



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO

L'ANOREXIE MENTALE

**LES ERREURS DE LA PRISE
MÉDICAMENTEUSE
EN GÉRIATRIE**

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

Juin 2023

N° 167

- Les excipients à effets notoires dans les médicaments à usage pédiatrique en officine en Tunisie : Prévalence et risques associés
Marwa Tlijani, Salma Ghodhbane, Imen Limayem P. 3
- L'anorexie mentale
A. Dorgham, M. Essouri, M.I. Abbassi, I. Oueslati, H. Abdelhedi, Kh. Touati, N. Khammassi. P. 17
- Les erreurs de la prise médicamenteuse en gériatrie
Emna Toujani, Sana Toujani, Alaeddine Mabrouk, Nada Yousfi, Amira El Ouni, Kamel Bouslama P. 22
- *Globularia alypum* L.
K. Boukef P. 30

COMITÉ DE LECTURE

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

LES EXCIPIENTS À EFFETS NOTOIRES DANS LES MÉDICAMENTS À USAGE PÉDIATRIQUE EN OFFICINE EN TUNISIE : PRÉVALENCE ET RISQUES ASSOCIÉS

Marwa Tlijani ^{a,b}, Salma Ghodhbane^a, Imen Limayem^{b,c}

a) CHU Fattouma Bourguiba de Monastir, b) Faculté de pharmacie de Monastir,

c) Institut Salah Azeiz de Tunis, Auteur correspondant : Marwa Tlijani, AHU en pharmacie galénique

Résumé :

Le développement des médicaments nécessite souvent l'usage des excipients. Ces excipients sont supposés être inertes, toutefois ils peuvent avoir des effets notoires, allergiques et même toxiques surtout chez la population pédiatrique. Notre objectif est d'évaluer la prévalence des excipients à effets notoires dans les spécialités pharmaceutiques dispensées aux enfants en Tunisie.

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive menée sur une période d'un mois dans une officine en Tunisie. Les spécialités pharmaceutiques ayant été dispensées à l'usage pédiatrique ont été enregistrées. La liste des excipients dans chaque spécialité a été recueillie en se référant à la notice de chaque produit ou en consultant les sites des laboratoires fabricants. Les excipients ont été classés en quatre catégories selon les données de la bibliographie des preuves sur la toxicité humaine.

Sur les 124 spécialités dispensées, 39 (31%) ne contiennent pas d'excipients à effets notoires (EEN) et 85 (68%) en contiennent ($p=0.029$). Parmi lesquels 56,4% renfermaient plus que deux EEN dont la quasi-totalité sont potentiellement nocifs avec des effets indésirables connus. Le manque d'une liste

exhaustive spécifique des médicaments ayant obtenu une autorisation de la mise sur le marché (AMM) pour usage pédiatrique à l'échelle nationale en Tunisie et l'absence, à l'échelle mondiale, des lignes directrices indiquant les excipients qui peuvent être intégrés en sécurité dans les médicaments pédiatriques exposent encore cette population vulnérable à des risques d'intolérances et de toxicités.

Il s'agit de la première étude qui donne une estimation de la prévalence des EEN dans les spécialités pharmaceutiques commercialisées pour usage pédiatrique en Tunisie. Notre résultat montre que le taux de prévalence est significatif. La Tunisie produit localement 52,5% des médicaments cependant il n'existe pas une liste exhaustive des médicaments autorisés pour usage pédiatrique. Une optimisation du statut des médicaments pédiatriques semble indispensable pour protéger la population pédiatrique contre les réactions adverses des EEN.

Mots clés : Pédiatrie, médicaments, excipients, effets notoires

Abstract :

Drug development often requires the use of excipients. These excipients are supposed to

be inert, however they can have harmful, allergic and even toxic effects especially in the pediatric population. Our objective is to evaluate the prevalence of excipients with harmful effects (EHE) in pharmaceutical specialties dispensed to children in Tunisia. This is a descriptive observational study conducted over a period of one month in a pharmacy in Tunisia. The pharmaceutical specialties that were dispensed for pediatric use were registered. The list of excipients in each speciality was collected by referring to the leaflet of each product or by consulting the sites of the manufacturing laboratories. The excipients were classified into four categories according to data from the bibliography of evidence on human toxicity. Of the 124 specialties dispensed, 39 (31%) did not contain excipients with significant effects (NEE) and 85 (68%) did ($p=0.029$). Of these, 56.4% contained more than two EHE's, almost all of which are potentially harmful with known adverse effects. The lack of an exhaustive list of drugs with a marketing authorization (MA) for pediatric use at the national level in Tunisia and the absence, at the global level, of guidelines indicating the excipients that can be safely incorporated into pediatric drugs still expose this vulnerable population to risks of intolerances and toxicities.

