disposent sur leurs surfaces, de récepteurs transmembranaires appelés « récepteurs Fc » qui fixent une partie des anticorps. Si le virus se fixe à une autre extrémité de cet anticorps produit contre un autre virus ou un autre sérotype viral, le nouveau virus infectant peut utiliser cet anticorps comme une clé qui lui facilite son entrée dans les cellules qui ne disposent pas du récepteur de prédilection du virus et qui présentent

uniquement des récepteurs transmembranaires de type Fc comme les monocytes et les macrophages. Ce qui permet la réplication du virus et l'augmentation de la virémie. Plus la virémie est importante, plus la gravité est élevée. La présentation des antigènes viraux sur la surface cellulaire entraîne une activation des lymphocytes T (les cellules mémoires de l'immunité) et une libération massive des protéines de l'inflammation. C'est l'aspect auto-immun de la maladie de la Covid-19.

Ceci nous interroge sur deux éléments majeurs concernant la pertinence des :

Recommandations de la vaccination dans le cadre du risque de réactogénèse (réaction allergique induite par le vaccin) et en l'absence d'une identification du type de d'anticorps produits par la vaccination anti-Covid : s'agit-il d'anticorps neutralisants ou d'anticorps non neutralisants. Ces derniers seraient à l'origine de la réaction ADE ; Soins palliatifs à base de paracétamol.

Les soins palliatifs à base de Paracétamol :

Les recommandations dès le début de la pandémie étaient de rester chez soi et de prendre du paracétamol à raison de 3 comprimés de 1 gramme par jour. C'était le remède « miracle » ! Mais dans la panique, les patients esseulés et effrayés croyant bien faire augmentent très souvent la dose à plus de 4 grammes par jour voire 6 grammes ce qui amplifie le risque d'intoxication par le paracétamol. Un risque majoré par l'utilisation des comprimés dosés à 1000 mg et non à 500 mg.

Maintenant, décrivons un peu cette molécule, d'abord. Le mécanisme d'action du paracétamol ou para-acétylaminophénol ou acétaminophène qui bloque une enzyme qui assure une fonction de médiateur lipidique qui s'appelle la cyclo-

peroxydase (une catalase qui facilite la synthèse de radicaux libres d'oxygène (peroxydes) qui sont nocifs pour l'organisme. On appelle ce phénomène stress oxydatif). Cette inhibition bloque à la fois, la synthèse de prostaglandines responsables de la perception douloureuse et de la dérégulation du centre thermorégulateur dans le cerveau par la libération de pyrogènes endogènes (agents inducteurs de fièvre) en capturant les radicaux libres.

Malgré son profil pouvant apparaître comme produit anodin et sans gravité, le paracétamol est l'une des causes majeures d'intoxication médicamenteuses et de décès iatrogènes dans le monde. Aux Etats-Unis d'Amérique, le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë. Aux doses thérapeutiques de paracétamol (150 mg/kg/jour), il y a 4% qui se transforment en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui est un métabolite hépatotoxique. Dans ce cas d'intoxication, les réserves en glutathion sont réduites à moins de 30% des réserves basales ou physiologiques. Le NAPQI se fixe aux protéines de surface hépatocytaires et mitochondriales pour induire un stress oxydatif altérant l'homéostasie calcique intracellulaire qui finit par donner une nécrose centrotubulaire voire une intoxication massive évoluant du Stade 1 (les premières 24 h, le stade préléSIONNEL), au stade 2 (de 8-72 h, hépatite aiguë toxique avec altération biologique), au stade 3 (du 3-5ème jour, paroxysme de l'atteinte hépatique, l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et la défaillance d'organes) au Stade 4 (la phase de convalescence).

Conclusion :

Il est à souligner qu'aux doses thérapeutiques, 4% de la prise médicamenteuse de paracétamol (NAPQI) réduit les réserves totales de glutathion physiologique à 30% (soit au 1/3) chez les personnes ayant un bon

état de santé, en général.

La physiopathologie nous indique que les réserves de glutathion sont basses chez les personnes âgées, les hommes et les porteurs de certaines maladies chroniques. La Covid-19, selon les données disponibles, aggrave cette déplétion de glutathion. Le paracétamol pris en prescription et/ou en automédication en cas de Covid-19 anéantirait les réserves de glutathion.

