



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

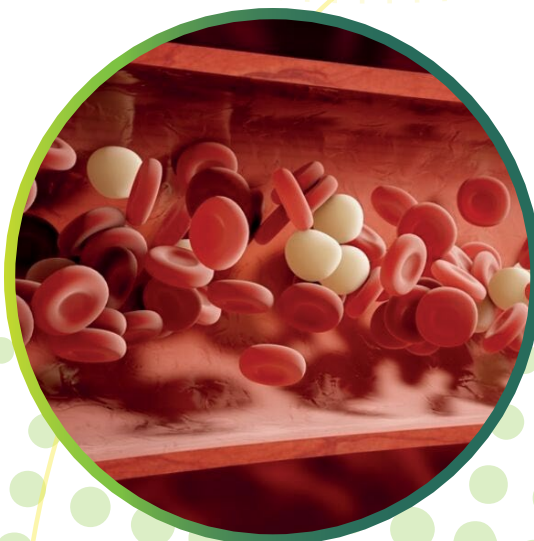
Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Dans ce numéro :

- **Les Anticoagulants Oraux Directs :
de la surveillance biologique
à la réversion de l'effet anticoagulant**



NovaClav®

Amoxicilline + Acide clavulanique 8/1



NovaMox®

Amoxicilline



Viatec®

Sildénafil
25mg • 50mg • 100mg

Ecrire le Bonheur



VitarGine®

Chlorhydrate d'Arginine / Chlorhydrate de Thiamine
Chlorhydrate de Pyridoxine



adwya

adwya

Plus de **30 ans**
au service de la
santé

www.adwya.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

Lassaâd M'SAHLI

Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Senda BAHRI
Nejib EL OUED

Comité de rédaction

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

Pour tous renseignements contacter :

Secrétaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

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

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Juin 2021

N° 159

ARTICLES

- La témocilline : un ancien antibiotique ressuscité ? Avis du Pharmacien

Hager Zarrouk, Feriel El Kara, Myriam Chedly, Aymen Talbi, _____ P. 4
Farouk Barguelli, Mohamed Selim El Asli.

- Covid 19 : De la nécessité de repenser les droits de propriété intellectuelle

Lassaâd M'SAHLI _____ P. 16

- L'infection par le COVID19 : Prise en charge préventive et thérapeutique
L'expérience du CHU Sahloul

Chayma Ben Azzouz, Nesrine Kalbousi, Asma Mhiri, Mariem Kchaou, Balsam Kacem _____ P. 18

- Les Anticoagulants Oraux Directs : de la surveillance biologique à la
réversion de l'effet anticoagulant

Manel Ben Dhia, Linda Khefacha, Rihem Mezrigui, Nozha Chouikha, _____ P. 26
Saoussen chouchène, Mouna Sassi

- Consommation, prix des médicaments dans le monde et réalité
Maghrébine

Pr Amor TOUMI _____ P. 34

- CENTAUREA CALCITRAPA L.

K. Boukef _____ P. 39

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

LA TÉMOCILLINE : UN ANCIEN ANTIBIOTIQUE RESSUSCITÉ ? AVIS DU PHARMACIEN

Hager Zarrouk^{2,1*}, Ferial El Kara², Myriam Chedly², Aymen Talbi³, Farouk Barguelli^{2,1}, Mohamed Selim El Asli^{2,1}.

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

2 : Faculté de Pharmacie de Monastir.

3 : Pharmacie Centrale Militaire – Bab Saâdoun - Tunis.

*** : Auteur correspondant.**

Résumé

La témocilline est une ancienne molécule, datant des années 1980, initialement tombée en désuétude à cause de son spectre étroit et son administration parentérale exclusive. Elle était reconnue comme médicament orphelin pour le traitement d'infection respiratoire due au complexe *Burkholderia cepacia*. Au fil des années, elle a prouvé son efficacité dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE / AmpC et est devenue actuellement, malgré son coût conséquent, une alternative thérapeutique aux carbapénèmes, d'abord en Belgique et au Royaume-Uni puis en France. Ses indications concernent également les infections urinaires compliquées, les infections respiratoires basses, les bactériémies et les infections des plaies, dues à des bactéries à Gram négatif sensibles à la témocilline. De ce fait, la mise sur le marché Tunisien de ce vieil antibiotique semblerait pertinente et justifiée.

Notre objectif est de réaliser une revue de la littérature afin de souligner la place de la témocilline dans le traitement curatif de certaines infections.

Mots clefs : témocilline, spectre, pharmacocinétique, pharmacodynamie, indications.

Abstract

Temocillin is an old molecule, from the 1980, initially fallen into disuse because of its narrow spectrum and parenteral administration. It is also recognized as an orphan drug for the treatment of *Burkholderia cepacia* complex respiratory infection. Temocillin retains efficacy on ESBL / AmpC producing Enterobacteriaceae and although its high cost, it represents a therapeutic alternative to carbapenem, first in Belgium and in United Kingdom, then in France. Thus, it is also indicated for the treatment of complicated urinary tract infection, lower respiratory tract infection, bacteraemia and wound infections caused by susceptible organisms. Hence, the placing on the Tunisian market of this old antibiotic seems to be relevant and justified.

Our aim is to carry out a systematic review of literature in order to heighten the place of temocillin in the curative treatment of certain infections.

Introduction :

L'accumulation des mécanismes de résistance aux antibiotiques devient une préoccupation majeure de santé publique incitant à la recherche de « nouvelles » molécules remplaçant les traitements usuels. Connue depuis les années 1980, la témocilline a été initialement abandonnée à cause de son spectre jugé étroit (inactive sur les Gram positifs,

les anaérobies, les bacilles non fermentants) et son administration parentérale exclusive. Néanmoins, l'épidémiologie galopante des entérobactéries résistantes aux céphalosporines et aux carbapénèmes, la stabilité de la témocilline aux β -lactamases (notamment les β - lactamases à spectre élargi BLSE et les céphalosporinases type AmpC), ainsi que son incapacité à induire la sélection de mutants résistants font de cette ancienne molécule une alternative thérapeutique efficace permettant d'épargner les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et les carbapénèmes afin de diminuer la pression de sélection induite par ces antibiotiques à large spectre.

En effet, plusieurs études menées en Belgique, Royaume-Uni et en France ont montré l'efficacité de la témocilline dans le traitement des infections à entérobactéries notamment les cystites compliquées, les pyélonéphrites aiguës (PNA), les infections des voies respiratoires basses, les bactériémies et les infections des plaies [1]. Par conséquent et malgré son coût onéreux, cette ancienne molécule initialement délaissée a finalement retrouvé sa place, ces dernières années, dans l'arsenal thérapeutique. Notre objectif est de réaliser une revue de la littérature afin de souligner la place de la témocilline dans le traitement curatif de certaines infections.

Historique

La témocilline est un dérivé semi-synthétique 6- a-méthoxylé de la ticarcilline, développé et commercialisé au début des années 1980 par le laboratoire Beecham Pharmaceuticals® au Royaume-Uni. Elle est actuellement commercialisée en Belgique, au Royaume-Uni, au Luxembourg et en France sous le nom

de Negaban® par le laboratoire Eumedica® (Belgique) sous forme injectable par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) [2]. Des études cliniques (2006, 2008) ont prouvé l'efficacité de la témocilline dans le traitement des infections à *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose [3,4]. Dans cette indication, la témocilline a d'ailleurs obtenu depuis 2004 le statut de médicament orphelin en Europe (EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) et aux États-Unis (FDA : Food and Drug Administration) [2].

Vu sa stabilité aux β - lactamases, l'avènement des BLSE a suscité un regain d'intérêt pour ce vieil antibiotique dans les protocoles thérapeutiques. Elle était d'abord indiquée en Belgique, au Luxembourg et au Royaume-Uni dans les infections urinaires, les bactériémies et les infections respiratoires basses à germe sensible, y compris les entérobactéries productrices de BLSE et / ou d'AmpC, afin d'éviter la prescription des carbapénèmes [1].

En France, elle était disponible en autorisation temporaire depuis 2006 dans les mêmes indications avec une extension aux péritonites, aux infections post-chirurgicales, post-traumatiques ainsi qu'aux infections liées au complexe *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose [2]. Ce n'est qu'en 2014 que la témocilline a obtenu une AMM en France et qu'elle est devenue recommandée en deuxième choix par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) pour le traitement des PNA à BLSE (PNA simples, PNA à risque de complications avec ou sans signes de gravité) après confirmation de la sensibilité à cet antibiotique [5].

Place de la témocilline au sein de la famille des

β -lactamines

La témocilline est une β -lactamine semi-synthétique de la sous-famille des carboxypénicillines, développée par ajout d'un groupement méthoxy en position 6-a du cycle β -lactame à partir de la ticarcilline (Figure 1 et 2). La présence de ce groupement réduit l'affinité de la témocilline pour les PLP 1a, 1b, et 3, supprime complètement celle pour la PLP 2 et augmente l'affinité pour les PLP 5 et 6. Cette modification de l'affinité expliquerait la perte d'activité par rapport à la ticarcilline notamment sur les cocci à Gram positif. Cependant, le substitue méthoxylé confère à la témocilline une stabilité vis-à-vis des β -lactamases principalement les BLSE et les céphalosporinases AmpC. [6,7, 8, 9].

La témocilline est bien tolérée, elle ne perturbe pas la flore gastro-intestinale (en rapport avec son spectre étroit). Cette molécule n'induit pas la production de β -lactamases, n'entraîne ni la croissance de *Clostridium difficile*, ni la sélection de bactéries résistantes. Contrairement aux C3G, la témocilline ne sélectionne pas les entérobactéries du groupe 3 productrices de céphalosporinase AmpC déreprimée (*Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*...) [10, 11, 12].

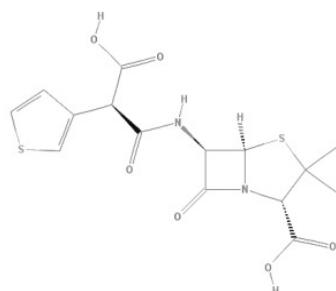


Figure 1 : La ticarcilline.

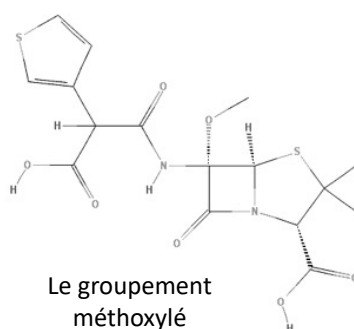


Figure 2 : La témocilline.

Activité in vitro

- Activité sur les souches dépourvues de mécanismes acquis de résistance : souches « sauvages » :

La témocilline présente un spectre étroit. En effet, elle est inefficace sur les bactéries à Gram positif par défaut de cible (absence totale d'affinité pour les PLP), sur les bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp,...) par diminution de la concentration dans l'espace périplasmique (par un mécanisme d'efflux), ainsi que sur les BGN anaérobies (*Bacteroides fragilis*) et sur *Campylobacter* spp.

Son spectre est limité aux BGN principalement les entérobactéries. Elle est également très active sur *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella abortus*, *Burkholderia cepacia* et *Pasteurella multocida* [13, 14,15].

Concernant les concentrations critiques, il existait trois propositions différentes au sein de l'Europe. En Grande-Bretagne, la concentration minimale inhibitrice (CMI) retenue était de 32mg/L dans les infections urinaires basses et de 8mg/L pour les infections systémiques. En Belgique, la sensibilité était définie par une CMI $\leq$ 16mg/L [5,16,17].

Actuellement, l'EUCAST /CASFM (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/ Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie), définit une souche comme étant sensible à la témocilline lorsque la CMI $\leq$ 8mg/L [18].

- **Activité de la témocilline selon le type de β -lactamase**

L'hydrolyse des β -lactamines par la production d'une β -lactamase, est le mécanisme de résistance le plus fréquent chez les BGN. Au fil des années, la résistance des entérobactéries à cette classe d'antibiotique n'a cessé d'augmenter. Cependant, la témocilline semble être la moins touchée par ce phénomène [2, 20]. En effet, cet antibiotique est doté d'une stabilité remarquable vis-à-vis des β -lactamases de classe A (pénicillinases : TEM, SHV ; BLSE type CTX-M) et de classe C (céphalosporinase AmpC) [13, 19, 20]. Toutefois, la témocilline est hydrolysée par les carbapénémases de la classe B : métallo-enzymes (NDM, VIM, IMP), et de la classe D : oxacillinases (OXA-48). Selon une étude anglaise effectuée en 2014, 91,4 % des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (OXA-48, NDM, VIM, IMP) étaient résistantes à la témocilline avec des CMI $>$ 32mg/L. Un haut niveau de résistance (CMI $\geq$ 128mg/L) a été observé chez 90% des souches productrices d'OXA-48, 95% des souches sécrétrices de VIM et 48% des souches

productrices de NDM. Une seule souche sécrétrice d'IMP a été isolée avec une CMI de 16mg/L [21].

Pour les entérobactéries sécrétrices de carbapénémase de classe A (KPC), les CMI étaient comprises entre 8 et 64mg/L dans 82 % des cas, $\leq$ 4mg/L dans 17% des cas et $>$ 128mg/L dans 1% des cas [21,22].

Propriétés pharmacologiques

- **Données pharmacocinétiques**

La témocilline n'est pas absorbée par voie orale, son administration n'est possible que par voie IV ou IM. Après injection IV de 2g de témocilline (dose unitaire recommandée), le pic sérique atteint est de 269mg/L, les concentrations décroissent à 47mg/L à 6 heures et 16mg/L à 12 heures [23]. Cette molécule se lie fortement aux protéines sériques. En effet, sa fixation protéique est de l'ordre de 85 %, ce qui contribue à sa demi-vie plasmatique qui est d'environ 5 heures, nettement supérieure à la plupart des β -lactamines (une heure pour la ticarcilline), d'où son administration toutes les 12 heures [6, 23, 24].

Généralement, la témocilline présente une bonne diffusion dans les tissus et les liquides biologiques, par exemple sa concentration dans la bile peut atteindre les 400 % des concentrations plasmatiques [25].

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la distribution tissulaire de la témocilline. Les différentes concentrations au niveau des tissus figurent dans le tableau I.