This is the first study to estimate the prevalence of EHEs in pharmaceutical products marketed for pediatric use in Tunisia. Our result shows that the prevalence rate is significant. Tunisia produces locally 52.5% of the drugs, however there is no exhaustive list of drugs authorized for pediatric use. An optimization of the status of pediatric drugs seems essential to protect the pediatric

population against adverse reactions of EHEs.

Key words : Pediatric, medecines, excipients, harmful effects

Introduction

La population pédiatrique est un groupe hétérogène allant des nouveau-nés aux adolescents. Elle ne peut être considérée comme une population de « petits adultes » compte tenu des spécificités physiologiques principalement dues à l'immatunité [1]. Durant les phases de développement de l'enfant, de nombreuses évolutions métaboliques se produisent et affectent la réponse pharmacocinétique et pharmacodynamique aux médicaments [2]. La phase d'absorption peut être impactée par des modifications du pH et du transit gastrique, par la masse musculaire et la perméabilité de la barrière cutanée. La distribution affecte la durée d'action et l'efficacité des médicaments. Elle dépend de la composition corporelle, des liaisons aux protéines plasmatiques et de la maturité des barrières physiologiques [3]. Ces facteurs entraînent une augmentation du volume de distribution des médicaments et donc un risque accru de toxicité, notamment en période néonatale [4]. La phase du métabolisme est directement affectée par la maturation du foie qui synthétise les enzymes responsables des réactions des phases I et II. Enfin, l'élimination est dépendante de la clairance rénale qui augmente avec l'âge et se rapproche des valeurs de l'adulte à l'âge de 12 mois [5].

Toutes ces caractéristiques rendent le développement des médicaments à usage pédiatrique difficile et compliqué.

Actuellement, il y a peu de médicaments conçus et développés spécialement pour cet usage. L'organisation mondiale de la santé (OMS) souligne, dans son document de travail, sur la mise au point en temps de développement opportun des médicaments efficaces et sûrs à usage pédiatrique et sur leur usage approprié en fonction de l'âge, de la taille et des particularités physiologiques de l'enfant [6]. Ce développement nécessite une évaluation sur le plan physico-chimique, toxicologique, pharmacologique et clinique avant la mise sur le marché. Des excipients sont ajoutés pour faciliter la fabrication, et améliorer la stabilité et l'acceptabilité du médicament. Ces excipients sont supposés être inertes. Toutefois ils peuvent avoir des effets notoires en raison des effets allergiques, des intolérances et des effets toxiques qu'ils peuvent provoquer sur l'organisme. Ils nécessitent donc des précautions d'emploi chez certaines personnes vulnérables comme la population pédiatrique [7, 8]. L'évaluation de la sécurité ainsi que la toxicité des excipients chez l'enfant reste un axe important de la recherche pédiatrique. Certains excipients peuvent ne pas être métabolisés ou éliminés correctement. Ils peuvent ainsi s'accumuler et devenir toxiques. Malgré l'usage fréquent des excipients, il n'y a que des connaissances limitées sur leur sécurité et leur acceptabilité dans les médicaments pédiatriques [6]. Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des excipients à effets notoires (EEN) dans les spécialités pharmaceutiques dispensées aux enfants en Tunisie, et d'illustrer les risques de leur utilisation sur la population pédiatrique.

Matériels et méthodes

Cette étude est observationnelle et descriptive réalisée sur une période de 1 mois (le mois de Janvier de l'année 2023) dans une officine en Tunisie. Les spécialités pharmaceutiques dispensées avec ou sans prescription médicale destinées à l'usage pédiatriques ont été enregistrées. Les spécialités dont le conditionnement secondaire indique la présence d'excipients à effets notoires ont été sélectionnées. La liste des excipients de chaque spécialité a été recueillie en se référant aux résumés des caractéristiques de chaque produit (RCP) ou en consultant les sites des laboratoires fabricants. Les excipients ont été classés en quatre catégories selon les données bibliographiques et les preuves sur la toxicité humaine [9]. La classification est détaillée dans Tableau I.

