



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO :

**HABITUDES DE PRESCRIPTION
DES ANTIHYPERTENSEURS EN
TUNISIE**



MEMOFLEX

GINSENG, MAGNESIUM & VITAMINE C

**BAISSE DE FORME,
MANQUE DE CONCENTRATION,
AYEZ LE REFLEX MEMOFLEX!**



28 Comprimés Effervescents



Arôme orange

3 ACTIFS POUR UNE TRIPLE ACTION

GINSENG

TONIFIANT

MAGNESIUM

RELAXANT

VITAMINE C

ENERGISANTE

Les compléments alimentaires des Laboratoires IPS répondent aux normes pharmaceutiques de fabrication et de contrôle. Ceci n'est pas un médicament

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI Directeur exécutif : Mokhtar BELAIBA

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Latifa BENZARTI

Secrétaire Général

Lassâd M'SAHLI

Secrétaire Général Adjoint

Hager BATTIKH

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Senda BAHRI
Nejib EL OUED

Comité de rédaction

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

Pour tous renseignements contacter :

Sécretaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

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

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Septembre 2021

N° 160

ARTICLES

- Habitudes de prescription des antihypertenseurs en Tunisie
Safouène Hammami, Maryem Boughnim, Nesrine Hasni, Zakia Inès Harzallah ————— P. 4
- Péritonite tuberculeuse chez un insuffisant rénal en dialyse péritonéale au
CHU Sahloul de Sousse
Ben Azaiez Maissa, Tilouche Lamia, Mrabet Sanda, Guedri Yosra, Chaouch Cherifa, ————— P. 13
Ketata Soumaya, Zellama Dorsaf, Mhiri Emna, Slim Leila, Achour Lotfi, Boujaafar Noureddine
- Opioides et interactions médicamenteuses
Mahmoudi K., Sakly H., ————— P. 19
- RUTA sp.
Kamel Boukef ————— P. 25
- Affiche des XIX^{èmes} Journées Pharmaceutiques Tunisiennes
Kamel Boukef ————— P. 41

COMITÉ DE LECTURE

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

HABITUDES DE PRESCRIPTION DES ANTIHYPERTENSEURS EN TUNISIE

Safouène Hammami¹, Maryem Boughnim¹, Nesrine Hasni², Zakia Inès Harzallah¹

1 : Service de pharmacie, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie

2 : Service de pharmacie, Centre de Neurologie de Tunis, Tunisie

*** auteur correspondant, tel : 97686211, mail : inezakia@gmail.com**

Résumé :

L'hypertension artérielle (HTA) est un enjeu majeur de santé publique. L'objectif de ce travail est de faire l'état de lieux des habitudes de prescription pour traiter l'HTA des médecins tunisiens en fonction de leur spécialité. Ainsi, une étude transversale de type observationnelle descriptive a été réalisée auprès de 100 médecins qui s'est étendue sur une période de 2 ans. L'approche adoptée était un entretien individualisé avec les prescripteurs qui devaient remplir un questionnaire reflétant leur stratégie thérapeutique, leur choix de la molécule et les éventuels passages des visiteurs médicaux. Les résultats retrouvés montrent une hétérogénéité des pratiques et le non respect des recommandations (62% des médecins ne suivent pas les guidelines). La classe des ARA II est la classe la plus prescrite en monothérapie. En bithérapie, l'association ARA II et diurétique est prédominante. La plupart des prescriptions étaient des molécules génériques. Ces résultats sont en concordance avec le profil du marché de l'industrie pharmaceutique tunisien où la classe de l'ARA II et de la monothérapie sont dominants. Le guide national de l'INEAS et une stratégie de promotion responsable de la plupart des industriels du médicament pourraient être les prémices d'une meilleure en charge.

Mots clés :

Antihypertenseurs, Habitudes de prescription.

Abstract :

High blood pressure is s a major public health issue. The objective of this work is to take stock of the prescription habits for treating hypertension in Tunisian doctors according to their specialty. Thus, a descriptive, observational-type cross-sectional study was carried out with 100 physicians which extended over a period of 2 years. The approach adopted was an individual interview with prescribers who had to fill out a questionnaire reflecting their therapeutic strategy, their choice of the molecule and possible visits by medical visitors. The results found show heterogeneity of practices and non-compliance with recommendations (62% of doctors do not follow the guidelines). The ARA II class is the most prescribed class in monotherapy. In dual therapy, the combination ARA II and diuretic is predominant. Most of the prescriptions were generic molecules. These results are in line with the market profile of the Tunisian pharmaceutical industry where the class of ARA II and monotherapy are dominant. The INEAS national guide and a responsible promotion strategy for most drug manufacturers could be the beginnings of better management.

Key words :

Antihypertensive drugs, Prescribing habits

I. Introduction :

Par sa forte prévalence, l'hypertension artérielle (HTA) représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Elle est

considérée comme le premier motif de consultation de médecine générale dans le monde [1].

En Tunisie, selon des résultats publiés en juin 2019, la prévalence de l'HTA est de 34,7% de la population tunisienne soit environ 4 millions de personnes hypertendues. Selon ces résultats, la plupart ne se connaît pas hypertendu et 90 % des hypertendus connus sont traités, tout en sachant que 25 % d'entre eux ne sont pas contrôlés [2]. Or, une HTA mal maîtrisée est une cause importante de décès prématuré et de morbidité.

Durant les décennies qui ont précédé, le traitement de l'hypertension artérielle se limitait à uniquement quelques molécules. Aujourd'hui, le nombre d'antihypertenseurs plus efficaces et dépourvus d'effets secondaires ne cesse de croître.

En Tunisie, comme dans le reste du monde, la variété et la diversité des antihypertenseurs présents sur le marché soulèvent des questions sur les stratégies thérapeutiques adaptées par les médecins traitants l'HTA. Ainsi, l'objectif de notre étude est de faire l'état de lieux des habitudes de prescription pour traiter l'HTA des médecins tunisiens en fonction de leur spécialité.

II. Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale de type observationnelle, descriptive réalisée auprès de 100 médecins dans le secteur public et privé qui s'est étendue sur une période de 2 ans du mois de mai 2018 jusqu'à mai 2020. Les structures sanitaires concernées étaient :

- Les cabinets privés du Grand Tunis, Zaghouan, Kef, Siliana et Bizerte.
- Certains hôpitaux : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Abderrahmane

Mami Ariana, Hôpital Mahmoud El Matri Ariana, Hôpital Régional du Kef, Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis et Polyclinique de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale de Tunis.

Nous avons essayé d'inclure l'ensemble des spécialités médicales susceptibles de prescrire des antihypertenseurs à savoir les médecins généralistes qui constituent la première ligne de prise en charge de l'HTA, les cardiologues ainsi que les néphrologues, les endocrinologues et les médecins internistes.

L'approche adoptée était un entretien individualisé avec les prescripteurs puis un questionnaire qu'ils devaient remplir de manière anonyme. Ce questionnaire est subdivisé en 4 parties : la stratégie thérapeutique, le choix de la molécule, la spécialité, la justification de ces choix et le nombre de visiteurs médicaux par jour selon la spécialité présentée. La saisie et l'analyse des données ont été effectuées au moyen du logiciel SPSS® version 23.0.

III. Résultats

III.1. Etude épidémiologique des médecins traitants l'hypertension artérielle

Il s'agit d'une étude réalisée auprès d'un échantillon de 100 médecins traitants l'HTA en Tunisie.

La majorité des médecins participants était des médecins généralistes (50%) suivis des cardiologues (40%). Les autres spécialités représentaient 10% de l'échantillon (6% endocrinologues, 3% néphrologues et 1% interniste).

Leur répartition géographique était

principalement sur le Grand Tunis (70%). 11% exerçaient au Kef, 10% à Zaghuan, 5% à Séliana et 4% à Bizerte.

III.2. Etude des habitudes de prescription :

III.2.1. Stratégie thérapeutique

• Patients hypertendus grade 1 sans facteur de risque

La majorité des médecins toute spécialité confondue (62%) n'a pas prescrit de traitement pour ces patients et ont opté pour les règles hygiéno-diététiques. Par contre 38% ont commencé par une monothérapie et aucun médecin n'a prescrit la bithérapie pour ce profil de patient.

• Patients hypertendus grade 1 avec facteurs de risque cardiovasculaire élevé ou très élevé :

Pour les patients hypertendus grade 1 avec plusieurs facteurs de risque élevé ou très élevé, 6% des médecins se sont contentés de règles hygiéno-diététiques. 58% avaient prescrit une monothérapie. Alors que 36% avaient prescrit la bithérapie d'emblée.

L'analyse des prescriptions en fonction de la spécialité des médecins prescripteurs a permis de montrer que 90% des cardiologues prescrivent une bithérapie d'emblée alors que les médecins généralistes débutent par une monothérapie

• Patients hypertendus grade 2 avec une pression artérielle entre 160 et 179 mmHg :

80% des médecins ont opté pour une bithérapie, alors que 20% préfèrent une monothérapie à forte dose d'emblée. Il existe une différence entre les médecins généralistes et les cardiologues dans le choix de la stratégie thérapeutique face à

ce profil de patient. 100% des cardiologues ont opté pour une bithérapie alors que 45% des médecins généralistes et 50% des endocrinologues préfèrent commencer par une monothérapie à fort dosage.

• Patients hypertendus grade 3: PA > 180 mmHg

La majorité des médecins ont choisi une trithérapie (88%). Alors que moins de 15% préfèrent débuter par une bithérapie à forte dose. Nous n'avons pas noté de différence significative entre les spécialités.

III.2.2. Choix de la molécule

• En monothérapie :

La classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA II) était la classe la plus prescrite (42%) devant une HTA traitée par une monothérapie suivie par les inhibiteurs calciques (28%), les IEC (20%) et enfin les diurétiques (10%).

Le choix de l'ARA II, selon les prescripteurs, était justifié par leur efficacité et leur protection rénale.

Le choix de la molécule diffère d'une spécialité à une autre. Cette différence est

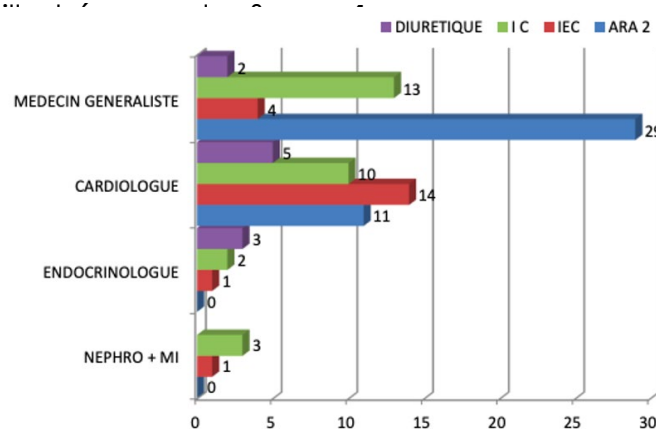


Figure 1 : Choix des molécules en fonction des spécialités des médecins prescripteurs

• En bithérapie

L'association ARA II et diurétique était prescrite dans la majorité des cas (40%). Les autres associations étaient ARA II + inhibiteur calcique (IC) (28%) et IEC + IC (22%) et IEC + diurétique (10%).

Les médecins généralistes ont prescrit l'association ARA II + diurétique dans la plupart des cas. La justification de ce choix était l'efficacité de cette association et sa disponibilité.

Les cardiologues ont plus opté pour la plupart pour l'association IC+ IEC en raison d'une efficacité durable et surtout pour une protection cardiovasculaire.

La différence de choix des associations est schématisée dans la figure 2.

