



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

المنتجات المحتوية على اليود والتفاعلات الدوائية

تقييم مدى أهمية وصفات الكاسبوفونجين
في أحد أقسام التخدير والعناية المركزة التونسية

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI **Directeur exécutif :** Khouloud BEN JEDDOU

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Najib EL OUED

Secrétaire Général

Kamel Eddine TRAB

Secrétaire Général Adjoint

Khouloud BEN JEDDOU

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Ines FRADI
Aida CHEKIR

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
K. Ben Jeddou A. Toumi
I. Fradi C. Fendri
Z. Krichen

Pour tous renseignements contacter :

Sécretaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

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

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Mars 2023

N° 166

- Les produits de contraste iodés et interactions médicamenteuses
Jihen LADIB, Mouna SAYADI **P. 3**
- Évaluation de la pertinence des prescriptions de caspofungine dans un service d'anesthésie-reanimation tunisien
Aloui Ghaith, Yousfi Mohamed Ali **P. 10**
- Le rôle du pharmacien dans la gestion des essais cliniques
Amira Braham, Fatma Sellami **P. 18**
- *Globularia Alypum L.*
K. Boukef **P. 28**

COMITÉ DE LECTURE

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

LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Jihen LADIB ^(1,2), Mouna SAYADI ^(1,2)

1- Service de pharmacie A, CHU Fattouma Bourguiba de Monastir

2- Faculté de pharmacie de Monastir

Résumé :

L'utilisation des produits de contraste iodés est fréquente et non dénuée de risque. L'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'injection de produits de contraste iodés est bien documentée. Son mécanisme découle d'une part de l'hypoperfusion rénale due à l'osmolalité élevée de ces médicaments et d'autre part à la toxicité cellulaire directe au niveau du tubule rénal (nécrose tubulaire). Cette insuffisance rénale augmente en cas d'association des produits de contraste iodés à d'autres médicaments à potentiel néphrotoxique en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques de l'anse, les aminosides, les anti-calcineurines et le cisplatine. De même, une réduction de la fonction rénale peut favoriser la survenue d'évènements iatrogènes très graves comme l'acidose lactique en rapport avec une baisse de la clairance de la metformine.

Par ailleurs, des réactions allergiques immédiates ou retardées allant des réactions cutanées bénignes jusqu'à un choc anaphylactique peuvent survenir. Ces réactions sont amplifiées chez les patients traités par un bêta-bloquant ou par

l'interleukine 2.

La connaissance approfondie de ces interactions par le pharmacien permet de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse.

Abstract :

The use of PCI is frequent and it is risky. Acute renal failure secondary to the injection of iodinated contrast products is well documented. Its mechanism stems on the one hand from renal hypoperfusion due to the high osmolality of these drugs and on the other hand from direct cellular toxicity at the level of the renal tubule (tubular necrosis). This renal insufficiency increases in the event of association of iodinated contrast agents with other drugs with nephrotoxic potential, in particular nonsteroidal anti-inflammatory drugs, loop diuretics, aminoglycosides, anti-calcineurins and cisplatin. Similarly, a reduction in renal function may favor the occurrence of very serious iatrogenic events such as lactic acidosis in relation to a reduction in the clearance of metformin. In addition, immediate or delayed allergic reactions ranging from mild skin reactions to anaphylactic shock may occur. These reactions are amplified in patients treated with a beta-blocker or interleukin 2.

In-depth knowledge of these interactions by the pharmacist makes it possible to prevent drug-induced iatrogenesis.

INTRODUCTION

Les produits de contraste iodés (PCI) sont des médicaments largement utilisés à des fins de diagnostic (urographie, angiocardioraphie, tomodensitométrie, artériographie périphérique ou cérébrale, etc). Administrés par voie parentérale (intraveineuse le plus souvent) avant l'examen d'imagerie, ces produits permettent d'augmenter artificiellement les contrastes afin de mieux visualiser un organe ou une lésion. Toutefois, ils ne sont pas dénués de risque et sont associés à des effets indésirables en particulier des réactions d'hypersensibilité et de néphrotoxicité. Ces manifestations peuvent être aggravées par le non-respect des critères de choix du PCI, des recommandations d'utilisation, des contre-indications et des interactions médicamenteuses (1). Par ailleurs, la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse des PCI représente un objectif prioritaire dans la recherche actuelle de nouveaux produits de contraste.

Cette revue de la littérature est un focus sur les interactions médicamenteuses avec les PCI.

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

1.1. Interaction avec la metformine

Les PCI peuvent interférer avec l'élimination d'autres médicaments éliminés principalement par voie rénale à cause de la réduction de la fonction rénale par ces produits. Le meilleur exemple qui illustre cette interaction est celui de la metformine. Ce médicament est un hypoglycémiant oral éliminé par voie rénale pendant les 24

premières heures.

La metformine augmente le taux des lactates via une diminution de la captation hépatique en faveur de la néoglucogenèse et une hyperproduction intestinale (2). Chez les patients traités à la metformine, l'administration d'un produit de contraste iodé risque de se compliquer par une insuffisance rénale et d'entraîner chez ces patients une acidose lactique (3). Le risque d'acidose lactique augmenté dans certaines situations de stress comme l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, l'infarctus du myocarde, l'alcoolisme chronique, l'état de choc avec foie cardiaque (3). Le moment d'arrêt et de reprise de la metformine est un sujet controversé. Les experts de l'American College of Radiology (ACR) ont évalué le risque de survenue d'une acidose lactique selon une classification catégorielle établie en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le risque stratifié est différent pour les trois catégories et il est faible pour les patients de la catégorie I.

Pour la catégorie I qui englobe les patients ayant un $DFG \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, il n'est pas nécessaire d'arrêter la metformine avant ou après l'administration des PCI. L'évaluation de la fonction rénale en post-examen radiologique n'est pas nécessaire. Pour les patients de la catégorie II caractérisés par un $DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, le traitement par metformine doit être temporairement interrompu au moment ou avant l'examen et jusqu'à 48 heures après. La metformine est ré-introduite après normalisation de la fonction rénale (4). La Société Européenne de Radiologie Urogénitale préconise l'arrêt de la metformine 48 heures avant un scanner

avec produit injecté chez les patients ayant un DFG inférieur à 45 mL/min (5).

La Société Française de Radiologie (SFR) recommande l'arrêt de la metformine le jour de l'examen et 48 h après et sa ré-introduction après normalisation de la clairance de la créatinine (6).

En cas de survenue d'une insuffisance rénale aiguë avec reprise accidentelle de la metformine, une séance de dialyse peut être discutée (7).

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'iodixanol (Visipaque®), les patients avec une clairance rénale ≥ 45 mL/min n'ont pas besoin d'arrêter la metformine avant un examen radiologique nécessitant l'injection d'un PCI. Si la clairance est comprise entre 30 et 44 mL/min, un arrêt de la metformine est recommandé 48 heures avant l'injection avec une hydratation par le sérum physiologique avant et après l'administration. La réintroduction de la metformine n'est autorisée que 48 heures après l'injection après vérification de la fonction rénale (8).

Cependant, d'après la SFR, la metformine ne doit pas être arrêtée si la clairance rénale est supérieure à 30 mL/min (6).

Si la clairance rénale est inférieure à 30 mL/min, la metformine est contre-indiquée en raison du risque accru d'acidose lactique (6-8).

Si l'examen radiologique avec PCI est d'une extrême urgence et si la fonction rénale est inconnue, l'arrêt de la metformine et la surveillance étroite de l'apparition des signes d'acidose lactique sont préconisés. La reprise de la metformine n'est autorisée qu'après au moins 48 heure et après obtention d'une créatininémie ou d'une

clairance de créatinine égale(s) aux valeurs initiales (avant l'examen) (8).

Une étude rétrospective menée par J.Jung et al. (9) a inclu 374 patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG : 30-60 mL/min) et a analysé l'association entre la survenue d'une acidose métabolique après exposition aux PCI et l'utilisation de la metformine et d'autres antidiabétiques. Les auteurs ont conclu que d'autres facteurs tels qu'un faible taux d'albumine ou la présence une pathologie maligne peuvent être incriminés dans la survenue d'une acidose lactique. Ce résultat appuie les recommandations actuelles de la SFR qui stipulent qu'il n'est pas nécessaire d'arrêter la metformine avant l'examen.

1.2. Interaction avec les tests isotopiques

Des traces d'iodures inorganiques libres issus du PCI sont captées par la thyroïde mais sans répercussion sur les hormones thyroïdiennes. Cependant, ceci entraîne transitoirement des perturbations dans la captation de l'iode lors de la réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne utilisant le marquage à l'iode radioactif de la thyroïde. D'où, il est justifié de réaliser ces tests dans un délai de 10 jours après l'injection des PCI (10). Par ailleurs, l'administration intravasculaire de PCI après l'injection d'isotope destiné à l'imagerie osseuse (^{99m}Tc -pyrophosphate) peut interférer avec la distribution tissulaire de ce dernier. Une diminution de sa biodisponibilité osseuse a été observée et elle est consécutive à une augmentation de son élimination rénale à cause de l'effet diurétique du PCI.

L'administration intravasculaire de produit de contraste peut également interférer avec

les globules rouges marquées au technétium (^{99m}Tc) dans le cas de scintigraphie aux hématies marquées. D'où, il est préconisé de différer cet examen de 24 heures (11).

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

2.1. Potentialisation de la néphrotoxicité

2.1.1. Interactions avec les médicaments néphrotoxiques

L'osmolalité des PCI plus élevée que celle du plasma engendre une hypervolémie plasmatique, favorisant ainsi une diurèse osmotique avec excrétion d'eau, de sodium, d'urée et d'autres électrolytes.