Tableau I: Concentrations tissulaires de la témocilline

	Dose (g)	Voie d'administration	Délai après administration (min)	
Poumon [26]	2	IV	30	45mg/Kg
Péritoine [27]	1	IV	240	17.2 mg/Kg
Foie [27]	2	IV	240	34.3 mg/Kg
Vésicule biliaire [27]	2	IV	240	80.2 mg/Kg
Urines [6]	0.500	IV	12 à 24 heures	400 à 600 mg/L
Bile [28]	1	IV	90-120	483 mg/Kg
Prostate [29]	1	IM	ND	8.25 mg/L
	2	IV	ND	38 mg/Kg
Testicule [27]	1	IV	240	7.1 mg/Kg
Peau [27]	2	IV	240	9.3 mg/Kg
Muscle [27]	2	IV	240	17.6 mg/Kg

IV : intraveineuse, IM : intramusculaire, ND : non disponible.

Les concentrations de témocilline dans la majorité des tissus sont largement supérieures à la CMI des germes sensibles. La diffusion dans les voies urinaires est excellente, puisque la témocilline est éliminée essentiellement par voie urinaire sous forme active inchangée, justifiant ainsi une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Cependant, la diffusion prostatique et testiculaire semble moins bonne et extrêmement variable entre les patients [29]. Ainsi, l'augmentation des posologies à 6g/24h lors d'infection prostatique, d'épididymites ou d'orchioépididymite (hors AMM) semble être intéressante pour l'optimisation du traitement [30]. La témocilline, comme les autres β -lactamines, ne passe qu'en très faible quantité dans le liquide céphalo-rachidien, même en cas de méningite [27].

- Données pharmacodynamiques**

La témocilline possède une activité très bactéricide, les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont en effet très proches des CMI. Le ratio CMB/CMI est compris entre 1 et 2 [6, 31]. L'augmentation de la taille de l'inoculum initial (effet inoculum) n'a qu'un effet modeste sur les propriétés antibactériennes de la témocilline. Pour les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae*, les valeurs de CMI et de CMB sont proches entre un inoculum faible (10^3 UFC/ml) et un inoculum fort (10^7 UFC/ml). Une perte de l'effet bactéricide est observée sur un inoculum fort pour les entérobactéries du groupe 3 possédant une céphalosporinase chromosomique de type AmpC [31]. Les conditions de cet effet inoculum observé in vitro dans un système clos sont

cependant rarement atteintes en pratique clinique, en dehors du cas des collections suppurées et abcédées [32]. Néanmoins, un faible effet inoculum a été observé vis-à-vis des souches productrices de BLSE [33]. Enfin, la fréquence d'apparition spontanée de mutants à la témocilline in vitro est très faible, de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-10} , et d'apparition tardive [6, 21, 33].

- Relations pharmacocinétiques - pharmacodynamiques (PK/PD)

Les β -lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants, c'est-à-dire que leur activité est dépendante du temps d'exposition entre la bactérie et l'antibiotique. Ainsi, selon les données issues d'études in vivo, le pourcentage de temps durant lequel la concentration de la forme libre de l'antibiotique est supérieure à la CMI, dénommé % fT > CMI, s'avère être le meilleur paramètre PK/PD prédictif d'efficacité [34]. L'objectif fixé pour ce paramètre est dépendant de la sévérité de l'infection. En effet, un % fT > CMI d'au moins 35 à 40 % entre deux doses est retenu pour les infections les moins sévères [35]. Par contre, pour les malades de réanimation, des objectifs plus élevés, tel qu'un % fT > CMI de 100 % voire une concentration libre d'antibiotique supérieure à 4 fois la valeur de la CMI sur l'ensemble du nycthémère sont préconisés [36].

Pour les malades de réanimation, la témocilline administrée à la dose de 2g toutes les 12 heures permet d'atteindre un % fT > CMI d'au moins 40 % avec une probabilité de 95% pour les souches dont la CMI $\leq$ 8mg/L [37, 38].

Une étude réalisée en 2008 incluant 12 patients de réanimation atteints de pneumonie nosocomiale à germe sensible et comparant le

mode d'administration conventionnelle (2g x2/jour en IV) au mode d'administration continue de 4g/24h (après une dose de charge de 2g) a montré que la fraction libre est en moyenne plus élevée en cas d'administration continue par rapport à l'administration conventionnelle (25 à 30 % vs 15 %) et que les concentrations de forme libre mesurées restent supérieures à la CMI pendant 100 % du temps en cas d'administration continue (concentration libre en plateau d'environ 20mg/L) et 51 % du temps en cas d'administration biquotidienne [37].

Impact sur le microbiote intestinal et risque d'infection à *Clostridium difficile*

Mittermayer et al.[39] ont étudié l'impact de l'exposition à la témocilline (1g/12h) pendant 7 jours sur le microbiote intestinal de volontaires sains. Les auteurs ont noté l'absence de modification du nombre de bactéries anaérobies et la diminution drastique des entérobactéries au profit des entérocoques et des levures avec une reconstitution de la flore dans les 10 à 15 jours suivant l'arrêt du traitement. De ce fait, ils ont conclu qu'une antibiothérapie à base de témocilline a peu d'impact sur la flore intestinale [39]. Une autre étude a montré l'absence d'émergence de souches sécrétrices de β -lactamases pendant ou après exposition à la témocilline [13].

En outre, des expérimentations animales ont observé que la témocilline ne favorisait pas ou peu l'apparition d'une colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*, comparativement à la clindamycine ou au céfoxitine [10]. Il est à noter que seulement 6 cas de colites pseudomembraneuses ont été rattachés à la témocilline depuis 1998 [40,41].

Efficacité/ Essai clinique de la témocilline

- Infections sévères, septicémies

Une ancienne étude (1985) portant sur 27 patients hospitalisés en réanimation, pour lesquels 40 épisodes infectieux ont été enregistrés (infections urinaires, infections respiratoires, infections des voies biliaires et septicémies à germe sensible), a rapporté une évolution favorable dans 87.5% des cas à la dose de 2g/12h en IV pendant une durée moyenne de 9 jours [42].

- Infections des voies biliaires

Une étude de 1985, incluant 16 patients présentant une infection des voies biliaires, a montré que 100% des patients ont été guéris à la posologie de 1g/12h en IV [43].

Une étude récente (2018) ayant inclus 137 patients hospitalisés souffrant d'angiocholite, suggère que la témocilline (2g/12h en IV pendant 9 jours) pourrait être une alternative thérapeutique dans le traitement des angiocholites documentées à entérobactéries [25].

• Infections à entérobactéries résistantes aux C3G

En 2008, un cas clinique au Royaume-Uni a rapporté le succès du traitement par la témocilline (2g/12h en IV pendant 7 semaines), d'un abcès épidual cervical à *Klebsiella pneumoniae* BLSE chez une sexagénaire [44]. En 2009, une étude rétrospective concernant six cas d'infections à entérobactéries BLSE/ AmpC a rapporté que 5/6 patients ont évolué favorablement sous témocilline en monothérapie. Les infections étaient réparties comme suit : 2 urosepsis, 2 pneumonies nosocomiales et un abcès diverticulaire. Les posologies étaient de 1g x3/semaine pendant plus de 2 ans pour l'abcès diverticulaire et de 1 à 2g/jour pendant 7-10 jours pour les

autres localisations. Les entérobactéries isolées avaient des CMI comprises entre 4 et 12mg/L. La témocilline n'était pas efficace lors d'une bactériémie à *K. pneumoniae* BLSE à point de départ biliaire avec une CMI de 32mg/L [40].

• Infections urinaires

➤ Population adulte

Une étude anglaise (2011) incluant 42 patients hospitalisés pour des infections urinaires fébriles, a souligné un taux de guérison de 90% sous témocilline à 2g x2/jour pendant 3 jours au minimum [1]. Une étude plus ancienne (1985) effectuée sur 29 patients hospitalisés pour pyélonéphrite et/ou de cystite a noté que l'efficacité de la témocilline était de 93% à une posologie de 500mg/12h pendant 5 à 7 jours [45].

➤ Population pédiatrique

Une ancienne étude (1987) portant sur 22 enfants âgés de 3 mois à 13 ans hospitalisés pour pyélonéphrite a rapporté un taux de guérison de 100% sous témocilline à la posologie de 25mg/kg/12h en IV pour une durée moyenne de 5.9 jours (3 à 12 jours) [46].

• Posologie optimale

Une étude anglaise (2011) réalisée sur 92 patients a comparé 2 schémas thérapeutiques : 2g toutes les 12 heures vs 1g toutes les 12 heures ; la durée du traitement variait en fonction de la nature de l'infection. Les infections enregistrées dans cette étude étaient : 42 cas d'infection urinaire, 42 cas de septicémie et 8 cas de pneumonie nosocomiale. Selon cette étude, la posologie recommandée est de 2g toutes les 12 heures quelque soit le type d'infection [1].

Coût de la témocilline

La dissémination hospitalière et communautaire des souches d'entérobactéries résistantes aux C3G (BLSE ou AmpC), a conduit à un recours fréquent aux carbapénèmes. Cependant, l'utilisation de cette classe d'antibiotiques a augmenté la pression de sélection et a contribué à l'émergence des Carbapénémases [2]. Actuellement, la recherche de molécules d'épargne des carbapénèmes se situe au cœur de l'enjeu écologique. Au sein de la famille des β -lactamines, les alternatives thérapeutiques peuvent être : la témocilline, le céfoxitine, la pipéracilline –tazobactam,...

Le coût journalier de quelques β -lactamines actives sur les entérobactéries productrices de BLSE et / ou de céphalosporinase AmpC est détaillé dans le tableau II.

Tableau II: Coût de quelques β -lactamines actives sur les entérobactéries productrices de BLSE et / ou de céphalosporinase AmpC.

Molécules	Posologie usuelle	Nom commercial	Prix unitaire (en Euros)	Coût journalier (en Euros)	AMM en Tunisie
Témocilline [47]	4g/jour	NEGABAN® 1g	29.6	118.4	Non
		NEGABAN® 2g	59.2		
Imipénème/ cilastatine [48]	1 à 2g/jour	TIENAM® 500mg/500mg	10.85	43.4	Oui
Ertapénème [49]	1g/jour	INVANZ® 1g	27	27	Oui
Méropénème[50]	6g/jour	MERONEM 1g	18.2	109,134	Oui
Céfoxitine [51]	3 à 6g/ jour.	Céfoxitine PANPHARMA® 1g	9.038	50.49	Non
		Céfoxitine PANPHARMA® 2g	16.830		
Pipéracilline / tazobactam [52]	12g/jour	Pipéracilline / tazobactam PANPHARM® 4g/500mg	8.82	26,46	Oui

Le coût du traitement par la témocilline s'avère être le plus onéreux (6 fois plus élevé que celui par l'ertapénème, 3 fois plus cher que celui par l'imipénème...).

Conclusion

Outre son indication dans le traitement des infections à Burkholderia cepacia chez les malades atteints de mucoviscidose et malgré son coût conséquent, plusieurs pays européens ont opté pour la témocilline comme alternative aux carbapénèmes dans le traitement des infections émergentes à entérobactéries résistantes aux C3G. De ce fait, la mise sur le marché Tunisien de cette vieille molécule semblerait pertinente et justifiée.

Références

- Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(11):2628–2631.
- Soubirou J.-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *Journal des Anti-infectieux* 2013 ;15 : 60—70.
- Kent L, Bradley J, France M, Döring G, Carryn S, et al. Temocillin in cystic fibrosis: A retrospective pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008 ; 7 : 551–554.
- Lekkas A, Gyi K-M, Hodson M-E. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2006 ; 5: 121 – 124.
- Société de pathologie infectieuse de langue française. Infections urinaires, argumentaire. [Accessed on August 8th 2016. Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>].
- Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M et al. BRL 17421, A novel β -lactam antibiotic, highly resistant to β -lactamases, giving high and prolonged serum levels in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 juill 1981;20(1):38-46.
- Labia R, Baron P, Masson JM, Hill G, Cole M. Affinity of temocillin for *Escherichia coli* K-12 penicillin-binding proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(3):335–338.
- Bush K, Smith SA, Ohringer S, Tanaka SK, Bonner DP. Improved sensitivity in assays for binding of novel β -lactam antibiotics to penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 8 janv 1987;31(8):1271-3.
- Matagne A, Lamotte-Brasseur J, Dive G, Knox JR, Frère JM. Interactions between active-site-serine β -lactamases and compounds bearing a methoxy side chain on the α -face of the β -lactam ring: kinetic and molecular modelling studies. *Biochem J* 1993; 293: 607–11.
- Boon RJ, Beale AS. Studies with temocillin in a hamster model of antibiotic-associated colitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 980–1.
- Mittermayer HW. Influence of temocillin on human bowel flora. *Drugs* 1985; 29 Suppl 5: 43–8.
- Stapleton P, Shannon K, Phillips I. The ability of β -lactam antibiotics to select mutants with derepressed β -lactamase synthesis from *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 483–96.
- Buyck JM, Guénard S, Plésiat P, Tulkens PM, Bambeke FV. Role of MexAB-OprM in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to temocillin and impact on the susceptibility of strains isolated from patients suffering from cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 3 janv 2012;67(3):771-5.
- Chalhoub H, Pletzer D, Weingart H, Braun Y, Tunney MM, et al. Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients to temocillin, a revived antibiotic. *Sci Rep*. 16 janv 2017;7:40208.

15. Bauernfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs* 1985;29 (Suppl 5):9–14.
16. Fuchs PC, Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. Interpretative criteria for temocillin disk diffusion susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(1):30–3.
17. Andrews JM, Jevons G, Walker R, Ashby J, Fraiese AP. Temocillin susceptibility by BSAC methodology. *J Antimicrob Chemother* 2007 ;60(1):185–7.
18. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition. CASFM / EUCAST. Société Française de Microbiologie Ed; 2020. p.37.
19. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, De Mendonça R, Nonhoff C et al. In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:771-4
20. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, et al. Activity of temocillin against prevalent ESBL-and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* from south-east England. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1012-14
21. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, et al. In vitro activity of temocillin against multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., and evaluation of high-level temocillin resistance as a diagnostic marker for OXA-48 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):564–567.
22. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2700-1
23. Hampel B, Feike M, Koeppe P, Lode H. Pharmacokinetics of temocillin in volunteers. *Drugs* 1985;29(S5):99–102.
24. Leroy A, Humbert G, Fillastre JP, Borsa F, Godin M. Pharmacokinetics of temocillin (BRL 17421) in subjects with normal and impaired renal function. *J Antimicrob Chemother* 1983;12: 47–58.
25. Chawki S, Duprilot M, Taieb G, Leflon-Guibout V, Nicolas-Chanoine M.H, et al. Intérêt d'un vieux antibiotique, la témocilline, dans le traitement des angiocholites ? 78 Congrès de médecine interne – Grenoble du 12 au 14 décembre 2018 / *La Revue de médecine interne* 2018.39 :A103–A235.
26. Cowan W, Baird A, Sleight JD, Gray JM, Leiper JM, et al. Lung tissue penetration of temocillin. *Drugs* 1985;29(S5):151-3.
27. Gould JG, Meikle G, Cooper DL, Horton R. Temocillin concentrations in human tissues. *Drugs* 1985;29(S5):167–70.
28. Poston GJ, Greengrass A, Moryson CJ. Biliary concentrations of temocillin. *Drugs* 1985;29(S5):140–5.
29. Baert L, Aswarie H, Verbist L, Horton R. Penetration of temocillin into prostatic tissue after intravenous dosing. *Acta Clin Belg* 1989;44:358–9.
30. Vallée M, Bruyère F, Roblot F, Brureau L. Place de la témocilline dans le traitement des infections urinaires. *Progrès en urologie* 2017 ;27 : 609–617.
31. Jules K, Neu HC. Antibacterial activity and beta-lactamase stability of temocil-

- lin. Antimicrob Agents Chemother. 1 sept 1982;22(3):453-60.
32. Gaya H, Hutchinson GR, Chadwick MV. In vitro activity of temocillin against gram-negative clinical isolates. Drugs 1985;29(S5):15—7.
33. Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, Ruppé E, Chau F, et al. Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to Escherichia coli producing or not producing the ESBL CTX-M-15. J Antimicrob Chemother. Mai 2015;70(5):1466-72.
34. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis. juin 1995;22(1-2):89-96.
35. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003;17:479—501.
36. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, Waele JJD, et al. DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? Clin Infect Dis. 15 avr 2014;58(8):1072-83.
37. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, et al. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. J Antimicrob Chemother. Févr 2008;61(2):382-8.
38. Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. J Antimicrob Chemother. mars 2015;70(3):891-8.
39. Mittermayer HW. Influence of temocillin on human bowel flora. Drugs 1985;29(S5):43—8.
40. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. J Antimicrob Chemother. 1 août 2009;64(2):431-3.
41. Habayeb H, Sajin B, Patel K, Grundy C, Al-Dujaili A, et al. Amoxicillin plus temocillin as an alternative empiric therapy for the treatment of severe hospital-acquired pneumonia: results from a retrospective audit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. août 2015;34(8):1693-9.
42. Offenstadt G, Lesage D, Hericord P, Pinta P, Leaute JB, et al. Temocillin treatment of serious infections due to gram negative bacilli in an intensive care unit. Drugs 1985;29(S5): 213—20.
43. Spelsberg, F, Bauernfeind, A, Wiest W, Hanser P. Biliary concentrations of temocillin. Drugs 1985 ;29(5), 122–127.
44. Barton E, Flanagan P, Hill S. Spinal infection caused by ESBL-producing Klebsiella pneumoniae treated with temocillin. J Infect 2008;57:347—9.
45. Asbach H. W, Becker-Boost E, Melekos M. D. Clinical Evaluation of Temocillin in Urinary Tract Infections. Drugs. 1985 ; 29 :175–177.
46. Verboven M, Lauwers S, Pintens H. Temocillin in the treatment of pyelonephritis in children. Drugs Exp Clin Res 1987;13(3):171—3.
47. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000032403049&cidTexte=JORF->

TEXT000032403048&categorieLien=id

48. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69552232>

49. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65077051>

50. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67353986>

51. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORF-TEXT000037392419&categorieLien=id>

52. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63012514>

COVID 19 : DE LA NÉCESSITÉ DE REPENSER LES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

**Par Lassaâd M'SAHLI (Pharmacien Clinicien, Pharmacoeconomiste,
Chercheur en Droit de la Gouvernance)**

L'une des particularités de cette pandémie est d'avoir touché sans distinction 219 pays riches et pauvres avec la même violence. Elle a engendré près de 54 millions de malades, 1.3 million de morts et près de 38 millions hospitalisations. Ses dégâts sont aussi d'ordre politique, stratégique, économique et social. Les mesures de protection adoptées par les gouvernements pour réduire la propagation de l'épidémie comme le confinement et le couvre-feu, réduisent aussi les libertés et attisent la panique au fil des jours. Une situation de limitation non soutenable face aux réalités psychologiques et économiques des différentes composantes de la société à commencer par l'Etat jusqu'au malade et au citoyen.

Son effet le plus négatif reste l'aggravation des inégalités d'une part, entre pays riches et industrialisés et pays en développement, et d'autre part entre les riches et les pauvres au sein d'une même nation.

Il est clair, que le retard scientifique et technologique des pays en développement et des pays pauvres est principalement dû à un problème de gouvernance et de choix des politiques publiques de leurs élites gouvernantes, depuis des décennies. C'est cette élite qui propulse son pays dans le développement et le progrès ou qui le jette dans les abysses du sous-développement et de l'ignorance. A titre d'exemple positif, la Corée du Sud, bien que ne disposant pas de gisements pétroliers, est l'un des grands exportateurs de pétrole raffiné. Cherchez l'erreur dans les pays en développement !

Ces pays accusent un retard important en matière

de lois, de connaissances et de technologies. Leur architecture de fonctionnement est anachronique voire sclérosée par rapport aux nécessités de développer des capacités d'adaptation synchronisées avec l'évolution des progrès technologiques. Les droits de propriété intellectuelle constituent un exemple éloquent donnant aux pays riches le droit de percevoir des rentes à travers le monopole conféré par les différents titres de propriété industrielle (brevets, secrets d'affaires, marque de fabrique et de commerce...).

Ces pays doivent s'inspirer de la « Marche du Sel¹ ». En effet, le sel bien qu'il soit une denrée alimentaire commune, donne lieu à autant d'enjeux juridiques, qu'économiques, sociaux, politiques et géopolitiques. Imaginez l'impact d'un traitement ou d'un vaccin de la Covid-19 ou autre maladie qui menace l'Humanité comme le paludisme.

Pourquoi la redéfinition des droits de propriété intellectuelle est-elle devenue une question cruciale ?

La réponse comprend trois aspects importants sont à souligner.

Le premier aspect concerne le détournement et les abus de droits de propriété intellectuelle d'un moyen qui récompense le mérite (recherche/développement et investissement) et qui permet le transfert technologique en un stratagème de domination sauvage. Même la lutte contre les faux-médicaments a été détournée pour défendre le monopole beaucoup plus que pour sauver des vies

¹ Mahatma Gandhi a entamé le 2 mars 1930 une marche de 365 km achevée à l'Océan Indien le 6/4/1930. Cette marche a été appelée « marche du sel ». Son objectif était d'attaquer le monopole d'Etat exercé par la Campagne Britannique des Indes Orientales (CBIO) sur la distribution du sel. Gandhi avait appelé la population à violer ce monopole en signe de critiques de l'aspect économique, social et politique ainsi que la taxe allant au profit de ladite Campagne au détriment de plusieurs millions d'individus. Ce monopole reste identique à celui conféré par les droits de propriété intellectuelle au profit de leurs titulaires et au grand dam des populations des pays en développement.

humaines. Dans ce contexte, il y a lieu de rappeler que la santé et la science n'ont de valeur que lorsqu'elles sont partagées. Malheureusement, nous en sommes bien loin.

Le deuxième aspect est relatif à la déconnection des prix des médicaments de leurs valeurs thérapeutiques réelles et leur indexation sur leurs capacités de rentabilité financière et boursière, principalement.

Le troisième aspect se rattache à l'aggravation des inégalités entre strates sociales d'une même nation et à l'affaiblissement de la solidarité entre pays.

Les routes empruntées par les marchandises et leurs modes de transport définissent le consommateur cible. Ainsi, l'importance des régimes logistiques conçus pour organiser les modes de distribution des biens économiques (lois, bourses, assemblage de formes de travail, modes de transport, appareillage administratif, pratique de contrôle, etc.) définit la dynamique stratégique et sécuritaire qui s'avère un

aspect décisif.

Ce même *modus operandi* tel qu'exprimé dans le nouveau régime logistique pharmaceutique annoncé par Pfizer organise les trajectoires des flux des médicaments selon ce modèle. Le système de congélation à -73°C appelé « deep freeze » conçu pour la logistique du Vaccin à ARNm développé par les Laboratoires Pfizer, est un exemple édifiant, car il permet de le réserver exclusivement aux pays riches disposant des infrastructures nécessaires, tout en excluant de facto les pays pauvres pour cause d'obsolescence ou de non-conformité technologique. Par là même élimine techniquement les conditions pratiques nécessaires à la possibilité de recours des pays pauvres aux flexibilités de l'Accord TRIPs/ADPIC de Doha, en raison de leur retard technologique. Ceci est exprimé par les faits mais reste non exprimé par la diaspora et la diplomatie.

L'INFECTION PAR LE COVID19 : PRISE EN CHARGE PRÉVENTIVE ET THÉRAPEUTIQUE

L'EXPÉRIENCE DU CHU SAHLOUL

Chayma Ben Azzouz¹, Nesrine Kalboussi^{1,2}, Asma Mhiri^{1,2}, Mariem Kchaou¹, Balsam Kacem^{1,2}

1 Hôpital Sahloul – Sousse

2 Faculté de pharmacie de Monastir – Monastir

Adresse : hôpital Sahloul, route de la ceinture, 4011 Sousse

Auteur correspondant : Chayma ben Azzouz

Résumé :

L'infection par le COVID-19 représente une crise sanitaire mondiale déclarée comme pandémie par l'OMS obligeant chaque système de soins à une adaptation rapide.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les mesures préventives et thérapeutiques de cette infection à l'échelle nationale et de mettre l'accent sur la situation actuelle à l'hôpital CHU Sahloul . Pour pouvoir contrôler la propagation de COVID-19 , par des mesures préventives , nous avons identifié les différents modes de transmission en indiquant les mesures préventives dont l'adoption combinée peut limiter significativement la propagation du virus. Nous détaillons par la suite les différentes molécules recommandées (en tunisie) selon la sévérité de la maladie suivant un protocole approprié en insistant sur celles utilisées à l'échelle locale .

Mots clés : Covid 19, mesures préventives, traitements.

INTRODUCTION :

L'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), appelée COVID-19 représente une crise sanitaire mondiale ¹ déclaré comme pandémie par l'OMS², avec 1,207,792 décès dans le monde à la date du 02 novembre 2020³.

En Tunisie, le nombre de décès a atteint 1381 à cette date . Une évolution grave de la maladie nécessitant une hospitalisation a été signalée chez 1361 patients atteints de COVID-19 dont 234 sont admis en unité de soins intensifs (USI) et 105 sont sous une assistance

respiratoire avancée⁴ .

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les mesures préventives et thérapeutiques de l'infection au COVID-19 à l'échelle nationale et de mettre l'accent sur la situation actuelle à l'hôpital CHU Sahloul.

MESURES PREVENTIVES :

Pour pouvoir contrôler la propagation de COVID-19 par des mesures préventives , On doit identifier les différents modes de transmission⁵ . En effet ,le virus semble se propager principalement par voie respiratoire ⁶ . En effet, les aérosols et les gouttelettes provenant de la toux et des éternuements expirés font partie des milieux de propagation du virus qui vit pendant au moins 3 heures dans les aérosols . Néanmoins ce virus reste vivant plus longtemps sur pe sur les surfaces en acier inoxydable et en plastique (48-72 heures) . Par ailleurs , Il est transmis par contact direct avec des objets ou des surfaces contaminés par le virus et en infectant les personnes par la bouche, le nez ou les yeux⁵ . En plus , certaines études ont montré que la transmission du virus COVID-19 peut également se faire par les selles, les larmes et les sécrétions conjonctivales⁵.

Il existe plusieurs mesures préventives dont l'adoption combinée peut limiter significativement la transmission.

La ventilation des locaux

Une mauvaise ventilation a été impliquée dans de nombreux groupes de transmission, notamment dans les lieux publics et domestiques. Par suite, il est recommandé d'ouvrir les fenêtres pour assurer une meilleure circulation de l'air⁷.

Le port des masques

Des études ont montré que le port de masque, tant dans les établissements de santé que dans la communauté⁷ et les lieux publics⁸, diminue la transmission de l'infection COVID. C'est ainsi que leur utilisation dans les foyers avant l'apparition des symptômes y réduisait sensiblement le risque de la transmission du virus⁷.

Il existe deux grandes catégories de masques ; Les masques chirurgicaux qui sont des masques jetables à ajustement libre filtrant les gouttelettes pendant 4 à 6 heures⁹ avec un risque de fuite de particule virale de 20 à 30 %¹⁰, et les masques N95 ou FFP2 à ajustement serré qui sont conçus pour filtrer plus efficacement les particules en suspension dans l'air¹¹ en assurant une protection de l'ordre de 95 %⁸ durant 8 heures⁹.

En ce qui concerne les masques faits maison que le public utilise pour sa protection personnelle, ils sont fabriqués avec un matériau moins efficace pour bloquer les agents pathogènes et des conditions non médicales qui pourraient entraîner la contamination des masques par des micro-organismes.

Pour les écrans faciaux (visières), bien qu'ils ne soient pas une méthode de protection infaillible contre les virus, ils sont considérés comme une barrière à court terme maintenue contre l'exposition des gouttelettes respiratoires de 97 % après 5 minutes, et 81% après 30 minutes⁸.

Hygiène des locaux

L'utilisation des installations communes tels que les ascenseurs et les toilettes et la mauvaise hygiène ont été associées à un risque accru d'infection⁷. Il est donc nécessaire d'utiliser certains agents désinfectants de

surface¹². En effet, il s'est avéré que l'éthanol et l'isopropanol (30 % - 80 %, v/v) sont capable d'inactiver le CoV-19 après une application pendant 30 secondes alors que l'eau de javel domestique (1:49 et 1:99) et le chlorure de benzalkonium à 0,1 % nécessitent 5 minutes pour la décontamination.

Le port des gants

Dans les contextes non médicaux, il n'est pas recommandé d'utiliser des gants⁸, il est plutôt nécessaire de pratiquer une bonne hygiène des mains⁶ et d'utiliser fréquemment un désinfectant contenant 60% ou plus d'alcool, ou un lavage fréquent à l'eau et au savon pendant au moins 30 secondes afin de s'assurer que tous les micro-organismes sont éliminés⁸. Cependant dans les contextes médicaux, le personnel qui est en contact avec des personnes COVID positifs, doit porter en permanence des gants médicaux selon un protocole approprié et les changer fréquemment pour éviter la propagation accidentelle du virus⁸.