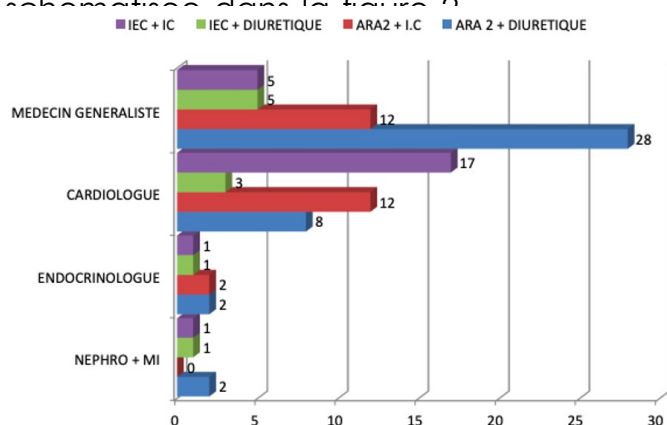


Figure 2 : Choix des molécules en fonction des spécialités des médecins prescripteurs

III.2.3. Choix de la spécialité entre princeps et générique

- 65% de la totalité des médecins toute spécialité confondue a choisi la spécialité générique et ceci à cause du prix élevé du princeps. 29% quant à eux ont préféré le princeps.

- 6% des médecins ont déclaré qu'ils ne trouvent pas de différence entre princeps et générique et prescrivent la spécialité disponible sur le marché d'une façon aléatoire.

Nous avons remarqué que ce choix dépendait de la région géographique: les médecins exerçant dans les zones du nord-ouest ont tendance à prescrire plus de génériques que dans le Grand Tunis.

III.2.4. Influence des visites médicales :

Les visites médicales présentant les ARA II en monothérapie et en bithérapie étaient plus fréquentes (80%) que celles des IEC en mono et bithérapie (20%).

IV. Discussion :

L'objectif principal de notre travail était d'étudier les habitudes de prescription pour la prise en charge de l'HTA d'un échantillon de médecins tunisiens en fonction de leur spécialité (généralistes et spécialistes).

IV.1. Choix stratégique selon le profil de patient

IV.1.1. Patient hypertendu grade 1 sans facteur de risque

Selon notre étude, 62% des médecins toute spécialité confondue n'ont pas prescrit de traitement pour le patient hypertendu grade 1 sans facteur de risque et ont opté pour les règles hygiéno-diététiques. Ceci rejoint les recommandations Tunisiennes de l'INEAS « Guide pratique clinique, prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte » [3] qui préconisent de démarrer par les mesures hygiéno-diététiques et dans le cas où elles sont insuffisantes pour normaliser les chiffres tensionnels au bout de 3 à 6 mois,

une monothérapie devra être instaurée. Les recommandations internationales sont plus exigeantes. En effet, l'ESH/ESC ainsi que les recommandations américaines (ACC) recommandent de prescrire d'emblée un traitement antihypertenseur en monothérapie car ceci améliore le pronostic de la maladie [4, 5].

IV.1.2. Patient hypertendu grade 1 avec plusieurs facteurs de risque élevés ou très élevés :

Bien que, selon les recommandations nationales et internationales, la monothérapie n'ait plus de place dans la prise en charge des patients hypertendus grade 1 avec plusieurs facteurs de risque élevés ou très élevés [3, 5], 62% des médecins tunisiens dont 80% sont des médecins généralistes continuent à le faire. Ces chiffres sont en concordance avec les résultats de l'étude tunisienne Nature HTA qui a analysé les prescriptions de 25.890 patients hypertendus faite par 321 investigateurs [6] et celle de la Haute Autorité de la Santé où une étude analytique a été menée sur les prescriptions des 788.850 patients hypertendus.

Le marché pharmaceutique tunisien est un marché orienté par la monothérapie. En effet, 64% des spécialités disponibles sont des monothérapies et plus de 60% des laboratoires pharmaceutiques intervenant dans l'HTA sont des laboratoires présentant des spécialités en monothérapie [7].

Le faible recours à la bithérapie par les médecins tunisiens reste la principale cause du non contrôle de patients hypertendus. En effet 48,4% des patients traités ne sont pas contrôlés selon les recommandations ESC 2018 et 81,5% selon celles de l'AAC 2017 [6].

Malgré ces limitations, le taux de contrôle de la PA en Tunisie n'est pas inférieur aux taux de contrôle des pays européens.

IV.1.3. Patient hypertendu grade 2

Les recommandations européennes et américaines insistent sur la bithérapie même la trithérapie pour les hypertendus grade 2 [4]. Les recommandations de l'INEAS sont en faveur d'une bithérapie combinée initiale car l'équilibre tensionnel sera atteint plus rapidement ce qui diminue la mortalité [3]. Or, selon notre étude, 20% des médecins participants prescrivent de la monothérapie en fort dosage pour un patient hypertendu grade 2. Ces médecins sont essentiellement des médecins généralistes qui constituent la première ligne de la prise en charge de l'hypertension. La totalité des cardiologues interrogés respecte de manière stricte les recommandations dans leurs stratégies.

IV.1.4. Patients hypertendus grade 3: PA > 180 mmHg

88% des médecins toute spécialité confondue ont choisi une trithérapie. Or selon les recommandations nationales, une bithérapie est suffisante pour contrôler la PA chez environ 2/3 des patients [3]. Pour le 1/3 restant, un 3ème médicament serait nécessaire. Ainsi, la trithérapie d'emblée n'est pas recommandée selon le guide de l'INEAS [3].

IV.2. Choix de la molécule

Les études randomisées contrôlées ont montré une réduction efficace des chiffres tensionnels et des événements cardiovasculaires pour les IEC, les ARA II, les inhibiteurs calciques (IC), les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants. Pour

cette raison, ces classes sont la base de la stratégie thérapeutique de l'HTA [3].

Le choix de la classe thérapeutique est conditionné par des critères liés au patient (présence de comorbidité, tolérance, âge, coût etc...). Cependant, le recours aux bêtabloquants, doit être réservé en cas d'indication spécifique : post-IDM, insuffisance cardiaque et contrôle du rythme [3].

Selon la HAS et étant donné le prix onéreux des ARA II, la prescription des 3 autres classes (diurétiques, IEC, IC) en première intention doit être privilégiée [8]. De plus, de nombreuses études confirment la supériorité des IEC aux ARA II comme traitement de première intention dans l'HTA essentielle [9, 10]. Ainsi, la HAS recommande de réserver ces derniers aux patients ayant une toux sous IEC [11].

Selon notre étude, la classe la plus prescrite par les médecins notamment les généralistes, en monothérapie, était celle des ARA II (46% des médecins participants). Contrairement aux diurétiques qui se retrouvent en dernier, bien qu'ils aient un coût faible et que leur efficacité est bien documentée.

Ces résultats sont différents de ceux de l'étude Nature-HTA, où la classe thérapeutique la plus prescrite était celle des IEC, suivie par les IC, [6]. A la différence de notre étude, 70% des médecins participant à l'étude Nature-HTA, sont des cardiologues contre 40% dans notre étude.

En France également, les ARA II représentent la classe la plus prescrite [12]. Selon une étude réalisée par Wang et al, le pourcentage de patients traités par ces molécules est plus élevé en France que dans les autres pays européens notamment le Royaume- Uni et

l'Allemagne [13, 14]. À l'inverse, la France présente le plus faible recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [13].

Par contre, dans le marché marocain, la famille des médicaments diurétiques était la plus consommée (34%) suivie des bêtabloquants (20%) [15].

Ces résultats mettent en évidence des profils de consommation médicamenteuse des antihypertenseurs différents en fonction des pays.

Une étude a mis également en évidence la «spécialisation» de la France sur les ARA II, et celle de l'Allemagne sur les bêtabloquants, les diurétiques, les antagonistes calciques et les IEC, en termes de rang de classement des consommations exprimées en unités standard [16].

Les principales hypothèses avancées dans la littérature pour expliquer la variabilité de la consommation médicamenteuse entre pays sont des facteurs exogènes, tels que la prévalence des pathologies, les recommandations de prescription (qui sont cependant homogènes pour les antihypertenseurs, du fait de sociétés savantes européennes), les politiques nationales relatives aux médicaments (à destination des prescripteurs, pharmaciens ou patients), mais aussi la promotion pharmaceutique, ainsi que plus largement des facteurs historiques, culturels et comportementaux [16,17].

En Tunisie, la promotion pharmaceutique a un impact important sur le choix de la stratégie thérapeutique ainsi que sur le choix de la molécule prescrite. En effet, l'étude du marché tunisien des antihypertenseurs, montre d'une part la prédominance des spécialités à base d'ARA II (34%) suivie

des IEC (29%) et des inhibiteurs calciques (27%) ; les spécialités à base de diurétiques sont les spécialités les moins présentes sur le marché et d'autre part, une nette supériorité des spécialités pharmaceutiques de la monothérapie par rapport à celle de la bithérapie [7].

Dans notre enquête, les médecins tunisiens sont visités beaucoup plus par des laboratoires présentant des ARA II (monothérapie ou bithérapie) que les autres spécialités.

Toutes ces données appuient notre hypothèse sur l'influence du marketing pharmaceutique sur le choix de la thérapie et de la molécule dans les habitudes de prescriptions de médecins tunisiens et ce peu importe leur spécialité.

Selon les recommandations de l'INEAS, dans le cas où la monothérapie n'est pas suffisante, le traitement devra se baser de préférence sur l'association d'un IEC ou d'un ARA II avec un IC et/ou un diurétique type thiazidique [3].

A travers notre étude, l'association ARA II + Diurétique était la combinaison la plus prescrite chez les médecins tunisiens. Cette association, est l'association la plus représentée par les laboratoires pharmaceutique en Tunisie avec plus que 52% de la part du marché [7].

IV.3. Choix entre princeps et générique :

Selon une étude réalisée par Bouiller et al. en 2016, l'efficacité des antihypertenseurs donnés sous forme princeps ou générique est comparable [18].

Selon notre enquête, 65% des médecins toute spécialité confondue préfèrent

prescrire des médicaments génériques que des princeps. Ce choix peut être expliqué par différentes raisons : le coût qui est généralement moins cher de 30% que le prix du princeps, la volonté qu'ont certains médecins d'encourager la production locale et par la suite l'économie nationale. Se rajoute à cela, la typologie du marché tunisien des antihypertenseurs qui est un marché à dominance des génériques. Plus de 80 spécialités pharmaceutiques des antihypertenseurs sont des génériques contre 35 princeps [7].

Le médecin tunisien est visité plus que deux fois de plus par un visiteur médical de médicament générique que par un visiteur d'un médicament princeps.

La comparaison de ces données avec les données de la littérature, montre une grande divergence entre les pays. En effet la part de marché des médicaments génériques en volume a en effet été estimée en 2004, à 12% en France, 41,1% en Allemagne, 4% en Italie, 9,1% en Espagne et 49,3% au Royaume-Uni [19].

Au Maroc, Le marché des génériques des antihypertenseurs est passé de 3,3% en 1991 à 21,7% en 2005 [15].

Cette différence des marchés entre les pays est due essentiellement aux politiques des pays (favorisation de la production locale, Sécurité sociale) et aux nombres des industries pharmaceutiques princeps implantés par rapport aux industries pharmaceutiques locaux.

Conclusion :

L'hypertension artérielle représente un enjeu majeur de santé publique en Tunisie par sa

prévalence et ses complications.

Bien que notre étude ait certaines limites notamment la taille de l'échantillon des médecins, leur localisation géographique qui était le nord de la Tunisie et la méthodologie qui n'était pas une évaluation des pratiques professionnelles, les résultats retrouvés sont évocateurs de réelles problématiques notamment l'hétérogénéité des habitudes de prescription et le non respect des recommandations internationales.