Des phénomènes hémodynamiques, dont l'hypoperfusion rénale et l'hypoxie tissulaire au niveau de la médulla rénale, se surajoutent à la toxicité cellulaire directe au niveau tubulaire et favorisent ainsi la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, et d'une toxicité cellulaire directe (nécrose tubulaire) (7). En l'absence d'une insuffisance rénale chronique, ces modifications hémodynamiques sont moins importantes avec les produits de basse osmolarité et s'accroissent avec l'augmentation de l'osmolalité (12). Le risque de survenue d'une insuffisance rénale augmente en cas d'association des PCI à d'autres médicaments néphrotoxiques. Il est recommandé d'arrêter quelques jours avant l'injection, dans la mesure du possible, tous les médicaments à potentiel néphrotoxique en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques de l'anse, les aminosides, les anti-calciuriques, certains cytotoxiques y compris le cisplatine et certains antiviraux. Une attention particulière doit être apportée à la survenue d'une

insuffisance rénale aiguë (IRA) post-contraste chez des patients traités par le furosémide, et qui peut survenir même avec une bonne hydratation. Le risque d'une insuffisance rénale fonctionnelle augmente avec des posologies élevées de PCI, concomitante à une éventuelle déshydratation secondaire à la prise des diurétiques. Afin d'éviter la survenue de tels effets indésirables, un arrêt du furosémide pendant 48 heures peut être envisagé si le patient ne présente pas des œdèmes (7). Si l'arrêt du diurétique n'est pas envisageable, tels que dans l'insuffisance cardiaque sévère, le syndrome néphrotique ou la cirrhose décompensée, une bonne hydratation précédant l'injection des PCI est nécessaire.

En ce qui concerne les AINS, un arrêt de plusieurs jours avant l'examen radiologique est exigé (7).

Pour les aminosides, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement (6). Il est de même pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). En effet, il n'a pas été démontré que l'arrêt des IEC est associé à une diminution de la survenue d'une insuffisance rénale. Cette dernière est due par ailleurs aux maladies pour lesquelles elle est prescrite (7).

Enfin, la suspension des chimiothérapies cytotoxiques est souhaitable pendant un délai de 7 jours notamment avec le cisplatine (6).

En guise de règle générale, le volume de PCI ne doit pas dépasser le double de la valeur de base du débit de filtration glomérulaire (7).

Parmi les autres facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale, nous citons l'injection successive des PCI à moins de 3 jours d'intervalle. Si un second examen

radiologique s'avère indispensable, il est nécessaire de respecter un délai minimal de 3 jours voire 5 jours (7).

2.2. Potentialisation des réactions allergiques

2.2.1. Interaction avec les bêta-bloquants

Des réactions allergiques graves de type choc anaphylactique ou bronchospasme peuvent survenir dans les 15 minutes après l'injection des PCI (13). Ceci nécessite le recours à un sympathomimétique comme l'adrénaline. Cependant, si le patient est déjà sous un traitement par un β -bloquant prescrit pour une hypertension, une arythmie, un infarctus du myocarde ou une autre pathologie, la réponse à l'adrénaline sera abaissée par un antagonisme compétitif des bêta-bloquants au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques. Par ailleurs, l'activité de l'adénylate cyclase est exacerbée, ce qui entraîne une augmentation de la réactivation des médiateurs anaphylactoïdes. Cependant, il n'est pas nécessaire d'arrêter systématiquement les bêta-bloquants avant la réalisation de l'examen radiologique à cause du risque d'aggravation des pathologies sous-jacentes notamment une angine de poitrine, un infarctus récent du myocarde ou une tachycardie (11).

2.2.2. Interaction avec l'interleukine 2

L'interleukine 2 (IL-2) est une cytokine produite par les lymphocytes T auxiliaires utilisée comme étant un antinéoplasique dans le traitement du carcinome à cellules rénales et certains mélanomes avancés (14). En cas d'administration de l'IL-2, les examens radiologiques utilisant des PCI, même de faible osmolalité sont associés à une

incidence accrue de réactions allergiques retardées et immédiates avec aggravation de la symptomatologie (3).

Chez les patients ayant été traités par l'IL-2 et recevant des PCI, les réactions allergiques immédiates de type urticaire peuvent survenir chez 1,8% des patients dans l'heure. Les réactions retardées (érythème, éruption cutanée, fièvre, bouffées vasomotrices, prurit, syndrome pseudo-grippal) peuvent se développer chez 12 % des patients. Le risque de survenue des réactions immédiates n'est pas exclu. Le risque de survenue de ces réactions peut subsister 2 ans après l'arrêt du traitement par l'IL-2 (15).

Un antécédent de réactions allergiques chez un patient traité par l'IL-2 doit être considérée comme une contre-indication relative aux PCI. Ainsi, d'autres techniques d'imagerie sans injection de PCI doivent être envisagées (15).

Le mécanisme impliqué n'est pas très clair mais découle de la stimulation du système immunitaire par l'IL-2, de la probabilité d'une libération endogène d'IL-2 et d'une réactivation des récepteurs de l'IL-2 (14).

2.3. Action sur l'hémostase

2.3.1. Interaction avec des médicaments de l'hémostase

Les PCI inhibent la coagulation intrinsèque et extrinsèque. Ils agissent comme des inhibiteurs directs de la thrombine. Ils inhibent également l'activation et l'agrégation plaquettaire. Cet effet sur la coagulation est 4 fois plus marqué avec les molécules non ioniques. Ainsi, les PCI peuvent prolonger le temps de coagulation et exacerber les effets des anticoagulants et antiplaquettaires (11). Par ailleurs, le succès thérapeutique d'une thrombolyse par un agent fibrinolytique

(streptokinase ou alteplase) peut être inhibée si une coronarographie utilisant un PCI est pratiquée avant la thrombolyse (16).

CONCLUSION

Les PCI sont largement utilisés à des fins de diagnostic mais ne sont pas dénués de risque. Ils interagissent avec d'autres médicaments et peuvent interférer avec les tests isotopiques. La connaissance de ces interactions est importante pour éviter les complications et les effets indésirables auxquels ils sont associés, en particulier la néphrotoxicité et les réactions d'hypersensibilité. Il est donc indispensable de bien choisir la molécule adéquate, de respecter les contre-indications, et d'évaluer les interactions médicamenteuses possibles.

Références

1. Gaillard S. Complications et effets indésirables des produits de contraste en imagerie par résonance magnétique. Dans : Radiologie et Imagerie médicale : Principes et Techniques-Radioprotection, Radiologie [35-236-B-10], 2012.
2. The association between use of metformin and change in serum CO₂ level after administration of contrast medium. Radiologie clinique. 2016;6:532-6.
3. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. Radiology. janv 2010;254(1):261-9.
4. ACR AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGYS. ACR Manual on Contrast Media. 2023. 978-1-55903-012-0. 139p.
5. Rajasurya V, Anjum H, Surani S. Metformin Use and Metformin-associated Lactic Acidosis in Intensive Care Unit Patients with Diabetes. Cureus. 23 mai 2019;11(5):e4739.
6. CIRTACI Fiche Généralités ONCO_5_3_0 [En ligne]. 2020 [cité le 10 Avril 2023]. Disponible : <https://iradiologie.com/wp-content/uploads/2022/01/Fiche-Cirtaci-Produits-de-contraste.pdf>
7. Krummel T, Faller AL, Bazin D, Hannedouche T. Insuffisance rénale aiguë liée aux produits de contraste iodés. La Presse Médicale. 1 juill 2010;39(7):807-14.
8. VISIPAQUE (iodixanol) . Haute Autorité de Santé. 2022.
9. Jung J, Cho YY, Jung JH, Kim KY, Kim HS, Baek JH, et al. Are patients with mild to moderate renal impairment on metformin or other oral anti-hyperglycaemic agents

at increased risk of contrast-induced nephropathy and metabolic acidosis after radiocontrast exposure? Clin Radiol. août 2019;74(8):651.e1-651.e6.

10. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM;2020.

11. Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. Eur Radiol. juill 2005;15(7):1463-8.

12. Davenport MS, Perazella MA, Nallamothu BK. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Cardiovascular Imaging: Danger or Distraction? Circulation. 14 mars 2023;147(11):847-9.

13. Idée JM, Pinès E, Prigent P, Corot C. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. Fundam Clin Pharmacol. Juin 2005;19(3):263-81.

14. Achkar T, Arjunan A, Wang H, Saul M, Davar D, Appleman LJ, et al. High-dose interleukin 2 in patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features. PLoS One. 20 déc 2017;12(12):e0190084.

15. Descotes J, éditeur. Chapter 3 Health consequences of immunotoxic effects. In: Immunotoxicology of Drugs and Chemicals: an Experimental and Clinical Approach. Elsevier.2004;1:55-126.

16. Farrehi PM, Zhu Y, Fay WP. An analysis of mechanisms underlying the antifibrinolytic properties of radiographic contrast agents. J Thromb Thrombolysis. déc 2001;12(3):273-81.

14

ÉVALUATION DE LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE CASPOFUNGINE DANS UN SERVICE D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION TUNISIEN

Aloui Ghaith 1, Yousfi Mohamed Ali 1,2

1. Service de pharmacie, de pharmacologie et de pharmacotechnie hospitalière de l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis

2. Faculté de pharmacie de Monastir

Résumé :

L'urgence du traitement antifongique chez les patients en réanimation ne laisse pas de droit à l'erreur en termes d'efficacité. Par contre, l'utilisation accrue des échinocandines semble avoir une influence sur l'émergence de la résistance chez les espèces de *Candida*.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions de caspofungine dans le service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital militaire de Tunis. Il s'agit d'une étude rétrospective se déroulant sur la période allant du 1er janvier 2021 jusqu'au 31 décembre 2021.

La prescription de caspofungine dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché tunisienne a été plus dominante (81%). L'indication la plus rencontrée a été le traitement de candidose invasive.

La prescription de caspofungine a été microbiologiquement documentée dans 39% des cas.

La durée de traitement moyenne par caspofungine a été de 6 jours.

Les patients avec des sérologies positives avaient un taux de survie de 47%.

En conclusion, la prescription de caspofungine dans le service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital n'est pas optimale,

nécessitant la mise en place de mesures correctives.

Mots clés : caspofungine, infections fongiques, pharmacie clinique, gestion des antifongiques

Abstract:

The urgency of antifungal treatment in critically ill patients leaves no room for error in terms of efficacy. However, the increased use of echinocandins seems to have an influence on the emergence of resistance among *Candida* species.

The objective of this study is to evaluate the relevance of caspofungin prescriptions in the anesthesia-reanimation department of the Military Hospital of Tunis.