Analyse des données

Nous avons utilisé le logiciel SPSS version 21 pour la saisie et l'analyse statistique des données. Les fréquences et les pourcentages des EEN ont été calculés et pour tous les résultats, une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Parmi 124 spécialités dispensées, les anti-infectieux étaient les plus dispensés, suivis des anti-inflammatoires et des antipyrétiques. Plus que la moitié des médicaments dispensés étaient destinés à la voie orale. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale se présentent dans 47% des cas sous forme orale liquide (FOL) (solution, sirop ou suspension) et dans 11,8% des cas

sous forme orale solide (FOS) (poudres ou granulés, comprimés, gélules).

Sur les 124 spécialités dispensées, 85 (68%) contenaient des excipients à effets notoires ($p=0.029$) dont 56,4% renfermaient plus de 2 EEN. Le Tableau II présente les caractéristiques des spécialités pharmaceutiques dispensées.

Les EEN trouvés dans notre étude sont présentés dans Tableau III. Ils appartiennent aux classes des édulcorants, solvants, conservateurs antimicrobiens et antioxydants, colorants, émulsifiants, diluants, etc. Parmi eux se trouvent des EEN connus pour avoir des toxicités pédiatriques ou potentiellement toxiques.

Discussion

Notre étude sur la prévalence des EEN dans les spécialités pharmaceutiques commercialisées pour l'usage pédiatrique a montré que 68% de ces médicaments renfermaient des EEN. La présence des EEN dans les médicaments à usage pédiatrique n'est pas rare. Ceci peut être dû au fait que leur utilisation est parfois indispensable dans le développement et la formulation des médicaments [9]. Cependant, le taux de prévalence des EEN dans les spécialités pharmaceutiques utilisées pour la population pédiatrique est encore très peu étudié. Il s'agit de la première étude en Tunisie à estimer le pourcentage de présence des EEN dans les médicaments dispensés à l'officine à usage pédiatrique. Quelques études ont été conduites mais elles étaient sélectives soit dans la population étudiée (inclusion uniquement de nouveau-nés [26]), dans la classe de médicaments (exemple les médicaments

utilisés en gastroentérologie [27]) ou dans la liste des EEN (étude uniquement des EEN connus pour avoir des effets toxiques de catégorie I comme les parabènes et l'éthanol [28, 29]). Une telle étude n'existe pas encore dans les pays d'Afrique du nord, et la seule étude qui a été menée au Nigéria a montré un résultat similaire au nôtre. Cette étude a montré que 67% des spécialités pharmaceutiques commercialisées dans les pharmacies de ville et destinées à l'usage pédiatrique au Nigéria contenaient au moins un EEN [14]. Le taux de prévalence des EEN dans notre étude est significatif. Cela peut s'expliquer par la quasi-absence de médicaments spécialement développés pour l'usage pédiatrique ; les médicaments utilisés sont destinés à un usage adulte et sont prescrits hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [30]. Une étude réalisée dans les Pays-Bas a montré que la moitié des médicaments à usage humain commercialisés étaient autorisés et disponibles pour certaines tranches d'âge pédiatriques [19]. Cependant, en Tunisie, il n'y a aucune liste exhaustive des médicaments ayant déjà obtenu une AMM à usage pédiatrique. A l'échelle mondiale, aucune recommandation officielle n'est disponible pour indiquer la liste des excipients qui peuvent être intégrés en toute sécurité dans les médicaments pédiatriques [31]. Il y a quelques directives générales, comme « les excipients figurant sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain » [32], et les « manuels sur les excipients pharmaceutiques » qui décrivent en général les propriétés d'usage et de sécurité [19]. Dans notre étude, la classe des anti-infectieux était celle qui contenait le plus de

EEN. Cela peut s'expliquer par le fait que les enfants sont vulnérables et plus susceptibles de développer des infections et sont par conséquent systématiquement traités par des anti-infectieux [33]. D'autre part, les enfants présentent fréquemment des problèmes d'observance et d'acceptabilité dus à l'aspect, au goût ou à l'odeur des antibiotiques ce qui implique l'utilisation d'excipients dans ces formules. Dans notre étude, les spécialités contenant au moins un EEN sont destinées à la voie orale (VO) dans 58,8% des cas et à la voie intraveineuse (VI) dans 23,5% des cas. Ces pourcentages sont similaires à ceux retrouvés dans une étude en Espagne avec 62% pour la VO et 32% pour la VI [34]. Cependant, une étude menée en milieu hospitalier en Inde a montré des résultats contraires aux nôtres avec 23,3% pour la VO et 63,6% pour la VI [20]. Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation en première intention des médicaments administrés par VI en milieu hospitalier, alors que la majorité des prescriptions concernant les spécialités des pharmacies de ville contiennent des formes orales ne nécessitant pas d'assistance médicale. Un autre facteur pouvant expliquer cela est l'accessibilité aux informations qualitatives et quantitatives des excipients contenus dans une spécialité qui diffère d'un pays à l'autre. Les médicaments destinés à la VO sont présents dans 47,1% des cas sous forme de FOL. Cette forme offre une alternative intéressante chez la population pédiatrique avec une meilleure adaptation posologique et une meilleure résolution des problèmes de déglutition par rapport aux FOS [35]. Cependant, ces FOL nécessitent l'ajout de plusieurs classes d'excipients qui ne sont pas