Le guide national de pratique clinique « Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte » représente un grand atout pour atteindre un taux de contrôle supérieur à 50% en Tunisie, car il va permettre d'harmoniser les pratiques de prise en charge de l'HTA.

Enfin, les industriels du médicament et les firmes pharmaceutiques doivent adopter une stratégie de promotion responsable et réfléchir au développement d'un plus grand nombre d'associations fixes qui seront indiquées de première intention dans l'hypertension artérielle.

REFERENCES

1. Mourad JJ, Girerd X. Objective for 2015: 70% of treated and controlled hypertensive patients. Seven key points to reach this goal in practice. A joint call for action of the French League Against Hypertension and the French Society of Hypertension. *J Mal Vasc.* 2012;37:295-9
2. Ben Romdhane H, Ben Ali S, Skhiri H, Traissac P, Bougatef S, Maire B, et al. Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertens Res.* 2012 ;35:341-7.

3. Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte. INEAS santé, Société Tunisienne de Cardiologie et de Chirurgie Cardio-vasculaire, Mars 2021
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018; 138:e426-83.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104.
6. Société Tunisienne de Cardiologie & de Chirurgie Cardio-Vasculaire. Enquête Nature HTN sur l'hypertension artérielle. Tunis: STCCCV; 2019.
7. Hammami.S, Les antihypertenseurs en Tunisie : Etude de marché et habitudes de prescription, Thèse d'exercice de pharmacie soutenue publiquement le 03 décembre 2020.
8. Haute Autorité de Santé. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Paris: HAS; 2013.
9. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33:2088-

- 97.
10. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:131-42.
11. Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée: Comment choisir entre IEC et sartans ? [En Ligne]. 2018 [Consulté le 21 sept. 2020]. Disponible: www.puppem.com/Documents/HAS_fiche_bon_usage_iec_sartans_011008.pdf
12. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. *BMC Health Serv Res*. 2005;5:21.
13. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*. 2007; 167:141-7.
14. Thao Khamsing W. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008. *Etudes et Résultats*. 2008; 729:1-8.
15. Soussi-Tanani D, Alaoui K, Belaiche A, Hassar M, Cherrah Y. Analyse de la consommation des antihypertenseurs au Maroc: période 1991-2005. *Thérapie*. 2008; 63:129-33.
16. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E; EuroMed Stat Group. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ*. 2004; 328:385-6
17. Le Pen C, Lemasson H, Roullière-Lelidéc C. La comparaison médicamenteuse dans 5 pays européens: une réévaluation. Paris: LEEM; 2007.
18. Bouiller M, Dinic M, Thibaudin D, Mehdi M, Maillard N, Masson I, et al. Etude comparative de l'efficacité des antihypertenseurs donnés sous forme princeps ou générique. *Nephrol Ther*. 2014; 10:374-5.
19. Clerc ME, Pereira C, Podevin M, Vileret S. Le marché du médicament dans cinq pays européens en 2004. *Etudes et Résultats* 2006; 502:1-8.

PÉRITONITE TUBERCULEUSE CHEZ UN INSUFFISANT RÉNAL EN DIALYSE PÉRITONÉALE AU CHU SAHLOUL DE SOUSSE

Ben Azaiez Maissa¹, Tilouche Lamia¹, Mrabet Sanda², Guedri Yosra², Chaouch Cherifa¹, Ketata Soumaya¹, Zellama Dorsaf², Mhiri Emna³, Slim Leila³, Achour Lotfi², Boujaafar Noureddine¹

(1) Laboratoire de Microbiologie, CHU Sahloul de Sousse, route de ceinture 4011, Hammam Sousse, Sousse, Tunisie

(2) Service de Néphrologie, CHU Sahloul de Sousse, route de ceinture 4011, Hammam Sousse, Sousse, Tunisie

(3) Centre nation de référence des mycobactéries, Laboratoire de Microbiologie Hôpital Abderrahmen MAMI, 2080 Ariana, Tunisie

Résumé :

Nous rapportons la première observation d'une tuberculose péritonéale en dialyse péritonéale continue ambulatoire au CHU Sahloul de Sousse. Il s'agit d'une patiente âgée de 53 ans en dialyse péritonéale depuis Juin 2016 pour une insuffisance rénale chronique. Une tuberculose péritonéale a été diagnostiquée 26 mois après le début de la dialyse péritonéale. Aucune autre localisation tuberculeuse n'a pas été mise en évidence. La source de contamination est inconnue. Un traitement antituberculeux a été entamé par Isoniazide, Pyrazinamide, Rifampicine et Ofloxacine. Le cathéter de dialyse péritonéale a été retiré et la patiente a été transférée en hémodialyse. L'évolution a été fatale au bout de deux semaines d'hémodialyse malgré une apyrexie maintenue et une amélioration du syndrome inflammatoire biologique.

Mots clés : Péritonite, tuberculose, dialyse péritonéale

Abstract :

We report the first case of tuberculous peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in

our experience. It's a 53-year-old woman with diabetic nephropathy and end stage kidney disease on CAPD since June 2016. Tuberculosis peritonitis was diagnosed 26 months after peritoneal dialysis initiation. Neither other bacillary location nor the source of contamination were found. Antibacillar chemotherapy was initiated: Isoniazid, Pyrazinamide, Rifampicin and Ofloxacin. The peritoneal dialysis catheter was removed and the patient transferred to hemodialysis. Although clinical and biological amelioration, the patient died within 2 weeks of hemodialysis.

We reviewed the recent literature to assess clinical-biological features and outcome of tuberculous peritonitis in patients undergoing CAPD.

Key words : Peritonitis, tuberculosis, peritoneal dialysis

Introduction:

La dialyse péritonéale (DP) est l'une des modalités du traitement de substitution rénale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal. La péritonite bactérienne demeure la complication la plus fréquente de ce mode d'épuration extra-rénale (1). Dans notre centre hospitalo-

universitaire (CHU), les péritonites liées à la DP sont dues principalement à des cocci à Gram positifs (29,5%) suivis des bacilles à Gram négatifs (20%). Aucune péritonite tuberculeuse n'a été rapportée dans notre CHU jusqu'en 2018 (2). En effet, la tuberculose péritonéale représente environ 1-3 % des cas de péritonite en (DP) (3). Nous rapportons la première observation d'une tuberculose péritonéale en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) dans notre CHU. Nous revoyons à travers la littérature, les caractéristiques clinico-biologiques et évolutives de cette pathologie rare.

Cas clinique:

Madame SK, âgée de 53 ans, d'origine tunisienne, était en DPCA depuis Juin 2016 pour une insuffisance rénale chronique sur une néphropathie diabétique. Le choix de la méthode d'épuration extra-rénale était motivé par l'antécédent d'insuffisance coronarienne chez la patiente.

Elle a été hospitalisée le 25.08.2018 pour des diarrhées liquidiennes accompagnées de douleurs abdominales diffuses évoluant depuis 2 semaines dans un contexte d'apyrexie. Par ailleurs, la patiente rapportait la notion d'asthénie. L'examen clinique a objectivé une sensibilité abdominale avec un aspect trouble du liquide de DP.

Les examens complémentaires ont montré des globules blancs à 9400/mm³ et des valeurs élevées de la CRP à 233 mg/l et de la procalcitonine à 1,7 µg/L. Les examens cyto bactériologiques du dialysat ont montré une hyperleucocytose (allant de 60 à 280/mm³) avec prédominance de PNN (60-65%) à plusieurs reprises, hormis le

jour de l'admission, où le liquide présentait une prédominance lymphocytaire (70%) (Tableau I).

Tableau I: Surveillance biologique du dialysat

	25.08.2018	28.08.2018	05.09.2018
GB/mm ³	280	180	60
PNN(%)	30	65	60
Lymphocytes(%)	70	35	40
GR/mm ³	600	<1	90
Culture	Négative	Négative	Négative

GB=Globules blancs, PNN=Polynucléaires neutrophiles, GR=Globules rouges

Le reste du bilan infectieux comportant un ECBU, des hémocultures et une coproculture était négatif. La radiographie du thorax est revenue sans anomalies.

Le diagnostic d'une péritonite sur cathéter de DP a été évoqué et une antibiothérapie empirique a été démarrée dans les suites du premier prélèvement, par céfotaxime, métronidazole et vancomycine malgré l'absence de germes à la culture du cathéter.

L'évolution initiale était favorable avec disparition des diarrhées ainsi qu'une régression du syndrome inflammatoire biologique. La patiente a présenté par la suite des pics fébriles avec réapparition des douleurs abdominales ainsi qu'une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP= 294mg/L).

Toutes les cultures bactériennes demeurant stériles sur les milieux standards, une recherche de mycobactéries dans le liquide péritonéal a été demandée le 05.09.2018. L'examen direct a objectivé la présence de rares bacilles acido-alcoolorésistants (12 BAAR). La culture du dialysat sur milieu liquide (Flacon BacT/ALERT MP, bioMérieux) et solide (Milieu de Löwenstein-

Jensen) s'est avérée positive au bout de 13 et 21 jours d'incubation respectivement. L'identification du complexe tuberculosis a été faite par la détection de l'antigène MPT64 par un test immunochromatographique sur milieu solide. L'identification de l'espèce sur colonies était basée sur la mise en évidence de la synthèse de niacine et de la résistance à l'hydrazide de l'acide thiophène 2 carboxylique. L'étude de la sensibilité aux antituberculeux a été réalisée en milieu liquide sur l'automate Bactec MGIT960. L'espèce isolée était *Mycobacterium tuberculosis* sensible à l'isoniazide, à la streptomycine, à la rifampicine et à l'éthambutol. L'ofloxacine n'a pas été testée.

Le diagnostic d'une tuberculose péritonéale a été retenu et aucune autre localisation bacillaire n'a été mise en évidence pas plus que la source de contamination. En effet, la recherche de BAAR dans les crachats et les urines ainsi que le test Quantiféron étaient négatifs. Une TDM thoracoabdominopelvienne avait été réalisée et est revenue sans anomalies. Un traitement antituberculeux a été entamé le 13.09.2018 par isoniazide (4mg/Kg/j), pyrazinamide (30mg/Kg/48H), rifampicine (10mg/Kg/j) et ofloxacine (200mg/48h). Devant la persistance des douleurs abdominales, le cathéter de DP a été retiré et la patiente a été transférée en hémodialyse. L'évolution a été marquée par une altération profonde de l'état général malgré une apyrexie maintenue et une amélioration du syndrome inflammatoire biologique. La patiente est décédée au bout de deux semaines d'hémodialyse.

Discussion:

Le risque de complications infectieuses demeure fréquent chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, du fait de leur déficit immunitaire occasionné par l'urémie chronique. Certaines études faites in vitro suggèrent que l'altération du pH, de l'osmolarité et du volume du liquide péritonéal qui accompagne la DPCA peuvent entraver l'activité phagocytaire et lymphocytaire favorisant ainsi la pullulation microbienne (4). Les manipulations répétées peuvent, en outre, favoriser l'inoculation des germes. En effet, la prévalence de la tuberculose chez les dialysés comparée à celle de la population générale est de 3 à 20 fois plus élevée, avec une prédominance des localisations extra pulmonaires (5,6). Le mode de contamination le plus fréquent est la dissémination hémotogène des bacilles tuberculeux à partir d'un foyer initial pulmonaire ou autre. D'autres modes de contaminations ont été rapportés par la littérature tel que la rupture des adénopathies, lors de la tuberculose ganglionnaire, dans le péritoine ou par contiguïté à partir de lésions dans les organes adjacents (intestin, trompes utérines) (7).