This is a retrospective study covering the period from January 1, 2021, to December 31, 2021. Caspofungin prescription within the framework of its authorization on the Tunisian market has been more dominant (81%). The most common indication was for the treatment of invasive candidiasis.

Caspofungin prescription was microbiologically documented in 39% of cases.

The average duration of treatment with caspofungin was 6 days.

Patients with positive serology had a survival

rate of 47%.

In conclusion, caspofungin prescription in the anesthesia-reanimation department of the hospital was not optimal, requiring the implementation of corrective measures.

Keywords: caspofungin, fungal infections, clinical pharmacy, antifungal stewardship

Introduction:

Les infections fongiques invasives sont des causes importantes de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés (1). Le malade de réanimation présente des particularités qui le rendent particulièrement sensible aux infections fongiques: une immunodépression relative, de nombreuses portes d'entrée, une forte colonisation fongique et l'utilisation fréquente des antibiotiques à large spectre. L'urgence du traitement chez ces patients ne permet ou ne laisse pas de droit à l'erreur en termes d'efficacité antifongique (2).

Le traitement actuel par l'amphotéricine B et les thiazoles antifongiques est limité par leur toxicité et leur résistance (3). La caspofungine, représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques : les inhibiteurs des constituants de la paroi fongique, présente une meilleure alternative thérapeutique. La caspofungine agit par le blocage de la biosynthèse des β -(1,3)-d-glucane en se liant à la sous-unité Fks de l'enzyme β -(1,3)-d-glucan synthase ce qui entraîne des anomalies structurales de la paroi cellulaire du champignon, ceci provoque une inhibition de la croissance ou la mort cellulaire par déséquilibre de la pression osmotique(4).

L'utilisation accrue des échinocandines semble avoir une influence sur l'émergence

de la résistance chez les espèces de Candida (5).D'où, la prescription de caspofungine doit respecter les indications incluses dans son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et se baser sur des preuves microbiologiques à savoir la sérologie candidose et/ou aspergillose par détection des anticorps et/ou des antigènes dans le sérum du malade.

La caspofungine possède une AMM en Tunisie pour le traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques, pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole et pour le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions de caspofungine pour les patients admis dans le service d'anesthésie-réanimation de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis (HMPIT).

Matériel et méthode:

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'est déroulée au service d'anesthésie-réanimation de l'HMPIT sur la période allant du 1er janvier 2021 jusqu'au 31 décembre 2021.

La population d'étude a été formée par les patients admis au service d'anesthésie-réanimation de l'HMPIT et ayant reçus de la caspofungine pendant l'année 2021.

Les données ont été collectées à travers:

- Les ordonnances validées (ORVA): toute prescription de caspofungine se fait obligatoirement à travers une ORVA

qui vise à rationaliser son utilisation et qui contient l'indication (à préciser si hors AMM tunisienne), la posologie et la durée de traitement.

- Les sérologies candidose et/ou aspergillose ont été déterminées à partir du logiciel «SysLab» de l'hôpital.

- Les dossiers médicaux pour tout complément d'information : durée de traitement réellement établie et survie.

Les critères de jugement de la pertinence des prescriptions de caspofungine ont été :

- La conformité de la prescription à l'AMM tunisienne : l'indication, la posologie et la durée de traitement réellement établie,

- La conformité aux recommandations concernant le traitement des candidoses

et aspergillose invasives en milieu de réanimation des sociétés savantes suivantes : la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) et la société américaine de maladies infectieuses (ISDA),

- Les sérologies candidose et/ou aspergillose, - Le taux de survie sous caspofungine.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Microsoft Excel.

Résultats:

L'étude a été constituée de 59 patients dont 41 hommes et 18 femmes. Le sex-ratio est de 2,27. Le tableau I résume les principales caractéristiques de la population étudiée dans notre étude (Tableau I).

Caractéristiques		n (59)	%
Sexe	Masculin	41	69%
	Féminin	18	31%
Motif de prescription de caspofungine	Dans le cadre de l'AMM tunisienne	48	81%
	Hors AMM tunisienne	11	19%
Sérologies Candidose et/ou Aspergillose	Positives	23	39%
	Négatives	18	31%
	Non faites	18	31%
État	Survie	15	25%
	Décès	44	75%

Tableau 1: Principales caractéristiques de la population étudiée

La prescription de caspofungine dans le cadre de son AMM tunisienne a été plus dominante (81% ; n=48). L'indication la plus rencontrée a été le traitement de candidose invasive (48% ; n=29) suivi par le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles (25% ; n=15) (Tableau II).

Indications	n (59)	%
Traitement de la candidose invasive	29	49%
Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles	15	25%
Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole	4	7%
Indications hors AMM tunisienne	11	19%

Tableau 2: Répartition de la prescription de caspofungine selon l'indication

Les indications hors AMM tunisienne ont été réparties comme suivant : traitement probabiliste dans le cadre d'un état de choc septique (73% ; n=8), pneumopathie à *Candida* (9% ; n=1), pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (9% ; n=1) et péritonite post-opératoire (9% ; n=1).

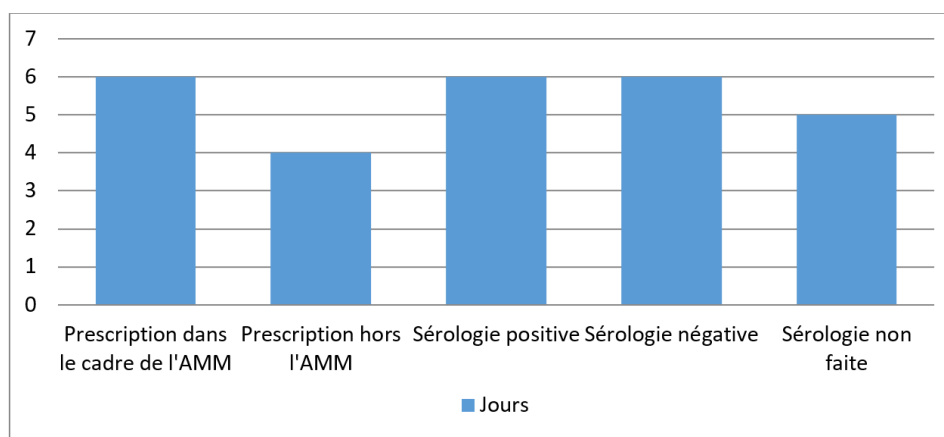


Figure 1 : Durées de traitement moyennes par caspofungine

Le pourcentage de survie des patients traités par caspofungine a été de 25% (15/59). Dans notre étude, nous avons observé que parmi les patients ayant survécu, 73% (11/15) avaient reçu du caspofungine conformément à son AMM tunisienne, et que 47% (7/15) présentaient des sérologies candidose et/ou aspergillose positives (Tableau III).

Indications	n (59)	%
Prescription dans le cadre de l'AMM tunisienne	43	73%
Prescription hors AMM tunisienne	16	27%
Sérologies négatives	31	53%
Sérologies positives	28	47%

Tableau 3 : Pourcentages de survie en fonction de chaque situation

Discussion:

L'observation d'une augmentation significative des concentrations minimales inhibitrices pour la caspofungine soulève des préoccupations quant à son utilisation en tant que traitement de première ligne(6). Par conséquent, il est important d'évaluer l'utilisation de cette molécule afin d'améliorer les pratiques courantes, en particulier dans les environnements de soins intensifs. Cette évaluation est essentielle pour garantir l'efficacité et la sécurité de la prescription de la caspofungine.

Dans le cadre de notre étude, nous avons établi des critères de jugement incluant la conformité à l'AMM tunisienne en ce qui concerne l'indication, la posologie et la durée du traitement, ainsi que la conformité aux recommandations de la SFAR, de la SPILF et de l'ISDA. Nous avons également évalué les résultats sérologiques et la survie des patients.

Nous avons déterminé que l'indication la plus dominante dans le cadre de l'AMM tunisienne a été la candidose invasive. Ainsi, plusieurs études ont prouvé que la caspofungine est significativement plus efficace et mieux tolérée que les autres

antifongiques dans le traitement des candidémies et des candidoses systémiques (7,8).

En ce qui concerne la prescription de la caspofungine en dehors de son AMM tunisienne, il a été constaté que la raison la plus fréquente était le traitement probabiliste pour un état de choc septique. Des données actuelles soutiennent l'utilisation empirique de la caspofungine pour le traitement de la candidémie ou de la candidose invasive chez les patients en réanimation(9). En effet, une étude menée par Kollef et al. a montré que chez les patients présentant un choc septique dû à une espèce de *Candida* et ne recevant pas de traitement antifongique dans les 24 heures, la mortalité approche les 100 %(10).

L'ISDA recommande également un traitement antifongique empirique dès que possible chez les patients en réanimation présentant des facteurs de risque de candidose invasive et aucune autre cause connue de fièvre. Dans ce cas, les échinocandines constituent le traitement empirique à privilégier (11).

Par contre, une étude publiée par la SFAR a mis en évidence que l'utilisation

inappropriée d'un traitement antifongique probabiliste est associée à un risque accru de mortalité. En effet, l'administration systématique de traitement antifongique empirique peut engendrer une surutilisation de ces médicaments, conduisant ainsi à une sélection de souches résistantes de *Candida*. De plus, un traitement antifongique inutile peut également être associé à des effets indésirables. Par conséquent, l'administration prudente et éclairée des antifongiques est recommandée afin de minimiser les risques de sélection de souches résistantes et de toxicité médicamenteuse (12).

Pour les autres indications de la caspofungine en dehors de l'AMM tunisienne, notamment la pneumopathie à *Candida*, la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et la péritonite post-opératoire, il n'y a pas de recommandations spécifiques de la part des sociétés savantes. Ces indications sont moins courantes que la candidémie ou la candidose invasive chez les patients en réanimation, pour lesquelles l'utilisation de la caspofungine est largement documentée et recommandée. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la caspofungine dans ces indications moins courantes, afin de guider les décisions cliniques.

En cas d'utilisation de la caspofungine pour ces indications hors AMM, les cliniciens doivent faire preuve de prudence et évaluer soigneusement les bénéfices et les risques de l'utilisation de ce traitement.