dans leur totalité sans effets néfastes. Dans notre étude, plus que la moitié des spécialités contenaient au moins deux EEN appartenant à des classes différentes (Tableau III). Des études antérieures menées au Brésil et en Estonie ont montré que tous les médicaments prescrits pour les nouveau-nés contenaient au moins un EEN [9, 23]. Les édulcorants, naturels et artificiels, présentent une classe d'excipients largement utilisés dans les médicaments notamment ceux destinés à l'usage pédiatrique. Les enfants ont plus de papilles gustatives que les adultes, ce qui peut expliquer leur sensibilité aux saveurs désagréables et leur préférence pour un goût sucré plutôt qu'un goût amer [13]. Parmi les édulcorants naturels, le saccharose était le plus utilisé dans notre étude avec 37,6%. Les industries pharmaceutiques recourent beaucoup à cet excipient en raison de son faible coût et son rôle d'inhibiteur de micro-organismes à une certaine concentration [36]. Cependant, il n'est pas anodin ; l'American heart association a fourni des preuves solides qui montrent l'association entre les sucres ajoutés et un risque aigu de maladie cardiovasculaire chez les enfants. Elle recommande d'éviter l'utilisation des sucres pour les enfants dont l'âge est inférieur à 2 ans [12]. L'aspartame, un édulcorant artificiel, est l'un des excipients « généralement considérés comme sûrs ». Il a l'avantage de pouvoir ajouter un goût sucré 200 fois plus fort que le saccharose [33]. Il a une dose journalière admissible de 10mg/Kg au-delà de laquelle les effets secondaires peuvent apparaître (Tableau II) [35]. La saccharine sodique peut ajouter un goût 500 fois plus sucré que le saccharose mais elle peut laisser un goût amer résiduel

Tableau I : Les catégories d'excipients [9]

Table I : Categories of excipients

Catégorie	Statut de sécurité	Description
1	Potentiellement sûr	Aucun effet indésirable signalé
2	Potentiellement nocif et connu être nocif	Effets indésirables signalés
3	Aucune donnée de sécurité trouvée	Aucune donnée trouvée dans la littérature sur l'exposition humaine et la toxicité
4	Description de l'excipient dans le RCP ou la notice	Description non spécifique ne permettant pas une recherche documentaire spécifique

dans la bouche et peut provoquer d'autres effets indésirables [36]. Le sorbitol n'est pas absorbé par le tractus gastro-intestinal, et est considéré comme sans danger pour les diabétiques. Cependant il peut provoquer une gêne intestinale et une diarrhée osmotique (Tableau II). De plus, comme il est métabolisé en fructose, il est contre-indiqué chez les enfants souffrant d'intolérance héréditaire au fructose et d'hypoglycémie. Il peut provoquer de graves lésions hépatiques, le coma et même la mort chez les patients [13]. Bien que l'eau soit le solvant le plus préféré dans le développement des médicaments en raison de sa sécurité et de son faible coût, les problèmes de solubilité des substances actives (SA) limitent son usage. Le recours à des solvants ou co-solvants de nature organique est souvent la solution pour améliorer la solubilité de ces SA afin de pouvoir développer des FOL ou des préparations liquides à usage parentéral. Cependant ces solvants ne sont pas tous sûrs. Dans notre étude, l'éthanol était utilisé dans 9,4% des cas. Ce pourcentage est

faible par rapport à celui trouvé au Nigeria (61%) [14] et en Nouvelle Zélande (74%) [37]. L'éthanol provoque des effets nocifs aigus et chroniques dans la population pédiatrique. Ces effets sont principalement de nature neurologique car l'éthanol a une haute perméabilité pour la barrière du système nerveux central [14]. De plus, la présence d'éthanol peut être une source d'interactions médicamenteuses et de modifications des paramètres d'absorption, de métabolisme et d'élimination [10]. Des limites maximales autorisées ont été fixées par des organismes internationaux dans le domaine des formulations pédiatriques et dans la mesure du possible, l'usage de l'alcool doit être totalement évité [14]. Le glycérol est l'un des viscosifiants les plus utilisés dans les suspensions surtout celles à usage pédiatrique en raison de son efficacité dans la formulation et de l'acceptabilité de son goût par les enfants. Sa dose journalière admissible chez les enfants est de 1 à 1,5 mg /kg [10]. Les FOL nécessitent l'ajout de conservateurs antimicrobiens