L'infection associée aux soins a été également évoquée par certains auteurs par contamination directe du péritoine chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (8,9). Pour notre patiente, aucun autre foyer tuberculeux n'a été retrouvé et une contamination lors de la manipulation de l'orifice de la dialyse péritonéale reste la plus plausible.

La tuberculose péritonéale expose à un défi diagnostique du fait de la non spécificité

de ses symptômes dominés par la fièvre (78%), les douleurs abdominales (92%) et l'aspect trouble du dialysat (90%) (10). Les signes d'imprégnation tuberculeuse tels que l'altération de l'état général, l'anorexie ainsi que les sueurs nocturnes ne sont pas toujours au premier plan. Ceci était à l'origine du retard diagnostique dans notre observation. D'après la littérature, le début des symptômes semble précéder par rapport à la mise en place du cathéter (dans les 12 mois) (10). Ceci suggère un rôle révélateur possible d'une infection péritonéale latente par la DPCA plutôt qu'une fixation sur le péritoine inflammatoire de mycobactéries diffusant par voie endogène. Cependant, plusieurs auteurs rapportent la notion de délai plus prolongé tel est le cas de notre observation (26 mois) (10,11).

L'examen du liquide péritonéal de notre patiente a retrouvé une légère prédominance de PNN. En effet, la prédominance lymphocytaire dans le dialysat lors d'une tuberculose péritonéale n'est retrouvée que dans moins de 20% des cas (3,10). D'où, une péritonite tuberculeuse devrait être envisagée devant toute péritonite bactérienne suspectée dont les symptômes persistent malgré une antibiothérapie à large spectre.

La culture des mycobactéries dans le liquide de DP représente le gold standard lors du diagnostic de la tuberculose péritonéale. L'usage des automates avec incubateurs incorporés présente l'avantage de réduire significativement le délai de positivité de 10 à 14 jours en moyenne par rapport aux cultures en milieu solide (12).

Actuellement, le paysage du diagnostic de la tuberculose est en train de changer

dans le monde grâce au développement du GeneXpert qui a été approuvé par l'organisation mondiale de la santé en 2010 pour une utilisation dans les pays d'endémie tuberculeuse. Une bonne sensibilité du test (86-100%) a été rapportée pour les échantillons de liquide péritonéal, synovial et péricardique (13,14).

La biopsie péritonéale avec étude histologique de la pièce opératoire peut également être utilisée comme méthode de diagnostic rapide mais invasive de la tuberculose péritonéale (15). La mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géo-cellulaires centrés par une nécrose caséeuse à l'examen microscopique permet de confirmer le diagnostic. La radiologie interventionnelle semble prometteuse pour la réalisation de ces biopsies (15).

Plusieurs études, dont deux méta-analyses, ont démontré l'intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans le liquide d'ascite dans le diagnostic de la tuberculose péritonéale avec une excellente sensibilité et spécificité. La sensibilité de ce test peut rapidement dégringoler en cas d'immunodépression (16,17). Etant donné le manque d'études concernant la fiabilité de ce test chez les insuffisants rénaux chroniques, son rôle reste de nos jours controversé.

Sur le plan thérapeutique, le traitement anti tuberculeux doit être instauré le plus tôt possible sans attendre la confirmation diagnostique. Les conséquences graves du retard thérapeutique a conduit de nombreux auteurs à instaurer un traitement d'épreuve sur une simple présomption diagnostique sans attendre la confirmation bactériologique ou histologique, améliorant ainsi le taux de survie (18,19). La société

internationale de dialyse péritonéale (ISPD) recommande de démarrer le traitement par une quadrithérapie: l'isoniazide et la rifampicine, qui doivent être administrés pendant 12 à 18 mois, le pyrazinamide et l'ofloxacine pendant les 2 premiers mois (20).

La durée de traitement varie en fonction des publications (10). En effet, la prolongation de la durée de traitement au delà de 12 mois a pour objectif de garantir la guérison. Dans ce contexte, Rohit et al. ont noté qu'une durée de traitement antituberculeux inférieure à 12 mois coïncidait avec une augmentation des rechutes (21).

Le retrait du cathéter est toujours un sujet de controverse. Si de nombreux auteurs recommandent de retirer le cathéter de DP chez un patient souffrant de péritonite tuberculeuse et d'envisager sa réinsertion après 6 semaines de traitement antituberculeux (22), il existe d'autres séries de cas de succès thérapeutiques sans retrait du cathéter (3). La poursuite à long terme de la DPCA est possible, en particulier si le diagnostic est posé précocement et si un traitement approprié est instauré rapidement (3,20).

Le décès précoce de notre patiente n'a pas permis de suivre l'évolution de sa pathologie et d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

Conclusion:

La tuberculose péritonéale en DP représente un véritable défi malgré sa faible incidence. Elle doit être évoquée devant toute péritonite réfractaire à une antibiothérapie à large spectre chez un sujet en DPCA. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. La surveillance périodique par la recherche

de mycobactéries s'avère indispensable pour prévenir ce type d'infections chez les patients en DPCA. L'amélioration du pronostic de la tuberculose péritonéale en DP passe inévitablement par un diagnostic précoce et une antibiothérapie adaptée et prolongée.

Références

- 1 Vakilzadeh N, Burnier M, Halabi G. Péritonite infectieuse en dialyse péritonéale: une complication trop redoutée?. Rev Med Suisse 2013; 9: 446-50.
- 2 Ben Lasfar L, Guedri Y, Mrabet S, et al. Péritonite en dialyse péritonéale : aspects microbiologiques, causes et devenir des patients. Une expérience de 10 ans. Nephrol Ther 2017; 13:328.
- 3 Ram R, Swarnalatha G, Akpolat T, et al. Mycobacterium tuberculosis peritonitis in CAPD patients: a report of 11 patients and review of literature. Int Urol Nephrol 2013; 45:1129-35.
- 4 Mortier S, Lameire NH, De Vriese AS. The effects of peritoneal dialysis solutions on peritoneal host defense. Perit Dial Int 2004; 24:123-38.
- 5 Al-Efraij K, Mota L, Lunny C, Schachter M, Cook V, Johnston J. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19:1493-9.
- 6 Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. PLoS One 2011; 6:e29563.
- 7 Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, et al. Peritoneal tuberculosis.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.2011; 35:60-9.

8 Lui SL, Tang S, Li FK, Choy BY, Chan TM, Lo WK, et al. Tuberculosis Infection in Chinese Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Am J Kidney Dis 2001; 38:1055-60.

9 Chau TN, Leung VK, Wong S, Law ST, Chan WH, Luk IS, et al. Diagnostic challenges of tuberculosis peritonitis in patients with and without end-stage renal failure. Clin Infect Dis 2007; 45:e141-6.

10 Talwani R, Horvath JA. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: Case report and review. Clin Infect Dis 2000; 31: 70-5.

11 Tamayo-Isla RA, de la Cruz MC, Okpechi IG. Mycobacterial peritonitis in CAPD patients in Limpopo: A 6-Year cumulative report from a single center in South Africa. Perit Dial Int 2016; 36: 218-22.

12 Parrish NM, Carroll KC. Role of the clinical mycobacteriology laboratory in diagnosis and management of tuberculosis in low-prevalence settings. J Clin Microbiol 2011; 49: 772-6.

13 McNerney R, Cunningham J, Hepple P, Zumla A. New tuberculosis diagnostics and roll out. Int J Infec Dis 2015; 32:81-6.

14 Edwards S, Glynn P, David MD, Kamesh L. Diagnosing Tuberculous Peritonitis Early in Patients on Peritoneal Dialysis: Use of Xpert MTB/RIF Assay. Perit Dial Int 2016; 36:461-3.

15 Guirat A, Affes A, Rejab H, Trigui H, Ben Amar M, Mzali R. Intérêt de la laparoscopie dans le diagnostic de la tuberculose péritonéale en zones endémiques. Med Sante Trop 2015; 25:87-91.

16 Shen YC, Wang T, Chen L, et al.

Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. Arch Med Sci 2013; 9: 601-7.

17 Tao L, Ning HJ, Nie HM, Guo XY, Qin SY, Jiang HX. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 79:102-7.

18 El Amrani M, Asserraji M, Bahadi A, El Kabbaj D, Benyahia M. La tuberculose en hémodialyse. Med Sante Trop 2016; 26:262-6.

19 Hassine E, Marniche K, Ben Hamida M, et al. Tuberculose des patients hémodialisés en Tunisie. Nephrol 2002; 23:135-40.

20 Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 Update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2016; 36: 481-508.

21 Rohit A, Abraham G. Peritoneal dialysis related peritonitis due to Mycobacterium spp: A case report and review of literature. J Epidemiol Glob Health 2016; 6:243-8.

22 Waness A, Al Shohaib S. Tuberculous peritonitis associated with peritoneal dialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012; 23:44-7.

OPIOÏDES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mahmoudi K., Sakly H.,
Service de pharmacie, Hôpital Universitaire de Bizerte

Résumé

Les opioïdes sont des substances « psychoactives » qui agissent dans les zones du cerveau responsables du contrôle de la douleur. Les opioïdes endogènes et exogènes se lient à des récepteurs spécifiques. De ce fait, ils sont classés en quatre classes selon leurs affinités et leurs efficacités pour les récepteurs: agonistes purs, agonistes-antagonistes, agonistes partiels et antagonistes, induisant ainsi différents effets pharmacologiques tels que la sensation d'euphorie, la somnolence, les vomissements, la constipation et la dépression respiratoire. Ces effets dépendent de la dose absorbée et de la fréquence de la consommation. La prise d'opioïdes peut conduire à une accoutumance, poussant le consommateur à augmenter les doses et leur fréquence pour pallier au manque ressenti. Une surdose peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle. En outre, l'utilisation de ces médicaments en association avec d'autres pourrait amplifier l'intensité et la fréquence des effets indésirables.

Abstract

Opioids are « psychoactive » substances that act in the areas of the brain responsible for controlling pain. Endogenous and exogenous opioids bind to specific receptors. Therefore, they are classified into four classes according to their affinities and their efficiency for the receptors: pure

agonists, agonists-antagonists, partial agonists and antagonists, thus inducing different pharmacological effects such as the feeling of euphoria, drowsiness, vomiting, constipation and respiratory depression. These effects depend on the dose absorbed and the frequency of consumption. Taking opioids can lead to addiction, pushing the user to increase the doses and their frequency to compensate for the lack felt. An overdose can lead to life-threatening respiratory depression. In addition, the use of these drugs in combination with others could increase the intensity and frequency of adverse reactions.

Introduction

Un opioïde est un peptide qui exerce un effet comparable à celui de la morphine. Les opioïdes peuvent être des drogues (héroïne) ou des médicaments d'origine naturelle ou synthétique. Le recours aux opioïdes s'est largement répandu dans le traitement de la douleur. Lorsqu'ils sont utilisés tels que prescrits par le médecin, ces médicaments ont des effets bénéfiques. La surveillance de ces médicaments est parfois nécessaire puisque l'utilisation à long terme aboutit fréquemment à des phénomènes de tolérance pharmacologique et à un risque de symptômes de sevrage et une exposition prolongée se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur appelée hyperalgésie induite par les opioïdes (1).

Des interactions peuvent survenir lorsque des analgésiques opioïdes sont pris avec d'autres médicaments entraînant ainsi une majoration des effets indésirables potentiellement majeurs.

1- Interactions d'ordre pharmacocinétique

1.1. Modification de la concentration plasmatique des opioïdes

Certains opioïdes sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 tels que l'alfentanil, la buprénorphine, le fentanyl, la méthadone, l'oxycodone, le tramadol, le dextropropoxyphène. Le tramadol et l'oxycodone sont métabolisés aussi par l'iso-enzyme CYP 2D6. La codéine et la dihydrocodéine sont transformées en métabolites actifs (respectivement en morphine et en dihydromorphine) par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 (2).