Dans une étude menée par Gullo et al. (9), les résultats ont montré que dans la majorité des cas, soit 76 %, l'utilisation de la caspofungine était probabiliste, c'est-à-dire qu'elle était administrée sans confirmation

microbiologique préalable de l'infection fongique. Seulement 24 % des cas avaient été microbiologiquement documentés.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'indication de la caspofungine avait été microbiologiquement documentée dans 39% des cas. Bien que cela soit inférieur à la moitié des cas étudiés, cela suggère que les cliniciens ont pris en compte l'importance de la confirmation microbiologique avant d'instaurer un traitement antifongique.

Les résultats de notre étude indiquent que la documentation microbiologique n'a pas eu d'impact significatif sur la survie des patients en réanimation, comme en témoignent les taux de survie similaires observés dans les deux groupes (sérologies positives et négatives). Néanmoins, il est à souligner que l'association entre les décès des patients et les infections fongiques n'a pas été démontrée avec certitude, faute de preuves solides. D'autres facteurs de risque tels que l'état général du patient, la comorbidité, la présence d'infections bactériennes concomitantes et la qualité des soins prodigués peuvent également contribuer à la mortalité observée en réanimation.

L'étude menée par Yera et al. (13) a mis en évidence l'importance cruciale de la sérologie dans le diagnostic précoce de la candidose systémique. En effet, cette méthode permet une détection rapide et fiable des anticorps spécifiques de *Candida* dans le sang, ce qui peut aider à identifier la présence de l'infection avant que les symptômes cliniques ne se manifestent.

Nous avons noté que la durée de traitement chez les patients ayant des sérologies candidose et/ou aspergillose négatives a

été inutilement prolongée. Il est important de ne pas poursuivre le traitement par caspofungine dans ce cas-là, mais un retard dans la documentation microbiologique peut expliquer la prolongation du traitement. Il est important de mettre en place des mesures correctives telles que la désescalade thérapeutique en cas d'identification de germes sensibles à d'autres agents antifongiques et éventuellement l'arrêt du traitement en cas de sérologie candidose et/ou aspergillose négative.

Conclusion:

La prescription de caspofungine dans le service d'anesthésie-réanimation de notre hôpital semble être conforme à 81% des cas à l'AMM tunisienne et les prescriptions hors AMM n'étaient pas toujours conformes aux recommandations des sociétés savantes. L'utilisation inappropriée de la caspofungine peut entraîner des conséquences graves telles que la sélection de souches fongiques résistantes, la toxicité pour le patient et une augmentation des coûts de traitement. Il est crucial de prendre des mesures correctives telles que l'arrêt du traitement en cas de sérologie candidose et/ou aspergillose négative et la résolution du problème de retard diagnostic sérologique. Ces mesures sont essentielles pour réduire les durées de traitements inutilement prolongées.

Références bibliographiques:

1. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41(3):645-53.
2. Kettani A, Belkhadir ZH, Mosadik A, Faroudy M, Ababou A, Lazreq C, et al. Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de Mycologie Médicale*. 1 mars 2006;16(1):16-25.
3. Hagra M, Abutaleb NS, Sayed AM, Salama EA, Seleem MN, Mayhoub AS. Evaluation of bisphenylthiazoles as a promising class for combating multidrug-resistant fungal infections. *PLoS One*. 4 nov 2021;16(11):e0258465.
4. Szymański M, Chmielewska S, Czyżewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. déc 2022;37(1):876-94.
5. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic Variations in Species Distribution and Echinocandin and Azole Antifungal Resistance Rates among Candida Bloodstream Infection Isolates: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. janv 2011;49(1):396-9.
6. Noni M, Stathi A, Vaki I, Velegraki A, Zachariadou L, Michos A. Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis in Children during a 10-Year Period. *JoF*. 22 févr 2019;5(1):19.
7. Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert opinion on investigational*

drugs. 2001;10(8):1545-58.

8. Datry A, Bart-Delabesse E. La caspofungine : du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne. janv 2006;27(1):32-9.

9. Gullo A. Invasive fungal infections. Drugs. 2009;69(1):65-73.

10. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis. juin 2012;54(12):1739-46.

11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 15 févr 2016;62(4):e1-50.

12. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections. J Antimicrob Chemother. sept 2007;60(3):613-8.

13. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. déc 2001;20(12):864-70.

LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA GESTION DES ESSAIS CLINIQUES

*Ikram Fazaa^{1,2}, Leila Achour^{1,2}, Hajer Felfel^{2,3}, Mohamed Ali Soussi^{1,2}, Lobna Debouba¹,
Sarah Ben Hassine¹, Inès Fradi^{1,2}, Chema Drira^{1,2}*

1 : Centre National de Greffe de Moelle Osseuse

2 : Faculté de pharmacie de Monastir

3 : Laboratoire national du contrôle du médicament

Résumé :

Les essais cliniques (EC) font l'objet d'un grand intérêt dans les recherches médicales. Le pharmacien constitue un des principaux maillons dans le processus de la vie d'une étude clinique.

Ce travail a pour objectif d'expliquer le rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion pharmaceutique des EC. Une description détaillée du circuit et de l'organisation générale au sein du service pharmacie d'un hôpital est réalisée depuis la sélection du centre jusqu'à la fin de l'essai. Les locaux, les équipements ainsi que le personnel impliqué au cours d'une étude sont détaillés. L'expérience du centre de greffe est exposée dans cet article afin de mieux comprendre l'activité liée à la gestion pharmaceutique des EC des médicaments «

Mots Clés : Essai clinique, Médicament, Pharmacien hospitalier

Abstract

The pharmacist is one of the main participants in the process of the life of a clinical study.

This work aims to explain the role of the hospital pharmacist in the pharmaceutical management of clinical trials. A detailed description of the circuit and the general organization within the pharmacy department of a hospital is carried out from

the selection of the center until the end of the trial. The premises, the equipment as well as the personnel involved in a study are detailed. The experience of the marrow bone transplant center is presented in this article in order to better understand the activity related to the pharmaceutical management of clinical drug trials

Key words: Clinical Trial, Drug, Hospital Pharmacist

1. Introduction

Un essai clinique (EC) est une expérimentation dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement de façon précise et valide chez des êtres humains (1).

Il a pour objectif, selon le cas, « d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu (2).

Cette expérimentation repose sur une méthodologie adaptée, des règles éthiques, une organisation rigoureuse et la conformité à la législation en vigueur.

Dans cet article, nous développerons

principalement le rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des essais cliniques et les différentes responsabilités qui lui incombent.

2. Organisation générale des essais cliniques et gestion courante au niveau de la pharmacie

A. Avant le démarrage de l'essai clinique

Une visite de sélection est organisée par le promoteur sur place ou à distance. Au cours de cette visite le promoteur (ou une personne mandatée par ce dernier):

- Expose les objectifs de l'étude
- Evalue l'organisation pratique du circuit des traitements expérimentaux et informe sur les modalités de fonctionnement au niveau du service pharmacie (conditionnement des unités de traitement, modalités de reconstitution,).
- Vérifie l'adéquation des moyens humains et techniques.

La visite de sélection constitue pour le pharmacien l'occasion pour recueillir les informations nécessaires à une étude de faisabilité et l'évaluation des coûts qui seront facturés par la suite par le service pharmacie. Une fois le centre sélectionné, le promoteur envoie une lettre d'information au directeur général de l'hôpital et au pharmacien du centre pour les informer du démarrage de l'essai et fixer ainsi la date de mise en place sur le site.

La visite de mise en place ne peut avoir lieu qu'après autorisation de l'essai par les autorités compétentes avec l'accord du comité de protection des personnes (CPP). En Tunisie, la direction de la pharmacie et du

médicament (DPM), du ministère de la santé est chargée de l'octroi des autorisations.

Au cours de cette visite, le promoteur présente à l'investigateur, à la pharmacie et aux autres services impliqués, l'essai et le produit à l'essai. Il fournit une description détaillée du circuit des médicaments et présente les procédures spécifiques pour l'essai : mode d'envoi des unités de traitement, stockage, comptabilité, réapprovisionnement, destruction, étiquetage, directives de dispensation etc...)

Le dossier de l'EC doit contenir :

- Les coordonnées du promoteur/Le contact de l'attaché de recherche clinique (ARC)
- Le protocole final de l'essai (objectif de l'étude, modèle, phase...)
- La brochure investigateur/Le numéro du protocole
- L'Accord de confidentialité
- Le cahier des charges obtenu auprès de la DPM et signé par l'investigateur principal et le promoteur.
- Les autorisations réglementaires
- Le manuel pharmacie et les documents de travail (fiche de comptabilité, procédure d'excursion de la température)
- CV des pharmaciens/procédure de la pharmacie/délégations des tâches/site visit log/site training log/Les documents de réception ou de dédouanement du matériel/ La Liste du matériel livré

Le pharmacien hospitalier en charge des essais cliniques doit apposer sa signature sur plusieurs documents :

- Le contrat promoteur-pharmacien
- Le contrat financier (négocié en fonction du rôle de la pharmacie dans

l'EC).

- Le formulaire de délégation des tâches

B. Etapes au cours de la recherche

Le promoteur est responsable de la qualité des données recueillies pendant l'étude dans chaque centre investigateur. En fonction de ses propres procédures de qualité, il procède à des visites sur site pour vérifier la qualité et la fiabilité des données ainsi que le respect des droits et de la sécurité des participants. Cette démarche est un contrôle qualité, réalisé par un ARC (Attaché de recherche clinique) du promoteur ou un prestataire délégué par le promoteur (ARC rattaché à une CRO : Contract Research Organisation). La fréquence des visites de monitoring est fonction de l'activité du centre (nombre d'inclusions).

En ce qui concerne la pharmacie hospitalière impliquée dans la gestion des essais cliniques, le monitoring consiste à vérifier la qualité et la conformité des informations sur la gestion documentaire et le circuit des produits expérimentaux de l'étude.

Pour les essais réalisés en double aveugle, des documents de levée d'anonymat doivent être conservés dans des enveloppes opaques scellées ou par tout autre moyen approprié permettant de préserver le secret. Ces documents doivent être restitués au promoteur en fin d'expérimentation.

