



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Dans ce numéro :

- **Histoire de la naissance de la microbiologie**



États grippaux Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille



OSCILLOCCINUM® :

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

Boîtes de 6 doses : AMM n° 6873072.

Boîte de 30 doses : AMM n° 6873073.

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

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

E-mail : infos@boiron.com.tn

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI Directeur exécutif : Mokhtar BELAIBA

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Latifa BENZARTI

Secrétaire Général

Lassâd M'SAHLI

Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Senda BAHRI
Nejib EL OUED

Comité de rédaction

K. Boukef	M. Zmerli
K. Ben Jeddou	Z. Krichen
A. Toumi	S. BAhri
C. Fendri	

Pour tous renseignements contacter :

Sécretaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

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

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Mars 2021

N° 158

ARTICLES

- Histoire de la naissance de la microbiologie

Zeineb Zariat, Hager Zarrouk, Farouk Barguelli, Mohamed Selim El Asli ————— P. 4

- Les principaux exploits dans l'histoire de la microbiologie clinique

Zeineb Zariat, Hager Zarrouk, Farouk Barguelli, Mohamed Selim El Asli ————— P. 16

- Corticoïdes et interactions médicamenteuses

Mahmoudi K., Sakly.H, Ben Jeddou K. ————— P. 24

- RICINUS COMMUNIS L.

K. Boukef ————— P. 29

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 BArguelli - Senda Bahri - Inès Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem
Zeineb Ouahchi - Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani

HISTOIRE DE LA NAISSANCE DE LA MICROBIOLOGIE

Zeineb Zariat 1, Hager Zarrouk 1, Farouk Barguelli2 ,1, Mohamed Selim El Asli2 ,1*.

1 : Service de Bactériologie - Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis – Montfleury

2 : Département de biologie clinique B - Faculté de Pharmacie de Monastir

* : Auteur correspondant ; elasliselim@yahoo.fr .

Résumé

La Microbiologie est une science dont les balbutiements remontent au XVII^{ème} siècle lorsque Leeuwenhoek, découvrant le microscope en 1675, démontra l'existence des microorganismes. La mise en évidence du rôle de ces microorganismes dans la genèse des maladies infectieuses, responsables d'épidémies dévastatrices de l'humanité, était à l'origine de la naissance de la microbiologie. Deux figures dominaient son histoire, Louis Pasteur et Robert Koch. Leurs contributions respectives et celles de leurs disciples se déclinent comme une suite d'étapes majestueuses intégrées dans une logique tout à fait remarquable aboutissant à la fondation de la bactériologie particulièrement. La virologie a vu le jour un peu plus tard, mais son histoire est marquée par une avancée assez rapide des connaissances. Depuis le XIX^{ème} siècle, une remarquable moisson de découvertes fut faite dans le monde entier, y compris en Tunisie (par Charles Nicolle), permettant l'épanouissement de la microbiologie. Notre objectif est de remémorer l'histoire de la microbiologie en rapportant les principales stations de sa fondation dans le monde.

Abstract

Microbiology is a science whose beginnings date back to the seventeenth century when Leeuwenhoek, discovering the microscope in 1675, demonstrated the existence of microorganisms. The proof of the role of these microorganisms in the genesis of infectious

diseases, responsible for devastating epidemics of humanity, was at the origin of the birth of microbiology. Two figures dominated his story, Louis Pasteur and Robert Koch. Their respective contributions and those of their disciples are a series of majestic steps integrated in a remarkable logic leading to the foundation of bacteriology particularly. Virology was born a little later, but its history is marked by a fairly rapid advance of knowledge. Since the 19th century, a remarkable harvest of discoveries has been made all over the world, including in Tunisia (by Charles Nicolle), allowing the development of microbiology. Our aim is to remember the history of microbiology by reporting the main stations of its foundation in the world.

Mots clefs : histoire, découverte, bactériologie, virologie.

Keywords : history, discovery, bacteriology, virology.

Introduction

La microbiologie médicale est l'étude des microorganismes pathogènes pour l'homme, elle se consacre à l'identification des microorganismes, à l'étude de leur origine et leur évolution. Elle a pour principal objectif le diagnostic spécifique des infections, mais embrasse également l'épidémiologie, la pathogenèse, le traitement et la prévention des maladies infectieuses [1].

Tandis que les microorganismes existaient depuis des temps immémoriaux, la microbiologie n'a pu voir le

jour qu'au cours de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, grâce à Louis Pasteur et Robert Koch. Ainsi, les âges précédents correspondent à la préhistoire de la microbiologie. Malgré un palmarès positif, la microbiologie souffre d'une méconnaissance préjudiciable et peu de travaux ont été consacrés à son histoire [2].

Notre objectif est de remémorer l'histoire de la microbiologie dans ses différents aspects scientifiques essentiellement le domaine médical ou clinique. Ce travail ne peut être que sommaire, compte tenu de la diversité des champs à couvrir et de la multiplicité des découvertes à rappeler.

1. Préhistoire de la microbiologie

Les maladies infectieuses ont de tout temps accompagné l'homme. Elles étaient initialement attribuées à la volonté des Dieux ou de génies châtiants les coupables. Leurs causes demeurèrent inconnues jusqu'au milieu du XIX^{ème} siècle, époque de la naissance de la microbiologie.

- 5000 avant Jésus-Christ (av. J-C) : Découverte des lésions osseuses de Tuberculose sur des squelettes de la momie du glacier alpin d'Otztal datant du néolithique.
- 2000 ans av. J-C : Description des lésions viscérales typiques de la Trypanosomose au nord du Chili en Amérique du Sud.
- 1500 ans av. J-C. : L'hématurie de la bilharziose urinaire était signalée dans le papyrus Ebers en Egypte.
- 380 ans av. J-C. : La rage était connue d'Aristote; auteur grec qui en donna une bonne description clinique et préconisa de cautériser au fer rouge les morsures de chiens enragés.
- 370 ans av. J-C. : Identification des fièvres paludéennes chez le médecin grec Hippocrate.
- La variole et la rougeole ont été décrites pour la première fois en Chine respectivement par

Ko Hong en 280 après J-C et Tche Fa Ts'ouen vers 307 après J-C [2,3].

2. Les plus grandes épidémies de l'Histoire

Les maladies infectieuses ont ravagé l'humanité dès l'antiquité, les principales épidémies dévastatrices figurent dans le tableau I [4].

Epidémie	Nombre de victimes	Description
La Variole	300 millions	L'épidémie qui a tué le plus d'individu. Apparue en 10 000 av.J-C et éradiquée le 26 Octobre 1977.
La Rougeole	200 millions	Touche essentiellement les enfants. Apparue au 7 ^{ème} siècle av.J-C et neutralisée dans les années 1960.
La Peste noire	75 millions	Cause la mort de 40% de la population européenne entre 1347 et 1352. Ibn Khaldoun «Une peste terrible vint fondre sur les peuples de l'Orient et de l'Occident; elle maltraita cruellement les nations, emporta une grande partie de cette génération, entraîna et détruisit les plus beaux résultats de la civilisation».
La Grippe espagnole	40 millions	Première grande pandémie de l'ère moderne : « Grippe de 1918 ». Le roi d'Espagne Alphonse XIII: l'une des victimes les plus célèbres.
Le Sida	30 millions	Epidémie toujours présente et la plus mortelle à nos jours.
La Peste de Justinien	25 millions	Sévisait entre 541 et 767. L'empereur byzantin Justinien le grand est l'une des victimes.
La Peste Antonine	10 millions	Sévisait entre 165 et 190. Début de l'affaiblissement de l'empire romain par réduction de sa population.
Le Typhus	4 millions	Apparue en 430 av.J-C.
Le Choléra	3 millions	Apparue en 1817 touchant tous les continents. La première maladie à faire l'objet d'une surveillance internationale. Sévit le plus aujourd'hui en Afrique.
La Grippe asiatique	2 millions	L'Asie et les Etats-Unis les plus touchés. Vaccin mis au point en 1958.

l'histoire de l'humanité [4,5].

3. Epoque de la renaissance (1300 – 1700)

L'histoire des maladies infectieuses est dominée par Girolamo Frascatoro (1483-1553), médecin philosophe et poète italien. Celui-ci fit dans un poème de 1530 une description précise de la syphilis: il s'agit du nom d'un berger SYPHILE atteint de la maladie. Il est également l'auteur d'un ouvrage sur la contagion (De contagione et contagionismorbis, 1546) dans lequel il distingue deux modes de transmission des maladies: la contagion directe d'un individu à un autre et la contagion indirecte due à des organismes vivants qu'il a appelé « seminaria », transportés par l'air, les vêtements ou les objets usuels, et spécifiques d'une maladie donnée [6].

À partir du XVII^{ème} siècle, l'idée novatrice de Frascatoro se précisa grâce à la théorie du « contagium vivum », selon laquelle les maladies infectieuses étaient dues à des organismes vivants, invisibles à l'œil nu. L'un de ses premiers partisans fut le savant allemand Athanasius Kircher (1602-1680), auteur d'un ouvrage

sur la peste. Toutefois, le microscope rudimentaire utilisé par Kircher ne lui permettait pas de voir le bacille pesteux. C'est à peu près à la même époque que se place la découverte des premiers microorganismes [2].

3.1. La découverte du monde microbien

Ce sont les innovations techniques ainsi que le génie de quelques savants qui ont permis la découverte du monde microbien et peu à peu sa maîtrise [7]. Celles-ci sont à mettre au crédit du drapier hollandais Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) inventeur du premier microscope en 1674. En effet, Leeuwenhoek est considéré comme étant le père assez improbable de la microbiologie [2]. En examinant la trame des tissus, il a découvert d'innombrables êtres vivants microscopiques invisibles à l'œil nu qu'il a nommé « animalcules » [8].

Toutes les espèces de microorganismes unicellulaires que nous connaissons aujourd'hui, protozoaires, algues, levures, bactéries, ainsi que divers éléments figurés du corps humain, ont été décrits pour la première fois par Leeuwenhoek [6].

Dès que Leeuwenhoek eut révélé à l'œil humain le vaste monde des créatures microscopiques, les Hommes de science s'interrogèrent sur l'origine de ces organismes. Cette question a constitué un grand débat entre les détracteurs et les fervents de la théorie de « la génération spontanée » [9].

3.2. Théorie de la génération spontanée : de la controverse à l'abondant

Selon la théorie de « la génération spontanée » ou « Abiogenèse », la matière inerte était capable d'engendrer la vie des organismes vivants invisibles à l'œil nu [9]. Grâce aux découvertes de Pasteur et Tyndall, elle fut abolie [6].

❖ Les expériences de Pasteur :

Grâce à une expérience aussi simple qu'ingénieuse

(tableau II, figure1), utilisant des «Ballons à cols de cygne», Pasteur prouva que les organismes ne pouvaient naître que de germes (de «parents») déjà présents dans l'air [6, 10].

	Expérience	Résultat
1 ^{er} cas	Témoin : Ballons ouverts, bouillonnent non chauffés.	Les bouillons se sont troublés et au microscope on observe des micro-organismes.
2 ^{ème} cas	Ballons hermétiquement fermés, chauffés et col déformé.	Aucun organisme au microscope puisque le ballon est hermétiquement fermé.
3 ^{ème} cas	Ballons ouverts, chauffés et col droit.	Idem que 1 ^{er} cas
4 ^{ème} cas	Ballons ouverts, chauffés et col étiré comportant plusieurs sinuosités.	Idem que 2 ^{ème} cas

TABLEAU II. LES EXPÉRIENCES DE PASTEUR [10].

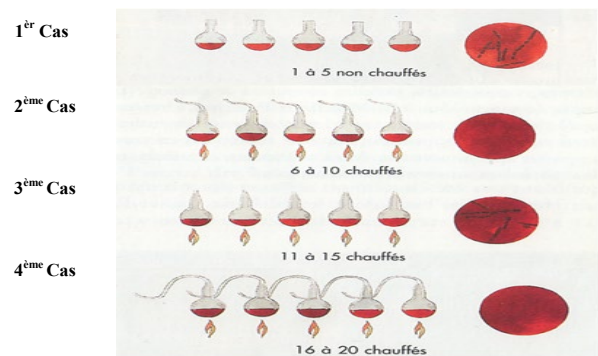


Figure 1: Image des résultats des « Ballons à col de cygne » [10].

C'est ainsi que Pasteur, le plus grand pionnier dans le domaine de la microbiologie, démontra que le développement microbien était systématiquement causé par une contamination par des microbes contenus dans l'air ambiant et ça pouvait être évité par une stérilisation [11, 12]. Cette conclusion fut consolidée quelques années plus tard par les travaux de Tyndall.

❖ Les expériences de Tyndall :

En 1869, le physicien britannique John Tyndall confirma les travaux de Pasteur en mettant au point des chambres d'expérience maintenues fermées pendant plusieurs jours de sorte que l'on ne puisse plus faire apparaître de particules visibles en suspension dans un rayon de lumière. Ainsi, il a prouvé que le développement des microbes transportés par l'air

et contaminant tous les milieux, est conditionné par la présence de circonstances favorables à leur croissance. Par la suite, Tyndall a développé une méthode de stérilisation par chauffage discontinu, plus tard appelée « Tyndallisation » en son honneur, capable de tuer toutes les bactéries dans les bouillons. Jointes aux expériences de Pasteur, elles ont permis d'exclure la possibilité de la génération spontanée [6, 13].

4. La naissance de la microbiologie

La naissance de la microbiologie, initialement appelée « Microbie », se situe dans la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle. Deux savants éminents, deux hommes aux destins remarquables, ont dominé cette période. Il s'agit du français Louis Pasteur et de l'allemand Robert Koch (Figure 2) [2].

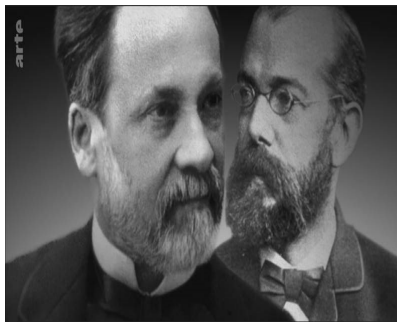


Figure 2: Louis PASTEUR et Robert KOCH [2].

La microbiologie est, selon sa définition actuelle, une branche spécialisée de la biologie qui étudie les microorganismes, principalement les bactéries et les virus.

4.1. La bactériologie

❖ Louis Pasteur

Louis Pasteur a vécu au XIX^{ème} siècle (1822-1895) : scientifique français, chimiste et physicien de profession.

➤ Les avancés de Pasteur.

- Il a anéanti la doctrine de la génération spontanée.
- Il a jeté les bases de la théorie microbienne des

maladies infectieuses également appelée « théorie pathogénique » ou « théorie des germes ». Pasteur a annoncé que les maladies pouvaient être le résultat de la croissance microbienne [6].

▪ La pasteurisation :

Il a montré que chaque maladie du vin est due à un ferment particulier. Pour lutter contre le développement de ces maladies, il a mis au point un protocole particulier: chauffage du vin entre 55°C et 60°C, température à laquelle il ne s'altère pas et conserve son bouquet. Ce traitement thermique, la pasteurisation, est largement employé aujourd'hui pour rendre consommables boissons et nourriture, en tuant les bactéries qu'elles peuvent contenir [2,14].

- Pasteur a mis la microbiologie au service de la médecine.
 - Etudes sur les maladies infectieuses (1877)
 - Etude du bacille du charbon : démonstration expérimentale du concept de contagion.
 - Découverte de la cause des furoncles et de l'ostéomyélite : le Staphylocoque.
 - Découverte du microbe de l'infection puerpérale : le Streptocoque [15].
 - Méthode de l'atténuation de la virulence des microbes (1880)

En étudiant le choléra des poules, Pasteur a constaté que le vieillissement de la culture pouvait provoquer une atténuation du bacille capable d'induire un état de protection de la poule vis-à-vis des bacilles virulents. Cette étude conduisit Pasteur à la notion d'atténuation de la virulence et son application magistrale; la vaccination [16,17].