1.1.1. Augmentation de la concentration plasmatique des opioïdes

• Par inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4

L'utilisation des opioïdes métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 avec des inhibiteurs de cette isoenzyme majore le risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables. On cite à titre d'exemple quelques inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 tels que l'amiodarone, le diltiazem, les antifongiques azolés, le ritonavir, le jus de pamplemousse, etc. (3,4)

• Par inhibition de l'isoenzyme CYP 2D6

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6 diminuent le métabolisme du tramadol et de l'oxycodone et risquent de majorer les effets indésirables. Les inhibiteurs de

l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 sont principalement: la cimétidine, le citalopram, la fluoxétine, l'halopéridol, la diphénhydramine, etc. D'autre part, ces médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 diminuent la transformation de la codéine et dihydrocodéine en métabolites actifs diminuant ainsi leur efficacité antalgique. De ce fait, l'introduction d'un inhibiteur l'isoenzyme CYP 2D6, lors d'un traitement par tramadol ou oxycodone, peut être suivie d'une éventuelle apparition de symptômes de surdosage. Au contraire, lors d'un traitement par codéine et dihydrocodéine, une baisse de l'effet antalgique peut survenir (2-4).

• Par inhibition de la glucuroconjugaison

Certains opioïdes sont éliminés par glucuroconjugaison tels que la morphine, la codéine, le tramadol, etc. Leurs utilisations avec des médicaments qui inhibent la glucuroconjugaison exposent à une augmentation des effets doses-dépendants de ces opioïdes tels que la sédation et la dépression respiratoire, ou à une diminution des effets suite à l'absence du métabolite actif glucuroconjugué actif comme avec la morphine. On cite à titre d'exemple quelques inhibiteurs des UDP-glucuronyltransférases tels que le tacrolimus, les macrolides, le probénécide, les antifongiques azolés, le naproxène, l'acide méfénamique, etc. (2)

1.1.2- Diminution de la concentration plasmatique des opioïdes

• Par induction enzymatique

Les inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de ces opioïdes, et par conséquent l'arrêt de l'inducteur expose à une surdose. Les principaux inducteurs enzymatiques sont la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, le millepertuis, etc. Le tabac et l'alcoolisme chronique sont des inducteurs enzymatiques. De ce fait, l'introduction d'un inducteur enzymatique nécessite une surveillance d'une éventuelle diminution d'efficacité et de l'apparition des symptômes de sevrage. En cas d'association existante, il faut arrêter progressivement l'inducteur tout en adaptant les doses et surveillant l'apparition d'un éventuel surdosage qui peut parfois survenir 2 à 3 semaines après la modification (3,4).

1.1.3-Situations particulières

• Méthadone

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) tels que la fluvoxamine et la sertraline augmentent la concentration plasmatique de la méthadone et exposent à une majoration des effets indésirables dose-dépendants, notamment l'allongement de l'intervalle QT et les troubles du rythme ventriculaire. Par contre, certains antirétroviraux tels que l'abacavir, l'éfavirenz, la névirapine et la griséofulvine diminuent les concentrations plasmatiques de la méthadone et exposent à l'apparition des symptômes de sevrage (2,5).

La méthadone expose à une accumulation de la zidovudine (antirétroviral) et par

conséquent elle augmente ses effets indésirables. Par contre, elle diminue l'absorption digestive des comprimés de didanosine (inhibiteur de la transcriptase inverse). Cette interaction ne semble pas exister avec les gélules gastro résistantes de didanosine (2).

• Morphine

Différents médicaments exposent à la diminution de l'effet antalgique de la morphine par différents mécanismes. La rifampicine qui est un inducteur enzymatique expose à une diminution des concentrations plasmatiques de la morphine, le ritonavir semble augmenter son métabolisme et les oestroprogestatifs augmentent son élimination. Par contre, la quinidine et l'hydroquinidine augmentent son absorption. De même, la morphine augmente la biodisponibilité de la gabapentine (2,5).

• Tramadol

Le tramadol réduit la transmission de la douleur par des voies sérotoninergiques. De ce fait, son effet est diminué lorsqu'il est associé aux sétrons qui sont des antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine.

De plus, l'association du tramadol avec des antivitamines K expose à une augmentation de l'INR et aux saignements (le mécanisme n'est pas clairement établi). C'est pour cette raison que l'opioïde faible de premier choix est la codéine (2,6).

1.2- Diminution de l'élimination rénale des opioïdes

La principale voie d'élimination des opioïdes est la voie rénale. Ainsi, toute diminution de la fonction rénale entraîne une diminution

de leur élimination, et par conséquent leur accumulation et une augmentation de leurs effets indésirables. Divers mécanismes sont mis en jeu tels que l'exposition à une insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale organique, insuffisance rénale secondaire, etc. Parmi les médicaments néphrotoxiques les plus utilisés, on peut citer les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans, etc. (7,8)

2- Interactions d'ordre pharmacodynamique

2.1- Majoration des effets sédatifs

Les opioïdes sont des médicaments sédatifs. Leur utilisation concomitante avec d'autres médicaments sédatifs majore la somnolence et l'altération de la vigilance et rend certaines activités dangereuses telles que l'utilisation des machines et la conduite des véhicules. Les principaux médicaments sédatifs sont : les hypnotiques, les benzodiazépines et apparentés, les antiépileptiques, les neuroleptiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, etc. (9,10)

2.2- Majoration des effets sérotoninergiques

Un syndrome sérotoninergique a été décrit chez des patients traités par certains opioïdes : le dextrométhorphan, le tramadol, le fentanyl, la péthidine, etc. Le syndrome sérotoninergique n'a pas de définition consensuelle précise, ni de description typique, mais une série de symptômes divers sont y associés tels que l'agitation, la confusion, l'hypotension ou l'hypertension, la tachycardie, l'hyperthermie, les myoclonies, la rigidité, l'hyperactivité, etc. (2,11)

L'association de ces opioïdes avec un autre médicament sérotoninergique augmente

nettement ce risque. Les principaux médicaments sérotoninergiques sont les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) qu'ils soient non sélectifs ou sélectifs de type A ou sélectifs de type B, les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le lithium, les triptans, la dihydroergotamine, la buspirone, les sétrons, etc. (2,12)

Pour éviter cet effet majeur, il vaut mieux informer le patient, assurer une surveillance clinique rigoureuse et arrêter rapidement l'association devant les premiers signes de syndrome sérotoninergique. De plus, il faut avoir recours à d'autres alternatives d'efficacité voisine avec moins de risques d'interaction.

2.3-Majoration des torsades de pointes avec la méthadone et la dextropropoxyphène

La méthadone et le dextropropoxyphène (apparenté chimique de la méthadone) entraînent un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, d'où un risque de torsades de pointes. L'utilisation de ces deux molécules avec des médicaments torsadogènes augmente nettement ce risque. De même, leur association avec des médicaments bradycardisants et/ou des médicaments hypokaliémiants majore le risque d'apparition d'arythmies. On peut citer à titre d'exemple quelques médicaments cardiotoxiques tels que les antiarythmiques, les fluoroquinolones, les macrolides, les neuroleptiques, etc. (2,13)

2.4- Addition d'effets convulsivants avec le tramadol et le dextropropoxyphène

Le tramadol et le dextropropoxyphène sont connus par leur pouvoir de diminuer le seuil de convulsion. L'association de ces médicaments avec des médicaments abaissant le seuil de convulsion peut aboutir à une crise convulsive. Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsion sont principalement les neuroleptiques, les antihistaminiques H1, les antidépresseurs imipraminiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, etc. (2,14)

Pour éviter ce type d'interaction, il est préférable d'utiliser la codéine.

2.5- Addition de risques de constipation et d'iléus

Les opioïdes causent des constipations par ralentissement du péristaltisme intestinal. L'association avec un médicament ayant cet effet majore le risque. Divers médicaments aggravent une constipation voire exposent à une occlusion ou un iléus. Divers mécanismes sont mis en jeu (2,6,15):

- Ralentissement du péristaltisme intestinal, exemple : les médicaments atropiniques, les antihypertenseurs centraux, les inhibiteurs calciques, etc.
- Altération de l'innervation intestinale : Ce sont principalement les médicaments qui causent des neuropathies périphériques tels que les cytotoxiques dérivés du platine, les fluoroquinolones, le métronidazole, l'amphotéricine B, etc.
- Obstruction du tube digestif du fait de leur volume : Ce sont principalement

les laxatifs de lest, les fixateurs et les chélateurs, etc.

- Déshydratation notamment avec les diurétiques
- Hypokaliémie surtout avec les alcalinisants, les corticoïdes, les aminosides, etc.

2.6- Majoration de l'hypoglycémie avec tramadol et dextropropoxyphène

Le tramadol et le dextropropoxyphène peuvent causer une hypoglycémie chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux ainsi que les toxicomanes ingérant des doses élevées de dextropropoxyphène. Leur association avec des médicaments hypoglycémiantes en particulier les antidiabétiques permet d'augmenter ce risque. Pour éviter ce problème chez les patients diabétiques, il vaut mieux choisir la codéine (5,16).

Conclusion

La prescription des opioïdes chez les sujets polymédiqués nécessite une vigilance accrue de la part des cliniciens et des pharmaciens afin d'éviter la toxicité, l'inefficacité thérapeutique et l'apparition des effets indésirables. D'où le rôle important du pharmacien clinicien dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse.

Références bibliographiques

1. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 2013;14(5):226-33.
2. Revue prescrire: guide des interactions médicamenteuses, édition 2015.
3. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [En ligne]. [Cité le 27 oct 2021]. Disponible: <https://ansm.fr>.

sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

4. Michaud V, Turgeon J. L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450 : de la fiction à la réalité. *Pharmactuel* [En ligne]. 2003 [cité le 27 oct 2021];36(2). Disponible: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/448>

5. Résumé des Caractéristiques du Produit [En ligne]. [Cité le 28 oct 2021]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276448.htm>

6. Thériaque [en ligne]. [Cité le 27 octobre 2021]. Disponible: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.

7. Cochat P, Dubourg L. Rein et médicaments. *EMC - Ped.* 2004;1(2):171-85.

8. Izzedine H. Néphrotoxicité médicamenteuse. *Néphrol Therap.* 2018;14(3):127-34.

9. Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J, Nouaille Y. Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier III. *Actual Pharm.* 2013;52(527):31-4.

10. Sztark F, Lagneau F. Médicaments de la sédation et de l'analgésie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(7):560-6.

11. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey J-M, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *Rev Med Interne.* 2019;40(2):98-104.

12. Coulombe A, Thiffault R. Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. *Pharmactuel* [En ligne]. 2008 [cité le 1 nov 2021];41(1). Disponible: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/666>

13. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe. *Actual Pharm* 2016;55(554):23-7.

14. Outin H. État de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte en situation d'urgence et en réanimation. *Presse Med.* 2009;38(12):1823-31.

15. Ducrotté P. Constipation et traitements par les opioïdes. *Physiopathologie et prise en charge. Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2009;10(4):171-7.

16. Grandvilllemin A, Jolimoy G, Authier F, Dautriche A, Duhoux F, Sgro C. Hypoglycémie lors d'un traitement par tramadol: À propos de deux cas. *Presse Med.* 2006;35(12):1842-4.

RUTA SP.

Kamel Boukef



Famille : Rutaceae

Noms Arabes (2) : سذاب : Sathab : فيجن : Fijen : بيغانن : Bighanen ; الختف : Al khotf.