C. Etapes à la fin de la recherche

Lorsque le suivi des personnes se prêtant à la recherche est terminé, une visite de clôture est effectuée afin de clôturer l'étude. Au niveau de la pharmacie, l'ARC ou toute autre personne mandatée par le promoteur doit vérifier la présence de tous les documents

réglementaires dans le classeur pharmacie. Ce classeur contient les dernières versions des documents officiels, les documents de comptabilité et les certificats de destruction. Un bilan quantitatif des unités de traitement est effectué.

D. Archivage

L'archivage est la conservation organisée de documents qui n'ont plus besoin d'être consultés régulièrement, mais que l'on doit pouvoir consulter éventuellement des années après (en cas d'audit ou d'inspection par exemple). Le délai de conservation des consentements et des autres documents dépend de la réglementation en vigueur. A l'issue de la visite de clôture, un courrier est envoyé par le promoteur à l'établissement dont une copie est adressée à la pharmacie. Le pharmacien établit les surcoûts définitifs de l'étude, selon la grille prévue lors de la signature de la convention. Dès lors, les documents de l'essai sont archivés dans des boîtes d'archive sur lesquelles doivent figurer les informations nécessaires à leur identification. Il est recommandé de mettre en place un système de traçabilité couvrant une période de 15 ans, permettant de retrouver une boîte d'archive, en cas d'audit/inspection.

3. Organisation de la pharmacie dédiée aux essais cliniques

A. Locaux

La recherche clinique doit être réalisée dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés, ne mettant pas en péril la sécurité des personnes qui s'y prêtent.

- Zone d'accueil/ de dispensation des traitements expérimentaux

Cette zone est une interface entre la pharmacie et les différents acteurs du circuit des médicaments expérimentaux. Les deux zones (accueil et dispensation) peuvent être séparées ou associées en fonction de la structure du service pharmacie. Le critère principal lié à cet espace est la notion de zone de confidentialité.

- Zone administrative :

C'est l'espace dédié aux bureaux de l'équipe pharmaceutique responsable de la gestion des médicaments expérimentaux.

- Zone de réunion :

Cet espace est fortement recommandé pour permettre les réunions de l'équipe pharmaceutique ainsi que les réunions programmées avec le promoteur ou son représentant.

- Zone de stockage des médicaments expérimentaux (ME) :

C'est un espace spécifique, dédié au stockage des unités thérapeutiques en cours d'évaluation et séparé du stock classique des médicaments référencés à la pharmacie. Son accès doit être limité au seul personnel habilité. En fonction des différentes conditions de conservation des ME (température ambiante, réfrigération, congélation, stockage cryogénique), différentes zones doivent être définies comprenant les équipements nécessaires au respect des conditions de stockage préconisées. Une zone de quarantaine en cas d'excursion de température et une zone de retour doivent également exister.

- Zone de réception

Les médicaments expérimentaux sont réceptionnés dans cet espace avant leur

stockage dans la zone dédiée.

- Zone de préparation

Selon la structure du service pharmacie, la zone de préparation des médicaments expérimentaux peut soit faire partie des locaux de la pharmacie et être consacrée aux essais cliniques, soit être indépendante et intégrée à un autre secteur de la pharmacie. Zone de conditionnement Il s'agit d'une zone dédiée à la mise en forme pharmaceutique des unités thérapeutiques (conditionnement, contre-étiquetage et randomisation/attribution après une éventuelle étape de préparation).

- Zone d'archivage

Un espace doit être dédié à l'archivage des données. Lors de la visite de mise en place de l'EC, le pharmacien hospitalier, après avoir pris connaissance des exigences requises par le promoteur en termes de conditions de conservation des médicaments expérimentaux et des exigences réglementaires spécifiques à la préparation de ces médicaments, doit s'assurer de leur adéquation avec les locaux de la pharmacie. Les modalités d'approvisionnement pourront à ce moment-là être fixées conjointement entre le pharmacien et le promoteur. Elles doivent correspondre aux capacités de stockage et d'équipement dont dispose la pharmacie (1,3).

B. Equipements

La mise en place d'une activité d'essais cliniques nécessite un matériel adapté et en quantité suffisante. Le pharmacien responsable des essais cliniques, s'assure de l'adéquation des équipements aux besoins préalablement définis par le promoteur. Ces équipements spécifiques peuvent être

dédiés au recueil, à la préparation, et au stockage des médicaments expérimentaux, tels que :

- Un réfrigérateur ou chambre froide avec espace dédié aux produits expérimentaux, maintenant une température entre 2 et 8°C.
- Une salle de stockage avec rayonnages à température ambiante +15 – +25 °C.
- Un congélateur pour les produits conservés à -20°C ±5°C.
- Un congélateur pour les produits conservés à -80°C ±10°C.
- Une cuve d'azote pour les produits Cryoconservés à <- 150°C (si possible).
- Un coffre pour les stupéfiants.

Dans certains essais cliniques, le médicament expérimental doit être préparé et /ou conditionné au niveau de la pharmacie. Il convient alors de se reporter aux Bonnes pratiques de préparation en vigueur. Au niveau du préparatoire, différents équipements doivent être disponibles (des balances, un gélulier, un isolateur ou hotte à flux d'air laminaire, une centrale de traitement d'air...).

Ces équipements sont régulièrement entretenus et qualifiés. Des instructions de qualification, d'utilisation et de maintenance doivent être présentes pour chaque équipement.

C. Personnel

Différentes catégories de personnel peuvent être impliquées dans la gestion des essais cliniques.

- Un pharmacien responsable gérant
- Un pharmacien désigné par le pharmacien responsable pour la responsabilité opérationnelle
- Des pharmaciens, des résidents /internes en pharmacie dédiés ou pas au secteur

EC, sous contrôle effectif du pharmacien responsable.

- Des préparateurs en pharmacie hospitalière sous contrôle effectif du pharmacien responsable.

Le personnel « essais cliniques » est un personnel dédié, formé et expérimenté aux essais cliniques. Une documentation de ces formations peut être demandée par les promoteurs (CV, attestation de bonnes pratiques cliniques, attestation de formation, etc....)

Il existe de nombreux référentiels pour le pharmacien en charge des essais cliniques tels que :

- La réglementation propre aux essais cliniques « BPC » version 2006 et « ICH E6R2 » publié en 2015.
- Un Cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine mis en place en Tunisie et approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001.

Le pharmacien responsable est également appelé à respecter, en plus des BPC et des BPP, les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH), les bonnes pratiques de dispensation (BPD) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

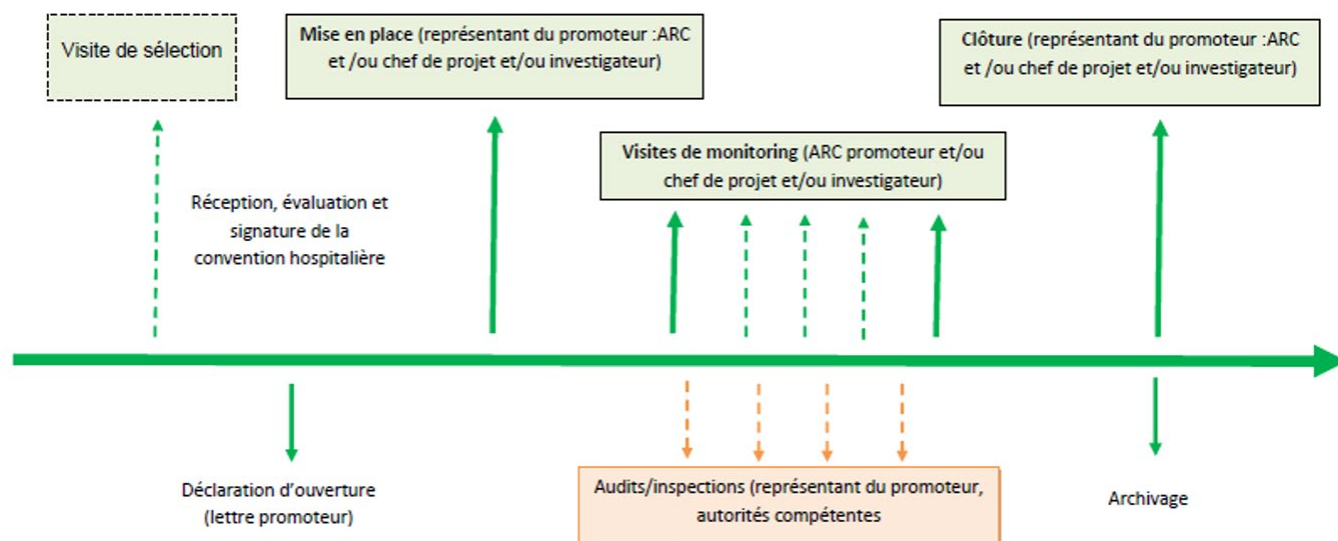


Tableau 3 : Pourcentages de survie en fonction de chaque situation

4. Gestion du médicament expérimental (ME)

Le ME est « Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une expérimentation humaine ». Cette définition inclut

- les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM, mais présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée,
- les médicaments utilisés pour une indication non autorisée, ou utilisés en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée(4).

Lorsqu'un médicament est évalué, un soin particulier doit être apporté à définir son circuit dans le cadre de l'étude.

Lorsque l'établissement où se déroule l'EC dispose d'un service pharmacie, le promoteur (directement ou via un prestataire) doit adresser les médicaments expérimentaux au pharmacien responsable au sein de l'essai clinique.

A. Approvisionnement

Il existe deux modalités pour l'approvisionnement qui est le plus souvent automatique et géré par le promoteur via un système téléphonique IVRS (Interactive Voice Response System) ou système informatique IWRS (Interactive Web Response System). Le pharmacien peut être amené à effectuer des commandes.

Lors du transport, un transitaire est responsable de la maintenance de la sécurité des médicaments jusqu'à sa livraison à la pharmacie.

B. Réception

Le pharmacien en charge de la réception doit vérifier plusieurs paramètres :

- l'adéquation des produits reçus avec le bordereau de livraison/bon de commande,
- l'intégrité,
- la quantité des produits,
- la date de péremption le numéro de lot,
- l'étiquetage et la température de conservation.