- La Rage (1881-1885)

Pasteur était en pleine possession de sa méthode expérimentale. Il étudiait la rage. Il a cultivé l'agent pathogène invisible sur une moelle de lapin et en a atténué la virulence [14]. Joseph Meister, petit

enfant mordu par un chien enragé, était le premier être humain à bénéficier de ce vaccin innovant. L'immense succès de cette technique a dépassé les plus belles espérances offrant à Pasteur une gloire démesurée [2,18].

➤ Les lieutenants de Pasteur

Pasteur a formé une équipe de savants polyvalents aux compétences scientifiques et techniques étendues [19]. Ils ont vécu une véritable épopée. (Tableau III).

Érudits	Principaux apports scientifiques
Émile DUCLAUX (1840-1904) 	- Collaborer avec son maître à l'étude de la maladie des vers à soi et aux travaux sur la bière. - Intérêt particulier aux maladies du fromage. - Illustration par ses recherches relatives à l'agriculture, la chimie, l'étude des vins et du lait, la médecine, l'hygiène et la physique [20,21].
Émile ROUX (1853-1933) 	- Nombreuses recherches sur les maladies infectieuses. - Mise au point de méthodes de préparation de vaccins pour le choléra aviaire, le charbon et la rage. - Organisation de l'enseignement technique de la microbiologie suivi par de nombreux médecins. - Découverte de la toxine diphtérique et mise au point du traitement contre la diphtérie [22,23].
Albert CALMETTE (1863-1933) 	- Élève de Louis Pasteur et codéveloppeur avec Camille Guérin du vaccin contre la tuberculose (BCG). - Description d'un test de diagnostic de la tuberculose. - Préparation de quantités énormes de vaccins contre la rage. - Découverte du sérum protecteur contre le venin de serpent [24,25].
Alexandre YERSIN (1863-1943) 	- Un pasteurien au profil hors normes. - Découverte du bacille responsable de la peste, aujourd'hui nommé <i>Yersinia pestis</i>. - Collaboration avec Roux dans la production du sérum antidiphtérique. - Production de la quinine contre la malaria [20,26,27].

Tableau III: Travaux des premiers lieutenants de Pasteur.

➤ L'institut Pasteur : Fondation et expansion mondiale

Le 14 novembre 1888, le président Sadi Carnot a inauguré l'Institut Pasteur de Paris. Ensuite, Pasteur envoya ses disciples de par le monde pour y créer des filiales de l'Institut Pasteur de Paris. Le 3^{ème} institut après celui de Paris et Saigon au Vietnam, fut celui de Tunis en 1893. Ces centres ont permis la surveillance et le contrôle des épidémies [2,20]. C'est ainsi que se constitua le Réseau International des Instituts Pasteur qui compte aujourd'hui 33 établissements dans 26 pays implantés sur les 5 continents [28].

➤ Rôle pendant la grande guerre

Le 3 août 1914, la guerre est déclarée entre la France et l'Allemagne, la guerre la plus horrible et la plus meurtrière de l'histoire. Ce fut en imposant la vaccination anti-typhoïdique, la sérothérapie contre la Diphtérie, le Tétanos et en appliquant les mesures d'hygiène, que Pasteur et ses élèves ont radicalement changé le sort de la Grande Guerre. Sans leurs œuvres, les armées auraient été décimées par les maladies [28, 29].

❖ Robert Koch

Robert Koch était un médecin allemand (1843-1910), reconnu comme étant le père de la microbiologie en Allemagne [12]. Il a permis une avancée formidable de la médecine en isolant plusieurs bactéries pathogènes [30].

➤ Les travaux de Koch

✓ L'étude du charbon

La première découverte majeure de Koch en bactériologie se produisit vers 1870, lorsqu'il identifia et isola le bacille responsable de l'anthrax qu'il avait nommé *Bacillus anthracis* [31].

✓ Les avancées techniques

En 1881, Koch développa une méthode d'isolement des bactéries sur milieu solide obtenu par adjonction de gélatine puis d'agar-agar [2]. En 1887, son assistant Richard Julius Petri (1852-1921), bactériologiste allemand, a inventé une boîte « boîte de Petri » qui donna à la méthode d'isolement et de culture de bactéries sa forme définitive. Par la suite, Koch et son assistant ont perfectionné les techniques de culture de germes en développant des milieux nutritifs [31].

✓ Les découvertes cardinales : bacilles tuberculeux et cholérique

Avant Koch, on croyait que la tuberculose était

héréditaire ou causée par un air de mauvaise qualité. En 1882, ce génie bactériologiste avait découvert que c'était plutôt du à un bacille, qui depuis porte son nom [30]. Koch l'a identifié, l'a coloré avec une solution de bleu de méthylène puis il l'a cultivé et a mis en évidence ses modes de transmission [31]. En 1884 lors de la pandémie de choléra, Koch a mis en évidence dans les selles, dans l'intestin des patients décédés et dans les eaux des citernes utilisées par les familles atteintes, un même bacille incurvé en virgule. Il réussit son isolement en culture pure et stipule que le bacille cholérique se transmet à l'Homme principalement par l'eau [32,33].

✓ Les postulats de Koch

Koch a formulé les règles destinées à établir un lien de cause à effet entre un microorganisme et une maladie infectieuse donnée. Sa procédure, appelée les postulats de Koch, a été énoncée en 1884 et a comporté 4 critères:

1. L'organisme soupçonné doit être présent dans tous les cas de la maladie.
2. Ce microbe candidat doit être cultivé en culture pure.
3. Les produits de cette culture doivent causer la maladie chez un animal sain.
4. Le même organisme doit pouvoir être isolé de l'animal ainsi inoculé [34].

✓ La tuberculine

En 1890, Robert Koch mit en évidence à partir d'une culture de *Mycobacterium tuberculosis* une substance protéique provoquant une réaction cutanée, qu'il nomma tuberculine. L'insuccès de cette molécule comme médicament jeta une ombre sur la carrière de Koch [2].

✓ Les maladies tropicales

À partir de 1896, il entama une série de voyage, principalement en Afrique où il étudia les maladies

tropicales de l'Homme (le paludisme, la maladie du sommeil) ou de l'animal (la peste bovine, la theilériose, la babésiose)[35]. Ses travaux consistaient à étudier l'épidémiologie, le mode de transmission du germe, son cycle, les symptômes de la maladie qu'il engendre et à proposer des méthodes de lutte adéquate [2].

Robert Koch, avec son parcours scientifique impressionnant marqué par maintes découvertes, a contribué de façon remarquable à la fondation de la bactériologie. En 1905, sa carrière, hors du commun, vouée à la recherche médicale et à de nombreuses découvertes a été couronnée par le Prix Nobel de Médecine et Physiologie [30].

➤ Les disciples de Koch

Tout comme le pionnier français Pasteur, Koch a su dès le début s'entourer de collaborateurs éminents et organiser une équipe d'assistants, œuvrant pour le bien de la science et de l'humanité. Certains d'entre eux sont devenus des grandes figures de la microbiologie (Tableau IV) [2].

Érudits	Principaux apports scientifiques
George Gaffky	- Culture du typhoïdique <i>Salmonella typhimurium</i> [2].
Emil Behring	- Mise au point de méthodes d'antisepsie. - Développement de la sérothérapie [36].
Freiderich Loeffler	- Isolement du bacille de la morve, celui de l'érysipèle de porc à partir du rat, et surtout de bacille de la diphtérie <i>Corynebacterium diphtheriae</i> . - Œuvre importante dans l'hygiène publique. - Travaux portant sur la bactériologie du lait et de l'eau et sur le traitement des eaux d'égouts [2].
Shibasaburo Kitasato	- Isolement de l'agent du tétanos <i>Clostridium tetani</i> [6].
Richard Pfeiffer	- Auteur de la théorie des endotoxines. - Découverte de l' <i>Haemophilus influenzae</i> . - Recherches des relations entre infection et immunité [2].
August Wassermann	- Mise au point d'un test de diagnostic permettant de détecter la présence d'anticorps chez des personnes infectées par le protozoaire <i>Treponema pallidum</i> , l'agent responsable de la syphilis [2].
Albert Neisser	- Mis en évidence du gonocoque et étude de ses caractéristiques [6].
Theodor Escherich	- Description de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . - Découverte d'une bactérie universellement rencontrée dans le tube digestif qu'il appela <i>Bacterium coli commune</i> , et que nous appelons aujourd'hui en son honneur <i>Escherichia coli</i> [2].

Tableau IV: Travaux des disciples de Koch.

Outre leurs contributions au développement de l'hygiène; l'effet des antiseptiques, à la vaccination protectrice (contre le choléra et la fièvre typhoïde) et à la théorie des endotoxines, Koch et ses disciples furent les innovateurs de la coloration en bactériologie.

- Hermann Hoffmann avait introduit, dès 1869, le carmin et la fuchsine dans les techniques microscopiques. Et depuis, les essais de coloration des germes ne tardèrent pas.
- Carl Eberth réussit en 1872 à colorer les cocci à l'aide de l'hématoxyline.
- En 1875 Carl Weigert se servit des couleurs d'aniline (violet de méthyle) pour mettre en évidence des bactéries dans les tissus.
- Les méthodes de coloration des microorganismes se perfectionnèrent d'autant mieux que Koch avait montré en 1877 comment étendre les germes en couche mince sur une lame, les sécher, les fixer à l'alcool avant de les colorer.
- En 1883, deux médecins allemands, Franz Ziehl et Freiderich Neelsen, ont amélioré la méthode de coloration du bacille tuberculeux, qui porte encore le nom Ziehl-Neelsen.
- En 1884, le médecin danois Hans Christian Gram, collaborateur de Koch, a mis au point une technique de coloration qui mettait en évidence à la perfection les diplocoques responsables de la pneumonie lombaire. A la fin du XIX^{ème} siècle, il était habituel de distinguer les bactéries entre celles qui retenaient le colorant « Gram positif », et celles qui ne le retenaient pas « Gram négatif » [2].

4.2. La virologie

Rage, variole, poliomyélite, grippe, hépatite, Sida... la liste des maladies virales se lit comme un catalogue de la misère humaine [37]. A la fin du XIX^{ème} siècle, la bactériologie était triomphante suite aux découvertes de Louis Pasteur, Robert Koch et leurs disciples. Ces pionniers de la microbiologie ont eu entre les mains d'authentiques virus pathogènes pour l'Homme, mais ne pouvant les voir, ils n'en comprirent pas la nature réelle [38].

Trois hommes (Adolf Mayer, Dimitri Ivanovski, Martinus Beijerinck) ont apporté des contributions inégales mais complémentaires et essentielles à la découverte

du premier virus, virus de la mosaïque du tabac [39].

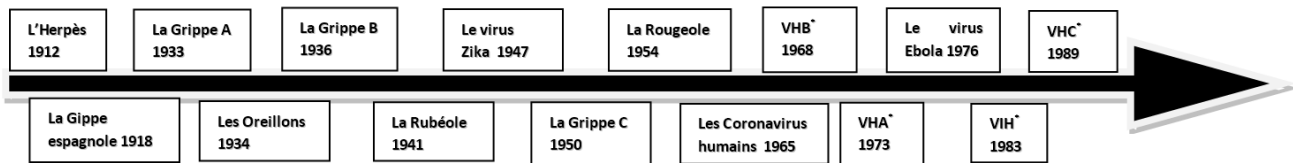
➤ Les étapes de la découverte du premier virus

En 1886, le chimiste allemand Adolf Mayer étudia la «maladie de la mosaïque du tabac» qui rend les feuilles de tabac impropres à la fabrication des cigares. Il était le premier à démontrer le caractère infectieux de cette atteinte [40]. En 1892, le biologiste russe Dimitri Ivanovski filtra un extrait broyé de feuilles de tabac malades, à travers un filtre de porcelaine conçu pour arrêter les bactéries. À sa surprise, le filtrat obtenu était quand même infectieux [36]. Il en conclut que l'agent responsable de la mosaïque du tabac n'était pas une bactérie, plutôt une nature nouvelle d'agent infectieux [39,41]. En 1898, le microbiologiste hollandais Martinus Beijerinck était le premier à donner le nom «Virus» à l'agent responsable de la mosaïque du tabac. En réalisant des expériences de diffusion en gel d'agar, il le différencie définitivement d'une bactérie. En fait, il a observé que lorsqu'on dépose un extrait de plante malade sur un épais gel d'Agar, le «virus» pénètre en quelques jours dans le gel, alors qu'une bactérie ne pénétrerait pas [38]. De ce fait, il est considéré à juste titre comme le père conceptuel de la virologie [38,42].

➤ Historique de quelques infections virales

L'identification de l'agent causal de la maladie de mosaïque de tabac était à la base de la fondation de la virologie. Très rapidement après, d'autres virus furent reconnus (Figure 3).

Les techniques de culture des virus s'affirmèrent avec la découverte par Archibald Mulford Woodruff et Ernest William Goodpasture d'un milieu facile à manipuler : l'œuf de poule embryonnaire. L'observation directe des virus devenait possible grâce au microscope électronique (1932) [43].



*VHB : virus de l'hépatite B, VHA : virus de l'hépatite A, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VHC : virus de l'hépatite C.

Figure 3 : Chronologie d'identification des principales viroses [2, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

*VHB : virus de l'hépatite B, VHA : virus de l'hépatite A, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VHC : virus de l'hépatite C.

4.3. Autres microbiologistes célèbres du monde

Pleins d'autres microbiologistes ont apporté des révélations majeures dans leur domaine :

- David Bruce : (1855-1931) chirurgien de l'armée britannique qui isola en 1887 *Micrococcus melitensis*, la bactérie responsable de la fièvre ondulante, appelée plus tard brucellose en son honneur [52].
- Willian Welch : (1850-1934) chercheur américain en médecine qui a découvert *Clostridium perfringens* en 1892, communément appelé le «bacille de Welch», cause de la gangrène gazeuse. Egalement, il a identifié l'espèce *Staphylococcus epidermidis* qui peut provoquer une infection autour des points de suture postopératoires [53].
- Almroth Wright : (1847-1931) le père de la microbiologie anglaise [54]. Il a découvert le vaccin contre la fièvre typhoïde en 1896 et a permis à la Grande Bretagne d'être le seul combattant à entrer dans la première guerre mondiale avec ses troupes immunisées contre la fièvre typhoïde [55]. En 1897, Wright a mis au point un test d'agglutination des *Brucella* pour le diagnostic de la fièvre ondulante [56]. Par ailleurs, il a mis en garde très tôt que les antibiotiques créeraient des bactéries résistantes [2, 57].
- Fernand Widal : (1862-1929) médecin et bactériologiste français. Il a développé une technique de diagnostic de la fièvre typhoïde grâce à l'agglutination dès 1896, le test de Widal [58].
- Theobald Smith : (1859-1934) bactériologiste américain ayant décrit *Mycobacterium bovis* en 1896 et ayant découvert la différence entre les bacilles tuberculeux humains et bovins [2]. C'était Smith qui a mis en évidence pour la première fois qu'un agent pathogène pouvait se transmettre d'un animal infecté à un animal non infecté par l'intermédiaire d'un hôte arthropode intermédiaire. Cette recherche a ouvert la voie à d'autres découvertes importantes sur la transmission par des insectes de maladies telles que le paludisme, le typhus et la fièvre jaune [59].

5. La microbiologie en terre d'Islam: ses avancées et ses artisans

Au Moyen Age, s'étalant du IX^{ème} au XIII^{ème} siècle, les savants du monde musulman ont transmis leurs connaissances dans tous les domaines : les mathématiques, l'astronomie, les techniques de guerre, ... À cette époque, les musulmans étaient également les pionniers de la recherche médicale [60].