L'opinion pharmaceutique la plus pertinente serait de :

associer l'indication du paracétamol à une supplémentation en L-cystéine pour limiter le processus inflammatoire, empêcher les accidents thromboemboliques et améliorer l'homéostasie redox et l'état général ; et

éviter la prescription des présentations à 1000 mg ou 1 gr en privilégiant celles à 500 mg pour réduire les risques de surdosage et ne pas dépasser la dose de 3 grammes par jour pour les adultes bien portants et 2 grammes pour les personnes obèses, diabétiques ou présentant des troubles de la coagulation.

ALLIUM CEPA L.

K . BOUKEF

1ère partie



FAMILLE : LILIACEAE

NOMS ARABES (4) : بصل Basal بصلة Basla
دجبلين Djeblin بصليم Baslim

NOM FRANCAIS : Oignon

HISTOIRE (33) (81)

L'oignon est originaire d'Asie occidentale ; il est encore récolté encore à l'état sauvage au Pakistan, en Afghanistan et en Iran. Les Sumériens le cultivaient déjà il y a 6 000 ans.

En Égypte, on a retrouvé sur les décorations des tombes la représentation de la culture de l'oignon et ce dès la Vème dynastie. C'est une offrande religieuse, placé dans la bouche du défunt pour la purifier et « illuminer » son visage. L'oignon était apprécié des Grecs, des Gaulois et des Romains. Le Moyen Âge lui fit honneur et une table bien servie comportait toujours un plat d'oignons ; comme disait le proverbe, - si tu te trouves sans chapon, sois content de pain et d'oignon -.

SYMBOLES ET CROYANCES

Selon le Dictionnaire des symboles (32): « L'oignon jouit d'une telle réputation qu'une secte s'est consacrée à son culte. Les Égyptiens se protégeaient de certaines maladies avec des tiges d'oignons ; les Latins, selon Plutarque, s'interdisaient le bulbe, car il était censé croître, quand la lune décroît ; quant à l'odeur, elle provoquait un sentiment de puissance vitale. Des vertus aphrodisiaques lui sont également prêtées, tant pour sa composition chimique que pour ses suggestions imaginatives ».

Dans le livre des superstitions, mythes, croyances et légendes(24), il est rapporté :

« Dès la plus haute Antiquité, l'oignon, dont la forte odeur était censée provoquer « un sentiment de puissance vitale », rendait courageux et forts les guerriers qui en mangeaient. En plus de son arôme, « sa forme bulbeuse » et « ses enveloppes successives » contribuaient à en faire une plante mystérieuse. Les Égyptiens, croyaient que l'oignon abritait des dieux et qui en ont fait parfois le symbole d'Isis, attribuaient à sa tige le pouvoir de les protéger des maladies.

Au Moyen Âge, l'oignon ne perdit ni ses vertus médicinales - on soutenait en particulier qu'en accrocher un dans une pièce attirait à lui toutes les maladies et que son jus frotté sur un crâne chauve faisait repousser les cheveux - ni sa réputation de plante quasi sacrée.

Selon une superstition anglaise, se passer sur le corps du jus d'oignon protège de la douleur : « Pendant longtemps, les écoliers ont affirmé que frotter un oignon sur la fesse droite empêchait de recevoir des coups de canne. Mieux encore, si l'oignon était frotté directement sur la canne, elle casserait net dès le premier coup ». Dans le même ordre d'idées, Albert le Grand signale que « pour empêcher une arquebuse de tirer droit, il faut la frotter avec du jus d'oignon par les bouts ».

L'oignon qu'on fait tremper dans un verre d'eau, en laissant la partie supérieure émergée, devient un « talisman végétal » efficace pour tout ce qui concerne le travail : « Si la plante bourgeonne, le souhait que l'on aura formulé lors du rituel, et touchant à un problème spécifique lié à l'activité professionnelle, aura toutes les chances d'être réalisé ».