Les ME doivent être livrés avec un enregistreur de température. L'enregistrement est envoyé au promoteur. Ces produits doivent être mis en quarantaine dans les conditions de stockage préconisées et attendre la permission du promoteur pour pouvoir les utiliser.

C. Stockage

Le stockage du ME est réalisé dans un lieu adapté, sécurisé à accès limité, respectant la température de conservation (réfrigérateur climatiseur, température ambiante, congélateur).

D. Prescription

L'investigateur est responsable de la rédaction de l'ordonnance qui doit être nominative, datée, écrite et signée. Le prescripteur doit faire partie de la liste de prescripteurs (investigateur ou co-investigateur) autorisés par le promoteur. Le promoteur peut établir un modèle d'ordonnance spécifique à l'essai.

E. Dispensation

La dispensation étant un acte pharmaceutique, elle relève de la responsabilité du pharmacien. Les études en dotation doivent donc rester des exceptions (dans le cadre de médicaments d'urgence, ou interventions non programmables) et faire toujours l'objet d'un contrôle a posteriori. Le pharmacien responsable peut toutefois déléguer, sous son contrôle, la délivrance à du personnel pharmaceutique habilité et formé au protocole de l'étude et aux BPC: le préparateur en pharmacie hospitalière, les internes et les résidents en pharmacie.

F. Préparation et contrôle

Selon le cahier des charges tunisien relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine

humaine, le pharmacien est autorisé à préparer les produits nécessaires à l'essai s'il dispose des locaux adaptés.

Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il doit réaliser en amont, des études de faisabilité technique, organisationnelle, humaine et éthique. Il est également responsable de la rédaction et de la validation des modes opératoires de fabrication en fonction des modalités de préparation.

G. Gestion des retours et des destructions

La PUI établit un certificat de mise en destruction précisant la procédure en cours sur l'établissement. La destruction est à la charge du promoteur.

5. Assurance et contrôle qualité

Les activités de recherche clinique ont pour but de produire des résultats qui vont avoir un impact sur la prise en charge de personnes. Les résultats doivent donc être issus de données de qualité, reflétant la réalité.

Les recommandations de BPC internationales imposent au promoteur de mettre en place et de maintenir un système d'assurance qualité qui permet d'assurer la qualité d'un EC, la fiabilité de ses résultats et le respect de l'éthique et du droit de la personne se prêtant à l'essai. Il inclut le respect du protocole et des procédures opératoires standards, les audits et les inspections(5).

6. Expérience du centre de greffe de moelle osseuse de Tunis

Le centre de greffe de moelle osseuse a été créé en 1994 et intervient dans la prise en charge des hémopathies malignes et de toutes les indications de greffe de

moelle osseuse, concernant les pathologies hématologiques. Le service d'hématologie pédiatrique du centre prend en charge les hémoglobinopathies et autres anémies hémolytiques. Plus de 600 patients, dont 210 beta-thalassémie majeure et 350 drépanocytose, sont traités en ambulatoire, recevant tous les médicaments nécessaires (transfusion sanguine, chélation du fer, etc.). Les syndromes d'immunodéficience sont également suivis au centre.

Le centre a été choisi maintes fois pour la conduite d'EC. Actuellement le centre gère trois essais cliniques : Une étude dont le stock est gardé à température ambiante et la deuxième est gardé aux réfrigérateurs et enfin un troisième en phase d'initiation. Tous les ME sont gardés dans une salle dédiée à cette activité. La chambre est fermée à clef et seules les personnes qui sont inclus dans les essais cliniques sont autorisés à y accéder. La température (température ambiante et à l'intérieur du réfrigérateur) y est prise au quotidien moyennant des sondes étalonnées fournies par les promoteurs.

Le pharmacien responsable des essais cliniques ainsi que les autres pharmaciens s'assurent du bon déroulement et la gestion au niveau du service pharmacie. Ils négocient aussi le contrat établi par le promoteur selon une procédure validée par le chef de service.

Les techniciens, internes et résidents sont également inclus dans les essais cliniques. Toute personne impliquée dans la vie d'un EC doit valider une formation en ligne sur les BPC (11) et une initiation au protocole de l'EC.

Les préparations stériles sont effectuées sous une hotte à flux d'air laminaire.

Le centre est considéré comme centre référent des essais cliniques par plusieurs promoteurs.

7. Discussion

Les essais cliniques sont au cœur du développement d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Ils succèdent à une première phase de recherche en laboratoire puis à une seconde phase de recherche sur l'animal appelée également phase de recherche préclinique.

Ce n'est qu'au cours des dernières années que le pharmacien hospitalier a trouvé une place réglementaire dans la gestion des essais cliniques. L'arrêté du ministre de la santé publique de juin 2015 est venu renforcer le cadre réglementaire de cette activité (1,6).

À l'information se sont ajoutées de nouvelles missions pour le pharmacien hospitalier responsable des essais cliniques. Ses responsabilités débutent à la visite de mise en place de l'essai. Selon une enquête de satisfaction effectuée auprès des promoteurs dans un hôpital de Marseille en 2011 et une autre enquête effectuée à l'hôpital européen Georges Pompidou en 2007, 100% des ARC jugeaient utile de rencontrer le pharmacien hospitalier pour la mise en place de l'essai. Des rencontres tripartites promoteur-investigateur-pharmacien peuvent même s'avérer nécessaires (7,8). Le pharmacien est également chargé de tenir à jour le dossier de l'EC selon les BPC et les BPP. Il doit fournir les documents de traçabilité demandés par l'ARC lors des visites de monitoring au cours de l'essai. En ce qui concerne la qualité des visites

que ce soit les visites de mise en place, de suivi ou de clôture, la satisfaction des ARC était marquée dans d'autres enquêtes de satisfaction (6,9).

Cette satisfaction est expliquée par une meilleure formation du pharmacien et son équipe à la gestion des essais cliniques, une plus grande disponibilité lors des visites et une meilleure préparation des dossiers.

Outre ses tâches en rapport avec le promoteur et l'investigateur, le pharmacien est responsable de la gestion du médicament expérimental, de leur circuit et de leur préparation le cas échéant.

Il est en charge de la réception du médicament sur le site de l'EC. Il est responsable de son stockage dans les conditions préconisées (lieu, température...). Le pharmacien assure la dispensation des ordonnances prescrites par les investigateurs agréés, l'exécution des préparations, leur contrôle et la gestion des retours. Le pharmacien peut déléguer ses tâches à un personnel formé déclaré dans la liste de délégation des tâches, toujours sous sa responsabilité.

En se référant à une enquête de satisfaction effectuée dans un CHU de Tours en France, Les investigateurs estimaient que le pharmacien pouvait améliorer l'observance car les patients ambulatoires étaient sensibles aux informations transmises par les pharmaciens. Ce dernier rappelle aux patients qui viennent chercher eux-mêmes leur traitement, les posologies, les conditions particulières d'utilisation, les sensibilise à l'intérêt des retours et vérifie les dates des rendez-vous suivants (7,10).

8. Conclusion

Les essais cliniques nécessitent une rigueur de gestion particulière imposant une étroite collaboration entre les investigateurs, les pharmaciens et le promoteur.

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance qualité est une condition nécessaire à l'obtention de données crédibles, de qualité et qui permettent de proposer une prise en charge optimale des patients. Afin de consolider la collaboration entre les différents intervenants dans les essais cliniques, des enquêtes de satisfaction peuvent être effectuées dans les centres investigateurs en Tunisie à l'issue desquelles des plans et des axes d'amélioration peuvent être proposés.

9. Références

1. Arrêté du ministre de la santé du 1er juin 2015, portant approbation de la modification et du complément du cahier des charges relatives à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001.
2. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)
3. Guide professionnel CPCHU EC – CNCR [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://www.cncr.fr/cncr/guide-professionnel-cpchu-ec/>
4. Imprimerie officielle de la république Tunisienne [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: http://www.iort.gov.tn/WD120AWP/WD120Awp.exe/CTX_52888-49-qcBzAxEgpv/RechercheJORT/SYNC_1719551131
5. Spriet A, Dupin-Spriet T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. Paris: Krager; 1990. 272 p.
6. Hélène C, Marion J, Stéphanie B, Nelly V, Jacqueline G. Essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des investigateurs et des promoteurs. Pharm Hosp Clin. 2011 Sep 1;46(3):169–76.
7. Jabaud G, Trinquart L, Chatellier G, Prognon P, Sabatier B. Service pharmaceutique rendu dans les essais cliniques. J Pharm Clin. 2007 Jan 1;26(1):53–9.
8. Deluca-Bosc B, Honoré S. Évaluation du service rendu des équipes pharmaceutiques dans les essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs. Pharm Hosp Clin. 2014 Jun 1;49(2):102–9.
9. Destrumelle AS, Essert M, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Evaluation du service pharmaceutique rendu dans le déroulement et la gestion des essais cliniques. J Pharm Clin. 1997 Oct 3;16(3):199–203.
10. BOSSAERT S, CORVAISIER S, LIVROZET A, AUXENFANS C, BILLARD M, MARTIN P, et al. Dispensation ambulatoire du médicament pour essai clinique : Place du conseil pharmaceutique. Dispens Ambul Médicam Pour Essai Clin Place Cons Pharm. 2003;58(2):44–50.
11. <https://gcp.nihtraining.com/>

LOBULARIA ALPUM L.

K. Boukef



Famille : Globulariaceae

Noms Arabes (2) : عيون / Ainoune, غويسلة / Ghuisla, سناء البلدي / Essna el beldi,

سنبل الكلب / Sonboul El Kelb, تسلغة / Tasselgha, سليس / Saliss

Nom Français : globulaire buissonnante

Synonymes

- *Alypum monspeliensium* Fourr.
- *Alypum salicifolium* Fisch.
- *Globularia virgata* Salisb.

Botanique

Sous arbrisseau de 30-60 cm, très rameux en buisson, ordinairement dressé rencontré surtout dans les endroits secs. Elle est très souvent associée au ciste et au romarin.

Les feuilles, coriaces, persistantes, ovales, lancéolées, élargies à l'extrémité et atténuées à la base ; elles sont dites spatulées.

Les fleurs d'un beau bleu, clair, réunies en capitule globuleux, solitaire et situé à l'extrémité des rameaux. Elles s'épanouissent en hiver et au printemps.