5.1. Al-Razi (Rhazès)

Médecin persan (865-923), reconnu pour ses talents scientifiques et la rigueur de ses observations, a été

l'un des pionniers de la médecine expérimentale. Ses contributions sont diverses :

- Le diagnostic de la variole et de la rougeole : Il a décrit la différence clinique entre les deux maladies de façon si frappante que rien de plus n'y a été ajouté. Sa description minutieuse et détaillée de ces deux pathologies et leurs méthodes de traitement étaient un modèle qui a permis de le classer parmi les cliniciens de génie.
- L'instauration de l'observation clinique pour suivre l'évolution de l'état du malade, en fonction du traitement prescrit.
- Découverte de l'asthme allergique : Al-Razi était le premier à écrire un traité sur l'allergie et l'immunologie.
- Description des différents types de fièvres, qui comprennent l'état continu, la rechute, et la fièvre agitée. Il a déclaré que la fièvre peut être le symptôme d'une maladie ou une maladie en soi. Al-Razi aurait été le premier à comprendre que la fièvre était un mécanisme naturel de défense du corps humain.

Après sa mort et jusqu'au XVII^{ème} siècle, ses ouvrages ont fait office de référence au sein des universités européennes [61].

4.1. Ibn Sina (Avicenne)

Médecin et philosophe Ouzbékistan (980-1037), auteur de plus de 100 ouvrages médicaux et philosophiques, est célèbre pour «le Canon », en cinq livres, maintes fois traduits. Parmi les contributions scientifiques d'Ibn Sina :

- Description de la méningite et de la pleurésie.
- La découverte du caractère contagieux de la tuberculose, la propagation de nombreuses maladies par l'intermédiaire de l'eau et de la terre, ainsi que l'interaction entre la psychologie et la santé.
- Il était le premier à parler, en détail, d'un ver

circulaire, connu aujourd'hui comme l'Ankylostoma [62].

6. La microbiologie en Tunisie

De point de vue historique, la microbiologie en Tunisie a débuté avec l'Institut Pasteur de Tunis, grâce à des spécialistes français. Puis, des compétences tunisiennes se sont mobilisées pour enrichir des laboratoires, qui se sont développés sur plusieurs sites [63].

6.1. Adrien Loir

En 1893, Louis Pasteur chargea son neveu Adrien Loir (1862-1941) de l'installation d'un centre de vaccination à Tunis. Il enseigna l'hygiène et la bactériologie à l'école coloniale de Tunis [64].

6.2. Charles Nicolle

En 1902, Adrien Loir a été remplacé par Charles Nicolle (1866-1936). Sa première tâche fût la construction de l'Institut Pasteur de Tunis dans son emplacement actuel [65]. C'est avec la fondation de cet institut, que la microbiologie a commencé à acquérir du terrain en terre tunisienne [66]. En effet, toute la carrière tunisienne de Nicolle était vouée aux maladies infectieuses. Parmi ses principales œuvres figurent les recherches sur : le paludisme, la fièvre de Malte (Brucellose), la Lèpre, le trachome, la Leishmaniose, la Toxoplasmose. Après des années de labeur, il obtint en 1928 le prix Nobel de physiologie et Médecine pour la découverte du vecteur du typhus exanthématique; endémique en Tunisie à cette époque là [66, 67, 68,69].

6.3. Fondation de la microbiologie moderne en Tunisie: Témoignage du Professeur émérite Moncef Jeddi (Ancien Doyen de la Faculté de Pharmacie de Monastir)

En 1971, suite à la pandémie de choléra qui n'a pas épargné la Tunisie, le ministère de la santé publique décida la création, à l'hôpital Charles Nicolle de

Tunis, du premier laboratoire central de microbiologie comprenant la bactériologie, la virologie et l'immunologie. Le professeur Ali Boujnah en a pris la responsabilité. Ce laboratoire a été fondé pour répondre au manque de laboratoires spécialisés en biologie. Le laboratoire commença à fonctionner en 1972 avec comme cadres collaborateurs de Ali Boujnah, Mokhtar Ennaïfar et Nejia Ben Salah en bactériologie, et Moncef Jeddi en virologie. Il est devenu le centre de référence national pour la virologie.

À la Faculté de médecine de Tunis, le Professeur Ali Boujnah mit en place en octobre 1975, le premier Certificat d'Etudes Spécialisées (CES) en microbiologie, destiné à la formation des biologistes tunisiens. Cet enseignement a duré jusqu'à 1985, lorsque la faculté de pharmacie de Monastir prit la relève sous la direction de professeur Moncef Jeddi et professeur Mokhtar Ennaïfar. D'après Professeur Moncef Jeddi durant cette période: «Plusieurs microbiologistes français sont venus, pour de courtes missions exercer en Tunisie en tant que coopérants, d'abord appelés par le professeur Boujnah, tels que les professeurs Minor, Nevot, Philippon, Orfila, Tournier, Sohier... puis par la faculté de Pharmacie tels que les professeurs Gaudin, Fleurette, Freney, Sohier...» pour participer à la formation des résidents et des biologistes tunisiens.

Conclusion :

Les maladies infectieuses ont pesé d'un poids considérable sur l'histoire de l'humanité. Bien que les microorganismes existent dès les premiers temps de l'histoire de notre planète, la microbiologie est une science dont les balbutiements remontent au XVII^{ème} siècle. C'est toutefois dans la seconde moitié du XIX^{ème} siècle que l'étude des microorganismes a pris un essor qui devait la conduire à son épanouissement actuel.

Références :

1. Hart T, Shears P. Atlas de poche de microbiologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1997.
2. Dedet JP. La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes. Paris : Dunod ; 2007.
3. Ziskind B. La bilharziose urinaire en ancienne Égypte. *NephrolTher.* 2009; 5(7):658-61.
4. Bretelle-Establet F, Keck F. Les épidémies entre «Occident» et «Orient». *Extrême-Orient Extrême-Occident.* 2014;37:5-19.
5. Ruffié J. Les Épidémies dans l'histoire de l'homme» Essai d'anthropologie médicale Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1993.
6. Case CL, Funke BR. Introduction à la microbiologie. Québec:Renouveau pédagogique ;2003.
7. Harley JP, Klein DA, Prescott L. Microbiologie. 2^{ème} édition. Paris : De Boeck ; 1999.
8. Boutibonnes P. L'œil de Leeuwenhoek et l'invention de la microscopie. *Alliage.* 1999;39:56-66.
9. Nef L, Ramos V, Righini M. Louis Pasteur : vie et découvertes. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2016.
10. Monsite.com. Histoire de générations spontanées [En Ligne]. 2013 [Consulté le 22/11/2018], disponible à l'URL: <http://tpepasteur2013.e-monsite.com/pages/b-histoire-de-generation-spontanee.html>
11. Raichvarg D. Louis Pasteur: l'empire des microbes. Paris :Gallimard ; 2007.
12. Latour B, Pau JM. Pasteur : Bataille contre les microbes. Paris : Nathan ; 1995.
13. Berche P. Une histoire des microbes. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2007.
14. Latour B. Pasteur, une science, un style, un siècle. Paris : Perrin ; 1994.
15. Opinel A. Les Hommes de science célèbres : Louis Pasteur (1822-1895). *Hegel.* 2013;3(2):145-50.
16. Smith KA. Louis Pasteur, the father of immunology? *Front Immunol.* 2012;3:68-77.
17. Rosset R. Pasteur et les vétérinaires. *Bull AcadVet.* 2003;2(2):1-25.

18. Schwartz M. Le vaccin qui fit la gloire de Pasteur. *Tribunes Sante*. 2015;2(47):25-33
19. Annick Perrot, Maxime Schwartz. Pasteur et ses lieutenants Roux Yersin, et les autres. Paris : Odile Jacob ; 2013.
20. Institut Pasteur. L'Institut Pasteur fête ses 130 ans du 13 au 16 novembre 2018 [En Ligne]. 2018 [Consulté le 30/11/2018], disponible à l'URL: <https://www.pasteur.fr/fr/file/20543/download>
21. Duclert, V. Émile Duclaux, le savant et l'intellectuel. *RevHistIntellect*.1993;11(1):21-6.
22. Robert L. Émile Roux, 1844-1889. Paris : Hachette ; 2016.
23. Jouzier E. Brève évocation philatélique de Louis Pasteur et de ses disciples. *Rev Hist Pharm*. 1997;85(314):147-52.
24. Hawgood BJ. Doctor Albert Calmette 1863–1933: founder of antivenomousserotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon*. 1999;37(9):1241-58.
25. Scherpereel P, Albert Calmette, jusqu'à ce que mes yeux se ferment. Paris : L'Harmattan ; 2016.
26. Rosenberg JC. Alexandre Yersin. *N Engl J Med*. 1968;278:261-3.
27. Hawgood BJ. Alexandre Yersin (1863 –1943): discoverer of the plague bacillus, explorer and agronomist. *J Med Biogr*. 2008;16(3):167-72.
- 28 . Institut Pasteur. Les pasteuriens pendant la grande guerre [En Ligne]. 2018 [Consulté le 02/12/2018], disponible à l'URL:https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/pasteuriensgrandeguerre?utm_source=sendinblue&utm_campaign=Newsletter_de_lInstitut_Pasteur__n14&utm_medium=email
29. Schwartz M. Sérothérapie et grande guerre. *Bull Soc Fr Hist Med SciVet*. 2016;16:9-15.
30. Harries AD. Robert Koch et la découverte du bacille tuberculeux: le défi du VIH et de la tuberculose après 125 ans. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(3):241-9.
31. Medarus. Portrait des médecins : Robert KOCH [En Ligne]. 1995 [Consulté le 26/11/2018], disponible à l'URL: http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/koch_robert.html
32. Organisation Mondiale de la Santé. LE choléra. Genève : OMS ; 1960.
33. Howard-Jones N. Robert Koch and the cholera vibrio: a centenary. *Br Med J*. 1984;288:379-81.
34. Mainil J. Maladies infectieuses et micro-organismes: de la préhistoire aux postulats de Koch-grande et petite histoire. *Ann Med Vet*. 2005;149:3-4.
35. Schwartz M, Perrot A. Pasteur et Koch : Un duel de géants dans le monde des microbes. Paris :Odile Jacob ; 2014.
36. Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. *Microbes Infect*. 2002;4(2):185-8.
37. Pickover CA. 1892 : la découverte des virus [En Ligne]. 2018 [Consulté le 06/12/2018], disponible à l'URL: <https://www.futurasciences.com/sante/dossiers/medecine-plus-grandes-decouvertes-medecine-1830/page/9/>
38. Chastel C. La naissance de la virologie. *Virologie*. 1997;1(2):103-10.
39. Lecoq H. Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac : 1892 ou 1898 ? *C R Acad Sci*. 2001;324(10):929-33.
40. Artenstein AW. The discovery of viruses: advancing science and medicine by challenging dogma. *Int J Infect Dis*. 2012;16(7):470-3.
41. Lustig A, Levine AJ. One hundred years of virology. *J Virol*. 1992;66(8):4629-31.
- 42 . Grmek MD. EssayReview « Histoire de la virologie, des viroses et des virologues. *Hist Phil Life Sci*. 1994;16:339-54.
43. Payen JL, Rongieres M. Histoire des hépatites. I. De la jaunisse au virus. *Rev Prat*. 2002;52(19):2097-100.
44. Wiféo. Petit historique de la Grippe... 1968 [En Ligne]. 2009 [Consulté le 30/11/2018], disponible à l'URL: <http://tpe-grippe-espagnole-ah1n1.wifeo.com/petit-historique-de-la-grip5pe.php>
45. Huong BC. La rougeole, les oreillons, la rubéole

- : pourquoi vacciner ? Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de ces maladies et rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention et leur prise en charge [Thèse]. Toulouse : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse ; 2015.
46. Goindin D. Etude des résistances aux insecticides et des réponses biologiques aux changements climatiques du moustique *Aedes aegypti*, vecteur de la Dengue, du Chikungunya et du Zika en Guadeloupe [Thèse]. Antilles : Université des Antilles, Faculté des Sciences Exactes et Naturelles ; 2016.
47. Freymuth F. La rougeole et son virus. *Virologie*. 2011;15(1):6-22.
48. Marcellin P. Hépatite C : la guérison. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:8-9.
49. Berliner D. Perception des fièvres hémorragiques à virus Ebola sur la frontière congo-gabonaise. *Rev Int Anthropol Sci Hum*. 2004;52:117-20.
50. Amat-Roze JM. L'infection à VIH/sida en Afrique subsaharienne, propos géographiques. *Hérodote*. 2003;(4):117-55.
51. McIntosh k, Becker, W B et Chanock R M. « Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967 ; 58(6) : 2268–2273.
52. Tan SY, Davis C. David Bruce (1855-1931): discoverer of brucellosis. *Singapore Med J*. 2011;52(3):138-9.
53. Lucey BP, Hutchins GM. William H. Welch, MD, and the discovery of *Bacillus welchii*. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(10):1193-5.
54. Bean WB. Almroth wright, provocative doctor and thinker. *Arch Intern Med*. 1962; 110(6):912-5.
55. Rerutz MF. La science est-elle nécessaire. Paris : Odile Jacob ; 1991.
56. Théodoridès J. Bref historique de la fièvre de Malte. *Hist Sci Med*. 1996;30:87-90.
57. Dunnill M. The Plato of Praed Street: the life and times of almroth wright. *J R Soc Med*. 2001;94(7):364-5.
58. Richet G. Début de la biologie quantitative en néphrologie clinique (1897-1910)-L'insuffisance rénale, mesurée, entre en médecine scientifique. *Med Sci*. 2002;18(6-7):760-3.
59. Smith T. Letter from Dr. Theobald Smith. *J Bacteriol*. 1934;27(1):19-20.
60. El Ghrairi H. Les promoteurs de l'esprit scientifique dans la civilisation islamique. Paris : ISESCO-Sciences ; 2003.
61. Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. *J R Soc Med*. 2006;99(4):206-7.
62. Mazliak P. Avicenne et Averroès: médecine et biologie dans la civilisation de l'Islam. Paris : Vuibert ; 2004.
63. Slim A. La virologie en Tunisie: un luxe nécessaire ou inutile? *Virologie*. 2003;7(1):5-6.
64. Institut Pasteur de Tunis. L'Institut Pasteur de Tunis, plus de cent ans au service de la Santé Publique [En Ligne]. 2012 [Consulté le 16/12/2018], disponible à l'URL: http://www.pasteur.tn/index.php?option=com_content&view=article&id=103&Itemid=166
65. Pelis K. Charles Nicolle, Pasteur's Imperial Missionary: Typhus and Tunisia (Rochester Studies in Medical History). Rochester: University of Rochester Press; 2006.
66. Schultz MG, Morens DM. Charles-Jules-Henri Nicolle. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1519-22.
67. Yoell M. Charles Nicolle and the frontiers of medicine. *N Engl J Med*. 1967;276(12):670-5.
68. Huet M. Le pommier et l'olivier : Charles Nicolle, une biographie (1866-1936). Paris : Sauramps Médical; 1995.
69. Ludwik Gross, « How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris », *Proc Natl Acad Sci*. 1996 ;96:10539-10540.

LES PRINCIPAUX EXPLOITS DANS L'HISTOIRE DE LA MICROBIOLOGIE CLINIQUE

Zeineb Zariat¹, Hager Zarrouk¹, Farouk Barguelli^{2,1}, Mohamed Selim El Asli^{2,1*}.

1 : Service de Bactériologie - Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis – Montfleury

2 : Département de biologie clinique B - Faculté de Pharmacie de Monastir.