Seuls certains matériaux sont approuvés par la FDA (Food and Drug Association) pour être utilisés la production de gants⁸. En outre, les gants en latex et en vinyle sont acceptables comme moyen de protection. Toutefois, pour les interventions chirurgicales ou les situations où une exposition élevée à COVID-19 est prévue, des gants en nitrile plus épais sont recommandés et sont considérés comme la meilleure option comme forme d'EPI⁸.

Distanciation sociale

Certaines études ont montré qu'il y a une réduction du risque de transmission de 82 % avec une distance physique de 1 mètre entre les personnes, tant dans le cadre des soins de santé que dans celui de la communauté¹³ alors que d'autres ont recommandé une distance minimale de sécurité de 1,6-3 m, et une distance maximale pouvant atteindre 8,2 m¹⁴.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'INEAS (instance nationale de l'évaluation et de l'accréditation en santé) recommande un traitement principalement symptomatique selon la sévérité de la maladie ⁹ comme le montre le tableau ci-dessous ⁹.

Formes	Forme légère	Forme modérée Forme mineure avec co-morbidités sévères	Forme sévère
Conduite à tenir			
Hospitalisation	Non	Oui	Prise en charge en réanimation
Traitement symptomatique	•antalgiques: paracétamol (0,5-1 ×3/jour) •antitussifs / antiémétiques / anti-sécrétoires / IPP •vitamines et oligo-éléments : vitamine C (500×3/jours), vitamine D (200 000 UI en prise unique), vitamine B1 (200 mg ×2/jour), zinc (30 à 50 mg/j), magnésium		
Héparines	Anti-coagulation préventive si de risque de thrombose.	Anti-coagulation préventive ou curative en cas de thrombose pendant durée de l'hospitalisation (si risque important garder 14 jours au total).	
Ventilation artificielle		Oxygénothérapie : O2 si SpO2 ≤ 92%	Assistance ventilatoire
Corticothérapie	Non	Non	Oui
Antibiothérapie probabiliste		N'est pas toujours nécessaire	
Traitement spécifique	Non	Non	Oui

Tableau 1 : Protocole thérapeutique de l'infection COVID-19 de l'INEAS

•Héparines :

Anti-coagulation préventive		
	Clairance > 30 ml/mn	Clairance < 30 ml/mn calciparine 5000 UI x 2/j.
IMC < 30	enoxaparine 0,4 ml = 4 000 UI /jour	
IMC > 30	enoxaparine 0,4 ml x 2/jour	
Poids > 120 kg	enoxaparine 0,6 ml x 2/j	
En cas de thrombose		
• anti-coagulation curative : enoxaparine 100 UI/Kg x 2/j relayée par les AVK (3 mois)		
• héparine non fractionnée en cas de contre-indication d'HBPM.		

Tableau 2 : Utilisation des héparines selon l'indication⁹

•Corticothérapie :

La corticothérapie sera débutée avant le transfert en réanimation en cas d'aggravation rapide de l'hypoxie ou d'emblée si besoin si O2 ≥ 5L/min pendant 5 à 10 jours⁹ .

- Dexametasone 6mg/j
- Hémissuccinate d'hydrocortisone 100 mg × 2/jour

• **Antibiothérapie :**

On propose l'une des molécules suivantes pendant 7 jours ?

- amoxicilline-acide clavulanique: 80-100 mg/kg/j - cefotaxime 50-100 mg/kg/j - ceftriaxone 50 mg/kg/j
En présence d'une pneumopathie interstitielle à l'imagerie on associera un macrolide parmi les suivants pendant 5 jours:
- clarithromycine : 500 mg x 2/j - erythromycine 500 mg x 3/j - azithromycine 500 mg/j - spiramycine 1,5-3 M x 3/j
En présence d'une allergie aux beta-lactamines, on peut utiliser :
- levofloxacin 500 mg x 2/jour - ou - teicoplanine 400 mg/jour.

**Tableau3 : les molécules recommandées dans l'antibiothérapie
probabilise du COVID-19**

• **Traitement spécifique :**

Anti viraux	- Hydroxychloroquine cp à 200 mg : 200 mg x 3 le premier jour (J1), puis 200 mg x 2/jour du deuxième au dixième jour (J2 à J10). - Chloroquine cp à 100 mg : 400 mg x 2/jour pendant 10 jours. La posologie des dérivés de la quinine chez les insuffisants rénaux sera adaptée après avis du néphrologue référent. Si le patient est sous AVK, il sera mis sous héparine.
Anti-rétroviraux	Lopinavir/ritonavir : 400 mg x 2/j per os pendant 10-14 jours
Remdesivir	200 mg à J1 puis 100 mg/jour pendant 10 jours au total
Azithromycine	500 mg/j x 3 jours

Tableau 4 : Traitement spécifique des formes sévères selon l'INEAS9

La prescription de la chloroquine et l'hydroxychloroquine est controversée. L'IDSA contre indique l'association de ces derniers antipaludiques avec l'antibiotique azithromycine (malgré la faible certitude des preuves) ¹⁵.

Cependant, une évaluation selon une procédure MEURI (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions) de l'efficacité de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en association avec l'azithromycine, chez les patients COVID-19 (+) a été réalisée . cette procédure recommande un protocole qui comporte de l'hydroxychloroquine (ou de la chloroquine selon la disponibilité du médicament) pendant 10 jours en

association à l'azithromycine pendant 5 jours¹⁶.

Actuellement plusieurs autres thérapies ont été évaluées pour leur activité antivirale contre le COVID-19 notamment le tocilizumab¹⁷, le plasma de convalescence contenant des anticorps neutralisants. Cependant, elles ne permettent pas de se prononcer définitivement sur l'efficacité potentielle de ce traitement, et ces observations doivent être évaluées dans le cadre d'essais cliniques¹⁸.

Cette figure représente les molécules les plus impliquées dans le traitement de l'infection COVID-19 ainsi que leurs cibles d'action.

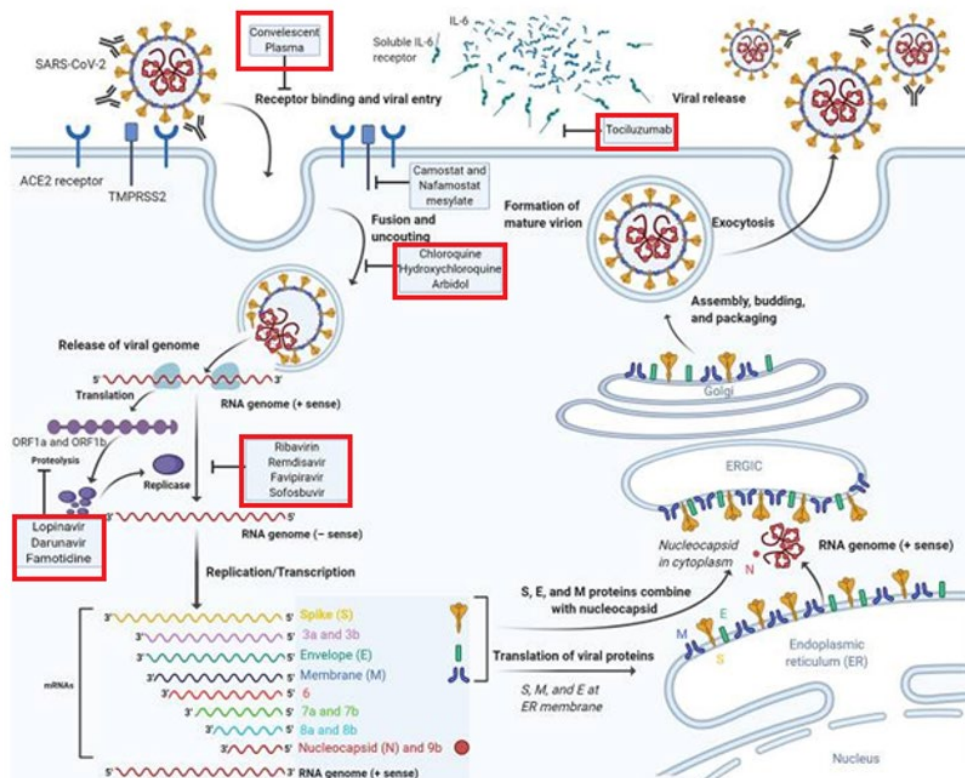


Figure 1 : Les molécules ayant une activité potentielle anti-SARS-CoV-2 sont représentés sur l'étape correspondante du cycle de vie du virus SARS-CoV-2 avec laquelle ils sont censés interférer¹⁹.

EXPERIENCE DE L'HOPITAL CHU SAHLOUL :

Prise en charge préventive

Compte-tenu de l'expansion de l'infection COVID-19 au sein de la communauté en Tunisie, et plus particulièrement à Sousse qui est considérée comme zone d'alerte (Ministère de santé de Tunisie), l'équipe de CHU Sahloul s'efforce actuellement d'empêcher la propagation de ce virus potentiellement mortel en mettant en œuvre des stratégies de prévention et de contrôle.

- L'équipe médicale a décidé de limiter le nombre des interventions chirurgicales à celles qui sont absolument essentielles. Lors de ces interventions, le nombre de personnes y impliquées est limité au minimum.
- Une décision de restriction du nombre du visite a été prise. Ces visiteurs font l'objet d'un contrôle visant à déceler les symptômes d'une infection à chaque visite au niveau des stations de triage. En cas de signe, ils ne seront pas autorisés à accéder à l'établissement.

- Le port de masques est obligatoire pour toute personne accédant à l'hôpital .
- Par soucis de disponibilité, les masques FFP2 sont réservés aux réanimateurs et aux personnels réalisant des prélèvements PCR.
- Parmi les autres stratégies mises en œuvre, le CHU Sahloul renforce ses équipes face à l'épidémie en faisant appel à des soignants qualifiés. Ainsi, une sensibilisation et une formation continue et régulière de ses personnels a été instaurée.
- D'autres mesures sont également adoptées ; tels que l'hygiène des mains par la friction hydro-alcoolique , l'entretien de l'environnement notamment les surfaces , le sol et le matériel de soin par l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) à 0,1 % ou à l'éthanol à 70 % une fois par jour avec une attention particulière portée sur les surfaces fréquemment touchées (poignées de porte, interrupteurs....) et les aires communes (les couloirs et ascenseurs) qui doivent être libérées de toute personne lors du transfert des patients .
- Lors d'une procédure particulière tels qu'un examen complémentaire, un prélèvement ou une intervention chirurgicale, chaque personnel impliqué doit être muni d'équipement de protection individuelle (EPI) . Chaque EPI comporte une combinaison de protection, une surblouse à manches longues jetable, une coiffe, un masque chirurgical à usage unique avec un écran facial ou bien un masque FFP2 et des gants à usage unique.
- Les kits d'EPI sont fournis de la part de service de la pharmacie qui est chargée aussi de la préparation des solutions hydro-alcooliques en quantité suffisante. En outre, l'équipe de la pharmacie prend des mesures spécifiques au cours de la livraison des médicaments afin de garantir la sécurité sanitaire. D'ailleurs, les bons d'urgences sont livrés dans des sachets en plastique jetables alors que les chariots de DJIN (dispensation journalière individuelle nominative) et les paniers de DIN (dispensation individuelle nominative) sont désinfectés au niveau du service demandeur avant leur transfert à la pharmacie. Pour

garantir ce processus, une fiche est collée sur chaque chariot ou le personnel chargé de la désinfection doit mentionner son nom et sa signature.

- Au sein des services, les patients suspects de la COVID-19 sont placés dans une chambre individuelle jusqu'à la confirmation de leur infection pour être transférés par la suite aux unités dédiées COVID.
- Vu le nombre élevé des patients atteints, la direction de l'hôpital a envisagé de réserver certains services comme des unités pour y placer ces patients.

Prise en charge curative

A l'échelle locale, l'équipe médicale (médecins et pharmaciens) a planifié un protocole thérapeutique contre le COVID-19 conformément à l'INEAS . Cependant, la dose des corticoïdes diffère dans les cas sévères ; on commence les 5 premiers jours par 20 mg/j puis 10mg/j pendant 5 jours restants.

Conclusion :

L'infection par le SARS-COV-2 est une maladie complexe. La prise en charge préventive reste à nos jours la plus efficace. La prise en charge thérapeutique des patients atteints peut aller de la simple prescription du paracétamol jusqu'à l'hospitalisation en réanimation avec un protocole thérapeutique lourd et complexe.

Malgré les stratégies préventives et thérapeutiques de contrôle de l'infection COVID-19, le nombre de personnes infectées est en augmentation continue. Une immunisation sur le long terme sera la clé d'une protection des populations. D'ailleurs différentes approches progressent à une échelle et à une vitesse sans précédent afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une réponse immunitaire appropriée immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 .