Le fruit est un petit akène, entouré du calice persistant.

Composition chimique (22) (23) (25) (28) (30)

- Iridoides : aucubine, catalpol,

verminoside, geniposide, specioside, alpinoside, globularinine, globularimine, globularidine, globularine, globularioside, alpinoside-alpinoside dimère, globuloside A.

globularicisine, globularioside.

- Flavonoides : Vicenine-2, hydroxyluteoline 7-O-sophoroside, 6-hydroxyluteoline 7-O-glucoside, isoquercitrine, nepetine 7-O-glucoside, quercetine 7-O-glucoside, apigenine 7-O-glucoside, apigenine, quercetine, luteoline-7-O-glucoside, naringine, apigenin-7-O-glucoside, kaempferol, naringenine, apigenine, luteoline, cirsiol, cirsilneo.

- Lignanes: Liriodendrin ((+)-Syringaresinol di-O- β -glucopyranoside) (L)

- Phenylethanoides : 10 -O-Hydroxytyrosol glucoside, calceolarioside A, calceolarioside B, rossicaside A, verbascoside, isoverbascoside forsythoside A, leucosceptoside A, 6 O -O-Feruloyl-10 -O-hydroxytyrosol glucoside, globusintenoside isomere, desrhamnosyl 60 -O-caffeoylverbascoside, 6 O -O-Caffeoylverbascoside, galypumoside B, desrhamnosyl galypumoside B, galypumoside C.

- Acides : n-hexanoïque, n-nonanoïque, cinnamique, quinique, protocatéchique, chlorogénique, 4-O-caffeoylquinique, caffeique, syringique, p-coumarique, rosmarinique, trans-cinnamique
- Acides gras : palmitique et ses esters méthylque et isopropylique, myristique
- Monoterpènes : γ -terpinene, (e)-sabinene, p-cymène, bornéol
- Monoterpenoides : phellandral
- Sesquiterpènes et sesquiterpenoides : β -farnesene, β -elemene, δ -elemene, (e)-caryophyllene α -humulene, α -curcumene, α -zingiberene α -farnesene, γ -cadinene, δ -cadinene, bisabolene, β -sesquiphellandrene, cubebol, caryophyllene oxide, neophytadiene, , ar-tumerone
- Hydrocarbures : α -copaene, octadec-1-ene
- Pyranes : maltol
- Composés aromatique : eugénol, vanilline
- Alcanes: n-hexadecane n-heptadecane n-octadecane
- Alcools terpéniques : linalool, (z)-sabinène hydrate, borneol
- Stérols: campesterol, sitosterol, stigmasterol.
- Cétone stéroïdiques: sitostenone, stigmaster-3,6-dione, tremulone
- Triterpenoides neutres : α -amyrin/lupeol, α -amyrenone/lupenone, β -amyrine, betuline
- Triterpenoides acides: acide oleanolique, acide ursolique.
- Autres: mannitol, sucrose, caffeoylglucoside isomère, hebitol II, Globularitol,, acide oxo-dihydroxy-octadecénoïque, acid trihydroxy-

octadecénoïque.

Pharmacologie

Les résultats d'une étude, ont clairement montré que les extraits étaient riches en polyphénols.

L'extrait méthanolique ayant une plus grande capacité antioxydante. L'extrait éther de pétrole a montré une activité antituberculeuse (13).

L'étude sur la spermatogenèse active a montré que des administrations répétées de la drogue, pourraient, suggérer que l'extrait de feuille de *G. alypum* L. contient des substances actives, aux propriétés androgéniques pouvant être utilisées en thérapie humaine (7).

Le potentiel antidiabétique, antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérien et anticancéreux de *G. alypum* et trois autres espèces apparentées, a été évalué, par rapport à leurs compositions phytochimiques. Globularine et verbascoside ont été identifiés, comme les principaux métabolites de *G. alypum* support de ces activités. Toutes les espèces étudiées ont montré une activité antibactérienne considérable contre le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (23)

L'administration d'extraits de globulaire aux rats diabétiques de type 1, a, réduit la glycémie à jeun, protégé, les cellules β du pancréas, augmenté le taux de glycogène du foie et amélioré le test de tolérance au glucose par voie orale. De plus, réduit la perte de poids, et diminué l'activité physique de base (25).

Une autre étude a montré que l'extrait aqueux de la globulaire a un effet bénéfique, in vitro, sur l'inflammation du côlon humain, grâce à

son activité antioxydante significative (28)

Une autre étude a montré que les extraits de globulaire présentaient une activité anti-obésité, anti-hyperglycémie, antipyrétique et analgésique (32)

Des activités antioxydante et antibactérienne, significatives ont également été observées chez les rats traités aux extraits aqueux et méthanolique de globulaire, de même une activité de cicatrisation des brûlures probablement due aux activités anti-inflammatoire, antimicrobienne et antioxydante de son contenu phytochimique (18).

L'activité anticoagulante in vitro et in vivo chez le rat a été testée à l'aide des tests de coagulation standard ; un effet significatif in vitro et in vivo par rapport au témoin a été démontré. Le responsable de cette activité est un polysaccharide sulfaté extrait de la globulaire, ce dernier ne présente pas de toxicité (33).

L'extrait de globulaire a un effet bénéfique sur les triglycérides plasmatiques. De plus, il a été noté une amélioration des enzymes antioxydantes et une baisse de la peroxydation des lipides, dans les muscles et les reins (29).

Un effet vasodilatateur a été démontré. Il est principalement médié par le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium via l'activation des récepteurs muscariniques endothéliaux (6).

L'extrait aqueux a montré une action modeste contre le stress oxydatif et une diminution de l'effet loperamide, pouvant être considérée comme un laxatif (27).

Toxicité

L'étude de toxicité aiguë effectuée sur des souris a démontré, que l'extrait aqueux de *G. alypum* L., par voie orale a une très faible toxicité (DL50 très élevée). Une étude de toxicité chronique, chez les rats aux doses de 300 mg/kg/24 main 600 mg/kg/24 h, pendant 30 jours a montré l'impact réel de la drogue, sur la croissance, le poids, les principaux organes et les paramètres biochimique et hématologiques (7).

Usages traditionnels

• Tunisie

Nom vernaculaire زريقة/Ezzrigua, / تسلغة
Taselgha

Usages traditionnels

Feuilles, en poudre, ou décoction en usage externe : propriété cicatrisante, traitement de certaines dermatoses, notamment l'acné, les abcès, les boutons et l'eczéma. La décoction en usage interne : ulcère gastrique, antipaludique, antirhumatismal, cancer de la peau.

En gargarisme : angines

Le macérât dans l'huile : affections du cuir chevelu notamment la teigne (11)

Feuilles, décoction ou cataplasme selon le cas : hypoglycémiant, hypotensive, antiallergique, anti-inflammatoire, antirhumatismale, antispasmodique, anticancéreuse, affections buccales (31). Parties aériennes, décoction : purgative, diurétique, fièvres intermittentes, En cataplasme appliquée sur les parties enflées, furoncles.

Autres : céphalées, fièvre, rhumatismes, incontinence urinaire, favorise la guérison

des ulcères, en infusion : tonique et contre les coliques. Les feuilles réduites en poudre ou mâchées en cataplasme : cicatrisant (21).

Plante entière, décoction : affections dermatologiques, affections neurologiques, immunostimulante (19).

• Algérie

Nom vernaculaire : Taselya, تاسلغة / Tasselgha, Zerga, Chelra, Zrigua, Zouitna, Alk Usages traditionnels

Feuilles et tiges, infusion, voie orale : dépuratif, laxatif purgatif, stimulant l'appétit, cholagogue, antidiabétique, anti leucémique.

Usage externe : antiseptique, antimycosique (10)

Sommités fleuries décoction, poudre mélangée avec du miel : tuberculose Graines, décoction, oral : blennorragie

Plante, à dose limitée : favorise la croissance, la prise de poids (24).

Feuilles, décoction, voie orale : diabète, grippe, carminatif, jaunisse (15)

Fleurs, infusion, décoction : antidiabétique, leishmanicide, troubles digestifs, eczéma (3).

Feuilles, fleurs, racines, voie orale : troubles de l'estomac, troubles gynécologiques (infertilité), fortifiant (20).

Autres : constipation, diarrhée, gastrite (4)

• Libye

Nom vernaculaire : الزريقة/Ezzrigua, Lissen El Katkat, Lissen hram

Usages traditionnels

Feuilles et branches, décoction, voie orale : purgative, fièvres intermittentes (21)

Plante, décoction, voie orale : antispasmodique (37). La même préparation

: Ulcère, hypertension. En usage externe anti allergique (39).

Autres indications : diurétique, gastrite, hypertension, avortement, métrite, stimulant ovarien, accident vasculaire cérébral, maladies du vagin, diarrhée, ulcère, colique, eczéma, psoriasis, dermatite, vaginite, hémostatique, syndrome prémenstruel, règles retardées, avortement (17)

• Maroc

Nom vernaculaire : Tasselgha, Ain-larnab, Ghuisla, Esanna el berii, Sounboul el Kelb, Kahlaa,

Usages traditionnels

Feuille , décoction avec figes sèches oral : laxatif doux. Dépuratif, antidiabétique, incontinence nocturne des enfants, fébrifuge (9).

Feuilles, décoction, voie orale : cholagogue, dépuratif, stomachique, sudorifique, purgatif. (1).

Feuilles , infusion, décoction, voie orale: Hypoglycémique, digestif, cholérétique, laxatif, purgatif, stimulant, dépuratif, antiseptique, antifongique, constipation, ulcères gastriques. Usage externe cicatrisation des plaies, abcès, cancers de la peau (26)

Feuilles, décoction, macération, poudre, voie orale ou usage externe, (cataplasme) selon le cas : antiseptique, calvitie, brûlures, diabète, digestif, boutons cutanés, tuberculose, cicatrisation des plaies (8)

• Afrique du Nord

Nom vernaculaire : Tasselgha

Usages traditionnels

Parties aériennes sèches, tisane, oral : fièvres intermittentes, éruptions furoncleuses (12)

- **Jordanie**

Espèce citée : *Globularia arabica* L.