*** : Auteur correspondant ; elasliselim@yahoo.fr .**

Résumé

L'histoire de la microbiologie est riche en exploits en termes de thérapie curative et préventive, particulièrement au XIX^{ème} et au XX^{ème} siècles. L'avènement des vaccins grâce à Edward Jenner en 1798, a marqué le début d'une ère nouvelle: ère du traitement et de la prévention des maladies infectieuses. En effet, la sérothérapie ne tarda pas à apparaître grâce aux travaux d'Émile Roux et d'Emil Von Behring (1889-1894). Ensuite les médicaments antimicrobiens ont pu voir le jour, après la découverte accidentelle du premier antibiotique « Pénicilline » en 1929, par Alexandre Fleming. Les avancées des techniques de biologie moléculaire ont également contribué à l'essor de la microbiologie. Toutefois dans certaines circonstances, cette science a pu être pervertie et exploitée en tant qu'une arme de guerre et de destruction massive.

Notre objectif est de relater les prouesses microbiologiques au cours des deux siècles passés et de rapporter le mésusage de cette discipline.

Mots clefs : Microbiologie, vaccination, sérothérapie, antimicrobien, bioterrorisme.

Abstract

The history of microbiology is full of achievements in terms of curative and preventive therapy, particularly in XIXth and XXth centuries. The advent of new vaccine, thanks to Edward Jenner in 1798, marked the beginning of a new era: era of the treatment and the prevention of infectious diseases. Indeed, serotherapy appears thanks to works of Émile Roux and Emil Von Behring (1889-1894). Then antimicrobial agents were developed, after the accidental discovery of the first antibiotic « Penicillin » in 1929, by Alexandre Fleming.

Technical advances in molecular biology have also contributed to the development of microbiology. However in certain circumstances, this science has been perverted and operated as a weapon of war and mass destruction.

Our aim is to relate microbiological prowess of the past two centuries and to report the misuse of this discipline.

Keywords: Microbiology, vaccines, serotherapy, antimicrobial, bioterrorism.

Introduction

L'histoire de la microbiologie est si riche et extrêmement dense. Des avancées mémorables ont été accomplies en un temps tout réduit. Grâce au développement de la microbiologie et des sciences voisines, des applications bénéfiques ont progressivement diminué l'influence des maladies infectieuses sur les populations du monde. Toutefois, dans certaines circonstances la microbiologie a pu être pervertie par l'Homme même, détournée de ses objectifs de soin et de santé, pour être employée en tant qu'une arme de guerre et de destruction massive.

Notre objectif est de relater d'une part les prouesses microbiologiques (en termes de vaccination, sérothérapie, traitement antimicrobien, biologie moléculaire) et d'autre part le l'utilisation néfaste de cette discipline.

1. LA VACCINATION

La vaccination n'est pas à proprement parler une découverte, car elle était pratiquée en Chine depuis des temps immémoriaux. En effet, lors de l'épidémie de la variole, les chinois ont développé une technique prophylactique qui consistait à inoculer par une petite plaie ou faire inhaler dans la narine, le contenu d'une vésicule variolique prélevée sur un malade. Cette pratique aux résultats aléatoires, « la variolisation », se répandit dans le monde entier [1].

1.1. Jenner : la vaccination

En 1796, le médecin anglais Edward Jenner avait remarqué que les servantes laitières en contact avec une maladie de vaches : la variole des vaches ou « la Vaccine », nom dérivée du latin « vacca » qui signifie « vache », étaient relativement à l'abri de la variole. C'est ainsi qu'il a eu l'idée ingénieuse d'inoculer les exsudats d'une pustule prélevés sur la main d'une jeune vachère contaminée par la Vaccine, dans le bras d'un jeune garçon. Ce dernier a contracté la

maladie sous la forme d'une unique pustule et en guérit très vite. Trois mois plus tard, le médecin lui inocula la véritable variole. La maladie n'avait aucun effet sur l'enfant. C'était la preuve que la vaccine l'a immunisé contre la variole en entraînant la formation d'anticorps propres à lutter contre l'infection. Ainsi grâce à Jenner, la variolisation fut remplacée par « la vaccination », mot qui provient du nom de la « variole des vaches », la Vaccine. Jenner publia ses conclusions en 1798. La généralisation de l'emploi du vaccin amena le déclin de la variole qui fut éradiquée en 1979 [1,2, 3].

1.2. Pasteur : l'atténuation des microbes

En 1879, Louis Pasteur et ses collaborateurs constatèrent que certaines bactéries responsables du choléra des poules soumises à des conditions défavorables, elles perdaient leur virulence. Des animaux inoculés avec ces bactéries ne développaient pas la maladie et, mieux encore, ils étaient protégés contre une infection ultérieure. À partir de cette observation ponctuelle, Pasteur énonça le principe de la vaccination atténuée [4,5]. Ce principe fut rapidement appliqué, d'abord en médecine vétérinaire : vaccination contre le choléra des poules (1880), contre le charbon des moutons (1881) et contre l'érysipèle des porcs (1883), puis en médecine humaine avec la vaccination antirabique (1885) [1,3].

L'ère des vaccins vivants atténués a vu le jour grâce à Pasteur, puis vinrent d'autres microbiologistes qui ont appliqué ce principe. Les exemples ne font pas défaut, parmi lesquels citons le médecin Albert Calmette, disciple de Pasteur, et le vétérinaire Camille Guérin qui ont mis au point le vaccin antituberculeux (BCG) en 192 [1].

1.3. Wright : les vaccins bactériens tués

En 1896, Almroth Wright montra que certaines bactéries tuées, injectées en quantité suffisantes, elles pouvaient faire apparaître chez le sujet receveur des anticorps capables de produire in vitro l'agglutination des germes (réaction de diagnostic) et une résistance de l'organisme à l'infection. Wright appliqua ce principe à la lutte contre la fièvre typhoïde. Il effectua avec succès sa première expérience du vaccin anti typhoïdique à l'occasion de la guerre du Transvaal en 1899 [1].

Les vaccins bactériens tués venaient de naître avec Wright. Ils furent ensuite appliqués à d'autres maladies comme la peste, le choléra et la coqueluche [1].

1.4. Gaston Ramon : anatoxines, adjuvants de l'immunité et vaccinations associées

Traitant les toxines par la chaleur et le formol, le vétérinaire Gaston Ramon obtenait une anatoxine qui avait perdu le pouvoir toxique de la toxine tout en conservant son pouvoir immunogène. C'est ainsi que les premiers vaccins à base d'anatoxines diphtérique et tétanique ont été découverts en 1923 [1].

En 1925, Ramon découvrit les adjuvants de l'immunité, substances stimulantes de l'immunité telles que le tapioca, la lanoline, l'agar, la lécithine, l'huile d'amidon ou les sels d'aluminium. En joignant ces substances aux vaccins, Ramon démontra une production accrue d'antitoxines [6].

Enfin, Gaston Ramon mit au point en 1926 la vaccination associée. Associant un vaccin microbien, à une ou deux anatoxines, il constata une meilleure efficacité. A cette efficacité accrue s'ajoutait l'intérêt d'obtenir plusieurs immunisations en même temps, ce qui permit la simplification du calendrier vaccinal [1].

1.5. Chronologie de la découverte des vaccins à usage humain

L'évolution des vaccins continue et le XX^{ème} siècle marque un grand pas dans leur mise au point (tableau I) [2].

Tableau I: Chronologie de la mise au point des vaccins humains [4].

Date	Principaux vaccins
1798	JENNER : vaccin contre la variole
1881	PASTEUR : vaccin contre le charbon
1885	PASTEUR : vaccin contre la rage
1892	HAFFKINE : vaccin anticholérique
1896	WRIGHT : vaccin contre la fièvre typhoïde
1897	YERSIN : Vaccin contre la peste
1921	CALMETTE et GUERIN : vaccin antituberculeux (BCG)
1923	-RAMON et GLENNY : vaccin antidiphtérique -MADSEN : vaccin antioquelucheux
1927	RAMON et ZOELLER : anatoxine tétanique
1932	SELLARD et LAIGRET : vaccin contre la fièvre jaune
1937	SALK : vaccin inactivé antigrippal
1949	SMORODINTSEV : vaccin anti-ourlien
1953	SALK : vaccin inactivé antipoliomyélite
1957	SABIN : vaccin oral vivant atténué antipoliomyélite
1960	EDMONSTON et SCHWARZ : vaccin antimorbillieux
1962	WELLER, NEVA et PARKMANN : vaccin antirubéoleux
1963	TAKAHASHI : vaccin contre la rougeole
1968	GOTSCHLICH : vaccin contre le méningocoque C
1971	GOTSCHLICH : vaccin contre le méningocoque A
1973	TAKAHASHI : vaccin contre la varicelle
1976	MAUPAS et HILLEMANN : vaccin contre l'hépatite B
1978	AUSTRIAN : vaccin contre pneumocoque
1980	ROBBINS : vaccin contre l' <i>heamophilus influenzae</i> b
1983	AUSTRIAN : vaccin contre le pneumocoque
1984	ROBBINS : vaccin typhoïde Vi
1992	Laboratoire GlaxoSmithKline: vaccin contre l'hépatite A
2006	Laboratoire Sanofi : vaccin contre le Papillomavirus
2014	Laboratoire Novartis : vaccin contre le méningocoque B
2016	Laboratoire Sanofi : vaccin contre la dengue

2. LA SÉROTHÉRAPIE

Les années 1880 sont une période clé dans l'histoire de l'immunologie. La naissance de la sérothérapie se doit aux travaux menés en parallèle sur la diphtérie, par l'équipe d'Émile Roux à l'Institut Pasteur de Paris et celle d'Emil Behring dans le laboratoire de Robert Koch à Berlin [7].

2.1. La sérothérapie : une mise au point franco-allemande

La diphtérie représentait au XIX^{ème} siècle un fléau en Europe occidentale, causant des hécatombes dans les populations d'enfants. C'est le français Émile

Roux qui a découvert en 1889 la toxine diphtérique et étudia ses propriétés chimiques. Emil Von Behring, médecin allemand, a réussi à neutraliser cette toxine par le trichlorure d'iode, permettant de l'inoculer sans risque à l'animal. En 1890, il apporta la démonstration capitale que le sérum de lapins immunisés contre la diphtérie, par injection de bacilles tués, contenait une substance qu'il appela « antitoxine », capable de neutraliser la toxine diphtérique. Roux obtint avec le cheval des sérums possédant des titres antitoxiques nettement supérieurs à ceux obtenus avec la vache, et l'essai thérapeutique fait à l'Hôpital d'Enfants de Paris en 1894 fut célébré comme une réussite éclatante [1].

Les vertus curatives de la sérothérapie antidiphtérique suscitèrent de nombreux espoirs, et il n'est pas une maladie infectieuse, pour laquelle une sérothérapie ne fut pas tentée dans les années 1890-1900 [1].

2.2. La sérothérapie : situation actuelle

La généralisation de la vaccination, ainsi que l'avènement des antibiotiques dans les années 1940, ont restreint l'usage de la sérothérapie. Le recours à la sérothérapie s'est limité à des cas très précis, tel que la prévention du tétanos dans le cas de blessures profondes ou la prévention de la rage après morsure en association avec la vaccination. Cependant, du fait de la possibilité d'utiliser des anticorps monoclonaux humains, la sérothérapie effectue actuellement un retour en force, tant dans la prévention de certaines maladies infectieuses que dans le traitement d'autres affections [7].

3. LES GRANDES ÉTAPES DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTIMICROBIENNE

3.1. Les substances naturelles, les antiseptiques et les métaux

Les substances extraites de plantes et les métaux furent les premiers médicaments anti infectieux utilisés. L'huile

de chaulmoogra a été longtemps l'unique remède de la lèpre en Chine, dès 1350. L'armoïse provenant d'une plante médicinale (Qing-hao) réputé dès 1596 pour ses vertus antipyrétiques, est le plus ancien antipaludéen [1].

Les antiseptiques étaient utilisés dès l'antiquité pour éviter le risque de contamination. Le soufre et le mercure étaient déjà employés comme « désinfectants » en Chine, en Inde et en Egypte antiques. L'utilisation des vins et des vinaigres dans le traitement des plaies est antérieure à Hippocrate. En 1775, le chimiste français Claude-Louis Berthollet découvrit les hypochlorites de sodium et créa sa manufacture de produits chimiques dans le village de Javel, au sud-ouest de Paris, qui donnera son nom au produit (Eau de javel) [8].

Les métaux furent appliqués à certaines maladies infectieuses avant la période d'individualisation de ces maladies et avant la découverte des agents infectieux. Les exemples ne font pas défaut. Le bismuth, un métal trivalent utilisé comme topique ou pansement gastrique, a été introduit en 1921 dans le traitement de la syphilis [1].

3.2. Les médicaments antimicrobiens

3.2.1. Les antibiotiques

On définit classiquement un antibiotique comme; une substance produite par un microorganisme et capable d'inhiber la croissance d'un autre microorganisme, voire de le détruire. On y ajoute aujourd'hui également des substances de synthèse qui agissent sur des cibles précises du métabolisme bactérien. Les antibiotiques se distinguent ainsi des antiseptiques qui détruisent les microorganismes sans sélectivité. Depuis leur découverte, les antibiotiques ont radicalement modifié le pronostic des maladies bactériennes [9].

❖ Une découverte fortuite : La pénicilline

C'est le médecin anglais Alexandre Fleming (1881-1955), qui a découvert accidentellement le premier antibiotique « la Pénicilline » en 1929. Fleming remarqua qu'une de ses boîtes de culture contenant des staphylocoques, avait été contaminée par une moisissure du genre *Penicillium* [10]. Il constata que la croissance des colonies de staphylocoques était inhibée à proximité des colonies du champignon. Il identifia la moisissure comme *Penicillium notatum* et appela « pénicilline » la substance inhibitrice. Fleming nota que la pénicilline inhibait les cultures de certaines bactéries, comme le streptocoque, le gonocoque ou le méningocoque, mais pas celles d'*Haemophilus influenzae*. Un de ses succès les plus remarquables fut son effet puissant sur le tréponème de la syphilis. Il nota que cette molécule était dénuée de toxicité pour l'homme [1].

❖ Recherche systématique

La pénicilline ouvra la voie à la recherche systématique de nouveaux antibiotiques, menée par les grandes firmes de l'industrie pharmaceutique. Des milliers d'échantillons de sol provenant du monde entier furent analysés à la recherche d'un champignon ou d'un germe capable de produire un antibiotique [1]. C'est ainsi que les différentes familles d'antibiotiques ont été identifiées (tableau II).

Tableau II: Chronologie de la découverte de quelques antibiotiques [11,12].

Antibiotique	Date de découverte	Auteur de découverte	Circonstances ou Impact de découverte
Pénicilline	1929	Alexandre Fleming	Découverte du premier antibiotique
Sulfamides	1935	Gerhard Domagk	Diminuer la mortalité de la pneumonie de 20 % à 5 %
Tyrosine	1938	René Dubos	- Active sur de nombreuses bactéries - Trop toxique par voie générale ; efficace en application locale
Streptomycine	1944	Selman Waksman	- Active sur des bactéries insensibles à la pénicilline. - Active sur <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
Chloramphénicol et Tétracyclines	1948	B.Duggar D.Gottlieb	Premiers antibiotiques à large spectre
Griséine et Néomycine	1949	Selman Waksman	Produite naturellement par la bactérie <i>Streptomyces fradiae</i>
Erythromycine	1952	J.M. McGuire	Produite par <i>Saccharopolyspora erythraea</i>
Vancomycine	1956	J.E. Geraci	Spectre d'action limité aux bactéries à Gram positif
Acide nalidixique	1962	Lescher	Isolé des eaux mères d'une préparation de chloroquine (agent antipaludéen)
Gentamycine	1963	Weinstein Vagman	Synthétisée à partir de <i>Micromonospora purpurea</i>

La succession rapide de la mise en œuvre des antibiotiques a constitué le progrès majeur dans la médecine au XX^{ème} siècle. La décennie 1980-1990 fut en apparence un temps de grande innovation. On a vu apparaître les céphalosporines de troisième génération, les carbapénèmes, les associations à des inhibiteurs de bêta-lactamases, les fluoroquinolones, l'amikacine, de nouveaux macrolides, la teicoplanine [11]...