L'oignon peut également tuer. Nous pénétrons là dans le domaine de la sorcellerie : pour se venger d'un amant infidèle, il suffit, dit-on, de placer dans la cheminée un oignon percé de treize épingles et de piquer de la même manière une chandelle. Au fur et à mesure que l'oignon sèche et que la chandelle brûle, le traître voit sa souffrance augmenter jusqu'à l'issue fatale. »

Autrefois, l'oignon servait à connaître le sort des personnes chères. Cette divination, appelé cromnionancie, courante en France, en Angleterre et en Allemagne, consistait à poser sur un autel, la veille de Noël, des oignons sur lesquels étaient écrits les noms

de ceux dont on s'inquiétait, en sachant que celui qui germerait le premier indiquerait une personne en très bonne santé. En écrivant sur chaque oignon, le nom de ses soupirants, une jeune fille pouvait également savoir lequel d'entre eux serait son futur mari. Les Américains utilisaient un procédé rappelant ce mode divinatoire : pour choisir entre deux personnes celle qui serait le futur conjoint, ils coupaient un oignon en deux, chaque moitié représentant une personne, celle qui germerait le mieux correspondant à l'heureux élu.

Laisser sur une table un oignon entamé porte malheur et en brûler un « fait pleurer les anges. Rêver que l'on mange des oignons est de mauvais augure si le dormeur est en bonne santé, mais signe de guérison s'il est malade. Les Anglais soutiennent que dormir avec un oignon sous son oreiller fait rêver de son futur soupirant »

BOTANIQUE

L'oignon est une plante glabre, vivace par un bulbe solitaire, globuleux. La tige est épaisse et creuse, elle est feuillée à la base et renflée en fuseau. Les feuilles sont cylindriques.

Les fleurs blanches à pédicelles longs sont réunies en ombelles. Les étamines sont saillantes et les 3 intérieures munies à la base de chaque côté d'une dent triangulaire. Le fruit est une capsule trigone.

COMPOSITION CHIMIQUE (80)

Bulbe

- **Acides gras** : alpha-linoléique, linoléique, myristique, oléanolique, oléique palmitique et stéarique
- **Composés organo- soufrés** : dont allicine, alliine, cycloalliine, dihydroalliine
- **Composés organo sulfurés**: diisopropyl-trisulfide, diméthyle-disulfide, diméthyle-trisulfide, diphénylamine, dipropenyl-disulphide, dipropenyl-sulfide, dipropyl-disulfide, dipropyl-disulphide, dipropyl-trisulfide, di-n-propyl-disulfide

- **Acides aminés**: alanine, arginine, asparagine, cystéine, cystine, acide glutamique, glutamine, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, thréonine, tryptophane, tyrosine et valine

- **Gamma glutamyl amino-acides**

- **Anthocyanes**: cyanidine-3-o-beta-d-diglycoside, cyanidine-3-o-lamaribioside, cyanidine-3-o-lamaribioside, cyanidine-bioside, cyanidine-diglycoside, cyanidine-monoglycoside, paeonidine-glycoside, pelargonidine-monoglycoside

- **Aides organiques** : acétique, aspartique, caféique, citrique, férulique, fumarique, glycolique, malique, p-coumarique, p-hydroxy-benzoïque, protocatéchique, quinique, sinapique, vanillique.

- **Minéraux** : arsenic, aluminium, barium, bore, brome, calcium, cadmium, chrome, cobalt, cuivre, fluor, lithium, fer, magnésium, manganèse, molybdène, nickel, phosphore, potassium, rubidium, sélénium, cuivre, sodium, titane, zinc, zirconium.

- **Composés aromatiques** : benzyl-isothiocyanate, phloroglucinol

- **Carbohydates** : arabinose, fructose, glucose, polysaccharides, raffinose, rhamnose, ribose, xylose, d-mannitol, fructosane,

- **Beta-carotène**

- **Sterols** : alpha et beta-sitostérol, alpha-tocophérol, campesterol, cholestérol, cholest-7-en-3-beta-ol,

- **Cepaenes** : 1. 2a. 2b. 3. 4a. 4 b

- **Flavonoïdes** : isoquercitrine, isorhamnétine, isorhamnétine-3-glucoside, kaempferol, kaempferol-4),7-di-o-beta-d-glucoside, kaempferol-4)-o-beta-d-glucoside, kaempferol-3,4)-di-o-beta-d-glucoside, quercétine, quercétine-3,4)-di-o-beta-d-glucoside, quercétine-3,4)-diglucoside, quercétine-3-o-beta-d-glucoside, quercétine-4),7-di-o-beta-d-glucoside, quercétine-4-o-beta-d-glucoside, rutine.