Nom Français : Rue

Botanique

Plantes vivaces, pouvant atteindre selon l'espèce jusqu'à 80 cm de hauteur, caractérisées par des fleurs régulières, jaunes, en corymbes, ordinairement à 4 divisions, à calice persistant et à pétales concaves.

Le fruit est une capsule à 4 -5 lobes peu profonds.

4 espèces sont signalées dans la flore de Tunisie (21).

- Ruta montana L.
- Ruta chalepensis L.
- Ruta angustifolia Pers.
- Ruta bracteosa D.C.

Ces espèces diffèrent entre elles par l'allure des feuilles, de la grappe fructifère, des bractées et des sépales.

Composition chimique

Ruta graveolens (20) (28) (50)

► Plante

- Flavonoïdes : dont rutine et quercétine
- Acides phénols : les acides, protocatéchique, gentisique, chlorogénique, p-hydroxybenzoïque, vanillique, syringique, caféique, p-coumarique, férulique, ascorbique, emodique, graveolinique, isobutyrique, isovalérique, malique, méthyl-

butyrique et propionique.

- Alcaloïdes :

Fagarine, arborinine, skimmianine, rutacridone, hydroxyrutacridone, graveoline, graveoline, ribalinidine, ribalinium, rutalinium, rutamine, rutarine, furacridone, gravacridone, 6-methoxydictamine, dictamine, rutacridine,

- Coumarines et furocoumarines:

Dont, bergaptène, xanthotoxine, psoralène, (1,1-diméthylallyl)-scopoletine, gravelliferone, isorutarine, rutacultine, rutaretine, suberenone, rutamarine, herniarine, isopimpinelline, scopoletine, umbelliferone, xanthotoxine, 7-hydroxycoumarine, 4-hydroxycoumarine, 7-méthoxycoumarine et byakangelicine.

- Terpènes :

Alpha-pinène, beta-pinène, cinéole, geigerine, gravéoline, gravéoline, limonène.

- Alcools et cétones :

2-heptanol, 2-heptanone, 2-nonanol, 2-nonanone, 2-octanone, 2-undecanol, 2-undecanone

- les acides gras : oléique, linoléique, linoléique, palmitique, et stéarique

► Huile essentielle

Les principaux composants sont :

- cétones aliphatiques et certains alcools aliphatiques mineurs dont : 2-undécanone, 2-nonanone, 2-dodécanone et 2-décane
- Quelques exceptions rapportées dans la littérature, par exemple, les parties aériennes séchées à l'air de *R. graveolens* en provenance de Chine contiennent des esters aliphatiques à longue chaîne comme : l'acétate de 2-undécanol et le 2-undécanol-2-méthylbutyl ester, et les feuilles séchées à l'air de *R. chalepensis* de Beja (Tunisie) contiennent : menthol, linalool, 2-hexanal en tant que composants principaux de l'huile essentielle. De même, des terpènes comme le limonène et le β -caryophyllène ont également été trouvés dans certains échantillons de *ruta* (33).
- Menthyl-n-nonyl-cétone, sabinine, hibalactone, alpha-, beta -pinène, limonène, cineole, p-cymène, nona-2-one, 2-nonylacetate, nonan-2-ol, undécane-2-one, 2-undécylacetate, undécane-2-ol, camphène, linalool, camphre, geijerene (50)

Ruta chalepensis

► Huile essentielle (42)

- Linalyl acetate, β -linalool, 2-undécanone, 2-nonanone, α -terpéneol, camphre, isocaryophyllène, 1,8-cineole, L-4-terpéneol, limonène, isobornéol, 3-octanone, 1-octène-3-ol, 1-heptanol, n-hexyl acetate, alpha cis-ocimène, 3-octanol, 2-nonanol, 2-décane

► Racine

- Coumarines :

8-méthoxygravelliferone, daphnoretine, daphnoretine-méthyl-éther, gravelliferone, gravelliferone-méthyl-éther, marmesinine, rutacultine, rutamarine-alcool

- Furocoumarines :

chalepensisine, marmesine, graine

- ceryl-alcool

- sitostérol

► Feuille (Ines27)

- Alcaloïdes
- Flavonoïdes : catéchine hydratée, naringine, lutéoline, kaempférol apigénine, flavone
- Acides aminés
- Furocoumarines
- Saponines.
- Acides phénols : les acides, protocatéchique, gallique, 3,4 dihydroxybenzoïque, chlorogénique, caféique, syringique, vanillique, férulique, trans -hydroxycinnamique, carnosique, 2,5 dihydroxybenzoïque et salicylique
- Naphthorésorcinol
- Coumarine

Pharmacologie

Les propriétés pharmacologiques suivantes ont été rapportées pour *Ruta graveolens* : Activité spasmolytique, inhibition de l'activité hémolytique des venins de serpent et de scorpions, effet cytotoxique, activité fongicide (50). Activité, anthelminthique, abortive, antiparasitaire, cicatrisante, anti-inflammatoire, anti-diarrhéique, antirhumatisme, fébrifuge, antiulcéreuse, vermifuge, antidiabétique et antimicrobienne. Cette dernière activité a été également démontrée pour l'huile essentielle (28).

De même, diverses activités ont été rapportées pour *Ruta chalepensis* : emménagogue, anthelminthique, antirhumatisme, anti hypertensive, abortive et anti-inflammatoire (5).

Les principales bio activités de l'huile essentielle de *Ruta* sont les suivantes : anti-inflammatoire, antioxydante, anti protozoaire, cytotoxique, herbicide, insecticide, insectifuge, larvicide,

anthelminthique et phytotoxique.

Il existe des différences significatives de puissance des bio activités entre les différentes espèces de *Ruta* et ce en raison des variations dans la composition chimique des huiles essentielles provenant d'espèces collectées à partir de différentes sources géographiques, à différents moments de la récolte, et tenant compte des différentes parties de la plante (33).

Dans une revue de la littérature, les propriétés de la Chalepine (1) Chalepensine (2), ont été rapportées : antidiabétique (1), anti-fertilité (1 et 2), antimicrobien (1 et 2), Antiagrégant plaquettaire (2), anti protozoaire (1 et 2), Antiviral (1) antagoniste calcique (2), cytotoxicité (potentiel anti cancer et anti tumoral) (1 et 2), spasmolytique (1) mutagenicité et autres toxicités (1) (32)

Deux constituants amebicides de *R. chalepensis* : les furanocoumarines rutamarine et chalépine, ont été isolés, représentent les composants chimiques les plus actifs de *R. chalepensis* contre le protozoaire *E. histolytica* (5).

L'huile essentielle a montré une activité antibactérienne aussi bien contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, y compris le staphylocoque doré résistant à la méthicilline et la levure *Candida albicans* (50)

L'huile essentielle a montré une activité antifongique maximale contre *Candida albicans* (18) (34).

Les résultats ont indiqué que les feuilles et les fleurs de la rue cultivée et sauvage possèdent de fortes activités antioxydante et antibactérienne sans différence significative (27).

Les données d'une étude indiquent que *R. graveolens*, possède des activités anti nociceptives, anti-inflammatoires et

antipyrétiques, justifiant l'utilisation des espèces végétales par les praticiens de la médecine traditionnelle dans la gestion et le traitement de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre (26).

Des preuves expérimentales passées et récentes montrent que *Ruta graveolens* et/ou sa principale composante rutine possèdent un certain nombre de propriétés intéressantes qui, si elles sont correctement manipulées, pourraient être exploitées pour développer des médicaments potentiels en ciblant certaines maladies et pathologies dévastatrices telles que la neurodégénérescence et les glioblastomes (31).

Les résultats d'une étude ont montré que l'injection intrapéritonéale de l'extrait hydro-alcoolique de *R. graveolens* et de rutine, en raison de leur activité antioxydante puissante, est susceptible d'améliorer la mémoire et les performances d'apprentissage. Il est donc suggéré qu'après

études supplémentaires la plante pourrait être utilisée comme un supplément dans la prévention et la réduction des effets néfastes du stress oxydatif, en ce qui concerne l'accélération du processus de vieillissement et des comportements associés à la dépression, la démence, la mémoire et les troubles de l'apprentissage (45).

Usages traditionnels

► Tunisie (13)

Nom vernaculaire : فيجل : Fijel

La rue est réputée en médecine populaire pour sa toxicité et ses propriétés abortives. Le décocté préparé à partir des feuilles

possède de multiples usages : antipyrétique, antihypertenseur, emménagogue, vermifuge et serait particulièrement recommandé chez les enfants dans les cas de diarrhées profuses accompagnées de vomissements.

En usage externe, elle est utilisée en friction de tout le corps pour faire baisser la fièvre. Pour éviter l'aérophagie du nourrisson, il est conseillé à la mère qui allaite, de consommer les feuilles pendant les repas ; celles-ci auraient également des vertus antitussives. A Jelma, les feuilles écrasées et appliquées en cataplasme passent pour soulager les céphalées et traiter les rhinites. Mélangées à du miel elles sont signalées chez la population juive de l'île de Djerba pour soigner les gerçures des seins.

Mais l'utilisation la plus couramment signalée sur l'ensemble du territoire est le macérât des feuilles dans l'huile en gouttes auriculaires pour soigner les otalgies et les atteintes auriculaires (44).

Enfin le rhumatisme est également soigné par cette plante ; on recommande à cet effet de frictionner les endroits douloureux avec la préparation précédente ou encore le décocté des racines.

Rutamontana à l'état sec est emménagogue et abortif. A faible dose diurétique et aphrodisiaque. On l'utilise à l'état frais comme collyre (30).

L'huile dans laquelle aurait cuit *Ruta bracteosa* servirait pour soigner les douleurs rhumatismales et les contusions, il est rapporté également le fait que, *Ruta chalepensis* serait susceptible de procurer la puissance sexuelle.

Quant à la sous espèce *bracteosa*, elle serait réputée tenir les scorpions éloignés et avoir des propriétés aphrodisiaques (30).

► Algérie

Noms vernaculaire : fedjela : فجلة , fedjel
el djebel : فجل الجبل

fijel, الفيجل, el fayjel , Elfidjal

Les auteurs citent deux espèces *R. montana* L. et *R. chalepensis* L. communes en Algérie. La rue est principalement utilisée comme emménagogue, parfois comme abortif. Reconnue également comme vermifuge, béchique, antiépileptique et antispasmodique et ce en usage interne sous forme d'infusion. En usage externe, on l'utilise comme antirhumatismal, antiseptique sur les plaies d'origine venimeuse et antiphlogistique seule ou en association avec d'autres plantes (12).

Ruta graveolens L. est antiseptique, soigne la constipation, les coliques, la diarrhée, l'hypertension, les douleurs menstruelles, les maladies cardiaques et c'est un anti vomitif (24).

Les parties aériennes et les feuilles de *R. chalepensis* en décoction sont utilisées contre l'insomnie, la phobie, la dépression et l'anxiété (22).

Les parties aériennes, en infusion ou en poudre possèdent des propriétés, anti hypertensive, antispasmodique et soignent l'eczéma (3).

D'autres indications sont signalées, le pyrosis, les douleurs de l'estomac, le refroidissement, l'hyperglycémie, la menstruation, la fièvre, les migraines, les piqures d'insecte et de serpent, les infections oculaires, les troubles mentaux et les maladies nerveuses (4).

L'infusé des feuilles de la même espèce est réputée dissoudre les calculs rénaux, c'est un emménagogue et un anaphrodisiaque chez les hommes. L'huile essentielle est rubéfiante, elle est utilisée en friction sur les zones douloureuses des articulations ou des muscles (15).