Cependant, l'utilisation massive et répétée d'antibiotiques a généré au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. Chaque nouvelle génération d'antibiotiques a vu apparaître des mécanismes de résistance lui correspondant [13].

3.2.2. Les antiviraux

Parallèlement à ce développement si rapide des antibiotiques, l'arsenal thérapeutique contre les maladies virales était pratiquement inexistant. Dans les années 1950 une substance antivirale d'origine naturelle : l'interféron était mise en œuvre. La découverte en revient au virologue écossais Alick Isaacs et au chercheur suisse Jean Lindenmann. Les

premiers antiviraux de synthèse mis au point étaient dirigés contre le virus de l'herpès, les hépatites B et C et le VIH. L'acyclovir, le premier antiherpétique à la fois efficace et peu toxique, était découvert par Gertrude Elion en 1977. Le premier médicament mis sur le marché contre le VIH, est la Zidovudine, suivi par la Lamivudine, également active contre le virus de l'hépatite B. L'Amantidine et la Rimantidine étaient les deux premiers antiviraux efficaces contre la grippe [1,14].

Les deux dernières décennies ont été marquées par une véritable révolution dans le développement de nouvelles molécules antivirales [15]. L'une des avancées exceptionnelle de la thérapeutique antivirale est le traitement de l'hépatite C chronique, cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [16]. En effet, le traitement de l'hépatite C a évolué rapidement avec actuellement près de 60 % de réponse virologique prolongée, grâce à l'optimisation de la bithérapie ancienne (Interféron pégylé-Ribavirine) et la synthèse de nouvelles molécules (Sofosbuvir, Ledipasvir, Télaprévir et Bocéprévir...) [17].

3.2.3. Les antifongiques

L'histoire de la thérapeutique antifongique débute en 1939 avec la découverte de la Griséofulvine. Puis a été introduite dans les années 1950, la classe des Polyènes avec la Nystatine et plus tard l'Amphotéricine B. Il faudra attendre 1957 pour que la Flucytosine, de la classe des Fluoro-pyrimidiques fasse son entrée sur le marché des antifongiques. Issues de longues années de recherche, une nouvelle classe apparaît à la fin des années 50 : les Azolés. Dans l'ordre : le Miconazole, le Clotrimazole, l'Econazole et le Kétoconazole. En 1983 la Terbinafine, représentant de la classe des Allylamine, fait son apparition. Plusieurs triazolés vont ensuite être introduits successivement sur le marché : le Fluconazole (1990), l'Itraconazole (1993), le Voriconazole (2002) et le Posaconazole

(2006). Parallèlement, la classe des échinocandines, novatrice sur le plan pharmacologique car possédant une faible toxicité et présentant peu d'interactions médicamenteuses, fait son apparition avec la Caspofungine en 2002, l'Anidulafungine en 2007 et la Micafungine en 2008[18,19].

4. APPORT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE EN MICROBIOLOGIE

L'analyse moléculaire avait des applications brillantes en virologie médicale à des fins diagnostiques. En effet, cette technique a permis la détection des virus difficilement isolés par culture cellulaire ou par sérologie, dont les résultats sont généralement tardifs. Elle a permis la connaissance de l'épidémiologie des infections virales, donnant ainsi une ampleur sans pareil à la virologie [20].

L'essor de la bactériologie est également indissociable aux avancées des techniques de biologie moléculaire. Ces dernières sont d'un intérêt capital pour l'identification rapide des bactéries à croissance lente ou difficile, celles non cultivables ainsi que les bactéries non viables suite à une antibiothérapie préalable [21,22]. Egalement, Les techniques de biologie moléculaire ont démontré leur utilité pour détecter les résistances bactériennes sur des germes isolés [23].

5. LA MICROBIOLOGIE CONTRE L'HOMME : GUERRE BIOLOGIQUE ET BIOTERRORISME

Les maladies infectieuses peuvent avoir une origine naturelle mais il ne faut pas perdre de vue qu'elle pourrait, un jour, procéder d'un acte intentionnel non décelé ou non déclaré. En effet, ces maladies ont toujours été des compagnes fidèles des armées [24].

5.1. La guerre biologique avant le début de la microbiologie

Dans leur ardeur à s'entretuer, les hommes recoururent depuis l'antiquité à l'arme biologique. Des siècles avant la découverte du monde microbien, ils avaient

déjà pu observer certains phénomènes infectieux épidémiques, dont ils ignoraient la nature exacte, mais qu'ils tentèrent d'exploiter à des fins meurtrières [25]. Voici quelques exemples :

- La pratique d'empoisonner ou de souiller les points d'approvisionnement en eau de l'ennemi au moyen de cadavres de soldats et d'animaux tués, remonte vraisemblablement au XIV^{ème} siècle. Elle était de courante chez les Grecs, les Romains et les Perses [26].
- Les espagnols utilisèrent du vin infecté avec du sang de lépreux contre les Français près de Naples dès 1495.
- En 1650, la Pologne a bombardé ses ennemis avec des sphères percées contenant la salive de chien enragé.
- Pour lutter contre les Indiens, la Grande-Bretagne utilisait le virus de la variole dans les années 1700. Elle leur fit distribuer des couvertures infectées de virus varioleux.

Le développement de la microbiologie qui suivit les travaux de Louis Pasteur et Robert Koch ouvrit des possibilités immenses à la guerre biologique, en rendant possible l'isolement et la culture massive des microorganismes pathogènes [1].

5.2. La guerre biologique durant les deux guerres mondiales

Durant les deux guerres mondiales, la plupart des grandes nations ont lancé un programme de développement d'armes biologiques destinés à améliorer l'efficacité des armes, à freiner la progression des troupes ennemies ou à affaiblir une population [26].

- Les autorités militaires françaises s'intéressèrent aux bombes microbiologiques aériennes dès 1915. Les agents identifiés dès cette époque par les scientifiques français étaient ceux de la peste, du charbon et la

toxine botulique [26].

- À partir de 1941, le programme de recherche biologique militaire britannique permit la réalisation d'une bombe biologique chargée de *Bacillus anthracis*.
- Le programme biologique militaire des Etats-Unis débuta officiellement en 1942 avec la production industrielle de bombes remplies de spores de *Bacillus anthracis*, *Brucella suis*, la toxine botulique et l'entérotoxine staphylococcique.
- En 1943, les opérations offensives menées par les forces allemandes étaient la dissémination par épandage aérien d'aérosol de *Yersinia pestis* ainsi que de virus de la fièvre jaune, et la contamination des réservoirs d'eau potable par *Vibrio cholerae*.
- Au cours des années 1960, les militaires soviétiques se lancèrent dans la production industrielle d'agents biologiques pathogènes responsables de la maladie du charbon, la tularémie, la brucellose, la peste et le typhus [24].

CONCLUSION

La microbiologie a atteint son apogée au XX siècle grâce aux exploits accomplis en matière d'hygiène, de médicaments antimicrobiens, de vaccination et de sérothérapie. Elle a également connu un essor exceptionnel grâce à son intégration avec d'autres disciplines principalement la biologie moléculaire et l'immunologie. Ainsi, la guerre contre les maladies infectieuses semblait être vaincue. Toutefois, on parle aujourd'hui d'émergence, qu'il s'agisse de maladies causées par de nouveaux pathogènes ou par des pathogènes connus mais devenus multirésistants aux agents anti-infectieux. Ces maladies émergentes (virus de l'immunodéficience humaine, grippe aviaire, West Nile, Covid 19...) sont venues défier à nouveau l'Homme et lui montrer que malgré ses connaissances, il n'était pas à l'abri d'épidémies meurtrières, voire de pandémies. La recherche en microbiologie a donc encore un grand futur devant elle.

RÉFÉRENCES

1. Dedet JP. La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes. Paris : Dunod ; 2007.
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings*. 2005;18(1):21-5.
3. Smith KA. Edward Jenner et le vaccin contre la variole. *Front Immunol*. 2011;2:1-6.
4. Google Sites. Les avancées de Louis PASTEUR [En Ligne]. 2015, disponible à l'URL: <https://sites.google.com/site/pasteurdice/decouverte/les-vaccins>
5. Bordenave G. Louis Pasteur (1822–1895). *Microbes Infect*. 2003;5(6):553-60.
6. Merlo C. Utilisation des adjuvants dans les vaccins : état des lieux et actualités [Thèse]. Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, 2014.
7. Schwartz M. Sérothérapie et grande guerre. *Bull Soc Fr Hist Med SciVet*. 2016;16:9-15.
8. Guyotjeannin C. Le souvenir de Bernard Courtois (1777-1838). *RevHist Pharm*. 1995;83(305):116-23.
9. Moroh JL. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morindamorindoides [Thèse]. Brest : Université de Bretagne occidentale, École Doctorale SICMA de Brest ; 2013.
10. Papp D. Histoire des antibiotiques. *RevHistSci*. 1954;7(2):124-38.
11. Trémolières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Med Sci*. 2010;26(11):925-9.
12. Trémolières F, Cohen R, Schlemmer B. Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques? *Med Ther*. 2006;12(3):154-9.
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Saint-Denis : ANSM ; 2016.
14. Chiron JP. Virus Herpes et pensée médicale de l'empirisme au prix Nobel. *RevHist Pharm*. 1998;318:218-22.
15. Hirschel B. Nouveaux médicaments antiviraux: progrès et problèmes. *Rev Med Suisse*. 2001;3:600-5.
16. Moradpoura D, Müllhauptb B. Hépatite C: traitement actuel. *Rev Med Suisse*. 2015;11:902-6
17. Payen JL, Rongieres M. Histoire des hépatites. 4. Le miracle de la biologie moléculaire: La découverte des virus des hépatites C et E. *Rev Prat*. 2003;53(2):123-6.
18. Hochart S, Barrier F, Durand-Joly I, Horrent S, Decaudin B, Pascal OD. Les antifongiques systémiques: Partie 1: éléments pharmaceutiques. *PharmHosp Clin*. 2008;43(173):103-9.
19. Sibrac-Pelayo C. Les antifongiques Azoles : utiles et efficaces mais non dénués de danger. Adaptation de la thérapie antifongique chez une patiente atteinte d'histoplasmosse [Thèse]. Toulouse : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse ; 2013.
20. Agut H. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic virologique d'aujourd'hui et de demain. *Med Mal Infect*. 1987;17(11):598-604.
21. Koeck JL, Chakour M, Teyssou R. Apport de la biologie moléculaire au diagnostic bactériologique. *Rev Fr Lab*. 2001;335:37-41.
22. Podglajen I, Mainardi JL. Apport des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des endocardites infectieuses. *Reanimation*. 2007;16(3):193-9.
23. Billy C. Détection génotypique des résistances bactériennes: de la phénotypie à la génotypie, deux méthodes complémentaires. *Reanimation*. 2003;12(3):192-7.
24. De Revel T, Gourmelon P, Vidal D, Renaudeau C. Menace terroriste, approche médicale : Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique. Paris : John Libbey - Eurotext ; 2005.
25. Mollaret HH. Bref historiques de la guerre bactériologique. *Med Mal Infect*. 1985;15(7):402-6.
26. Senez JC. Microbiologie générale. Paris : Doin ; 1968.

CORTICOÏDES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Service de pharmacie, hôpital universitaire de Bizerte

Résumé

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des médicaments très utilisés en pratique pour leurs effets anti inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs. Néanmoins, vu leurs effets indésirables fréquents plus ou moins graves, il y a quelques précautions à prendre, surtout lors d'une prescription de longue durée. Ces médicaments peuvent interagir avec d'autres médicaments entraînant ainsi soit la majoration ou l'aggravation des effets secondaires soit l'inefficacité du traitement corticoïde ou du traitement associé.

Abstract

Steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids are drugs widely used in practice for their anti-inflammatory, anti-allergic and immunosuppressive effects. However, given their frequent more or less serious side effects, there are some precautions to take, especially when prescribing for a long time. These drugs may interact with other drugs, causing either worsening of side effects or ineffective corticosteroid therapy or associated therapy.

Introduction

Les corticostéroïdes ou corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes sécrétées chez les êtres humains par le cortex des glandes surrénales. Les glucocorticoïdes (cortisol) sécrétés par la zone fasciculée de la glande ont des propriétés anti-inflammatoires et une action sur le métabolisme protéidique et glucidique. En général, lorsque l'on parle de «corticoïdes», il s'agit de glucocorticoïdes, qu'ils soient naturels ou de synthèse.

Les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité majorée pour permettre une meilleure action anti-

inflammatoire et leurs effets minéralocorticoïdes sont très réduits. Ils sont classés en trois classes selon leur pouvoir anti inflammatoire :

- Corticoïdes à effets courts (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)
- Corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone)
- Corticoïdes à effets prolongés (bétaméthasone, dexaméthasone, cortivazol)

1- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :

1.1- Augmentation de la concentration plasmatique des corticoïdes :

1.1.1- Ciclosporine/ tacrolimus et corticoïdes :

L'utilisation d'un corticoïde avec la ciclosporine est fréquente dans les transplantations d'organes. Cette association est une source d'effets pharmacocinétiques multiples et variés(1).

La ciclosporine et le tacrolimus, par diminution de la clairance, augmentent les concentrations plasmatiques des corticoïdes et donc leurs effets indésirables tels que l'aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides, etc. D'autre part, certains corticoïdes tel que la méthylprednisolone augmente la concentration plasmatique de la ciclosporine et du tacrolimus par diminution de leur élimination hépatique(2,3).

1.1.2- Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 :

Une accumulation des corticoïdes a été évoquée en rapport avec une diminution de leur métabolisme suite à une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs du CYP3A4.C'est principalement le cas de la fluticasone, de la dexaméthasone, du budésônide, de la méthylprednisolone et de la prednisone(1).

Les principaux inhibiteurs du CYP 3A4 sont (4): Les

médicaments à visée cardiovasculaires (amiodarone, diltiazem, vérapamil), la plupart des macrolides, les antifongiques azolés, les antirétroviraux (ritonavir), Jus de pamplemousse, Etc.

Pour éviter le risque d'hypercorticisme dû aux concentrations plasmatiques élevées des corticoïdes, il vaut mieux informer le patient de ce risque et choisir une alternative moins risquée. Sinon une surveillance clinique et biologique doit être assurée(1).

1.2- Diminution de la concentration plasmatique des corticoïdes :

L'association des corticoïdes avec des inducteurs enzymatiques contribue à un risque de moindre efficacité thérapeutique du fait de l'accélération du processus d'élimination. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les insuffisants surrénaux ou chez les patients transplantés. A l'inverse, l'arrêt de l'inducteur expose à un surdosage (1).

On cite quelques exemples d'inducteurs enzymatiques (4): les antiépileptiques (rifampicine, millepertuis), les antirétroviraux (éfavirenz, lopinavir, nelfinavir, ritonavir), méprobamate, griséofulvine, Gingko biloba, tabac, alcool en prise chronique, etc. Il vaut mieux informer le patient des perturbations de la corticothérapie sous l'effet d'un inducteur enzymatique, ajuster la posologie et le surveiller biologiquement et cliniquement(1).

1.3- Diminution de la concentration plasmatique de certains médicaments associés

La concentration plasmatique de certains médicaments diminue parfois lorsqu'un corticoïde est introduit et augmente à son arrêt. C'est principalement le cas de l'acide acétylsalicylique, la caspofungine, l'isoniazide et le praziquantel. Certains corticoïdes en particulier la dexaméthasone semblent induire le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine et diminuer leur efficacité(1).

2- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique :

2.1- Majoration des troubles digestifs

Le risque d'ulcération gastroduodénale et d'hémorragie digestive avec les corticoïdes est faible puisqu'ils n'inhibent pas directement la cyclooxygénase. Pourtant l'association des glucocorticoïdes suivants : bêtaméthasone, budénoside, cortisone, cortivazol, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone et prednisone, avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou avec l'aspirine à des doses anti inflammatoires augmente ces risques. D'autres médicaments exposent à des ulcères gastroduodénaux tel que : les anticholinestérasiques, le baclofène, l'alcool et le tabac(2,5,6).

2.2- Majoration de l'hypokaliémie :

Les corticoïdes exposent à une hypokaliémie par augmentation des pertes urinaires de potassium. Leur association avec autres médicaments hypokaliémisants majore ce risque. Plusieurs médicaments sont hypokaliémisants par différents mécanismes (1-3):

2.2.1- Médicaments augmentant les pertes urinaires de potassium

-Diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques
-Acétazolamide, amphotéricine B par voie intraveineuse

2.2.2- Médicaments augmentant les pertes digestives de potassium

Les laxatifs notamment les laxatifs stimulants et les cytotoxiques émétisants.

2.2.3- Médicaments qui font entrer le potassium dans les cellules

-Immunodépresseurs : sirolimus ;
-Béta-2-stimulants : salbutamol, terbutaline
-Insuline, Caféine, théophylline

Il est impératif de surveiller la kaliémie et si besoin la corriger(3).

2.3- Majoration du risque de torsades de pointes

Les torsades de pointes se définissent comme étant un type particulier de tachycardie ventriculaire

associée à un allongement de l'espace QT. Certains troubles électrolytiques en particulier l'hypokaliémie sont des principaux facteurs de survenues de ces troubles cardiaques. Citons quelques exemples de médicaments exposant à des torsades de pointes(7–9) : les antiarythmiques, les neuroleptiques, les fluoroquinolones , les macrolides les antihistaminiques, etc.

Il est impératif de corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le médicament et de réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électro cardiographique(3).

2.4- Risque de tendinite :

Les tendinopathies causées par les fluoroquinolones ne sont pas doses dépendantes. Parmi les facteurs de risque, on trouve la corticothérapie concomitante (y compris inhalée)(2,10).

Il vaut mieux informer le patient des risques tendineux de l'association fluoroquinolones et corticoïdes et conseiller l'arrêt des fluoroquinolones dès l'apparition des signes de tendinopathie (1).

2.5- Risque accru d'hypercorticisme

Le mégestrol est susceptible de causer des manifestations cliniques d'hypercorticisme et une insuffisance surrénale à son arrêt. Son association avec des corticoïdes majore nettement cet effet(1).

2.6- Risque de maladie vaccinale généralisée par augmentation de la virulence des vaccins vivants atténués

Les corticoïdes par voie générale, en association à des vaccins vivants atténués, exposent à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les patients déjà immunodéprimés. Les recommandations du HCSP (Haut Conseil De La Santé Publique) sur la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques (2012) contre-indiquent les vaccins vivants atténués chez les sujets immunodéprimés et chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique(1,5).

2.7- Variation de l'activité anticoagulante des AVK :

La corticothérapie par voie générale et rectale a un impact éventuel sur le métabolisme des anti-vitamines K et sur celui des facteurs de coagulation. Cette association augmente le risque hémorragique propre aux corticoïdes (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) en cas d'un traitement prolongé supérieur à 10 jours ou si de fortes doses sont administrées(2,5). Les corticoïdes exposent à des complications thromboemboliques par variation de l'activité anticoagulante. Des augmentations ou des diminutions de l'INR ont été observées en présence de fortes doses. Lorsque l'association est justifiée, il faut renforcer la surveillance : un contrôle biologique doit se faire au 8ème j puis tous les 15 j pendant la corticothérapie et après son arrêt(1).

2.8- Majoration du risque d'hyperglycémie :

L'hyperglycémie sous corticoïdes est fréquente parfois majeure. Quel que soit la durée de traitement, toutes les voies exposent à une hyperglycémie mais plus particulièrement les voies orales et injectables. Ces médicaments induisent une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline(1,11).

L'association avec un autre médicament entraînant cet effet majore nettement ce risque.

Les médicaments qui entraînent une hyperglycémie par divers mécanismes sont principalement(11) les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase du HIV, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les diurétiques de l'anse, les bêta-2-stimulants, ...

Chez les patients diabétiques, il vaut mieux renoncer à un traitement par des corticoïdes, même bref, surtout quand ses bénéfices sont incertains ou quand il existe une alternative thérapeutique. Le cas échéant, une surveillance rapprochée de glycémie est justifiée et une adaptation du traitement hypoglycémique est à envisager(1).

2.9- Risque accru de rétention hydro sodée :

Les corticoïdes causent une rétention d'eau et de sodium et augmentent ainsi le risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque. Leur association avec un autre médicament entraînant une rétention hydro sodée augmente ce risque. On cite à titre d'exemple : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les hypoglycémiantes, les androgènes, les cytotoxiques, etc.(1-3)

2.10- Risque de pancréatite :

Les corticoïdes en induisant des hyperlipidémies exposent à des pancréatites aiguës. Il faut tenir compte de l'association de ces derniers avec des médicaments qui exposent à ce risque.

Les principaux médicaments entraînant une pancréatite aiguë sont les immunodépresseurs, les cytotoxiques, les hypoglycémiantes, les statines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, Paracétamol, etc.(2,3,12)

Certains médicaments exposent à des pancréatites par le biais d'une hyperlipidémie tel que les androgènes, les anticancéreux, les antirétroviraux, les antifongiques, etc.(1)

2.11- Addition d'effets immunodépresseurs :

Les médicaments immunodépresseurs exposent à un risque accru d'infection et de cancer particulièrement de lymphomes. Les principaux médicaments ayant un effet immunodépresseur sont les cytotoxiques, les immunodépresseurs, les anti-rhumatismaux, methotrexate. D'autres ont un effet moins intense tel que : les hypoglycémiantes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la chloroquine et l'hydroxychloroquine (3,13).

L'association des corticoïdes aux médicaments immunodépresseurs expose à deux types de risque(1) :

-Addition du risque d'infection qui dépend de l'intensité de l'immunodépression et donc de la dose, du type et du nombre d'immunodépresseurs.

-Addition d'effets cancérogènes : en plus de la dose du nombre et de type d'immunodépresseurs, le risque de cancer augmente avec l'association d'autres facteurs extérieurs.

2.12- Addition du risque de trouble de cicatrisation :

Les corticoïdes gênent le processus de cicatrisation. Leur association avec des médicaments entraînant des troubles de cicatrisation doit être prise en compte vu la majoration de cet effet(3).

On peut citer à titre d'exemple quelques médicaments interférant avec le processus de cicatrisation : les corticoïdes par voie générale, cutanée, ou inhalée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie cutanée ou générale, les immunodépresseurs, les anticoagulants, etc.(1)

2.13- Diminution de l'action et de l'efficacité de certains médicaments :

La prise concomitante de corticoïdes avec certains médicaments diminue l'efficacité de ces derniers.

2.13.1- Les antihypertenseurs et les médicaments de l'insuffisance cardiaque :

En retenant l'eau et le sodium, les corticoïdes aggravent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, s'opposant ainsi à leur traitement(1).

2.13.2- Les hypoglycémiantes :

En plus d'une hyperglycémie voire d'un diabète chez les patients traités par des corticoïdes, ces derniers peuvent élever la glycémie chez les patients diabétiques traités avec parfois apparition d'une cétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Il vaut mieux dans ce cas, ajuster la posologie des hypoglycémiantes après une surveillance rapprochée de la glycémie(1).

2.13.3- Les médicaments utilisés pour le traitement du glaucome :

En causant une hypertension intraoculaire, les corticoïdes s'opposent à l'effet des médicaments utilisés pour la diminution de la pression intraoculaire(1).

2.13.4- Les anti-infectieux :

Vu leur effet immunodépresseur, les corticoïdes exposent à des infections bactériennes (dont la tuberculose), à des infections virales, parasitaires et mycosiques. Donc il faut s'assurer de l'efficacité du traitement anti-infectieux associé aux corticoïdes(1).

Conclusion

Les corticoïdes sont très utilisés en thérapeutique. Leurs effets indésirables sont nombreux. L'âge du patient, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influencent la survenue des effets indésirables. De ce fait, leur association avec d'autres médicaments doit être surveillée afin d'éviter la majoration des effets indésirables.

Références bibliographiques

1. Revue prescrire: guide des interactions médicamenteuses, édition 2015.
2. Thériaque [En ligne]. [Cité 19 septembre 2020]. Disponible: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
3. Résumé des Caractéristiques du Produit [En ligne]. [Cité 16 septembre 2020]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186846.htm>
4. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [Cité 18 septembre 2020]. Disponible: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
5. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
6. Fischbach W. Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Internist (Berl)*. 2019;60(6):597-607
7. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: The evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm*. 2005; 2(11):30-7.
8. Prince Kannankeril, Dan M. Roden, Dawood Darbar. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(4):760-81.
9. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010; 23(3): 250-55.
10. Haberkorn V. Certains antibiotiques ont comme effet secondaire des risques de tendinite d'Achille, voire de rupture. Quels sont-ils ? *Rev Kinesither* [En ligne]. 2002 [Cité 15 septembre 2020]. Disponible:

- <https://www.em-consulte.com/en/article/151877>
11. Slama G. Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. John Libbey Eurotext; 2000.
 12. Netgen. Pancréatites médicamenteuses. *Rev Med Suisse* [En ligne]. [Cité le 17 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-123/32522>
 13. Immunosuppresseurs : usages systémiques et neurologiques - *Rev Med Suisse* [En ligne]. [Cité le 17 septembre 2020]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-384/Immunosuppresseurs-usages-systemiques-et-neurologiques>

RICINUS COMMUNIS L.

K. Boukef



Famille : Euphorbiaceae

Noms arabes :

خروع (Kharouaa)

رسباء (Rasbaa)

بدنجير (Bidaanjir)

رحاب (Rahab)

Nom français : ricin

1. Histoire (78) (79)

Le ricin est retrouvé dans la pharmacopée babylonienne, il y a environ quatre mille ans. Cette plante est mentionnée dans les papyrus D'Ebers, sa connaissance date de l'époque des pharaons. D'après, le Grec Hérodote le ricin était cultivé en Egypte au Vème siècle avant J.-C. Les Egyptiens et les Grecs connaissaient aussi bien ses vertus purgatives, cicatrisantes et capillaires. Dioscoride emploie le terme égyptien Kiki, pour désigner la plante. Il indique que les graines pilées, « bues, purgent par le bas la colère et les humeurs aiguës. Mais à la vérité c'est une médecine fâcheuse et ennuyeuse, parce qu'elle subvertit grandement l'estomac. La graine

pilée et appliquée enlève les taches du visage et les marques de la vérole. Les feuilles broyées mitigent les inflammations oculaires, et pareillement les tumeurs [...] Emplâtrées avec du vinaigre, elles soulagent le feu Saint-Antoine » C'est au XVIIIème siècle que le ricin entre dans la pratique courante.

2. Etymologie (79)

Les graines dont la forme et la couleur évoquent chez les anciens celles d'une tique qu'ils appelaient ricinus. C'est ainsi que le nom est passé à la plante.

3. Symbole

Selon Jean Chevalier (32) «Le ricin représente l'aspect inintelligible de l'existence. Jonas, après avoir prêché à Ninive sur l'ordre de Dieu, devient triste et inquiet car il s'étonne de l'attitude de Dieu ; il a l'impression de vivre dans un monde privé de lois et de ce fait chaotique. Dieu fait croître un ricin, afin de donner de l'ombre à la tête de Jonas. La vue de ce ricin donne à Jonas une très grande joie. Dès le lendemain, à l'aurore, Dieu fait venir un ver ; celui-ci pique le ricin qui sèche aussitôt. Quand le soleil se lève, Dieu fait souffler

d'orient un vent brûlant, Jonas tombe en défaillance. Puis Jonas sirrite et déclare que la mort est préférable à la vie. D'où le dialogue entre Dieu et Jonas. Les réactions de Dieu sont imprévisibles. Ce dynamisme de Dieu qui comporte des alternances apparentes de décisions, de contrordres et de changements, se trouve encore exprimé dans Jérémie (18, 6-10). Ainsi tout est imprévisible, et l'homme souffre de cette insécurité, de cette absence de logique ou plutôt d'une logique dont il ne découvre pas les secrets. La poussée et la mort soudaine du pied de ricin en sont le symbole. L'incohérence des choses, l'absurdité des événements échappent à la logique humaine, mais peuvent relever d'une autre logique. L'aventure du pied de ricin invite l'homme à ne pas se fier à sa seule dialectique : il en existe une qui lui est supérieure.»

Empoisonnement (78)

Le plus célèbre empoisonnement à la ricine, est certainement celui de l'affaire du « parapluie bulgare » avec l'assassinat en 1978 du dissident bulgare Georgi Markov, en exil à Londres. Le poison lui a été injecté dans la jambe au moyen d'un parapluie trafiqué et dont la pointe était empoisonnée.

Botanique

Le ricin est une herbe, un arbuste ou un arbre suivant les conditions climatiques. Sa tige dressée et rameuse porte de grandes feuilles, peltées, pétiolées, découpées en 5 à 12 lobes profonds, lancéolée, dentés en scie. Les fleurs mâles et femelles sont groupées en cymes réunies en grappe terminales ou axillaires.

Le fruit est une grosse capsule tricoque, généralement hérissée de pointes, chaque loge renferme une seule graine ovoïde à tégument brillant.

Composition chimique (80)

Fleur

• Flavonoïdes : 3,4-dimethoxy-6,8-dihydroxy-coumarin, 6,7-dihydroxy-8-methoxy-coumarin, hypéroside

Feuille

- Beta-amyrine
- calcium, phosphore
- carbohydrates
- proteine
- corilagine
- Acides organiques : ellagique, gallique, ferulique, p-coumarique, shikimique.
- Flavonoides : hyperoside, isoquercitrine kaempferol-3-o-beta-d-glucopyranoside, kaempferol-3-o-beta-d-xylopyranoside, kaempferol-3-o-beta-rutinoside, quercetine-3-o-beta-d-glucopyranoside, quercetine-3-o-beta-d-xylopyranoside, quercetine-3-o-beta-rutinoside, quercitrine
- Alcaloïdes : ricinine et n-demethylricinine, ricicomine (53)
- Stigmasterol • Terpenoides : acide ficusique, phytol, callyspinol, lupeol, 30-norlupan-3beta-ol-20-one, lup-20(29)-en-3beta,15alpha-diol, acide acetylaleuritolique, Shen • Sterols : stigmast4-en-3-one, stig-mast-4-en-6beta-ol-3-one, and stigmast4-en-3,6-dione (66).

graine

- Acides organiques : les acides 9,10-dihydroxystearique, dihydroxystearique, urique, succinique. Glutamique, glycolique, hydrocyanique, ricinoleique et les esters de l'acide ricinoleique
- agmatine, edestine
- albumine
- beta-sitosterol
- carbohy drates : fucose mannose saccharose
- Enzymes : invertase, amylase, lipase, maltase, oxidase, ribonuclease.
- l-(+)-norleucine, niacin, riboflavine, lecithine
- lectines
- Acides gras : linoléique, palmitique, acidpimelique, oléique, sébacique, subérique
- protéine
- ricine
- tocophérols
- triricinoleine
- 2 nouveaux sesquiterpènes, nommés ricinusoide A et ricinusoide B (75).

Huile

- alpha-tocopherol gamma-tocopherol

Pharmacologie

Scarpa (29) a rapporté les différents usages de l'huile de ricin.

Cette huile possède une activité purgative due à l'acide ricinoleique (7) (14) (58) (59) (74)

La graine de ricin est toxique et cette toxicité est due à la ricine dont la structure et les propriétés ont fait l'objet de nombreux travaux : parmi ces propriétés il faut citer l'activité anti tumorale de la ricine (7) (19) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (35) (38) (40) (41) (43) (56) (61) (76)

La présence d'une hemagglutine et d'une lectine a été mise en évidence La ricinine aurait un effet goitrigène.