REFERENCES :

- (1) Larici, A. R.; Cicchetti, G.; Marano, R.; Merlino, B.; Elia, L.; Calandriello, L.; del Ciello, A.; Farchione, A.; Savino, G.; Infante, A.; Larosa, L.; Colosimo, C.; Manfredi, R.; Natale, L. Multimodality Imaging of COVID-19 Pneumonia: From Diagnosis to Follow-up. A Comprehensive Review. *Eur. J. Radiol.* 2020, 131, 109217. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109217>.
- (2) Dhama, K.; Khan, S.; Tiwari, R.; Sircar, S.; Bhat, S.; Malik, Y. S.; Singh, K. P.; Chaicumpa, W.; Bonilla-Aldana, D. K.; Rodriguez-Morales, A. J. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020, 33 (4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
- (3) Rasskin, N. M. and G. COVID-19 Visualizer // www.covidvisualizer.com (accessed Oct 20, 2020).
- (4) Les principaux chiffres enregistrés pour le 01 Novembre | ONMNE.
- (5) Rahman, H. S.; Aziz, M. S.; Hussein, R. H.; Othman, H. H.; Salih Omer, S. H.; Khalid, E. S.; Abdulrahman, N. A.; Amin, K.; Abdullah, R. The Transmission Modes and Sources of COVID-19: A Systematic Review. *Int. J. Surg. Open* 2020, 26, 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.08.017>.
- (6) Stawicki, S. P.; Jeanmonod, R.; Miller, A. C.; Paladino, L.; Gaieski, D. F.; Yaffee, A. Q.; De Wulf, A.; Grover, J.; Papadimos, T. J.; Bloem, C.; Galwankar, S. C.; Chauhan, V.; Firstenberg, M. S.; Di Somma, S.; Jeanmonod, D.; Garg, S. M.; Tucci, V.; Anderson, H. L.; Fatimah, L.; Worlton, T. J.; Dubhashi, S. P.; Glaze, K. S.; Sinha, S.; Opara, I. N.; Yellapu, V.; Kelkar, D.; El-Menyar, A.; Krishnan, V.; Venkataramanaiah, S.; Leyfman, Y.; Saoud Al Thani, H. A.; WB Nanayakkara, P.; Nanda, S.; Cioè-Peña, E.; Sardesai, I.; Chandra, S.; Munasinghe, A.; Dutta, V.; Dal Ponte, S. T.; Izurieta, R.; Asensio, J. A.; Garg, M. The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J. Glob. Infect. Dis.* 2020, 12 (2), 47–93. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_86_20.
- (7) Meyerowitz, E. A.; Richterman, A.; Gandhi, R. T.; Sax, P. E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann. Intern. Med.* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>.
- (8) Allam, M.; Cai, S.; Ganesh, S.; Venkatesan, M.; Doodhwala, S.; Song, Z.; Hu, T.; Kumar, A.; Heit, J.; Coskun, A. F. COVID-19 Diagnostics, Tools, and Prevention. *Diagnostics* 2020, 10 (6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060409>.
- (9) INEAS <http://www.ineas.tn/fr> (accessed Nov 3, 2020).
- (10) Jayaweera, M.; Perera, H.; Gunawardana, B.; Manatunge, J. Transmission of COVID-19 Virus by Droplets and Aerosols: A Critical Review on the Unresolved Dichotomy. *Environ. Res.* 2020, 188, 109819. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>.
- (11) Isaacs, D.; Britton, P.; Howard-Jones, A.; Kesson, A.; Khatami, A.; Marais, B.; Nayda, C.; Outhred, A. Do Facemasks Protect against COVID-19? *J. Paediatr. Child Health* 2020, 56 (6), 976–977. <https://doi.org/10.1111/jpc.14936>.
- (12) Kampf, G.; Brüggemann, Y.; Kaba, H. E. J.; Steinmann, J.; Pfaender, S.; Scheithauer, S.; Steinmann, E. Potential Sources, Modes of Transmission and Effectiveness of Prevention Measures against SARS-CoV-2. *J. Hosp. Infect.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.09.022>.
- (13) MacIntyre, C. R.; Wang, Q. Physical Distancing, Face Masks, and Eye Protection for Prevention of COVID-19. *Lancet Lond. Engl.* 2020, 395 (10242), 1950–1951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31183-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31183-1).
- (14) Sun, C.; Zhai, Z. The Efficacy of Social Distance and Ventilation Effectiveness in Preventing COVID-19 Transmission. *Sustain. Cities Soc.* 2020, 62, 102390. <https://doi.org/10.1016/j.scs.2020.102390>.
- (15) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accessed Oct 4, 2020).
- (16) DPM <http://www.dpm.tn/> (accessed Nov 10, 2020).

- (17) Xu, X.; Han, M.; Li, T.; Sun, W.; Wang, D.; Fu, B.; Zhou, Y.; Zheng, X.; Yang, Y.; Li, X.; Zhang, X.; Pan, A.; Wei, H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020, 117 (20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
- (18) Shen, C.; Wang, Z.; Zhao, F.; Yang, Y.; Li, J.; Yuan, J.; Wang, F.; Li, D.; Yang, M.; Xing, L.; Wei, J.; Xiao, H.; Yang, Y.; Qu, J.; Qing, L.; Chen, L.; Xu, Z.; Peng, L.; Li, Y.; Zheng, H.; Chen, F.; Huang, K.; Jiang, Y.; Liu, D.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Liu, L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020, 323 (16), 1582–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
- (19) Kaddoura, M.; Allbrahim, M.; Hijazi, G.; Soudani, N.; Audi, A.; Alkalamouni, H.; Haddad, S.; Eid, A.; Zaraket, H. COVID-19 Therapeutic Options Under Investigation. *Front. Pharmacol.* 2020, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01196>.

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE À LA RÉVERSION DE L'EFFET ANTICOAGULANT

**Manel Ben Dhia¹, Linda Khefacha², Rihem Mezrigui³, Nozha Chouikha², Saoussen chouchène³,
Mouna Sassi²**

¹ Direction Régionale de la Santé de Monastir

² Laboratoire de biologie, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir

³ -Laboratoire d'hématologie, EPS Fattouma Bourguiba de Monastir

Auteur correspondant : Mouna SASSI, Laboratoire du Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir. Mail : mouna.bahrini@yahoo.fr

RESUME :

Les « anticoagulants oraux directs » (AOD), sont des inhibiteurs directs de facteurs de coagulation, ciblant spécifiquement le facteur X activé et la thrombine. Ils sont caractérisés par l'absence de la surveillance biologique systématique, chose qui est handicapante avec les antagonistes de la vitamine K (AVK). Cependant, l'utilisation de ces molécules n'est pas dénuée de risque hémorragique. Cela dit même si la surveillance n'est pas systémique, elle doit être disponible pour documenter l'inefficacité ou le surdosage. La demi-vie courte des AOD limite l'intérêt de leurs neutralisations dans les situations non urgentes. Toutefois, des antidotes peuvent s'avérer utiles en cas de syndrome hémorragique. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients sous AOD. Une bonne connaissance des contre-indications et de la surveillance de ce traitement est primordiale afin de prévenir tout risque hémorragique. Nous nous proposons à travers ce travail bibliographique d'évoquer la pharmacologie des AOD, la surveillance biologique et les stratégies de réversion en cas de syndrome hémorragique.

SUMMARY : Direct oral anticoagulants (DOACs) are direct inhibitors of coagulation factors, specifically affecting activated factor X and thrombin. They are characterized by the absence of systematic biological monitoring, which is a handicap with the antithrombotic

(AVK). However, the use of these molecules is not exempt from the bleeding risk. That fact remains that even if monitoring is not systemic, it must be available to document inefficacy or overdose. The short half-life of aods limits the value of their neutralization in non-emergency situations. However, antidotes may be useful in case of bleeding syndrome. The pharmacist has an important role in the therapeutic education and support of patients on AODs. A good knowledge of the contraindications and monitoring of this treatment is essential to prevent any risk of bleeding. In this bibliographic review, we propose to discuss the pharmacology of AODs, the biological monitoring and the reversal strategies in case of bleeding syndrome.

Mots clés : anticoagulants oraux directs, surveillance biologique, syndrome hémorragique, réversion.

INTRODUCTION

Face à l'iatrogénie importante engendrée par les anticoagulants oraux de type antagonistes de la vitamine K (AVK), de nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché à partir de 2008. Initialement dénommés «nouveaux anticoagulants oraux» (NACO) puis «anticoagulants oraux directs» (AOD), ces médicaments sont en fait des inhibiteurs directs de facteurs de la coagulation [1-2]. L'arrivée sur la

scène antithrombotique des AOD a été propulsée sous les feux des projecteurs grâce aussi à l'absence de la surveillance biologique systématique, chose qui est handicapante avec les AVK. Nous nous proposons à travers ce travail bibliographique d'évoquer la pharmacologie des AOD pour s'intéresser ensuite à la surveillance biologique et aux stratégies de réversion en cas de syndrome hémorragique.

1. LES ANTICOAGULANTS EN PRATIQUE

1.1. Les anticoagulants avant l'ère des anticoagulants oraux directs Les thromboses veineuses et artérielles sont parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Depuis longtemps, les héparines (héparine non fractionnée (HNF) et héparines de bas poids moléculaire (HBPM)) et les AVK sont les principales options médicales thérapeutiques pour le traitement et la prévention des accidents thromboemboliques. Néanmoins, les nombreuses limitations de ces anticoagulants traditionnels ont alimenté la recherche vers de nouveaux agents, et une nouvelle classe faite d'anticoagulants oraux ciblant spécifiquement le facteur X activé et la thrombine a été développée [3-6].

1.2. Ere des anticoagulants oraux directs Pendant plus d'un demi-siècle, les traitements anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle des AVK. C'est pourquoi, l'arrivée sur le marché, entre 2008 et 2013, de trois nouveaux anticoagulants oraux directs non AVK (AOD) de mêmes indications thérapeutiques que les AVK mais de mécanisme d'action plus spécifique, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de complications hémorragiques [7]. Deux types d'AOD sont actuellement autorisés pour une utilisation dans les troubles thromboemboliques: les inhibiteurs du facteur Xa (Xabans) et l'inhibiteur de la thrombine (Gatrans) (figure 1) [8,9].

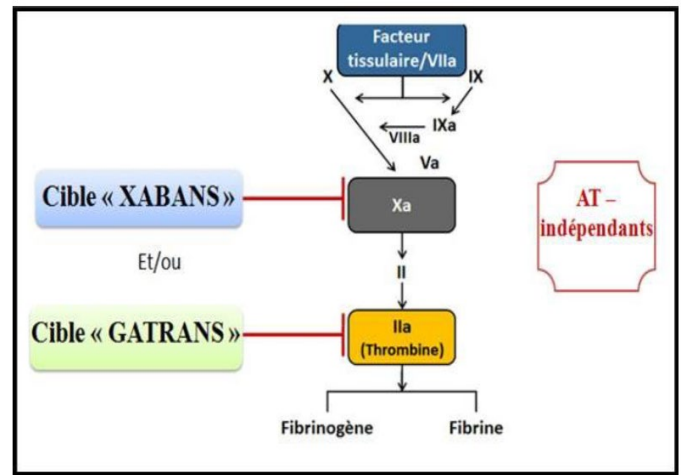


Figure 1: Cibles des anticoagulants oraux directs [d'après 8]

Les AOD se ressemblent en ce qui concerne leurs mécanismes d'action puisqu'ils inhibent de façon directe, réversible et spécifique les facteurs de coagulation activés. Cependant ils sont caractérisés par une variabilité pharmacocinétique (tableau I).

Tableau I: Principales caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux [10,11]

	Gatrans		Les Xabans	
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6-7,2%	80%	50%	62%
Tmax	1,5h	2-4h	2-4h	1-2h
T1/2	12-14h	9-13h	88-15h	88-11h
Métabolisme hépatique	Non	Oui	Oui	Oui
Liaison protéique	35%	90%	87%	55%
Dialysable	Oui	Non	Non	Non

Les caractéristiques pharmacologiques permettent pour la majorité des patients une administration d'une dose fixe et sans monitoring de la coagulation. En cas d'oubli de dose, il y aura un risque de sous-dosage (+/- brutal), la dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante. Une fois la dose oubliée est prise, la concentration maximale est obtenue dans 1 à 4 h. Ainsi du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des

AVK, l'action des AOD est très sensible à l'oubli d'une prise [12]. Les AOD ont obtenu des résultats mitigés dans la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV2 en milieu médical ou après hospitalisation mais comme tout médicament ils devraient être envisagés avec prudence [13,14]. En effet, plusieurs médicaments sont à l'étude pour le traitement de cette nouvelle épidémie. Ces médicaments comportent potentiellement des interactions donc il faut étudier l'interaction médicamenteuse avec vigilance. L'apixaban et le rivaroxaban ne doivent pas être utilisés avec des inducteurs enzymatiques. Ainsi l'atazanavir et le lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations plasmatiques d'apixaban et de rivaroxaban [15].

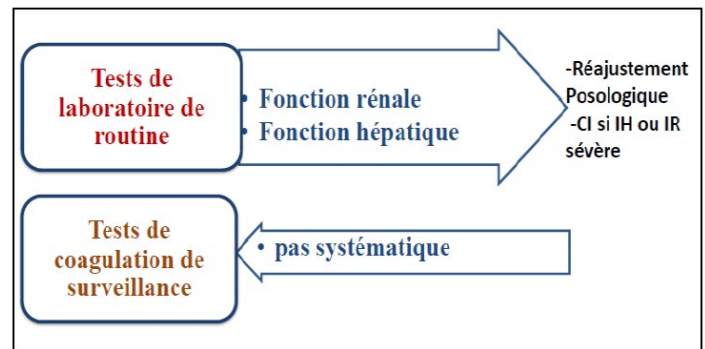
2. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

2.1. Intérêt de la surveillance

Le développement des AOD a été réalisé en l'absence de «suivi biologique» du fait notamment d'une très bonne prédictibilité de l'effet anticoagulant. Malgré des propriétés pharmacologiques prévisibles, le risque hémorragique spontané ou provoqué des AOD demeure une préoccupation majeure. Ainsi, après quelques années de flou concernant le rôle du bilan biologique dans le suivi des AOD, l'apport de la biologie et plus particulièrement du bilan d'hémostase est maintenant établi et primordial pour appréhender le risque hémorragique avant chirurgie ou en cas d'hémorragies [16].

Le suivi biologique (figure 2) peut être sollicité dans un certain nombre des situations [16] :

- chez le patient fragile (sujet âgé, petit poids...),
- lors de l'altération de la fonction rénale ou hépatique,
- en cas de polymédication de nature à conduire à un surdosage
- et en cas de situation critique tel que hémorragie, accident thromboembolique ou en périopératoire



IH : insuffisance hépatique ; IR : insuffisance rénale, CI : contre-indication

**Figure 2: Types de surveillance biologique
[d'après 16]**

Ainsi, deux approches peuvent être envisagées pour estimer l'activité des AOD: les tests «globaux» courants de coagulation facilement réalisables, peu coûteux mais peu sensibles et surtout non spécifiques et les tests ciblés basés sur l'activité anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) ou anti-IIa (dabigatran) donc plus spécifiques.

2.2. Surveillance des fonctions rénale et hépatique

Le traitement par les AOD exige une vigilance assez élevée, compte tenu de la nécessité d'adapter les doses aux différents stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et du risque de saignement dû à une sur-anticoagulation. Chez les patients plus stables sous AOD, la fonction rénale doit être surveillée au moins une fois par an afin de détecter les changements de la fonction rénale et d'adapter la dose en conséquence. En effet, le guide pratique de The European Heart Rhythm Association recommande de surveiller la fonction rénale tous les 6 mois pour un DFG de 30 à 60 ml/min et tous les 3 mois pour un DFG < 30 ml/min chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire [17,18]. Contrairement au dysfonctionnement rénal, qui peut être facilement détecté et surveillé grâce à la mesure de la clairance de la créatinine pour guider le dosage, la maladie du foie peut passer inaperçue jusqu'à ce qu'elle progresse à des stades avancés pour provoquer

une élévation d'INR ou d'autres anomalies. En effet, les AOD actuellement approuvés subissent un métabolisme hépatique important, l'altération de la fonction hépatique peut entraîner une augmentation des niveaux des médicaments, une diminution des facteurs de coagulation et des risques d'hémorragie associés. En outre, certains AOD dépendent des enzymes du cytochrome P450 pour leur métabolisme donc ils peuvent altérer l'activité de ces enzymes en cas de maladie hépatique [19-21].