Tableau II : Les caractéristiques des spécialités pharmaceutiques contenant des EEN (n=85)

Table II : Characteristics of pharmaceutical products containing excipients with harmful effects

Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques	N(%)
Indication thérapeutique	
Anti-infectieux	44(21,8)
Anti-inflammatoire	9(10,6)
Antipyrétique	7(8,2)
Antémétique	4 (4,7)
Antitussif	4 (4,7)
Bronchodilatateur	4 (4,7)
Vitamine	4 (4,7)
Anti-épileptique	3 (3,5)
Antihistaminique	3 (3,5)
Laxatif	3 (3,5)
Voie d'administration	
Voie Orale	50 (58,8)
Voie intraveineuse	20 (23,5)
Voie cutanée	6 (7,1)
Voie rectale	5 (5,9)
Inhalation	2 (2,4)
Forme galénique	
Forme orale liquide	40 (47,1)
Forme orale solide	10 (11,8)
Solution ou suspension injectable	20 (23,5)
Crème ou pommade	6 (7,1)
Forme inhalée	4 (4,7)
Suppositoire	3 (3,5)
Collyre	2 (2,4)
Nombre d'EEN	
1	37 (43,5)
3	19 (22,4)
2	18 (21,1)
4	8 (9,4)
5	3 (3,5)

pour empêcher la contamination et la prolifération des bactéries et des moisissures. Les parabènes ont été les plus utilisés dans notre étude, bien que des doses journalières acceptables aient été établies chez les adultes, l'évaluation de l'innocuité de cette classe d'excipients chez la population pédiatrique n'a pas été étudiée. Cependant, la prévalence

des parabènes n'est pas négligeable, et une étude faite en Estonie a montré la présence de traces de parabènes dans la circulation générale de 196 nouveau-nés ce qui a confirmé une exposition systématique après l'administration des médicaments de routine [38]. Pour les colorants, dans notre étude, les 2 colorants utilisés étaient le rouge cochenille (E124) et le jaune orangé

Tableau III : Classification des EEN selon leur fonction, leur statut de sécurité et leur toxicité potentielle

EEN	Fonction	Statut de sécurité	Toxicité potentielle	Spécialités contenant EEN n (%)
Saccharose (naturel)	Edulcorant	2	Entrave la prise en charge du diabète de type 1 chez les patients pédiatriques [10] Stimule les caries dentaires et entraine des réactions dentaires allergiques [11] Peut causer une cardio toxicité [12]	32 (37,6%)
Sorbitol (artificiel)		2	Entraine des effets indésirables chez les enfants présentant une intolérance héréditaire au fructose. L’administration de médicaments par VI contenant du sorbitol ou du fructose peut être mortelle dans cette population Peut engendrer un effet laxatif (diarrhée osmotique) et une gêne gastro-intestinale [13]	14 (16,5%)
Aspartame E951 (artificiel)		2	Peut-être nocif chez les sujets atteints de phénylcétonurie car c’est une source de phénylalanine Entraîne un urticaire, un angio œdème,une panniculite granulomateuse et des réactions croisées avec les sulfonamides [14]	8 (9,4%)
Fructose (naturel)		2	Peut entrainer une hyperglycémie chez les diabétiques et /ou un effet laxatif [13] Peut causer une hyperuricémie [15]	6 (7%)