- **Vitamines** : B1, B2, B3, B5 et C

- **Prostaglandines** : a, a-1, b, e-1 et f

Feuille

- **Acides organiques** : 4-hydroxy-benzoïque, caféique, citrique, férulique, malique, p-coumarique, protocatéchique et sinapique.

- **Vitamines** : B1, B3 et C.

- **Beta-carotène**

- **Minéraux** : calcium, fer, phosphore

- **Carbohydates** : fructose, glucose, raffinose.

- **Acides aliphatiques** : oxalique, succinique

Graine

- **Stérols** : beta-sitostérol, beta-tocophérol, brassicastérol, campesterol, cholestérol et stigmasterol

- **Saponines** : ceposide-d, tseposides

- **Minéraux**: Chrome, cobalt, cuivre, fer, nickel et zinc

- **Acides gras**: linoléique, oléique, palmitique, stéarique, arachidique, linoléique, myristique, oléique, palmitique et stéarique.

- **Vitamines**: alpha et bêta-tocophérol.

- **Trigonelline**

Racine

- **Acides organiques**: 4-hydroxy-benzoïque, caféique, férulique, p-coumarique et sinapique

- Tuliposide-a et b

Fruit

- Alliospirosides b, c et d

Fleur

- Beta-carotène et carotène

PHARMACOLOGIE (18) (61)

L'oignon est diurétique, cette activité est due aux fructosanes. L'essence confère une activité antithyroïdienne.

Les extraits d'oignon et les composés bioactifs isolés ont une vaste gamme d'effets biologiques, y compris

des effets antioxydants (50) (71), antiplaquettaires (66), antidiabétiques, anti carcinogènes, antimicrobiens, anti-inflammatoires et antibiotiques

La consommation d'oignons riches en quercétine et en glucosides de quercétine comme complément alimentaire, pourrait prévenir la thrombose et les maladies cardiovasculaires et oxydatives liées au stress (38)

Il est à signaler que la teneur en quercétine ainsi que l'activité biologique augmentent avec le vieillissement des oignons stockés par rapport aux oignons frais (70).

L'activité antibactérienne et anti dermatophytique de l'huile d'oignon a été démontrée (79)

Une autre étude a montré que les extraits d'oignon ont un effet sur toutes les souches bactériennes responsables de la carie dentaire, ainsi que celles responsables de la parodontite chez l'adulte (37).

L'oignon et l'ail pourraient être prometteurs dans le traitement des maladies fongiques associées à des genres pathogènes importants *Candida*, *Malassezia* et les dermatophytes (69).

L'oignon est antidiabétique, possède une activité antibiotique, hypocholestérolémiante et fibrinolytique (13)

Les résultats des travaux de Yang (78), suggèrent que l'oignon fermenté a un effet préventif/thérapeutique sur l'hyperlipidémie. La principale matière active responsable de l'effet anti-hyperlipidémique de l'oignon fermenté était la quercétine

L'administration du sulfoxyde de S-méthyl-cystéine (SMCS) isolé de l'oignon améliore l'hyperlipidémie chez le rat. Le profil lipidique dans le sérum et les tissus a montré que les concentrations de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides étaient considérablement réduites par rapport à leurs équivalents non traités (41).

L'activité anti hypertensive et antioxydante a été dé-

montrée chez le rat rendu hypertendu, cette activité est diminuée avec l'oignon bouilli (36).

L'extrait méthanolique de l'oignon a un effet sur les cardiopathies ischémiques (62).

La consommation d'oignon peut faire baisser le taux de glucose dans le sang et réduire les risques liés au diabète (5).

Les jus d'ail et d'oignon exercent des effets antioxydants et anti-hyper glycémiques et, par conséquent, pouvaient atténuer les dommages hépatiques et rénaux causés par le diabète induit par l'alloxane (23). L'effet renoprotecteur est augmenté par ajout de fenugrec (65), de même en ce qui concerne l'effet hémato protecteur (63) ou encore l'amélioration des dommages cardiaques accompagnant le diabète (64).

L'oignon peut être un cardioprotecteur approprié contre les effets toxiques de la doxorubicine (8)

Les actions hypoglycémiques et hypolipidémiques d'A. cepa sont associées à l'activité antioxydante (14) (21).