Usages traditionnels

Feuilles, décoction voie orale : anticancéreux (16)

- **Palestine**

Nom vernaculaire : Aynun

Especies citées: *Globularia arabica* Jaub. et Spach

Usages traditionnels

Feuilles, fleurs, macérées dans l'eau, voie orale : incontinence urinaire et infections urinaires, douleurs rénales (5).

Usages Traditionnels dans Les Ecrits Anciens

- **Kachf Arroumouz (35)**

Indications : mal de dos, douleurs aux hanches purgatif

- **Ihyaa Attadhkira (36)**

Nom vernaculaire : Ainoune, Shay el Arab, Ghuisala

Une seule indication : purgatif

Bibliographie

1) Abelhai Sejelmassi

Les plantes médicinales du Maroc

Editions le fennec Casablanca 1991, Maroc

2) Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes

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

3) Amel Boudjelal , Cherifa Henchiri , Madani Sari, Djamel Sarri , Noui Hendel, Abderrahim Benkhaled, Giuseppe Ruberto.

Herbalists and w/ild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey

Journal of Ethnopharmacology Volume 148, Issue 2, 9 July 2013, Pages 395-402 dz2

4) A Kefifa, A Saidi, K Hachem, O Mehalhal
An ethnobotanical survey and quantitative study of indigenous medicinal plmants used in the Algerian semi-arid region

Phytothérapie DOI 10.3166/phyto-2018-0077
Lavoisier 2018 p 1-16

5) Aref Abu-Rabia

Urinary diseases and ethnobotany among pastoral nomads in the Middle East

Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine volume 1, 2005 Aug 2;1:4

6) Aziz Chokri, Kaouakib El Abida , Younès Filali Zegzouti , Rachid Ben Cheikh

La relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium induite par l'extrait de *Globularia alypum* est médiée par l'EDHF dans un lit artériel mésentérique de rat perfuse.

Can J Physiol Pharmacol. 2012 Mai;90(5):607-16.

7) Badreddine Fehri, Jean-Marc Aiache1 , Mueen Ahmed KK

Active spermatogenesis induced by a

reiterated administration of *Globularia alypum* L. aqueous leaf extract.

Pharmacognosy Research | July-September 2012 | Vol 4 | Issue 3 138-147.

8) Baha Saadi, Fouad Msanda and Hassan Boubaker

Contributions of folk medicine knowledge in Southwestern Morocco: The case of rural communities of Imouzzar Ida Outanane Region

International Journal of Medicinal Plant Research Vol. 2 (1), pp. 135-145, January, 2013.

9) Bellakhdar J.

La pharmacopée Marocaine Traditionnelle Editions IBIS PRESS 1999 Paris.

10) Ben Merabet K., Abed L.

Quelques Aspects de la pharmacopée Traditionnelle Algérienne

Pharmacien du Maghreb Spécial N°2, 18-28.

11) Boukef MK

Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne

Agence de coopération technique française 1986 Paris.

12) Bouquet J

Matière médicale indigène d'Afrique du Nord Trav. Off. Nat. Matières Premières Végétales, Notice 8 : 1-29. Imprimerie L. Maretreux Paris (1921).

13) Daycem Khelifi, Moktar Hamdi, Akrem El Hayouni , Sylvie Cazaux, Jean Pierre Souchard , François Couderc and Jalloul Bouajila.

Global Chemical Composition and Antioxidant and Anti-Tuberculosis Activities of Various Extracts of *Globularia alypum* L. (*Globulariaceae*) Leaves

Molecules 2011, 16, 10592-10603

14) Fadoua Asraoui, Ayoub Kounnoun, Hafssa El Cadi, Francesco Cacciola, Yassine Oulad El Majdoub, Filippo Alibrando, Filippo Mandolino, Paola Dugo, Luigi Mondello and Adnane Louajri

Phytochemical Investigation and Antioxidant Activity of *Globularia alypum* L.

Molecules 2021, 26, 759

15) 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.

16) Fatma U. Afifi-Yazar, Violet Kasabri, Rana Abu-Dahab,

Medicinal Plants from Jordan in the Treatment of Cancer: Traditional Uses vs. In vitro and In Vivo Evaluations – Part 1

Planta Med 2011; 77(11): 1203-1209.

17) Farag. M. El-Mokasabi, Manal. F. Al-Sanousi And Raja. M. El-Mabrouk

Taxonomy and Ethnobotany of Medicinal Plants in Eastern Region of Libya

Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology..Volume 12, Issue 8 Ver. I (August. 2018), PP 14-23.

18) Ghilissi Z, Kallel R, Sila A, Harrabi B , Atheymen R, Zeghal K, Bougatef A, Sahnoun Z.

L'extrait méthanolique de *Globularia alypum* améliore le processus de cicatrisation des brûlures et l'inflammation chez le rat et possède des activités antibactériennes et antioxydantes.

Pharmacologie Biomed. 2016 déc;84:1488-1495.

19) Grassa M

Enquête sur les plantes médicinales utilisées dans les souks de Tunis.

Thèse en vue de l'obtention du doctorat en pharmacie Faculté de pharmacie Monastir Tunisie 2019.

20) KarimaYaici , Saliha Dahamna & MohamedToumi

Contribution to the floristic and ethnobotanic study of the most utilized medicinal plants in the Sétifian Tell (south of the Tamentout forest) east Algeria

Mediterranean Botany 41(1) 2020: 55-65.

21) Le Floc'h E.

Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne

Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983.

22) Leila Gadouche, Abdulwadood Shakir Mahmood Alsoufi, Dominika Pacholska, Anna Skotarek, Cezary P ,aczkowski and Anna Szakiel.

Triterpenoid and Steroid Content of Lipophilic Extracts of Selected Medicinal Plants of the Mediterranean Region

Molecules 2023, 28, 697.

23) Maja Frišćić, Roberta Petlevski, Ivan Kosalec, Josip Madunić, Maja Matulić, Franz Bucar, Kroata Hazler Pilepić, Željanić Maleš.

Globularia alypum L. and Related Species: LC-MS Profiles and Antidiabetic, Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antibacterial and Anticancer Potential

Pharmaceuticals 2022, 15, 506.

24) Mohamed Aït Youssef

Plantes médicinales de Kabylie Ibis Press 2006 Paris.

25) Mohamed Tiss and Khaled Hamden

Globularia alypum Extracts Attenuate Hyperglycemia and Protect against

Various Organ Toxicities in Alloxan-Induced Experimental Diabetic Rats

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2022, Article ID 6816942, 13 page

26) Mustapha Abouri, Abdelhamid El Mousadik, Fouad Msanda, Hassan Boubaker, Baha Saadi and Khalil Cherifi

An ethnobotanical survey of medicinal plants used in the Tata Province, Morocco International Journal of Medicinal Plant Research ISSN: 2169-303X Vol. 1 (7), pp. 099-123, December, 2012.

27) Najla Hajji, Dalanda Wannes, Mohamed-Amine Jabri, Kaïs Rtibi, Haïfa Tounsi, Afifa Abdellaoui, Hichem Sebay.

Actions purgatives/laxatives de l'extrait aqueux de Globularia alypum sur la fonction gastro-intestinale-physiologique et contre la constipation induite par le lopéramide couplée au stress oxydatif et à l'inflammation chez le rat. Neurogastroentérol Motil.2020 août;32(8):e13858.

28) Najla Hajji, Fisciano (SA), Elodie Hudik, Paola Iovino, Fisciano (SA), Nacim Zouari, Hichem Sebai.

Globularia Alypum L. Modulates Inflammatory Markers in the Human Colon and shows a Potential Antioxidant Role in Myeloid Leukemic Cells

Translational Medicine @ UniSa Volume 24 Issue 1 Article 4 January 2021

29) Nawal Taleb-Dida, Djamil Krouf , Malika Bouchenak

L'extrait aqueux de Globularia alypum diminue l'hypertriglycémie et améliore l'état oxydatif des muscles, des reins et du cœur chez les rats nourris avec un régime

riche en fructose

Nutr Res.2011 juin ; 31(6) :488-95

30) Nour-Eddine Es-safi, Samira Khelifi, Albert Kollmann, Lucien Kerhoas, Ahmed El-abbouyi, Paul-Henri ducrota.

Iridoid Glucosides from the Aerial Parts of *Globularia alypum* L. (Globulariaceae)

31) Ouaslati L.

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.

32) Tiss Mohamed, Zoubeïda Souiy, Lotfi Achour, Khaled Hamden.

Activités anti-obésité, anti-hyperglycémique, anti-pyrétique et analgésique des extraits de *Globularia alypum*

Arch Physiol Biochem. 2022 Dec ; 128(6) :1453-1460.

33) Zohra Ghilissi, Fatma Krichen, Rim Kalel, Ikram Ben Amor, Tahiya Boudawara, Jalel Gargouri, Khaled Zéghal, Ahmed Hakim, Ali Bougatef, Zouheir Sahnoun.

Polysaccharide sulfaté isolé de *Globularia alypum* L. : Caractérisation structurale, activité anticoagulante in vivo et in vitro et profil toxicologique

Chem. Pharm. Bull. 54(1) 85—88 (2006)

Int J Biol Macromol.15 février 2019 ; 123:335-342.

Références en langue arabe

(Référentiel des médicaments simples) المعتمد في

الأدوية المفردة 34

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

(Révélation des énigmes des drogues et des plantes)

كشف الرموز في بيان الأعشاب 35

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري 1874

إحياء التذكرة 36

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

استعمال بعض النباتات في الطب الليبي 37

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

استعمال بعض النباتات في الطب الليبي 38

تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1989 - الجزء الثاني - دار الكتب الوطنية - بنغازي

استعمال بعض النباتات في الطب الليبي 39

تأليف د. عبد الله عبد الحكيم القاضي - 1990 - الجزء الثالث - دار الكتب الوطنية - بنغازي

حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار 40

تأليف أبو القاسم محمد بن إبراهيم الغساني الشهير بالوزير

دار المغرب العربي الإسلامي 1985

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.org.tn

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO :

**LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES
ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

**ÉVALUATION DE LA PERTINENCE
DES PRESCRIPTIONS DE CASPOFUNGINE
DANS UN SERVICE D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION
TUNISIEN**