Saccharine sodique (naturel)		2	Peut engendrer un urticaire, un prurit, des dermatites, une photosensibilité, une phénylcétonurie [11]	3 (3,5%)
Ethanol		2	Peut engendrer des effets sur le système nerveux central comme la somnolence, des changements de comportement surtout chez les enfants âgés de moins de 6 ans qui sont plus vulnérables aux effets de l'alcool. Peut provoquer une hypoglycémie, des convulsions hypoglycémiques et une acidose lactique. Sa toxicité est augmentée lorsqu’il est utilisé avec le PG dans la même préparation ou la co-administration d’un médicament contenant du PG. Il peut entrainer l’accumulation de l’éthanol en raison de l’immaturité métabolique [14]	8 (9,4%)
Glycérol		1	Peut provoquer une diarrhée osmotique, un ralentissement de la vidange gastrique et des interactions médicamenteuses [10]	5 (5,9%)
Graisse de laine	Base	2	Peut entrainer des dermatites [16]	2 (2,4%)
Alcool benzylique		2	Peut entrainer un « syndrome de suffocation », une acidose métabolique, des convulsions et une hémorragie intraventriculaire lors de l’administration des médicaments injectables. L’EMA recommande de ne pas l’utiliser chez les nouveau-nés (jusqu’à 4 semaines). Ne pas l’utiliser pendant plus d’une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3	4 (4,8%)

			ans) Peut provoquer une hypotension, une bradycardie et un acidose métabolique [10]	
Parahydroxybenzoate de propyle E216	Conservateurs	2		12(14,1%)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219) Parahydroxybenzoate de propyle	anti microbiens	2	Peuvent entraîner une hyper bilirubinémie et des effets oestrogéniques chez les nouveau- nés [17]	20 (20,3%)
Benzoate de sodium		2	S'il est contenu dans les préparations pour voie parentérale, il peut provoquer des réactions de contact de type urticaire, dermatite atopique et anaphylaxie [10]	7 (8,1%)
Acide benzoïque		2	Peut entraîner chez les prématurés et les nouveau-nés de moins de 8 semaines un risque d'accumulation et d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né jusqu'au « Gaspingsyndrome » décrit chez les nouveau-nés Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans [10]	2 (2,4%)
Chlorure de benzalkonium		2	Peut entraîner des irritations cutanées, irritation des yeux, une ototoxicité lorsqu'il est utilisé par voie auriculaire. Peut provoquer une bronchoconstriction chez les asthmatiques [18]	3 (3,5%)

Acide sorbique (E200) Sorbate de potassium (E202)		2	Peut provoquer des réactions cutanées type eczéma [18]	4 (4,7%)
Butylhydroxyanisole (E320)	Conservateur antioxydant	2	Peut entraîner des réactions cutanées type dermatite de contact et des irritations des yeux [19]	3(3,5%)
bisulfite de sodium		2	Peut provoquer des dermatites, urticaire, rougeurs, hypotension, douleurs abdominales, diarrhées, réactions anaphylactiques et l'asthme [20]	2(2,4%)
Rouge Cochenille 4R (E124) Jaune orangé (E110)	Colorants	2 2	Peut entraîner d'hyperactivité, d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques, angio oedème, asthme, urticaire, bronchospasme, éruptions cutanées, photosensibilité et cancérogénicité [21]	8 (9,6%) 3 (3,6%)
Alcool céstostéarylique	Emulsifiant Viscosifiant	2	Peut provoquer des réactions d'hypersensibilité, dermatite de contact [10]	1 (1,2%)
Huile de ricin	plastifiant /dispersant	2	Peut entraîner selon la voie d'administration : des Réactions allergiques (voie intraveineuse) [22], un effet laxatif (voie orale) et des réactions cutanées (Voie topique) [23]	1 (1,2%)
Lécithine de soja	Tensioactif	1	Peut provoquer des réactions allergiques [24]	3 (3,5%)
Lactose	Diluant	2	Peut entraîner une acidose lactique des douleurs abdominales, des flatulences, une diarrhée, des douleurs musculaires et articulaires, de l'eczéma [25]	7 (8,2%)

S (E110). Notre résultat diffère de celui trouvé dans l'étude de Balbani et al qui ont rapporté que le jaune ombre, le jaune tartrazine et l'érythrosine sont les colorants les plus utilisés [39]. En Tunisie, il n'y a aucune liste de colorants utilisés dans les produits pharmaceutiques, mais on exige la qualité alimentaire et on suit la liste européenne. Plus de 20% des FOS contiennent du lactose comme diluant. L'immaturation intestinale des nourrissons entraîne une intolérance au lactose qui peut provoquer une acidose lactique par accumulation de lactates et d'effets néfastes de nature intestinale (Tableau II). L'OMS recommande de ne pas dépasser 3g /jour de lactose [10].