L'évaluation de l'activité antivirale a montré que tous les extraits, méthanolique et de chlorure de méthylène présentaient une activité anti-répliquative élevée contre le VHA et une activité modérée contre la COXB4 (60).

L'efficacité anti fertilité et contraceptive de la graine a été démontrée ; en effet les graines de ricin (RICOM-1013-J), administrées sous forme de dose orale unique de 2,3 à 2,5 g une fois tous les 12 jours ont protégées contre la grossesse, 50 femmes volontaires pendant une période d'un an. Peu d'effets indésirables ont été notés (18).

La fraction soluble dans l'éther d'un extrait méthanolique de graines de ricin administrée par voie sous-cutanée à des rats femelles adultes et à des lapins a montré des activités anti-implantatoire et contraceptive (21)

L'extrait aqueux d'écorce a entraîné, une perte de motilité des spermatozoïdes dose dépendante (67). La ricinine obtenue à partir d'un extrait éthanolique de la coque en poudre des graines de ricin a montré une activité anticonvulsivante chez la souris albinos, évaluée à l'aide du modèle d'électrochoc maximal (66) et ce comparativement au diazépam. Les résultats de cette étude soutiennent l'utilisation folklorique de la plante comme remède de l'épilepsie

(9).

L'extrait de fruit de ricin inhibe la migration/invasion, induit l'apoptose, des cellules cancéreuses du sein et arrête la progression de la tumeur in vivo (52).

L'activité antidiabétique a été démontrée chez la souris (66).

La plante possède des propriétés antioxydant anti-inflammatoires, antidiabétiques et antibactériennes (13). La plante a un effet hépato protecteur (22) (34). En résumé, les activités suivantes ont été rapportées : contraceptive, antidiabétique, anti fertilité, anti-inflammatoire, antimicrobienne, activités antioxydante, hépato protectrice, insecticide et cicatrisante ainsi que des propriétés répulsives (62). L'huile de ricin (33)

L'huile de ricin est surtout connue pour sa propriété laxative. Elle a été signalée comme bénéfique dans la contraction utérine, le métabolisme des lipides et l'activité antimicrobienne.

L'Organisation mondiale de la Santé a déterminé qu'une dose quotidienne appropriée pour un homme adulte peut atteindre 0,7mg/kg.

Les effets indésirables de l'huile de ricin est une raison commune pour laquelle elle n'est pas utilisée souvent en médecine conventionnelle. Dans une étude comparant l'huile de ricin aux sennosides, l'huile de ricin avait tendance à créer des crampes abdominales, des vomissements, des ballonnements et des étourdissements. L'utilisation d'autres laxatifs a entraîné beaucoup moins d'effets indésirables

Contre-indications : la grossesse, car cela peut causer des contractions prématurées. Les contre-indications aux laxatifs stimulants comprennent également diverses pathologies abdominales telles que l'obstruction gastro-intestinale, l'appendicite, la perforation et la maladie inflammatoire de l'intestin. Toxicité (78)

Ce sont les graines de ricin qui sont les plus dangereuses, aussi bien pour l'homme que pour les animaux. La toxicité est due essentiellement à la ricine, protéine découverte en 1888 par le chimiste allemand Hermann Stillmark. L'huile de ricin pure n'en contient

pas ; par contre si elle est insuffisamment purifiée, elle peut contenir des concentrations importantes de ricine. La ricine est 1000 fois moins toxique que la botuline, elle est cependant, l'un des poisons naturels les plus mortels au monde. Il est rapporté qu'il suffit de 2 graines mâchées par un enfant ou 8 graines mâchées par un adulte pour entraîner la mort. L'ingestion entraîne une hémorragie gastro-intestinale avec nécrose du foie, de la rate et des reins. Parmi les symptômes on note un affaiblissement général, de la fièvre, un essoufflement et une toux, ou des nausées, des vomissements, de fortes douleurs abdominales et des diarrhées sévères. La ricine est actuellement considérée, par le CDC (Center for Disease Control) comme un agent de guerre biologique de catégorie B (dangerosité moyenne). Autres utilisations (78)

L'huile de ricin et ses dérivatifs possèdent un nombre impressionnant d'applications : lubrifiants industriels, savons, vernis, peintures, nylon, lubrifiants pour traiter les peaux sèches, les dermatites, les coups de soleil ou même les plaies ouvertes, toniques capillaires, onguents, cosmétiques et même gelées contraceptives pour n'en citer que quelques-unes. En termes de production totale, l'huile de ricin est ainsi l'une des huiles végétales industrielles les plus importantes du monde.

Usages traditionnels dans les pays arabes

• Tunisie (15)

Nom vernaculaire : خروع Kharouaa

Le ricin fait partie des plantes bien connues dans la pratique médicale traditionnelle. L'indication qui nous a été le plus souvent signalée est son utilisation comme béchique et dans le traitement des bronchites : les feuilles perforées et imprégnées d'huile d'olive chaude sont placées directement sur le thorax et sur le dos. Certains préconisent de maintenir les feuilles par un bandage. Les feuilles fraîches écrasées, en cataplasme passent pour soigner les céphalées, la fièvre et les douleurs rhumatismales.

La même préparation serait efficace pour traiter le masque de grossesse, les boutons et l'acné. Quelques gouttes de vinaigre ajoutées à ce cataplasme

auraient une action bénéfique sur l'érysipèle.

Quant à l'huile de ricin, elle est connue pour ses propriétés purgatives et serait également utilisée comme stimulant du cuir chevelu.

• Algérie

Nom vernaculaires : Kharouaa, Gehnema (47), Aourioun, Kiroua (73) Chemouga

Pour Brette (16) la toxicité du ricin est connue en Kabylie, comme ses propriétés purgative et laxative. L'huile extraite des graines est utilisée en cas d'alopécie (47).

L'infusion des graines de ricin a un effet de purge bien connu (71).

• Maroc (11)

Nom vernaculaire : Herwa'

Partout au Maroc les feuilles sont utilisées comme emménagogues et les graines à petites doses et entières comme purgatif et en usage externe pour soigner les gerçures. Malgré leur toxicité les graines entrent en mélange avec d'autres plantes pour des préparations contre les refroidissements.

A Ouezzan on mélange les graines hachées avec du chanvre indien pour être fumées : « les effets seraient plus forts »

A Tissint les feuilles de ricin, mélangées aux racines de cistanche sp., sont utilisées par les femmes en fumigation pour régulariser les règles. On emploie également les feuilles, comme hémostatique pour les petites plaies.

Les fleurs séchées, pulvérisées et mélangées à du miel sont indiquées dans les diarrhées. L'huile de ricin dans laquelle on aura fait macérer des feuilles de Warionia sahara Benth. At Coss. est employée en massage contre la paralysie des membres et les rhumatismes. Chez Beni Touzine on donne à boire aux ânes une décoction de graine de ricin pour les faire guérir du « mal de la contrariété » qui les rend inapte au travail.

• Iraq

Nom vernaculaire : Kharouaa

La graine et un purgatif violent, l'huile est cathartique (3).

Les graines séchées et réduites en poudre, sont

purgatives à raison d'une cuillerée à café par jour. Pour raffermir les cheveux on préconise d'appliquer ½ tasse sur les cheveux, 1 fois par semaine, pendant 1 mois (20).

Les feuilles, fruits en cataplasme soignent les maladies de la peau, la perte de cheveux et les verrues. En usage interne problèmes du côlon, les douleurs thoraciques et la constipation (31).

- **Jordanie**

Nom vernaculaire : Kherwea (10) (J4) khirwi' (77) (13)

Les fruits en décoction possèdent des propriétés anti dysentériques (4).

Les graines sont utilisées : comme abortif et contraceptif, en cas de constipation, maladies de la peau, eczéma et psoriasis (10).

Les graines seraient contraceptives à raison d'une graine avalée, pour prévenir la grossesse pendant un an, 3 pour 3 ans et 7 pour 7 ans (48). Parmi les bédouins du Néguev et du Sinaï, l'huile de ricin est utilisée comme Purgatif ; traiter les calculs rénaux et l'infection rénale ; traiter la syphilis et l'infertilité. Un morceau de coton trempé dans de l'huile de ricin, chauffé et utilise par voie locale pendant une heure serait emménagogue; les graines par voir orale sont utilisés comme contraceptive (77).

- **Arabie Saoudite**

Nom vernaculaire : Kharwah (29) (69)

L'huile est laxative, galactagogue, vermifuge, emménagogue, soigne les maladies dermatologiques, utilisée contre l'alopecie. Les feuilles sont galactogènes, en usage externe, en cataplasme sur les seins ou par voie orale.

Utilisées dans les affections dermatologiques et comme antirhumatismal.

Le décocté des racines est utilisé contre les spasmes accompagnés de ballonnements. De même contre les douleurs rénales et comme antiasthmatic.

L'écorce des racines est un laxatif puissant (86).

Dans le sud et l'Ouest du pays, la plante entière est préconisée pour traiter les plaies scrofuleuses, les furoncles et les enflures rhumatismales (29). Les poudres de feuilles et de racines, sont appliquées par voie topique sur les plaies. L'extrait de racines est donné

pour traiter l'asthme, la bronchite et les rhumatismes. Le cataplasme de feuilles est appliqué localement ; l'huile de graines est appliquée par voie topique dans le cas de traitement des furoncles, plaies, verrues, blessures, vers intestinaux, dysenterie, pour, inhiber les règles, améliorer le processus de lactation, traiter le rhumatisme, les douleurs articulaires, la mauvaise haleine, le mal de dents, l'asthme, la bronchite et les piqûres de scorpion (69).

- **Palestine**

Nom vernaculaire : 54) (1) خرو ع), khirwi' (6)

Les graines sont laxatives. 1 cuillerée d'huile de ricin 1 fois par jour à prendre à jeun. La perte de cheveux et les maladies dermatologiques sont soignées par l'huile en application sur les zones affectées (51)

Traitement des cheveux et du cuir chevelu (1).

Pour Aref Abourabia (6), sont utilisées les graines, les racines et les feuilles ainsi que l'huile extraite des graines. Cette dernière est à diluer dans l'eau et à boire à raison d'une cuillerée de table, deux fois par semaine pendant 2 semaines.

Parmi les bédouins du Néguev et du Sinaï, l'huile de ricin est utilisée comme purgatif ; pour traiter les calculs rénaux et l'infection rénale ; ainsi que la syphilis et l'infertilité. Un morceau de coton trempé dans le mélange d'huile de ricin et qui a été préalablement chauffé est inséré dans l'utérus (comme suppositoire-tahmila) et gardé là pendant 1 h puis enlevé ; est utilisé comme emménagogue. Les graines per os sont utilisées comme contraceptif. Elle traite également l'infertilité féminine, pour cela une graine de ricin est trempée une nuit dans 200 ml d'eau. Le macérât produit est utilisé comme douche vaginale avant les rapports (54).

Pour son effet laxatif (57), il est préconisé d'utiliser une cuillère à thé d'huile de graines à prendre à jeun une fois / jour.

Perte de cheveux et maladies de la peau sont soignées en appliquant l'huile sur les zones affectées et en procédant par massage (57).

L'huile est appliquée sur les zones affectées 2 fois par jour (64).

- **Egypte**

Le ricin est laxatif et anti galactagogue (8).

- **Bahrain**

Nom vernaculaire : Kharwaa

Les grains sont laxative et galactogène (72).

Comores

Le ricin est laxatif, purgatif, traite les hémorroïdes, la malaria et c'est un analgésique local (44)

- **Liban**

Nom vernaculaire : خروج

L'huile est laxative, purgative et traite, l'excès de croissance des cheveux

Chez les enfants atteints, on applique l'huile sur la zone d'intérêt (17) (68).

Somalie Nom vernaculaire : Qobo Les racines pilées et ajoutées au thé soignent les crampes d'estomac (5).

- **Soudan**

Nom vernaculaire : Khirowi

L'huile de ricin est utilisée comme purgatif et tonique capillaire et la graine entière est ingérée comme contraceptif. Les feuilles sont utilisées comme cataplasme dans le traitement des abcès (30).

- **Mauritanie**

Les graines sont purgatives à petites doses.

Ould Adje utilise également les graines à faible dose comme purgatif. Les racines traitent les troubles gastriques.

Pour Ehl Bah, l'huile de ricin est indiquée comme laxatif et est à la base d'une pommade pour soigner les douleurs musculaires.

Pour Eh Makhary les graines décortiquées et pilées sont mélangées avec du beurre pour former un remède contre El khidr (46).

- **Libye**

Nom vernaculaire : الخروج Al Kharouaa

L'huile est utilisée contre la chute de cheveux

Les feuilles sont utilisées contre les douleurs au flanc.

Pour cela les feuilles sont perforées, réchauffées sur du feu avec de l'huile d'olive et placées à raison d'une feuille sur le thorax et 2 feuilles sur les flancs de chaque côté et ce avant de dormir et laisser jusqu'au matin. La même préparation est utilisée pour soigner les furoncles en cataplasme. On dit que le fait

d'avaler une graine pendant les règles entrainerait une contraception d'une année ?

Usage externe : maux de tête, hémicrânie sont soignés en plaçant une feuille chauffée, sur le front pendant 3 à 4 heures.

L'huile soigne la chute des cils.

Le ricin soigne la constipation, pour cela prendre une cuillerée d'huile de ricin dans une tasse de thé chaude ; bien mélanger et boire tout en se limitant à prendre pendant la journée uniquement des liquides (84)

Pour Kotb (37), l'huile est cathartique purgative ou émolliente

Les feuilles et les racines sont utilisées dans le traitement des rhumatismes, lumbago et sciatique. La pâte à base de racines et la racine bouillie avec des tiges de maïs supprime le mal de dents en application locale.

- **Yemen**

Nom vernaculaire ; Khurue

Les grains séchées et écrasées sont contraceptives, boire avec du lait une fois par jour pendant trois jours (49).

Les maux de tête et l'épilepsie sont traités en enduisant la tête d'huile d'olive, et en recouvrant de feuilles de ricin chauffées. En buvant une petite quantité d'huile on traite la constipation (65).

Usages traditionnels dans les livres anciens

- **Aberrazzak (82)**

Indique le nom vernaculaire : Tamraa

- **Ihyaa Attadhkira (83)**

L'huile de ricin est un laxatif connu. Le jus calme les douleurs oculaires.

Les feuilles en cataplasme servent à faire murir, favoriser les règles et comme agalactogène.

- **Al Moatamed (81)**

Ibn Al Baytar : la graine est laxative. Ecrasée et appliquée en pansement elle soigne les verrues et le chloasma. La même préparation seule ou mélangée à du vinaigre soigne l'inflammation des seins suite

à un accouchement. C'est un laxatif, vermifuge. La graine est utile pour traiter l'hémiplégie et les colopathies.

Les feuilles en cataplasme soignent la goutte et les douleurs rhumatismales. Les feuilles en poudre chauffées avec du vinaigre soignent les tumeurs de la gorge.

Ibn Jazla : le ricin est emménagogue, utile dans les colopathies et l'hémiplégie faciale.

Attafissi : Mêmes indications que précédemment.

- **Hadikat Al Azhar (85)**

Les graines en poudre appliquées en cataplasme soignent le chloasma et les verrues. la même préparation avec du vinaigre calme l'inflammation des seins. 30 grammes de graines écrasés par voie orale entraîne une expectoration de couleur jaune et provoque des vomissements. L'huile de ricin soigne la gale et les chancres du cuir chevelu et les tumeurs de l'estomac.