2.3. Tests de l'hémostase

Dans certaines circonstances cliniques, la surveillance par les tests de l'hémostase peut être utile, particulièrement avant une chirurgie ou un acte invasif, en situation hémorragique, en situation de surdosage, lors d'une dégradation de la fonction rénale (mesurée par l'indice de Cockcroft), lors de comédications, lors de poids extrême et chez les sujets âgés [22].

2.3.1. Tests conventionnels d'hémostase

Les AOD ne requièrent pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Cependant, ils affectent les tests de coagulation avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique est atteint (2-4h après

administration suivant la molécule). Il est donc essentiel de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise [22]. Les AOD induisent un allongement significatif des tests de coagulation de routine. Ainsi, seul le temps de thrombine (TT) dilué, le temps d'écarine (ECT) et le temps de céphaline activateur (TCA) conviennent à la quantification des « Gatrans ». Au contraire, il n'est pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le taux de prothrombine (TP) puisqu'ils peuvent engendrer des faux positifs. Pour les « Xabans », le TCA est moins influencé que le TP, cependant aucune influence de ces AOD sur le TT n'a été notée. Un TP normal exclut un surdosage en rivaroxaban mais il n'exclut pas un surdosage en apixaban (tableau II) [23-25]. Ces tests globaux restent un sujet de controverse. En effet, tenant compte des propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), la prise en charge chirurgicale en urgence des patients traités par rivaroxaban ou dabigatran, est basée sur la mesure de la concentration plasmatique de ces molécules, avec un seuil de sécurité hémostatique ≤ 30 ng/mL. En cas d'indisponibilité des tests spécifiques, les propositions sont basées sur l'association d'un TP $\geq 80\%$ et du TCA $\leq 1,20$ [26-28].

Tableau II: Propositions pour la mesure des concentrations des AOD aux laboratoires [25]

Médicament	Déterminer si les concentrations des médicaments sont cliniquement adéquates		Evaluer si les concentrations sont dans la marge thérapeutique	Déterminer un surdosage thérapeutique	
	Test suggéré	Interprétation	Test suggéré	Test suggéré	Interprétation
Dabigatran	TT	Le TT normal exclut probablement les niveaux de médicaments cliniquement notables	TT dilué, ECA, ECT	TCA, TT dilué, ECA, ECT	Un TCA normal exclut probablement les niveaux de médicament en excès; seuls les TT dilués, ECA et ECT conviennent pour la quantification
Rivaroxaban	Anti-Xa	L'activité anti-Xa normale exclut probablement les niveaux de médicament cliniquement pertinents	Anti-Xa	Anti-Xa, TP	Un TP normal exclut probablement les niveaux excessifs de médicament; seul Anti-Xa convient à la quantification
Apixaban	Anti-Xa	L'activité anti-Xa normale exclut probablement les niveaux de médicament cliniquement pertinents	Anti-Xa	Anti-Xa	Un TP normal ne peut pas exclure des niveaux de médicament excessifs; seul Anti-Xa convient à la quantification
Edoxaban	Anti-Xa	L'activité anti-Xa normale exclut probablement les niveaux de médicament cliniquement pertinents	Anti-Xa	Anti-Xa, TP	Un TP normal exclut probablement les niveaux excessifs de médicament; seul Anti-Xa convient à la quantification

TCA: temps de céphaline activateur ; ECA: test chromogénique à l'écarine; ECT: temps d'écarine; TP: taux de prothrombine; TT: temps de thrombine

Une étude française réalisée par Ibrahim et al. [28] a évalué les performances du TP, TCA et TT pour détecter les concentrations inférieures ou supérieures au seuil de sécurité. La concentration de rivaroxaban est mesurée sur 64 prélèvements de patients sous rivaroxaban et celle de dabigatran sur 48 prélèvements de patients sous dabigatran. La discordance entre les tests globaux d'hémostase et les concentrations des AOD est observée chez 10% des patients sous dabigatran et 26% des patients sous rivaroxaban. Seul pour dabigatran, la valeur prédictive négative des tests globaux (TP, TCA, TT) permet d'exclure une concentration > 30 ng/mL dans 100% des cas. Ces résultats soulignent le risque de mauvaise interprétation des tests globaux de coagulation pour estimer une valeur supérieure ou inférieure au seuil de sécurité hémostatique des AOD avant un geste invasif [28]. L'impact des AOD sur les tests de coagulation est important et rend difficile l'interprétation d'un trouble de la coagulation sous-jacent, notamment en situation hémorragique grave, ou l'hémorragie elle-même peut participer à ces troubles. Les effets des AOD sur les tests de coagulation dépendent du mécanisme d'action de la molécule considérée (anti-Xa ou anti-IIa). Ces effets sont également liés à la concentration circulante d'anticoagulant et sont aussi très dépendants de la sensibilité des réactifs employés. Le rôle du biologiste dans les choix des réactifs est donc important [Error! Reference source not found.-Error! Reference source not found.].

2.3.2. Tests spécifiques des AOD

Devant une hémorragie active, la mesure de la concentration du médicament permet d'évaluer l'imputabilité du saignement au traitement. En dessous du seuil de sécurité hémostatique, on conclut que l'accident hémorragique n'est pas lié à l'AOD [23, 24, 26].

A l'exception de la chromatographie liquide avec spectrométrie de masse (LC-MS/MS) qui est un moyen spécifique de mesure des médicaments et leurs métabolites, aucun test de coagulation ne répond idéalement aux normes [23,24,27]. Cependant, cette technique est généralement réservée à certains

laboratoires de référence et n'est pas adaptée aux exigences de rapidité des soins cliniques.

3. STRATEGIE DE REVERSION DE L'EFFET HEMORRAGIQUE

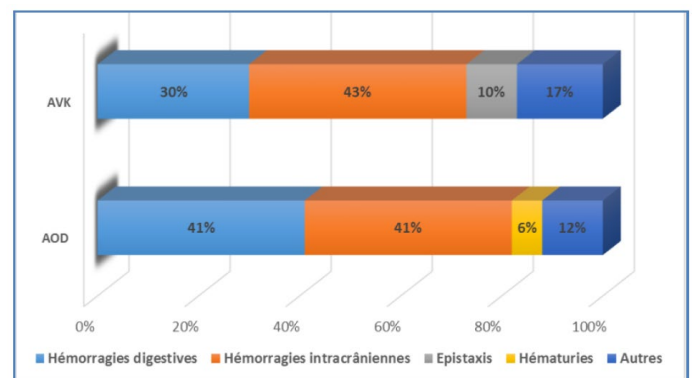
3.1. Score d'évaluation du risque hémorragique

Pour mieux appréhender le risque hémorragique, des scores ont été créés. Le score actuellement recommandé par la Société Européenne de Cardiologie est le score HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs/Alcohol). Il est à réaliser avant d'entreprendre un traitement par anticoagulant. Il tient compte de la présence ou non d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale et/ou hépatique, des antécédents d'AVC ou de saignement, de l'âge, de la prise de médicaments ou d'alcool [29].

Les scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc sont des scores de risque embolique qui permettent d'estimer le risque d'embolie artérielle lors d'une FA sans maladie valvulaire mitrale.

3.2. Hémorragie digestive et intracrânienne

Les hémorragies digestives sont plus fréquentes dans le groupe AOD mais la différence observée n'est pas significative. Le taux d'hémorragies intracrâniennes est similaire dans les 2 groupes (figure 3) [31].



AVK : Antagonistes de la vitamine K, AOD : anticoagulants oraux directs

Figure 3: Localisation des hémorragies graves [31]

Le manque d'études récentes et le manque de recul clinique des AOD dans les populations gériatriques ne doivent pas les faire prescrire en première intention au risque d'événements indésirables importants tels que l'accident hémorragique notamment digestif ou le risque d'interactions médicamenteuses. Ces effets indésirables peuvent aussi être liés à une atteinte de la fonction rénale et à une accumulation du médicament dans le sang liée à un défaut d'excrétion rénale [32].

3.3. Moyens spécifiques de réversion

Le fait que les AOD aient une demi-vie courte limite l'intérêt de leurs neutralisations dans les situations non urgentes. Toutefois, des antidotes peuvent s'avérer utiles et nécessaires dans des situations urgentes, par exemple lors d'une complication hémorragique grave ou encore lors d'une intervention chirurgicale majeure urgente [33,34]. La mise sur le marché de l'idarucizumab (Praxbind®) a constitué dans un premier temps une bonne nouvelle. Cependant il est uniquement l'antidote du dabigatran. Les arrivées de l'andexanet alfa, antidote de l'apixaban et du rivaroxaban, et surtout de la ciraparantag, antidote universel, étaient très attendues. Néanmoins, le premier antidote reste le respect des bonnes règles de prescription.

L'idarucizumab (PRAXBIND®) est le premier et le seul agent d'inversion approuvé spécifique au dabigatran. L'idarucizumab est un anticorps monoclonal de souris humanisé qui présente une imitation structurale de la thrombine, en particulier pour le site de liaison du dabigatran [35].

L'andexanet alfa est une protéine FXa recombinante humaine modifiée qui manque d'activité catalytique. C'est un agent d'inversion spécifique qui se lie avec une grande affinité non seulement aux inhibiteurs directs du Xa, mais aussi aux inhibiteurs indirects du FXa, comme l'HBPM et le fondaparinux [36].

La ciraparantag anciennement appelé aripazine est une petite molécule synthétique, soluble dans l'eau, chargée négativement qui se lie aux HNF et aux HBPM, au fondaparinux, et aux AOD (dabigatran,

rivaroxaban, apixaban et edoxaban). Il inactive les anticoagulants par liaison hydrogène non covalente et par interactions charge-charge avec ceux-ci, ce qui bloque la liaison aux sites cibles des FIIa et des FXa [37].

4. LE MYTHE DE L'ANTICOAGULANT IDEAL

Les AVK et les AOD sont aujourd'hui en concurrence. Le but des professionnels de santé est d'avoir une vision objective. Il ne s'agit pas de dénigrer l'un ou l'autre mais de pouvoir choisir entre ces deux familles d'anticoagulants. Ce choix est personnalisé car il se base à la fois sur le profil du patient et les caractéristiques des anticoagulants. Il n'existe pas un anticoagulant idéal, on parle plutôt d'anticoagulant le mieux adapté à un patient donné. Ainsi la personnalisation de l'anticoagulation compte tenu des molécules quasi équivalentes, mérite une réflexion. Un anticoagulant idéal qui englobe ces caractéristiques (figure 4), reste toujours une ambition.



Figure 4: Caractéristiques de l'anticoagulant idéal
[38]

CONCLUSION

L'arrivée de nouveaux anticoagulants sur le marché antithrombotique et même la pandémie au SARS-Cov2 ont eu le mérite de nous faire réfléchir sur l'anticoagulation en général. Contrairement aux AVK, les AOD ont un effet prévisible ce qui explique les doses fixes et l'absence de la surveillance biologique systématique. Toutefois, l'absence de cette surveillance systématique ne doit pas induire à banaliser le traitement. Les laboratoires de biologie doivent être armés de moyens biologiques permettant si besoin de mesurer l'activité biologique des AOD. La mise sur le marché de bidaucizumab a constitué dans un premier temps une bonne nouvelle. Cependant il est uniquement l'antidote du dabigatran. Les arrivées de bixandexanet alfa et surtout de le ciraparantag, antidote universel, étaient très attendues. Néanmoins, le premier antidote des AOD reste le respect des bonnes règles de prescription.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux. Paris: HAS; 2018.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par antivitamines K (AVK): nouvelles informations, lettre aux professionnels de santé. Paris: ANSM; 2018.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
4. Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:593-603.
5. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JL. Oral direct factor Xa inhibitors. *Circ Res.* 2012;28:1069-78.
6. Harenberg J, Marx S, Krejczy M, Wehling M. New anticoagulants - promising and failed developments. *Br J Pharmacol.* 2012;165:363-72.
7. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux: données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Rev Med Suisse.* 2014;10:319-24.
8. Salem JE, Hulot JS. Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2014;6:79-85.
9. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticoagulants oraux directs (AODs). [En Ligne]. 2020 [Consulté le 20/01/2021]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org>
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
11. Ibrahim IF, Rice L. Antiplatelet and anticoagulant agents. In: Teruya J, ed. *Management of bleeding patients.* Cham: Springer; 2021.p.289-301.
12. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux: Evaluation des technologies de santé. Paris: HAS; 2018.
13. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368:513-23.
14. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352-71.
15. Stephan D, Cordeanu M, Mirea C, Salier G, Heitz M, Lambach H, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. *Presse Med Formation.* 2021;2:33-8.
16. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31:193-203.
17. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30:1114-30.18
18. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S,

- Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-8.19
19. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. London: EMA; 2005.13
20. Kubitza D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:89-98.20
21. Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:1395-405.21
22. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas JB, Devalet B, Larock AS, Spinewine A, et al. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Rev Med Suisse* 2014;10:326-33.22
23. Henskens YM, Gulpen AJ, van Oerle R, Wetzels R, Verhezen P, Spronk H, et al. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. *Thromb J*. 2018;16:3.23
24. Evanger N, Szkotak A, Stang L, Bungard TJ. Apixaban concentration with and without coadministration of carbamazepine: a case with no apparent interaction. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70:463-7.24

CONSOMMATION, PRIX DES MÉDICAMENTS DANS LE MONDE ET RÉALITÉ MAGHRÉBINE

Pr. Amor TOUMI

Le médicament représente une composante essentielle de la politique sanitaire. Il se situe à la base de toute prise en charge thérapeutique. Le médicament possède plusieurs facettes aussi essentielles les unes que les autres. En effet, il s'agit d'un produit industriel dont la fabrication fait appel aux technologies les plus modernes. C'est aussi un objet de commerce car il a un coût et un prix souvent sans aucun lien entre eux. La recherche et l'innovation accompagnent le médicament de manière quasi-permanente et à tous ses stades de développement. Le médicament permet à la communauté internationale de se prémunir, de se protéger contre les épidémies et les maladies ainsi que de corriger les troubles aigus ou chroniques chez l'homme ou l'animal. Rares sont les domaines où le perfectionnisme atteint un tel niveau. Il suffit par exemple, que sur la planète, apparaisse un effet indésirable inattendu pour que le produit fasse l'objet de nouvelles évaluations dont les conséquences peuvent être graves pour le produit et le laboratoire exploitant. Aux yeux du consommateur, le médicament représente l'espoir et la délivrance alors que l'auscultation et les explorations sont génératrices d'angoisse.