Les résultats de notre étude se limitent aux données obtenues auprès d'une seule pharmacie de ville, la taille de l'échantillon n'était pas représentative et les données quantitatives sur les excipients sont absentes dans certains cas. Tous ces facteurs font que nos résultats ne peuvent être suffisants pour estimer le taux d'exposition des enfants aux EEN en Tunisie. Une étude plus large avec éventuellement une évaluation des doses journalières admissibles sera intéressante pour avoir une idée claire sur l'exposition des enfants tunisiens aux EEN.

Conclusion

Il s'agit de la première étude qui donne une estimation de la prévalence des EEN dans les spécialités pharmaceutiques commercialisées à usage pédiatrique en Tunisie. Notre résultat montre que le taux de prévalence est significatif. La Tunisie produit localement 52,5% des médicaments, cependant il n'existe pas de liste exhaustive des médicaments autorisés à usage pédiatrique. Une optimisation du

statut du médicaments pédiatriques semble indispensable pour protéger la population pédiatrique contre les réactions adverses des EEN.

Aucun conflit d'intérêts.

Références bibliographiques

- [1] saddam a. Factors influencing the acceptability of pediatric galenic formulationsC. Annales Pharmaceutiques Françaises 2018.
- [2] Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. Br J Clin Pharmacol 2015;79(3):405-18.
- [3] Lim S, Pettit R. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. American Journal of Health-System Pharmacy 2019;76:1472-80.
- [4] Ruggiero A, Ariano A, Triarico S, Capozza MA, Ferrara P, Attinà G. Neonatal pharmacology and clinical implications. Drugs Context 2019;8:212608-.
- [5] Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. Clin Pharmacokinet 2015;54(12):1183-204.
- [6] Dattatreya GA, Ahuja KN, Srinivas M. Pediatric dosage forms-challenges and recent developments: A critical review. journal of applied pharmaceutical science 2020;10:155-66.
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de Produits de santé (ANSM). Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0).

[8] Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? J Pharm Sci 2016;105(7):2019-26.

[9] Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, Turner MA, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. BMC Pediatrics 2012;12(1):136.

[10] Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. Int J Gen Med 2020;13:1051-66.

[11] Bukhamseen F, Novotny L. Artificial sweeteners and sugar substitutes -some properties and potential health benefits and risks. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2014;5:638-49.

[12] Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2017;135(19):e1017-e34.

[13] Sylvestsky A, Rother KI, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. Pediatr Clin North Am 2011;58(6):1467-80, xi.

[14] Soremekun R, Ogbuefi I, Aderemi-Williams R. Prevalence of ethanol and other potentially harmful excipients in pediatric oral medicines: survey of community pharmacies in a Nigerian City. BMC Research Notes 2019;12(1):460.

[15] Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. Biomed Pharmacother 2020;131:110795.

[16] Engel F. Preclinical Safety Aspects for Excipients: Oral, IV, and Topical Routes. Innovative Dosage Forms. 2019, p. 367-90.

[17] Turner MA, Duncan JC, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. Adv Drug Deliv Rev 2014;73:89-101.

[18] Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. Pharmaceutics 2021;13(3):387.

[19] van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. Br J Clin Pharmacol 2011;72(3):465-73.

[20] Nasrollahi S, n.k M, Boregowda S. Pharmaceutical Excipient Exposure in a Neonatal Intensive Care Unit. Indian Pediatrics 2020;57.

[21] Pérez-Ibarbia L, Majdanski T, Schubert S, Windhab N, Schubert US. Safety and regulatory review of dyes commonly used as excipients in pharmaceutical and nutraceutical applications. Eur J Pharm Sci 2016;93:264-73.

[22] Peng H, Ji D, Ren S, Zou D, Li F, Huang R. Severe Anaphylaxis During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Aplastic Anemia: Case Report of Individualized Pharmaceutical Care and Literature Review. Clin Lab 2020;66(3).

[23] Souza A, Jr., Santos D, Fonseca S, Medeiros M, Batista L, Turner M, et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. Eur J Pediatr 2014;173(7):935-45.

[24] Barni S, Mori F, Pantano S, Novembre

E. Adverse reaction to benzathine benzylpenicillin due to soy allergy: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:134.

[25] Batchelor HK, Fotaki N, Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:102-26.

[26] Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child* 2015;100(7):694-9.

[27] Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;60(1):93-105.

[28] Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatric Critical Care Medicine* 2009;10(2):256-9.

[29] Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure. *Environ Health Perspect* 2019;127(11):117004.

[30] Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc* 2018;111(8):776-83.

[31] Svietina I, Mozgis D. A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25(4):176-82.