Les thiosulfates, composés sulfureux volatils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention d'un certain nombre de maladies y compris le cancer, les maladies coronariennes, l'obésité, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'hypertension, la cataracte et les perturbations du tractus gastro-intestinal (42).

L'oignon exerce une influence antilithogénique chez la souris (76).

Les effets bénéfiques de l'oignon et de son flavonoïde majeur sur l'hyper uricémie et le stress oxydatif ont été démontrés (28). Les polyphénols en seraient responsables (60).

Une étude a montré que les dommages oxydatifs induits par le Cd au niveau du foie chez le rat sont atténués par une dose élevée d'oignon (57).

L'instillation de jus d'oignon dans les yeux des rats peut efficacement prévenir la formation de cataractes induites par le sélénite (31).

L'effet anti allergique a été démontré et peut être attribué au potentiel antihistaminique, anti-inflammatoire et antioxydant (34).

Une amélioration remarquable a été observée de tous les paramètres mesurés chez les souris infectées par *S. mansoni* après l'administration des extraits d'oignon (46). Le mécanisme de l'activité biologique de l'ail et de l'oignon comme antiparasitaire semble être lié à la quantité et au profil des composés contenant du soufre (40).

La fraction éthylacétate standardisée de la plante serait efficace pour améliorer la mémoire et l'apprentissage via l'inhibition de l'acétylcholinestérase et l'activité antioxydante au niveau cervical chez la souris. L'auteur conclut qu'un complément d'étude est nécessaire pour en faire un candidat pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (35).

Par ailleurs, la supplémentation en oignon peut être bénéfique dans le traitement de l'anxiété, la dépression et l'amélioration de la fonction de la mémoire (67), et pour protéger les cellules neuronales du stress oxydatif (44).

L'extrait d'oignon prévient l'œdème cérébral chez la souris (29).

Des propriétés anticancéreuses potentielles ont été démontrés (12), dont l'effet sur les cellules d'adénocarcinome humain (Caco-2) (52).

L'extrait d'oignon a montré un effet relaxant relativement puissant sur le muscle trachéal lisse et qui était comparable à l'effet de la théophylline (48).

Les glycosides de flavonol contenus dans les déchets solides d'oignon sont des agents antioxydants, antidiabétiques, anticancéreux et sédatifs potentiels (56).

Les nanoparticules d'argent synthétisées à médiation d'oignon, possèderaient un grand potentiel antimicrobien, antioxydant et anti tumoral (27).

Les feuilles possèderaient des propriétés anti-inflammatoires (77). Le prétraitement avec de l'extrait d'oignon protège contre la toxicité induite par le

cadmium en améliorant, chez le rat, la qualité des spermatozoïdes et l'état de peroxydation lipidique testiculaire (30).

D'après Mirabeau (49), *Allium cepa* et d'*Allium sativum* possèdent des activités synergiques en matière d'amplification immunitaire.

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.sciencespharmaceutiques.org.tn) soit sous forme de manuscrits plus un CD, (dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord) sur 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.

Rhinospray

SPRAY NASAL DÉCONGESTIONNANT



TRIPLE ACTION

1. DÉGAGE NATURELLEMENT LES VOIES NASALES

Le glycérol favorise l'élimination des sécrétions nasales et protège les muqueuses des agressions.

2. NETTOIE ET PURIFIE LES FOSSES NASALES

L'huile essentielle d'eucalyptus empêche la prolifération de l'infection.

3. PROCURE UNE SENSATION DE FRAÎCHEUR ET DE BIEN-ÊTRE IMMÉDIATE grâce aux propriétés rafraîchissantes des huiles essentielles d'eucalyptus et de menthe poivrée.



- ✓ Solution isotonique
- ✓ Aux huiles essentielles
- ✓ Sans corticoïdes
- ✓ Sans vasoconstricteurs
- ✓ Sans gaz propulseur
- ✓ 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 fois par jour.
- ✓ Convient à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Les dispositifs médicaux des laboratoires IPS répondent aux normes pharmaceutiques de fabrication et de contrôle.



HEALTH CARE



INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

• تحية اكبار الى الراحل
الدكتور راضي الجازي



• التداوي الذاتي بالمضادات الحيوية :
دراسة وصفية لدى التونسيين