Pour toutes ces raisons et bien d'autres, le médicament possède un caractère mythique et les gouvernements les plus libéraux ne cessent d'adopter une attitude interventionniste directe ou indirecte à son égard. Chaque étape de la vie d'un médicament est réglementée de manière souvent consensuelle et harmonieuse par l'ensemble des pays et des partenaires du secteur.

Marché pharmaceutique du médicament

Le chiffre d'affaire des médicaments ne cesse de connaître une croissance d'année en année il se situe actuellement à près de 1,3 Trillion de \$US (Figure1). Les Etats-Unis représentent de loin le premier marché pharmaceutique avec 41% du total, devant le groupe des cinq premiers pays européens (13%), et la Chine (11%).

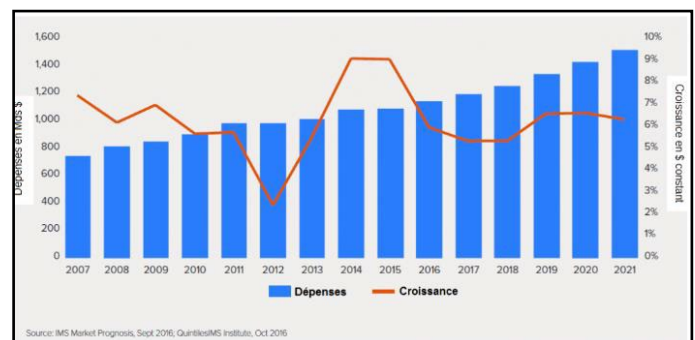


Figure 1 : Evolution du chiffre d'affaire pharmaceutique dans le monde et taux de croissance.

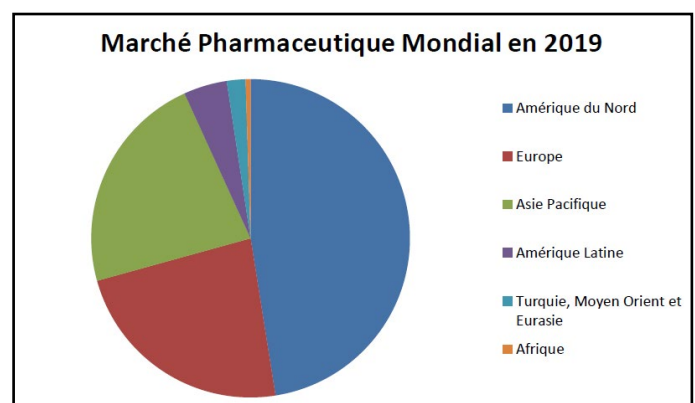


Figure 2 : Répartition des dépenses pharmaceutiques

Il faut signaler dans ce cadre une importante évolution au cours des trente dernières années. En effet dans les années 80 environ 15% de la population (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et Japon) consommait 85% de l'enveloppe pharmaceutique réduisant le reste de la population mondiale aux 15% restants. Cette situation a évolué puisque les pays émergents représentent actuellement près de 25% de la consommation mondiale du médicament et se situent à un niveau comparable à celui de l'Europe. Dans ce cadre on sent de plus en plus le poids décisionnel des pays du BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) (Figure 2et 3).

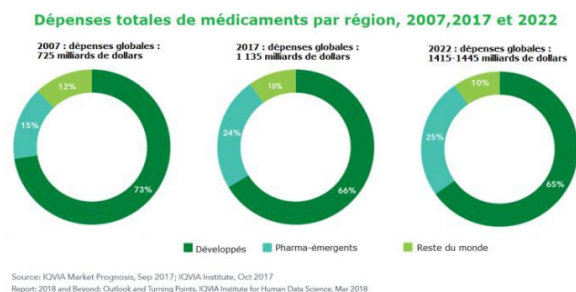


Figure 3 : Dépenses pharmaceutiques par grandes régions

Le vieillissement des populations, l'amélioration de la prise en charge, le recours effréné aux explorations de plus en plus sophistiquées et la découverte de médicaments de plus en plus cher représentent les principaux facteurs influençant cette évolution.

La majorité de la croissance en **valeur** des cinq prochaines années est attendue sur les pays dits « matures » (Amérique du Nord, Europe, Japon et Corée du Sud) alors qu'une plus faible part de la croissance sera apportée par les pays émergents», (IQVIA/IMS). Les pays émergents vont continuer à tirer la croissance en **volume**.

Le classement des dix premiers laboratoires dans le monde (Tableau 1) indique que leurs chiffres d'affaires dépassent de loin le PIB de nombreux pays en développement. Ce sont de véritables Etats qui pèsent sur les politiques internationales et les décisions

sanitaires dans le monde.

Classement	Laboratoire	Pays	Chiffre d'affaires 2019 en Milliards de \$US
1	Johnson & Johnson	USA	53,5
2	Novartis	Suisse	51,1
3	Roche	Suisse	47,2
4	Pfizer	USA	46,6
5	MSD	USA	43,4
6	ABBVIE	USA	40,8
7	SANOFI	France	40,6
8	GSK	UK	39,5
9	BMS	USA	37,1
10	LILLY	USA	31,2

Tableau 1 : Chiffre d'affaires des 10 premiers laboratoires dans le monde (IQVIA/LEEM)

Sur un autre plan les 10 premiers produits dans le monde font 10,1% du chiffre d'affaires global (Tableau 2). Ils indiquent une nette tendance vers des produits de nouvelles générations issus de technologies ou de découvertes récentes.

Classement	Produit	Laboratoire	Classe Thérapeutique
1	HUMIRA	ABBVIE	Antirhumatismal
2	ELIQUIS	BMS	Anticoagulant
3	KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux
4	XARELTO	BAYER	Antithrombotique
5	LANTUS	SANOFI	Antidiabétique
6	ENBREL	PFIZER	Antirhumatismal
7	STELARA	JANSEN CILAG	Immunosuppresseur
8	OPDIVO	BMS	Anticancéreux
9	JANUVIA	MSD	Antidiabétique
10	TRULICITY	LILLY	Antidiabétique

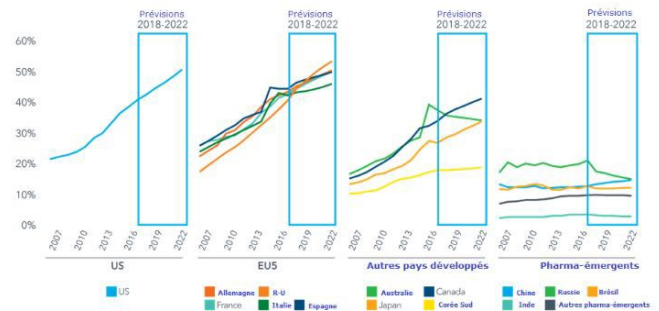
Tableau 2 : Les dix premiers médicaments en Chiffre d'affaires

Ces chiffres des tableaux 1 & 2 ne tiennent pas compte des évolutions récentes introduite par la pandémie du Covid 19 et la mise sur le marché de nouveaux vaccins. **Rien que pour Pfizer/BioNtech et Moderna la vaccination va générer au moins 45 Milliards de \$US rien qu'en 2021.** Au-delà de cette conjoncture particulière, il est indéniable que la maîtrise de la fabrication des médicaments et des dispositifs médicaux apparaît comme une priorité pour les pays. Cette crise a mis à nu les réactions nationalistes et la nécessité de disposer d'un outil national capable de permettre au système national de fonctionner.

Prix des médicaments

Il faut d'emblée noter qu'aucun nouveau médicament n'apporte des économies en matière de prise en charge thérapeutique. Les « décideurs » doivent accepter des prix toujours de plus en plus élevés quelque soit le prix de revient du produit. On doit accepter de payer deux à trois fois plus cher le nouveau médicament même s'il coûte deux fois moins. Quand on observe cette évolution nous constatons à travers cette démarche caricaturale ce qui suit :

- Années 50 et 60 du 20^{ème} siècle : le prix des sulfamides et des antibiotiques se situait autour de 1\$US
- Années 70 et 80 les nouveaux antibiotiques et les médicaments des maladies chroniques se situaient entre 5 et 20\$US
- Années 90 et 2000 : 10 à 100\$ cardiovasculaire et neurologie
- Années 2000-2010 : 100 à 10000\$: Nouvelles insuline, produits de biotechnologie et carcinologie
- 2010 et suivantes : 10.000 à 100.000 \$US pour les nouveaux médicaments du cancer, Hépatite C et similaires
- 2018 et suivantes 100000\$ à 1000000\$ Thérapie génique ex:
 - LUXTURMA (Lab Spark contre la dégénérescence héréditaire de la rétine 850000\$ le flacon)
 - KYMRIA: Novartis contre leucémie très agressive enfants 475000\$(Satisfait ou remboursé!!!)
 - La FDA a annoncé en Juin 2018 que d'ici 2022 40 nouvelles thérapies géniques seront agréées



Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2017; IQVIA Institute, Oct 2017.
Report: 2018 and Beyond: Outlook and Turning Points, IQVIA Institute for Human Data Science, Mar 2018.

Figure 4 Place des médicaments issus des nouvelles technologies selon les pays et les régions (Source : IQVIA/IMS)

Nous observons cette évolution inexorable vers des prix qui donnent le vertige à tous les décideurs quelque soient leurs moyens actuels. Nous allons vers des thérapeutiques à plusieurs vitesses. Les pays en développement vont décrocher très rapidement. Même ceux ayant actuellement les moyens de suivre cette spirale infernale décrocheront l'un après l'autre. Cette évolution est protégée par un bouclier lié à la propriété intellectuelle. Sous couvert de protéger la recherche (souvent financée par des ressources publiques) et l'innovation le système mondial ne fait qu'accentuer les inégalités. Beaucoup de voix s'élèvent dans le monde pour dire que l'on est d'accord pour payer le double ou le triple du prix de revient des médicaments pour financer la recherche mais pas pour payer cent fois plus leur prix de revient (tableau 3).

Médicament	Prix de la boîte dans les pays développés US\$	Prix de la boîte en Egypte ou en Inde US\$	Prix estimé du coût de la production US\$
Sofosbuvir	14.000 à 20.500	161 (Inde)	68 à 136
Simeprevir	9166 à 14.865	241 (Egypte)	130 à 270
Daclastavir	1128 à 14.899	175 (Egypte)	10 à 30

Tableau 3 : Prix comparés de certains traitements de l'hépatite C

Plus grave encore le dernier « complément d'enquête » du 9 Septembre 2021 indique que les pénuries de médicament sont organisées pour rechercher une meilleure rentabilité et augmenter les prix. Dans ce reportage une question fort pertinente est posée par le commentateur qui indique « qu'un laboratoire qui fait 80% de son chiffre d'affaires avec la sécurité sociale a-t-il le droit d'abandonner des traitements essentiels ? » alors qu'il distribue aux actionnaires des milliards d'Euros sous forme de dividendes.

A mon avis une stratégie de confrontation n'est pas la meilleure solution dans ce domaine car il y a bien d'autres possibilités qui peuvent satisfaire la communauté internationale (riches et pauvres). **A titre d'exemple pourquoi les prix des médicaments ne seraient pas modulés par le PIB de chaque pays ou de chaque catégorie de pays. Cette approche introduira beaucoup plus de justice sans toucher les intérêts des multinationales dans leurs marchés des pays développés.**

Les pays devront unir leurs efforts pour trouver des solutions de « Santé Publique » à cette source d'iniquité et d'injustice. Comme le disait l'épidémiologiste américain Paul Farmer : **« plus le médicament est efficace, plus grande est l'injustice commise contre ceux qui n'y ont pas accès »**

Et le Maghreb ?

Cette approche se limitera aux trois pays suivants Algérie, Maroc et Tunisie (tableau 4) en raison de l'absence de données au niveau des deux autres pays (Libye et Mauritanie) et de la grande similitude en matière de développement de l'industrie.

PAYS	ALGERIE	MAROC	TUNISIE
POPULATION (2018)	42	36,2	11,5
ESPERANCE DE VIE (2016)	76,08	75,82	75,73
PIB 2017 (MILLIARDS US\$)	175,5	110,7	39,9
PIB/HAB (2017) US\$	4292	3151	3496
ECHANGES MAGHREB %	3,9	2,8	9,5
DEPENSES SANTE %PIB (2016)	7,06	5,53	6,74

Tableau 4 : Caractéristiques générales des trois pays du Maghreb du Nord

Ces trois pays possèdent la même origine arabo-berbère. Ils ont connu le même colonisateur et des indépendances proches (1956-1962). La religion musulmane y est quasi-majoritaire et les langues de base pratiquées sont l'Arabe et le Français. Les programmes des études pharmaceutiques sont similaires et s'inspirent des pays francophones. Les législations pharmaceutiques sont très voisines avec la même source d'inspiration adaptée au contexte de chaque pays.

PAYS	ALGERIE	MAROC	TUNISIE
MARCHE PHARMA (Millions US\$)	3400	1500	850
DEPENSES/HAB (US\$)	80	47	70
RANG AFRIQUE	3	5	6

Tableau 5 : Marché pharmaceutique des pays du Maghreb du Nord

Le marché pharmaceutique de ces trois pays indique une supériorité de l'Algérie en matière de dépenses par tête d'habitant. Leurs rangs à l'échelle africaine indique qu'ils occupent des places d'honneur.

L'industrie pharmaceutique marocaine est la plus

ancienne. Elle compte plus de 40 unités et couvre 65% des besoins du Maroc (en valeur). Elle est suivie par la Tunisie qui compte 33 unités spécialisées dans le médicament et couvre en valeur légèrement plus de 50% des besoins du pays. L'industrie pharmaceutique en Algérie est la plus récente des trois. Elle compte 80 unités industrielles et son taux de couverture nationale par la production locale est identique à celui de la Tunisie. L'Algérie est le seul pays du Maghreb à disposer d'un Ministère dédié à l'industrie pharmaceutique. Pour la Tunisie et le Maroc le secteur est sous la tutelle des Ministères de la Santé. Pour les trois pays du Maghreb du Nord nous notons l'absence de coopération réelle au niveau des structures administrativo-techniques et un cloisonnement des marchés. Les pays du Maghreb du Nord regardent dans les mêmes directions (Europe et Afrique) mais en tant que concurrents. Des tentatives de coopération ont été mis en place :

- La Commission Mixte d'Achat en Commun transformée en 1989 en Commission Maghrébine d'Achat en Commun
- Le Comité Maghrébin d'Harmonisation des législations
- Des accords bilatéraux de reconnaissance mutuelle (Maroc et Tunisie en 2014)
- La fédération Pharmaceutique du Maghreb Arabe
- Etc.