En Kabylie *ruta* sp. est réputée éloigner les scorpions et les serpents. C'est une plante toxique utilisée contre l'épilepsie, l'inflammation oculaire et le « mauvais œil », elle serait également antiseptique. D'usage courant en Kabylie comme vermifuge notamment contre l'oxyurose. Une décoction diluée des feuilles fraîches ou séchées calmerait les crampes d'estomac. En usage externe on place les feuilles quotidiennement dans les narines pour assurer l'antisepsie du rhinopharynx en prévention des infections virales dont la grippe (16).

► Libye

Nom vernaculaire : Fagal, فيجل سدب

Ruta graveolens soigne les migraines et en compresses les yeux fatigués. La partie aérienne est utilisée contre les infections rhumatismales et les ecchymoses (40).

En usage externe : les feuilles soignent la mauvaise circulation sanguine, l'hémicrânie, en utilisant le macérat dans l'huile en friction Le décocté soigne l'inflammation de la peau.

En usage interne c'est un vermifuge chez les enfants (petite cuillère de poudre de feuilles mélangée avec du lait le matin à jeun). La plante soigne le rhumatisme chez les personnes âgées à l'aide du décocté à raison d'1 ou de 2 verres par jour. C'est également un antitussif. Le surdosage provoque des saignements (55).

► Maroc (11)

Noms vernaculaires : l-fijel , awermi

Ruta graveolens est cultivée et dont les graines sont utilisées dans le traitement des

douleurs gastro-intestinales à raison d'une prise de poudre, le matin. Le suc de la plante fraîche est aussi utilisé comme collyre dans les conjonctivites. On trouve également les mêmes usages que les deux autres espèces à savoir *R. montana* et *R. chalepensis* : pour ces deux espèces ; l'oléat de la plante s'utilise en liniment contre les rhumatismes et en gouttes auriculaires chaudes contre les bourdonnements d'oreille et les otites. La rue est utilisée en fumigation, mélangée à des graines de harmel, des graines de coriandre et du goudron de cèdre contre l'épilepsie, le mauvais œil, et pour conjurer le mauvais sort, ainsi que le traitement des affections du foie. Contre les maladies du foie on peut aussi boire, un infusé léger à raison de deux verres par jour.

C'est une véritable panacée en médecine traditionnelle marocaine. L'infusion est utilisée par voie interne ou externe, parfois mélangée à du jus de citron et de l'eau, dans les affections de l'appareil respiratoire, la goutte, les œdèmes, l'oligurie, la paralysie, les règles douloureuses, l'épistaxis (tampons), les migraines (cataplasmes sur la tête). L'infusion de la plante est bue également contre les coliques, les vers intestinaux et les piqures de scorpions.

Dans l'oriental marocain, on fait respirer la poudre de la plante aux enfants, pour faire baisser la fièvre.

A Rabat, la plante bouillie dans du lait est prise contre la nervosité

Les propriétés abortive et toxique de la plante sont bien connues des femmes, à cet effet, on l'utilise en décoction buvable ou en injections vaginales répétées.

D'après Matthieu et Maneuville, à Casablanca, la rue serait prise, associée au chanvre indien, en décoction, comme abortif.

► **Mauritanie (35)**

Nom vernaculaire : Fidjela

Pour prévenir la grippe et les maladies respiratoires on place les feuilles dans les narines plusieurs fois par jour.

Les feuilles fraîches ou séchées servent à préparer une décoction diluée utilisée contre les crampes d'estomac. On l'utilise également comme vermifuge dans le traitement de l'oxyurose.

► **Afrique du Nord (14)**

Ruta graveolens est considérée comme diurétique, emménagogue et abortive. Elle passe pour dessécher les glandes séminales et déprimer l'appétit génésique. Le suc est parfois employé en collyre contre les ulcérations de la cornée. La plante fraîche, hachée, s'applique en cataplasmes contre les céphalgies ; desséchée, on l'emploie en lavements comme anthelminthique ; bouillie dans l'huile, on en instille dans les oreilles contre les bourdonnements.

► **Arabie saoudite**

Nom vernaculaires Shathab, alsithab, El - shathab

L'huile essentielle de *Ruta graveolens* L. aurait des propriétés anticancéreuses(36). Les feuilles et les tiges de *Ruta chalepensis*, soulagent les morsures de serpent, les maux de tête, les maux d'oreilles et les rhumatismes et cicatrisent les plaies (25).

Les feuilles de *Ruta chalepensis* L. sont utilisées contre les morsures de serpent (41). Les feuilles de la même espèce écrasées et sous forme de macérât dans l'eau soignent par voie orale, les maux de tête, la fièvre, les

douleurs auriculaires, le vitiligo, la rougeole, les morsures de serpent, les douleurs menstruelles, les maladies de la peau, et les rhumatismes (48).

La rue est utilisée contre les maux de tête, comme, emménagogue, antispasmodique, antirhumatismal et pour soigner l'herpès. L'huile est vermifuge, antispasmodique, emménagogue. Il est indiqué par ailleurs de ne pas l'utiliser pendant la grossesse car abortive (57)

► **Jordanie**

Nom vernaculaire : Feijen, Southab , Feigan C'et Ruta chalepensis qui est rapportée par l'ensemble des auteurs

Les tiges possèdent des propriétés antispasmodique et antiépileptique (7) La plante soigne l'indigestion, la nervosité, l'asthénie et l'arthrite (10).

Le décocté des feuilles, bourgeons et racines serait antidiabétique (23)

Feuilles et tiges en décoction soignent l'arthrite, le mal au dos, les maladies de la peau et l'infection des yeux et des oreilles. C'est un condiment pour la préparation de fromage (39)

Les feuilles et les tiges de Ruta chalepensis L. et R. bracteosa sont sudorifiques, antispasmodiques et antidiabétiques. La plante fraîche est utilisée comme colorant pour la préparation de fromage et elle est appliquée directement contre la morsure de scorpion (36) (49).

► **Liban**

Nom vernaculaire **فيجن -سجّاب**

La pédiculose corporelle est soignée par application de l'huile extraite des graines. Les pousses et les fleurs sont indiquées dans

: la nervosité, les tremblements, comme anticoagulant et dans l'hypertrophie prostatique.

On utilise pour cela l'infusion standard par voie orale, à raison de 150 ml 3-4 fois/jour (47).

La rue est anti-inflammatoire, carminative, emménagogue, et inhibe la formation de tumeurs (17).

► **Palestine**

Noms vernaculaires : **(فيجن)**, Faijan, Fijan, sadhab, shadhab

Ruta chalepensis est utilisée comme aphrodisiaque, diurétique, sédative, analgésique et emménagogue. Elle traite les maladies vénériennes, l'hydrocèle, la syphilis, la prostate, les maladies de la peau et les tumeurs (9).

Elle soigne le rhumatisme et l'arthrite (37).

Les feuilles et tiges servent à préparer un macérât dans l'huile d'olive pendant 15 jours dans un endroit ensoleillé, cette préparation est utilisée en usage externe pour soigner l'arthrite, les maux de dos, les maladies de la peau, les infections oculaires et auriculaires (43) (38).

Le système nerveux et empoisonnement sont soignés par l'infusion des tiges feuillées (38).

► **Somalie**

Nom vernaculaire : taltan

Les feuilles de Ruta chalepensis L. en décoction sont préconisées contre le « mauvais œil » (8).

► Soudan

Nom vernaculaire : Sathab

Les fruits de *Ruta graveolens* L. en décoction auquel on ajoute l'huile de sésame sont utilisés dans les douleurs rhumatismales (19).

► Yemen

Nom vernaculaire : shathab, sathab, salb, faigal, faigan

Les indications suivantes sont rapportées pour *Ruta chalepensis* L.

Douleurs abdominales (les feuilles molles sont écrasées en les mélangeant avec du lait pour que le patient puisse boire), infections de l'oreille et des dents, maux de tête (extrait) (46).

La rue est antispasmodique, diurétique, antibactérien, et anti hypertensif. Le surdosage entraîne chez les femmes une hyperménorrhée (29)

Usages traditionnels dans les écrits anciens

► Kachf arroumouz (53)

Fijel, sathab : Diurétique, emménagogue, abortif et antirhumatismal par voie externe et interne. Le jus en collyre augmente l'acuité visuelle. La plante est anaphrodisiaque, vermifuge, soigne la migraine en cataplasme et l'acouphène en goutte auriculaire. Elle, entraîne par ailleurs l'hypospermie.

► Ihyaa attadhkira (54)

Ruta angustifolia : سذاب شامي
Ruta graveolens : سذاب , فيجن
Ruta hortensis : سذاب بستاني

Ruta montana : سذاب البر , الذفراء , سذاب جبلي

Parmi les indications rapportées : l'huile serait, emménagogue, fébrifuge, antispasmodique, vermifuge. Les grandes quantités entraînent l'avortement. En lavement c'est un antispasmodique chez les enfants. Elle est utilisée en cas d'hémiplégie, pour arrêter le hoquet, soigner la dysurie et dissoudre les calculs.

Cuit dans de l'huile et en gouttes auriculaires, soigne la surdité et l'acouphène.

► Al mootamed (52)

Ibn albaytar : feijen : diurétique, carminatif, anaphrodisiaque, contre les empoisonnements, antispasmodique, soigne la pleurésie, les douleurs thoraciques, les difficultés respiratoires, la toux, les tumeurs ombilicales, la sciatique, le rhumatisme et la migraine. Renforce l'estomac et fait passer le hoquet. La poudre arrête l'épistaxis.

En cataplasme utile contre les piqures de scorpions, vipères, araignées, morsures de chien et en cas d'empoisonnement. Consommé modérément, elle augmente l'acuité visuelle

Ibn jazla : Les indications rapportées sont les suivantes : le vitiligo, les verrues et la gale. C'est un emménagogue, vermifuge, anaphrodisiaque et entraîne l'hypospermie. Attaflissi : la rue soigne la sciatique, le rhumatisme, la lèpre à ses débuts et arrête le flux menstruel.

► Hadikat al azhar (56)

L'auteur distingue

R. montana, la rue sauvage : سذاب بري
R. graveolens, la rue : سذاب بستاني

La rue est carminative, soigne le vitiligo et élimine les verrues. Mélangé à du vinaigre en gouttes nasales soigne l'épistaxis. Le jus mélangé avec l'écorce de grenadier en gouttes auriculaires, calme les douleurs et soigne le bourdonnement. C'est un vermifuge, nettoie les chancres, soigne les escarres du cuir chevelu, l'érysipèle, l'hémiplégie, la sciatique, les rhumatismes, les douleurs thoraciques, ainsi que les difficultés respiratoires que ce soit en usage interne ou externe.

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 Edition , 1981 Beirut Lebanon
- 3) Amel Boudjelal , Cherifa Henchiri , Madani Sari, Djamel Sarri , Noui Hendel, Abderrahim Benkhaled, Giuseppe Ruberto.
Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey
Journal of Ethnopharmacology Volume 148, Issue 2, 9 July 2013, Pages 395-402 (AL2)
- 4) A Kefifa, A Saidi, K Hachem, O Mehalhal
An ethnobotanical survey and quantitative study of indigenous medicinal plants used in the Algerian semi-arid region
Phytothérapie DOI 10.3166/phyto-2018-0077 Lavoisier 2018 p 1-16.
- 5) Aldo Fabio Bazaldúa-Rodríguez, Ramiro Quintanilla-Licea, María Julia Verde-Star, Magda Elizabeth Hernández-García, Javier Vargas-Villarreal, Jesús Norberto Garza-González.
Furanocoumarins from *Ruta chalepensis* with Amebicide Activity
Molecules. 2021 Jun 16;26(12):3684.
- 6) Ali Al Rawi, HL Chakravarty Medicinal Plants of Iraq Ministry of agriculture and irrigation State Board for agricultural and water resources research. National Herbarium second edition Baghdad 1988.
- 7) Al-Qura'n
Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan S. Journal of Ethnopharmacology 123 (2009) 45–50.
- 8) Arebu Issa Bilal, Teferi Gedif Fenta, Tsige Gebre-Mariam, Kaleab Asres.
Ethnomedicinal uses of plants among the Somali ethnic group, Jigjiga Woreda, Somali Regional State, Eastern Ethiopia
Ethiop. J. Health Dev. 2017; 31(3) p 188-195.
- 9) Aref Abu-Rabia
Herbs as a Food and Medicine Source in Palestine
Asian Pacific J Cancer Prev, 2005 6 (3), 404-407
- 10) Barakat E. Abu-Irmaileh , Fatma U. Afifi
Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs
Journal of Ethnopharmacology 89 (2003) 193–197 J4
- 11) Bellakhdar J. La pharmacopée marocaine Traditionnelle Editions Ibis Press 1999 Paris.