Bibliographie

1. Abdel Naser Zaid, Nidal Amin Jaradat, Ahmad Mustafa Eid, Hamzeh Al Zabadi, Abdulsalam Alkaiyat and Saja Adam Darwish

Ethnopharmacological survey of home remedies used for treatment of hair and scalp and their methods of preparation in the West Bank-Palestine BMC Complementary and Alternative Medicine (2017), 17:355

2. Abdel Salah (NA), El Sayed (MA)

Pharmacie 1982, 37: N° 1, 74

3. Ali Al Rawi, HL Chakravarty

Medicinal Plants of Iraq

Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research. National Herbarium second edition Baghdad 1988

4. Al-Qura'n

Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan S. Journal of Ethnopharmacology 123, (2009) 45-50

5. Arebu Issa Bilal, Teferi Gedif Fenta, Tsige Gebre-Mariam, Kaleab Asres. Ethnomedicinal uses of plants

among the Somali ethnic group, Jigjiga Woreda, Somali Regional State, Eastern Ethiopia Ethiop. J. Health Dev. 2017, 31 (3) p 188-195

6. Aref Abu-Rabia

Ethnobotany among Bedouin Tribes in the Middle East

Springer Science+Business Media Dordrecht 2014 27 in

Z. Yaniv, N. Dudai (eds.), Medicinal and Aromatic Plants of the Middle East

7. Atchinson (WD), Stewart (JJ), Bass (P),

Amer. Digest. Dis. USA (1978), 23, N° 6 513-520

8. Auteur inconnu 2

Medicinal plants used in Egypt since 5000 years and still used in folk medicine 9. Avinash Chandra Tripathi, Rajiv Gupta, Shailendra K Saraf Phytochemical investigation characterisation and anticonvulsant activity of Ricinus communis seeds in mice Nat Prod Res. 2011 Nov; 25 (19):1881-4.

10. Barakat E. Abu-Irmaileh, Fatma U. Afifi Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs Journal of Ethnopharmacology 89, (2003), 193-197

11. Bellakhdar J.

La pharmacopée Marocaine Traditionnelle

Editions IBIS PRESS 1999 PARIS. 12. Bernaard (B), Aubery (M), Bourillon (R), Biochem. J., 1979, 182, N°1, 33-38

13. Besancon (F), Ankel (H) Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979, 88, N°3 818-825 14. Beubler €,

Juan (H) J. Pharmacol. GBR (1979), 31, N°10, 681-685 15. Boukef MK Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne Agence de coopération technique française 1986 Paris

16. Brette JP.

Phytothérapie Traditionnelle Kabyle : de l'utilisation

des plantes médicinales en grande Kabylie algérienne et de l'actualité des traditions : bilan de 15 mois d'observation et d'étude sur le terrain Thèse Doctorat en Médecine .Académie de Paris Université René Descartes Faculté de Médecine Cochin Port Royal.1985

17. Charles I Abou-chaar

Medicinal plants of Lebanon

Archaeology & history in Lebanon issue nineteen: Spring 2004, p 70 - 85 18. C O Isichei , S C Das, O O Ogunkeye, F K Okwuasaba, V E Uguru, O Onoruvwe, A O Olayinka, S J Dafur, E O Ekwere, O Parry Preliminary clinical investigation of the contraceptive efficacy and chemical pathological effects of RICOM-1013-J of Ricinus communis var minor on women volunteers Phytother Res 2000 Feb;14 (1):40-2. 19. Eklid (B), Olsnes (S), Phil (A) Exper. Cell. Res. USA (1980), 126, N°2, 321-326 20. Evan Mati , Hugo de Boer Ethnobotany and trade of medicinal plants in the Qaysari Market, Kurdish Autonomous Region, Iraq J Ethnopharmacol. 2011, Jan 27 ; 133 (2) :490-510 21. F K Okwuasaba , U A Osunkwo, M M Ekwewchi, K I Ekpenyong, K E Onwukeme, A O Olayinka, M O Uguru, S C Das Anticonceptive and estrogenic effects of a seed extract of Ricinus communis var. minor J Ethnopharmacol 1991 Sep;34 (2-3):141-5. 22. Fodstad (O) Johannessen (JV), Schjerven (L), Phil (A) J. Toxicol. Environ Health USA (1979), 5, N°6 1073-1084 23. Funatsu (M), Funatsu (G), Ishiuro (M), Hara (K) Proc. Jap. Acad. 1971, 47, N°10 785-790 24. Funatsu (M), Funatsu (G), Agric. Biol. Chem. Jap. 1977, 41, N° 7, 1309-1310 25. Funatsu (M), Funatsu (G), Agric. Biol. Chem. Jap. 1977, 41, N° 7, 1214-1215 26. Funatsu (G), Jeno (S) Funatsu (M). Agric. Biol. Chem. Jap. 1977, 41, N° 9, 1787-1798 27. Funatsu (G), Yoshitake (S) Funatsu (M). Agric. Biol. Chem. Jap. 1977, 41, N° 7, 1225-1231 28. Funatsu (G), Mise (T), Matsuda (H), Funatsu (M). Agric. Biol. Chem. Jap. 1978, 12, N° 1, 851-859 29. Hanan Aati, Ali El-Gamal, Hamdy Shaheen & Oliver Kayser Traditional use of ethnomedicinal native plants in the Kingdom of Saudi Arabia Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine volume 15, Article number: 2 (2019) 30. Hassan Khalid, Wail Elsadiq Abdalla, Haider Abdelgadir, Till Opatz, And Thomas Efferthc. Gems from traditional north-African medicine: medicinal and aromatic plants from Sudan Nat. Prod. Bioprospect. 2012, 2, 92-103 31. Hiwa M. Ahmed Ethnopharmacobotanical study on the medicinal

plants used by herbalists in Sulaymaniyah Province, Kurdistan, Iraq

Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine (2016), 12:8 32. Jean Chevalier et Alain Gheerbrant, Dictionnaire des symboles (1ère édition, 1969 ; édition revue et corrigée Robert Laffont, 1982) 33. Jeffrey Alookaran; Jayson Tripp. Castor Oil In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021, Jan 2021 Mar 22.

34. Jennifer Suurbaar , Richard Mosobil and Addai-Mensah Donkor

Antibacterial and antifungal activities and phytochemical profile of leaf extract from different extractants of Ricinus communis against selected pathogens

BMC Res Notes (2017), 10:660

35. Jung-Yaw Lin, Kang Liu, Chi-Ching Chen, Ta Cheng Tung

Cancer Res. (1971), 31, N°7, 721-724

36. Kinamore (Pa), Jaegger (RW), De Castro (EJ) Peck(KO),

Clin.Toxicol. 1980, 17, N°3,401-405

37. Kotb F.

Medicinal plants in Libya

Arab Encyclopedia House 1985 Beirut – Liban

38. Lappi (DA), Kampmeyer (W), Beglao (JM), Kaplan(NO)

Proc. Nation. Acad. Sci. USA, 1978, 75, N°3, 1096-1100

39. Layton (LL)

J. Sci. Food Agric. GB (1977). 28, N°5 399-404

40. Lugnier (A), Dirheimer (G)

Bull.Soc. Pharm.Strasbourg 1971, 14, N°1 81-89

41. Lutsyk MD, Lutsyk AD, Kipiani EJK, Krupko AE

Neoplasma Tchecosl. 1977, 24, N°3, 341-343

42. Mahmoud ZF, Abdel Salah NA,

Planta medica 1979, 37, N°2, 191

43. Mise T, Funatsu (G), Ishiuro (M), Funatsu (M), Agric. Biol. Chem. Jap. 1977, 41, N° 10, 2041-2046

44. Matthew Saive , Michel Frederich , Marie-Laure Fauconnier.

Focus on: Plants used in traditional medicine in the Comoros archipelago. A review

- Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2020 24, (2), 117-141
45. Mazhar Abbas , Abid Ali , Muhammad Arshad , Asia Atta , Zahed Mehmood , Imtiaz Mahmood Tahir and Munawar Iqbal
Mutagenicity, cytotoxic and antioxidant activities of *Ricinus communis* different parts
Chemistry Central Journal (2018) 12:3
46. Michel Thouzery- Abdellahi Ould Mohamed Vall Plantes medicinales de Mauritanie Remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au fleuve Sénégal Imprimerie 34 Toulouse France 2011
47. Mohamed Aït Youssef
Plantes médicinales de Kabylie Ibis Press 2006 Paris
48. Mohammad Hudaiba, Mohammad Mohammada, Yasser Bustanji b, Rabab Tayyema, Mohammed Yousef c, Mustafa Abuirjeie d, Talal Aburjai
Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area
Journal of Ethnopharmacology 120, (2008), 63–71
49. Mohammed Saeed Bn Qadim, Hassan Pyar, Murad Kanji and Mahroos Bahwirth
Evaluation and Identification of Some Herbal Therapy Medicine Grown in Doan Valley (Wadi Doan), Hadhramout, Republic of Yemen 1
Res. J. Med. Plants, 14 (4): 182-187, 2020
50. Mohammed S. Ali-Shtayeh Zohara Yaniv Jamal Mahajna
Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants
Journal of Ethnopharmacology Volume 73, Issues 1–2, November 2000, Pages 221-232
51. Mouna Ghannam Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Monastir soutenue le 4 juillet 2012
52. Munmi Majumder, Shibjyoti Debnath, Rahul L. Gajbhiye, Rimpi Saikia, Bhaskarjyoti Gogoi, Suman Kumar Samanta, Deepjyoti K. Das, Kaushik Biswas, Parasuraman Jaisankar & Rupak Mukhopadhyay
Ricinus communis L. fruit extract inhibits migration/ invasion, induces apoptosis in breast cancer cells and arrests tumor progression in vivo
Scientific Reports | (2019) 9:14493
53. Nguyen Kim Tuyen Pham , Thi Thao Linh Tran , Thuc Huy Duong, Nguyen Tien Trung , Dang Cam Tu Phan , Dinh Tri Mai , Van Kieu Nguyen , Bui Linh Chi Huynh , Thi Anh Tuyet Nguyen , Trong Duc Tran , Thi Ngoc Mai Tran , Tan Phat Nguyen Ricicomin A, a new alkaloid from the leaves of *Ricinus communis* Linn
Nat Prod Res 2020 Oct 23; 1-7
54. Nidal Jaradat and Abdel Naser Zaid
Herbal remedies used for the treatment of infertility in males and females by traditional healers in the rural areas of the West Bank/Palestine
BMC Complementary and Alternative Medicine (2019), 19:194
55. Nisha Sogan, Neera Kapoor, Himmat Singh, Smriti Kala, A Nayak, BN Nagpal Larvicidal activity of *Ricinus communis* extract against mosquitoes Borne Dis. 2018; 55, 282-90
56. Oda T, Funatsu G Agric. Biol. Chem. Jap. 1979, 43, N° 3, 547-554
57. O. Said, K. Khalil, S. Fulder, H. Azaizeh
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region *
Journal of Ethnopharmacology 83, (2002), 251-265
58. Paris M, Hurabielle M. Abregé de matière médicale - Masson 1981
59. Paris RR, Moyse H Matière médicale Tome II Masson 1982
60. Rawah H Elkousy , Zeinab N A Said, Mohamed A Abd El-Baseer, Salwa A Abu El Wafa Antiviral activity of castor oil plant (*Ricinus communis*) leaf extracts J Ethnopharmacol 2021 May 10; 271:113878.
61. Robbins JC, Hunter TR, Nicolson GL
J. Supramolec. Struc. USA, 1976, 5, N° 4, 515-520
62. Sarfaraz Khan Marwat, Fazalur Rehman, Ejaz Ahmad Khan , Mohammad Safdar Baloch , Muhammad Sadiq , Imdad Ullah , Sadaf Javaria , Salma Shaheen Review - *Ricinus communis* - Ethnomedicinal uses and pharmacological activities
Pak J Pharm Sci . 2017 Sep;30 (5):1815-1827
63. Scarpa A, Guerici A
J. Ethnopharmacol. 1982, 5, N°2, 117-137
- 64.

- Shawahna R, Jaradat NA Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine. BMC Complement Altern Med. 2017 Jan 3; 17 (1): 4
65. Sogil Hussein and Arvind Dhabe Ethnobotanical study of folk medicinal plants used by villagers in Hajjah district - Republic of Yemen Journal of Medicinal Plants Studies 2018, 6 (5): 24-30
66. Shen-Hua Li, Qing Deng, Li Zhu, Chun-Hua Lai, Heng-Shan Wang, Qin-Gang Tan Terpenoids and sterols from *Ricinus communis* and their activities against diabetes] *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2014 Feb, 39 (3):448-52.
67. Sushmita Nath, Manabendra Dutta Choudhury, Shubhadeep Roychoudhury, Anupam Das Talukdar, Man Mohan Misro Male contraceptive efficacy of *Ricinus communis* L. extract J Ethnopharmacol . 2013, Aug 26; 149 (1): 328-34.
68. Taha Deeb , Khouzama Knio , Zabta K. Shinwari , Sawsan Kreydiyyeh and Elias Baydoun Survey of medicinal plants currently used by herbalists in Lebanon Pak. J. Bot., 45 (2): 543-555, 2013.
69. Taieb Tounekti , Mosbah Mahdhi, and Habib Khemira Research Article Ethnobotanical Study of Indigenous Medicinal Plants of Jazan Region, Saudi Arabia Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2019, Article ID 3190670, 45 pages
70. Takahashi T, Izutu K, Yuki M, Kondo K, Shimabayashi Y Med. J.JAP, 1977, N°12, 61-69
71. Tarek Hamel, Moncef Zaafour and Mahieddine Boumendjel Ethnomedical Knowledge and and traditional uses of aromatic and Medicinal Plants of the Wetlands Complex of the Guerbes-Sanhadja Plain (Wilaya of Skikda in Northeastern Algeria) Herbal Medicine: Open Access ISSN 2472-0151 Vol.4 No.1:3 2018
72. Tariq A. Alalwan Qaher A. Mandeel, Abdul Ameer A. Al-Laith, Jameel A. Alkhuzai Complementary practices of herbalists in the kingdom of Bahrain Journal of health research 2017, 31(6):487-499
73. Trabut L. Répertoire des noms indigènes des plantes Flore du Nord de l'Afrique 1935 Alger
74. Trease and Evans Pharmacognosy 11ème Edition Baillière Tindall 1980
75. Umar Farooq, Ajmal Khan, Sadia Naz , Abdur Rauf4, Haroon Khan, Afsar Khan, Irfan Ullah , Syed Majid Bukhari Sedative and antinociceptive activities of two new sesquiterpenes isolated from *Ricinus communis* Chin J Nat Med. 2018 Mar; 16 (3): 225-230.
76. Youle RJ, Murray GJ, Neville DM JR Proc.Nation. Acad. Sci. USA 1979, 76, N°11, 5559-5562
77. Zohara Yaniv, Nativ Dudai Ethnobotany among Bedouin Tribes in the Middle East Medicinal and Aromatic Plants of the Middle East (pp.27-36) Springer, 11 Sept. 2014 - 337 pages
78. <http://web.expasy.org/prolune/dossiers/008/> (consulté le 8/8/2021)
79. <https://booksofdante.wordpress.com/tag/ricin-histoire/> (consulté le 8/8/2021)
80. <http://www.ars-grin.gov/duke/> (consulté le 8/8/2021)
- 81 المعتمد في الأدوية تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن. - الطبعة الثالثة 1975 دار المعرفة بيروت
- 82 كشف الرموز في بيان الأعشاب تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري إحياء التذكرة
- 83 تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة استعمال بعض النباتات في الطب الليبي
- 84 تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار
- 85 تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزي ر دار المغرب العربي الإسلامي 1985
- 86 النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

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.



LA SEULE BOITE EN COMPRIMÉS
QUI FAIT LE TRAITEMENT
À VOTRE PORTÉE



BiClavor® contient 24 alvéoles
de 1g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

• تاريخ نشأة علم «الميكروبيولوجيا»