Tous ces accords et procédures n'ont pas résisté à l'usure du temps et ont disparu petit à petit sans, parfois, avoir connu un brin de réalisation.

Par ailleurs et en tenant compte du nombre d'unités dans chacun des pays, force est de constater que nous avons affaire à de petites PME dans la majorité des cas. Les capitaux sont fermés à travers un caractère familial très prononcé.

Ces derniers points contribuent à la fragilité sectorielle et à l'absence de politiques communes entre les industriels pour relever les défis auxquels notre région est confrontée. Il est indéniable que nos politiques pharmaceutiques ont besoin d'une industrie pharmaceutique puissante pour répondre aux besoins de demain. Une population de la taille du Maghreb est nécessaire pour être pris en considération dans le futur.

PAYS	MAGHREB DU NORD
POPULATION	89,5 Millions
PIB 2017	326 MD US\$
PIB/HAB US\$	3737 US\$
MARCHE PHARMACEUTIQUE	5700 Millions US\$
DEP;PHARMA/HAB	66 US\$
RANG MARCHE (AFRIQUE)	1 ^{ER}
RANG PRODUCTION LOCALE (AFRIQUE)	1 ^{er}

Tableau 6 : Rêve et réalité

Rien qu'en additionnant nos chiffres actuels (Tableau6) nous constatons que notre puissance réside dans notre union et non dans nos divisions. **Il est permis de rêver comme le disait un de mes amis aussi MAGHREBIN que moi.**

Pr Amor TOUMI
Tunisie

CENTAUREA CALCITRAPA L.

K. Boukef



Famille : Asteraceae

Noms Arabes (2) مرار Mourrar

مرير Mourrair

الدرارية Ad Dardaria

مغيلة شوكة Chaouka Mghaila

Nom Français : chardon étoilé, Centaurée chausse-trappe

Botanique

C'est une plante bisannuelle à rameaux divergents, naissant juste en dessous des capitules floraux. Les feuilles sont toutes à dents pointues, épineuses. Les inférieures, pétiolées et profondément découpées en lobes étroits. Les supérieures, sessiles, lancéolées et entières. Les fleurs, purpurines, forment des capitules latéraux ou terminaux, sessiles ou brièvement pédonculés. Les bractées externes de l'involucre sont coriaces à épines médiane plus ou moins longue, étalée, jaune ou blanchâtre. Le fruit est un akène comprimé par le côté, sans aigrette.

Composition chimique (9) (19) (20)

► Plante

- Flavonoides : apigénine et ses hétérosides, kaempferol et ses hétérosides, isorhamnétine 3-O-glucoside, naringénine, quercétine et ses hétérosides, rutine, scutellaréine 7-O-hexuronide, centaureidine, jacéidine, nepétine., luteoline, , chrysoériol, jaceidine, jaceosidine, eupatorine, centaureidine
- Acides phénoliques et leurs esters : dont les acides, gallique, protocatéchique, dihydroxybenzoïque, caféoyl-quinique, feruloyl-quinique, caféoyl-hexarique, feruloyl-hexarique, coumaroylquinique, chlorogénique, p-coumarique, p-hydroxybenzoïque, gentisique, caféique, ferulique, feruloyl-isocitrique et dihydroxybenzoyl-feruloyl.

- Triterpenoides : beta-amyrine
- Acides gras : behénique, arachidique, lignocérique, linoléique, myristique, oléique, palmitique, stearique.
- Stérol : beta-sitostérol
- Alcaloïde : stizolphine
- Carbohydrates : stachyose, raffinose, melibiose, saccharose, galactose, glucose et fructose.
- Lactone sesquiterpénique : centaaurine, scabiolide.
- Choline
- Inuline
- Pectine

► **Fleur**

- Cichoriine 6,7-dihydroxycoumarine 7-glucoside
- Cniciine

► **Graine**

- Protéine

► **Huile essentielle (7)**

- Mono terpènes : bornol
- Sesquiterpènes : alpha muurolène, alpha cadinène, nérolidol, Spathulenol, camphre, Viridiflorol, cadinol, alpha cadinol
- Diterpènes : Geranylgeraniol
- Dérivés caroténoïdes : theaspirane A, theaspirane B
- Dérivé nonterpenoides

Pharmacologie

les activités suivantes ont été démontrées : c'est un antioxydant puissant, l'extrait méthanolique, présente, une cytotoxicité significative sur HeLa (adénocarcinome du col de l'utérus humain) et les lignées cellulaires de Vero (cellules épithéliales du rein du singe vert africain) ; le même extrait a montré une forte activité antibactérienne vis-à-vis de certains pathogènes, y compris les espèces de Bacillus, de Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Salmonella, Enterobacter, Enterococcus, Acinetobacter et le genre Escherichia (9).

Des travaux ont montré que tous les extraits testés à la concentration considérée comme non toxique peuvent être d'une grande importance comme sources naturelles d'antimicrobiens. Ainsi, Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline était la souche la plus sensible. Les phytopathogènes les plus sensibles étaient Pseudomonas syringae pv. syringae, Xanthomonas campestris pv. campestris et Agrobacterium tumefaciens (9).

Une autre étude, a montré des réponses inhibitrices significatives contre S. aureus, probablement en raison de la présence de dérivés sesquiterpéniques. (7).

Centaurea calcitropa a montré une action antiproliférative, très importante (6). Une activité antioxydante a été également démontrée (13).

Usages traditionnels

► Tunisie (5)

Nom vernaculaire : بونقار Bounaggar

La plante est employée per os comme fébrifuge. On nous a signalé, à Borj Messaoudi, l'utilisation du macérât des racines dans l'eau pour traiter l'ictère des animaux.

► Algérie

Noms vernaculaires : Hassak, بونقار Bou Neggar أبو شوكة Abouchaouka, نوار بلارج Naouar Bellarej, حكشكار Hakechakar, نقيير Neggir

Pour Beloued (1) feuilles et fleurs sont toniques et fébrifuges. Les racines et les graines sont diurétiques Il précise que la décoction des sommités fleuries et des feuilles à raison de 60 g par litre est indiquée contre les fièvres intermittentes. Prendre 2 tasses par jour. La racine et les graines s'emploient contre la gravelle et dans les cas d'hydropisie. On prépare à cet effet une décoction à la dose de 50 g par litre d'eau à raison de 2 tasses.

C'est un antidiabétique, soigne les rhumatismes et les maux gastriques (10).

Les fleurs de l'espèce *C. napifolia* sont utilisées en infusion comme digestif (18).

► Maroc (4)

Noms vernaculaires : Bejja N Nhal, بونقار Bu Neggar HASAK, حسيك HESIKA

Bellakhdar signale qu'à Marrakech et dans la région de Kalaa des sraghna, les sommités fleuries en décoction sont employées contre les palpitations

► Arabie saoudite (8)

Nom vernaculaire : Marar Les feuilles de *Centaurea iberica*, traitent les piqûres de scorpion. La plante entière de l'espèce *Centaurea sinaica* DC., est un stimulant du système nerveux central.

► Egypte

Le Floch (12), rapporte qu'en Egypte la plante est connue pour ses propriétés diurétiques, vulnéraires et fébrifuges. Elle est utilisée contre la «pierre» et les douleurs néphrétiques.

Centaurea alexandrina est signalée comme un remède pour l'hyperglycémie, et les extraits de branches fleuries, sont utilisés comme agents antibactériens et antidiabétiques (7).

► Jordanie

Nom vernaculaire : Murar

Les feuilles et les fleurs de *Centaurea iberica* Trevir. ex Spreng, sont utilisées en décoction comme antispasmodique (17).

► Liban

Nom vernaculaire: C cyanoides 16) قنطريون), C. hyalolepis : Kantaryoun shaffaf (15), C.iberica: Chaoukat al dardar

Centaurea cyanoides Berger. La plante entière soigne le diabète, l'hypertension et elle est préconisée pour la cicatrisation des plaies ; on utilise l'infusion par voie orale à raison de 150 ml 3 à 4 fois/jour (16).

Centaurea hyalolepis Boiss., les fleurs en décoction soignent la fièvre et le diabète (15).

Centaurea iberica subsp. hermonis (Boiss.) Bornon. , La plante entière, les racines et les fruits en décoction traitent le diabète et les calculs rénaux (15).

► **Qatar**

Nom vernaculaire : Birkan, murrar

Centaurea pseudosinica Czerep. est utilisé pour guérir les blessures et les troubles rénaux. Existe au Kuwait , Arabie saoudite et Emirats arabes unies (14).

► **Syrie**

Nom vernaculaire : (دردار) Dardar

Les graines, les racines imbibées d'eau par voie orale, stimulent l'appétit et lutte contre la diarrhée (3).

► **Afrique Du Nord**

Centaurea calcitrapa est largement utilisée en médecine populaire en Afrique du Nord ; la plante entière est amère-astringente, apéritive, fébrifuge, stomachique et elle préconisée pour la fièvre intermittente et les maladies oculaires. En outre, les racines et les fruits sont diurétiques et les graines sont utilisées pour les calculs rénaux (7).

Autres informations

Dans son précis de phytothérapie, Leclerc (11), signale que le chardon étoilé est un succédané du chardon bénit ; et c'est un des meilleurs fébrifuges. Toujours selon Leclerc, le chardon bénit (*Cnicus benedictus*) est utilisé dans les migraines, les palpitations et pour certains c'est la panacée des pères de famille et un vrai trésor des pauvres. Pour Leclerc, c'est un bon amer qui possède toutes les propriétés de ce genre de médicament : stimulant très actif de l'appétit, combat la fièvre ondulante, puissant sédatif de douleurs rhumatismales et des névrites. Chorée et zona sont également soignés par cette plante.

Usages traditionnels dans les écrits anciens

► **Kachf Arroumouz (22)**

L'auteur rapporte que le vernaculaire correspond au Hassek.

► **Ihyaa Attadhkira (23)**

Le vernaculaire «Mourrain» est utilisé pour désigner plusieurs espèces dont le chardon étoilé. Le *C. alexandrina* est utilisé pour renforcer l'estomac, en cas d'insuffisance hépatique, pour soigner les palpitations, les nausées et les vomissements.

Al Mootamed (21)

Le nom vernaculaire utilisé est "Marrar"

Ibn Albaytar :

La plante est cholérétique et cholagogue, elle possède des propriétés fébrifuges et dépuratives. La plante soigne l'inflammation de la plèvre, les démangeaisons et la gale. En cataplasme, elle est utilisée pour soigner le trachome.

Hadikat Al Azhar (25)

L'espèce n'est pas signalée

Bibliographie

1. Abdelkader Beloued

Plantes médicinales d'Algérie

Office des publications universitaires 2003 – Algérie

2. Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes

Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème édition ,1981 Beirut Lebanon.

3. Amal Alachkara, Ahmad Jaddouh , Muhammad Salem Elsheikh , Anna Rita Biliad and Franco Francesco Vincierid

Traditional Medicine in Syria: Folk Medicine in Aleppo Governorate

Natural Product Communications 2011 Vol. 6 No. 1 79 - 84

4. Bellakhdar J.

La pharmacopée Marocaine Traditionnelle

Editions IBIS PRESS 1999 PARIS.

5. Boukef MK

Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne Agence de coopération technique française 1986 Paris

6. Concettina Cappadone, Manuela Mandrone, Ilaria Chiochio, Cinzia Sanna, Emil Malucelli, Vincenza Bassi, Giovanna Picone and Ferruccio Poli Antitumor Potential and Phytochemical Profile of Plants from Sardinia (Italy), a Hotspot for Biodiversity in the Mediterranean Basin.

F.Plants (Basel). 2019 Dec 24;9(1):26.

7. Eman H. Reda 1 , Zienab T. et All.

Comparative Study on the Essential Oils from Five Wild Egyptian Centaurea Species: Effective Extraction Techniques, Antimicrobial Activity and In-Silico Analyses

Antibiotics 2021, 10, 252

8. 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)

9. Ivica Dimkić^{1*}†, Marija Petrović^{1†}, Milan Gavrilović¹

, Uroš Gašić², Petar Ristivojević³, Slaviša Stanković¹ and Peđa Janačković¹

New perspectives of purple starthistle (Centaurea calcitrapa) leaf extracts: phytochemical analysis, cytotoxicity and antimicrobial activity

AMB Expr (2020) 10:183

10. Karima Yaici, Saliha Dahamna & Mohamed Toumi Contribution to the floristic and ethnobotanic study of the most utilized medicinal plants in the Sétifian Tell (south of the Tamentout forest) east Algeria

Mediterranean Botany 41(1) 2020: 55-65

11. Leclerc H.

Précis de Phytothérapie

5ème édition Masson – Paris 1994

12. Le Floch E.

Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983

13. Pieroni A, Janiak V, Dürr CM, Lüdeke S, Trachsel E, Heinrich M

In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in southern Italy. Phytother Res. 2002 Aug;16(5):467-73.

14. Prakash C. Phondani, Arvind Bhatt, Esam Elsarrag, Yousef A. Horr

Ethnobotanical magnitude towards sustainable utilization of wild foliage in Arabian Desert Journal of Traditional and Complementary Medicine Volume 6, Issue 3, July 2016, Pages 209-218

15. Safaa Baydoun a,n, Chalak Lamisb, Dalleh Helenaa, Arnold Nellya

Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon

Journal of Ethnopharmacology 173 (2015) 139–156

16. 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.

17. Talal Aburjai, Mohammad Hudaib, Rabab Tayyema, Mohammed Yousef b, Maher Qishawi

Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region

Journal of Ethnopharmacology 110 (2007) 294–304.

18. Tarek Hamel, Moncef Zaafour¹ and Mahieddine Boumendjel

Ethnomedical Knowledge 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

19. Z. F. Ahmed, f. M. Hammouda, a. M. Rizk, s. I. Ismail
Phytochemical studies of certain centaurea species
general analysis and alkaloids

Planta med 1970; 18(3): 227-231

20. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE
<https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show>

21 المعتمد في الأدوية

تأليف يوسف بن عمر بن علي بن رسول الغساني التركماني صاحب اليمن.
الطبعة الثالثة 1975 دار

المعرفة - بيروت

كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

22 إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

23 استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1988 - الجزء الأول - دار

الكتب الوطنية - بنغازي

24 حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

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.

RHUVEX[®]



Paracétamol + Pseudoéphédrine + Chlorphénamine

FORME ORIGINALE

EXCLUSIF
NOUVEAU
EXCLUSIF

JOUR & NUIT




Ce que le Jour

doit


à la Nuit



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

• مضادات التخثر الفموية المباشرة :
من المراقبة البيولوجية الى
ارتداد تأثير مضاد التخثر