- 12) Ben Merabet K., Abed L. Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne - Pharmacien du Maghreb 1982 Spécial N°2, 18-283.
- 13) Boukef MK
Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne
Agence de coopération technique française 1986 Paris
- 14) Bouquet J
Matière médicale indigène de l'Afrique du Nord
Vigot frères 1921
- 15) Boughrara Boudjema
Inventaire et étude ethnobotanique et chimique des plantes à intérêts thérapeutique et nutritif du Parc national El- kala
Thèse présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences Option : phytochimie 2016 Faculté des Sciences Département de Chimie Badji Mokhtar-Annaba University
- 16) Brette Jean philippe
Phytothérapie traditionnelle kabyle : de l'utilisation des plantes médicinales en grande kabyle algérienne et de l'actualité des traditions: bilan de 15 mois d'observations et d'études sur le terrain
Thèse doctorat : Médecine 1985 Université Paris 5
- 17) Charles I Abou-chaar LA1
Medicinal plants of Lebanon
Archaeology & history in Lebanon issue nineteen: Spring 2004, p 70 - 85
- 18) Desam Nagarjuna Reddy & Abdul Jabbar Al-Rajab |
Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of Ruta graveolens L. volatile oils
Cogent Chemistry August 2016 2(1)
- 19) Dr Ahmad Al Safi
Traditional Sudanese Medicine 2006
https://media.tghn.org/site_finder/sites/documents/Sudan_-_Traditional_Sudanese_Medicine.pdf
- 20) Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases U.S. <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show>
- 21) Edouard le Floc'h, Louffy Boulos, et Errol Vela
Catalogue synonymique commenté de la flore de Tunisie
République tunisienne ministère de l'environnement et du développement durable banque nationale de gènes 2010
- 22) Fatima Senouci, Adda Ababou, Mohammed Chouieb.
Ethnobotanical Survey of the Medicinal Plants used in the Southern Mediterranean. Case Study: The Region of Bissa (Northeastern Dahra Mountains, Algeria)
Pharmacog. J. 2019; 11(4):647-59.
- 23) Fatma U. Afifi-Yazar, Violet Kasabri, Rana Abu-Dahab
Medicinal Plants from Jordan in the Treatment of Diabetes: Traditional Uses vs. In Vitro and In Vivo Evaluations – Part 2
Planta Med 2011; 77: 1210–1220 J6

- 24) Hafsa benaiche, Nadia Bouredja and Amel Alioua.
Ethnobotanic study of medicinal plants used in oran, Algeria
Bangladesh j. Bot. 48(4): 1163-1173, 2019 (december)
- 25) 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).
- 26) Firdows Loonat, George Jimboyeka Amabeoku
Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of the leaf methanol extract of *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) in mice and rats
Afr J Tradit Complement Altern Med. 2014 Apr 3; 11(3):173-81.
- 27) Ines Ouerghemmi Iness Bettaieb Rebey Fatma Zohra Rahali Soumaya Bourgou Luisa Pistelli Riadh Ksouri Brahim Marzouk Moufida Saidani Tounsi
Composés phénoliques antioxydants et antimicrobiens issus d'extraits de *Ruta chalepensis* tunisienne cultivée et sauvage
Journal d'analyse des aliments et des médicaments Volume 25, numéro 2, avril 2017, pages 350-359
- 28) J.F.França OrlandaaA.R.Nascimento
Chemical composition and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) volatile oils, from São Luís, Maranhão, Brazil
South African Journal of Botany Volume 99, July 2015, Pages 103-106
- 29) Kamel Abdullftah AL Shameri Atlas of Medicinal plants in Yemen WHO 2008 1st edition Annaseem Yemen
- 30) Le Floc'h E. Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983
- 31) Luca Colucci-D'Amato 1 2, Gloria Cimaglia 3 4
Ruta graveolens as a potential source of neuroactive compounds to promote and restore neural functions
- 32) Lutfun Nahar, Shaymaa Al-Majmaie, Afaf Al-Groshi, Azhar Rasul, Satyajit D Sarker.
Chalepin and Chalepinsin: Occurrence, Biosynthesis and Therapeutic Potential
Molecules. 2021 Mar 14; 26(6):1609
- 33) Lutfun Nahar 1, Hesham R El-Seedi 2, Shaden A M Khalifa 3, Majid Mohammadhosseini 4, Satyajit D Sarker 5
Ruta Essential Oils: Composition and Bioactivities
Molecules. 2021 Aug 6;26(16):4766.
- 34)Matthew Gavino Donadu, Yeimmy Peralta-Ruiz, Donatella Usai, Francesca Maggio, Junior Bernando Molina-Hernandez, Davide Rizzo, Francesco Bussu, Salvatore Rubino, Stefania Zanetti, Antonello Paparella, Clemencia Chaves-Lopez.
Colombian Essential Oil of *Ruta graveolens* against Nosocomial Antifungal Resistant *Candida* Strains
J Fungi (Basel). 2021 May 14; 7(5):383.
- 35) Michel Thouzery- Abdellahi Ould Mohamed Vall
Plantes medicinales de Mauritanie
Remèdes traditionnels et guérisseurs du

Sahara au fleuve Sénégal

Imprimerie 34 Toulouse France 2011

36) Mohammad S. Abu-Darwish, and Thomas Efferth.

Medicinal Plants from Near East for Cancer Therapy

Frontiers in pharmacology January 2018, volume 9, article 56, J9

37) Mohammed S. Ali-Shtayeh Zohara Yaniv Jamal Mahajna

Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants

Journal of Ethnopharmacology

Volume 73, Issues 1–2, November 2000, Pages 221-232 P6

38) Mouna Ghanna

Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine

Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Monastir soutenue le 4 juillet 2012

39) Muhammed Alzweiri, Ali Al Sarhanb, Kamal Mansi, Mohammad Hudaiba, Talal Abuja,

Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region

Journal of Ethnopharmacology, 137, (2011), 27-35 J8

40) Najat Agiel, Filiz Mericli.

A Survey on the Aromatic Plants of Libya.

Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, Vol 51, Issue 3, Jul-Sep, 2017 (Special Issue) (LB2)

41) Nasser A Awadh Ali, Saeed Salah Al Sokari, Ahmed Gushash, Sirajudheen Anwar, Khalid Al-Karani, Abdulwali Al-Khulaidi
Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Albaha Region, Saudi Arabia
Pharmacognosy Res. 2017 Oct-Dec ; 9(4): 401–407. K4

42) Nidal Jaradat 1, Lina Adwan 2, Shadi K'aibni 3, Abdel Naser Zaid 1, Munqez J Y Shtaya 4, Naser Shraim 1, Mohyeddin Assali 1
Variability of Chemical Compositions and Antimicrobial and Antioxidant Activities of Ruta chalepensis Leaf Essential Oils from Three Palestinian Regions
Biomed Res Int. 2017; 2017:2672689.

43) O. Said, K. Khalil, S. Fulder, H. Azaizeh
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region.
Journal of Ethnopharmacology 83 (2002) 251/265 P13

44) Ouaslati

Usage traditionnel des plantes dans la région de Siliana

Thèse en vue de l'obtention du Doctorat en Pharmacie Faculté de pharmacie Monastir Tunisie

Soutenue le 6/11/2014

45) Shirin Asgharian, Mohammad Reza Hojjati, Mohsen Ahrari, Elham Bijad, Fatemeh Deris, Zahra Lorigooini.

Ruta graveolens and rutin, as its major compound: investigating their effect on spatial memory and passive avoidance memory in rats

Pharm Biol. 2020 Dec; 58(1):447-453.

- 46) Sogil Hussein and Arvind Dhabe
Ethnobotanical study of folk medicinal plants used by villagers in Hajjah district - Republic of Yemen
Journal of Medicinal Plants Studies 2018; 6(5): 24-30.
- 47)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.
- 48) Taieb Tounekti , Mosbah Mahdhi, and Habib Khemira
Research Article Ethnobotanical Study of Indigenous Medicinal Plants of Jazan Region, Saudi Arabia
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2019, Article ID 3190670, 45 pages.
- 49) 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 J13
- 50) (http://www.wikiophyto.org/wiki/Rue_officinale#Composition) consulté le 25/2/2022)
- 51) <https://books.google.tn/books?id=oQZ-HJlk0eEC&pg=PA44&lpg=PA44&dq=rutamarin-alcohol&source=bl&ots=vN5q829Xfz&sig=ACfU3U1c1001uycInDFV6UgCS9GYoGq94w&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjFpq> (consulté le 25/2/2022)
- 52) 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 (53
تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري إحياء التذكرة (54
تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة استعمال بعض النباتات في الطب الليبي (55 - 1988
الجزء الأول - دار الكتب الوطنية - بنغازي
حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار (56
تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985
النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي (57
تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

- **La première page** comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif
- **Auteur** : Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.
- **Auteur correspondant** : Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article

- **Tirés à part** : L'adresse pour la demande de tirés à part doit être mentionnée.
- **Mots clés** : Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).
- **Résumé** : Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais. Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

- **Abréviations** :



Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques sont conformes à

☞ celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.

☞ Les abréviations internationales connues sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

- **Les tableaux** : (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

- **Les figures** : (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

- **Les références bibliographiques** : doivent être numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes). Ces références doivent être présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale

tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5ème auteur.

- Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

- **Exemples** :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

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

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

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : [contact@sciencespharmaceutiques](mailto:contact@sciencespharmaceutiques.org)

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

À L'OCCASION DE SON 50^{ème} ANNIVERSAIRE

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

ORGANISE EN COLLABORATION AVEC

La Société Tunisienne de Pharmacie Clinique
الجمعية التونسية للصيدلة السريرية

Les XIX^{èmes} Journées Pharmaceutiques Tunisiennes & Les I^{ères} Journées Tunisiennes de Pharmacie Clinique

02-03 Juin 2022

Hôtel El Mouradi , Gammarth



THÈMES

- ◆ Le Médicament Immunologique
- ◆ Les Biosimilaires ◆ Le Médicament et la Numérisation
- ◆ Insuffisance cardiaque chronique
- ◆ Pharmacie Clinique

2 Ateliers pratiques et Symposium
Remise des Prix des meilleurs Posters
et meilleures publications scientifiques (Prix Ibn Al jazar)

POUR INSCRIPTION ET RENSEIGNEMENT

TÉL : (+216) 98 264 188

MAIL : [contact@sciencespharmaceutiques](mailto:contact@sciencespharmaceutiques.org)

SITE WEB : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

DERNIER DÉLAI
POUR ENVOYER LES RÉSUMÉS
15 Mai 2022

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : [contact@sciencespharmaceutiques](mailto:contact@sciencespharmaceutiques.org)

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn





الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلانية التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

عادات اعطاء
خافضات ضغط الدم
في تونس