[32] Commission E. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use.; 2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf. [Accessed 04 March 2021].

[33] Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P, Maciel TR, Haas SE. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Archives de Pédiatrie* 2019;26(7):431-6.

[34] Garcia-Palop B, Polanco E, Ramirez C, Poy M. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2016;38.

[35] Binson G, Beuzit K, Migeot V, Marco L, Troussier B, Venisse N, et al. Preparation and Physicochemical Stability of Liquid Oral Dosage Forms Free of Potentially Harmful Excipient Designed for Pediatric Patients. *Pharmaceutics* 2019;11(4):190.

[36] Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res* 2011;63(5):362-5.

[37] Svirskis D, Toh M, Ram S. The use of ethanol in paediatric formulations in New Zealand. *Eur J Pediatr* 2013;172(7):919-26.

[38] Yakkundi S, Mulla H, Pandya H, Turner MA, McElnay J. Quantitative analysis of methyl and propyl parabens in neonatal DBS using LC-MS/MS. *Bioanalysis* 2016;8(11):1173-82.

[39] Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2006;72:400-6.

L'ANOREXIE MENTALE

A. Dorgham, M. Essouri, M.I. Abbassi, I. Oueslati, H. Abdelhedi, Kh. Touati, N. Khammassi.

Service de Médecine Interne – Hôpital Razi, - La Manouba

Résumé :

L'anorexie mentale (AM) se caractérise essentiellement par le refus de maintenir un poids corporel minimum normal, (le terme anorexie est en fait mal choisi car la perte d'appétit est rare). Chez la femme post pubère ; l'aménorrhée est un indicateur de dysfonctionnement physiologique ; elle est habituellement la conséquence de la perte de poids ; Chez une minorité de femmes ; elle peut en fait la précéder. Chez les jeunes filles pré pubères, la ménarche peut être retardée par la maladie.

Le sujet est souvent amené en consultation par des membres de la famille après une perte de poids marquée /ou en l'absence de prise pondérale attendue.

La prise en charge de cette situation pathologique relève de la psychiatrie et sollicite le généraliste, l'interniste, le nutritionniste et même le réanimateur.

Mots clés

Refus de manger – Amaigrissement – Aménorrhée – adolescente – conflit avec la mère – pronostic grave – prise en charge multidisciplinaire

1-Introduction

Les êtres vivants disposent, pour se maintenir en vie, d'un petit nombre de réponses comportementales ; parmi celles-ci le comportement alimentaire est la seule réponse physiologique permettant à ces êtres animés de compenser le flux continu de leur perte d'énergie et de nutriments.

Mais pour l'Homme, l'acte de se nourrir est aussi déterminé par de nombreux et complexes facteurs externes au sujet, qui ne doivent pas être négligés car, par leur intrication permanente avec le déterminisme physiologique de la prise alimentaire, ils peuvent être cause de perturbation de régulation énergétique et être à l'origine de trouble de conduite alimentaire qui vont de la boulimie à l'anorexie mentale (AM) ; sujet de notre étude (5).

2-Historique – Définition

Près de deux siècles après la description de Richard Morton (1689) d'une « consommation nerveuse » (nervous phthisis), ce syndrome a été clairement isolé en 1873 par Laség en France (anorexie hystérique) et en Angleterre par Gull (anoxeria nervosa), cette dernière dénomination a été utilisée dans le monde entier à l'exception de la France où, à la suite des travaux de Huchard (1883), le terme de l'anorexie mentale s'est imposé, caractérisant une affection purement psychiatrique (6).

L'anorexie mentale (AM) est définie par une triade symptomatique comprenant une restriction alimentaire, un amaigrissement et une aménorrhée. Ces symptômes surviennent avec prédilection chez une adolescente dans un contexte psychologique particulier en absence d'une pathologie psychiatrique manifeste (dépression nerveuse caractérisée, psychose) (6).

3-Epidémiologie

L'AM se déclenche électivement après la puberté, le début le plus fréquent se situe entre 13 et 14 ans ou 16 et 17 ans. Elle est en augmentation de fréquence dans les pays économiquement développés ; sont concernés environ 1% des adolescents (prévalence vie entière 0,5%) la prédominance féminine est nettement supérieure (8 à 9 cas sur 10) (1).

4- Eléments de psychopathologie et contexte familial

L'analyse psychologique fait apparaître dans presque tous les cas, un conflit actuel avec l'entourage, plus spécialement avec la mère. La crainte de l'abandon, la culpabilité liée à l'éveil de la sexualité provoque parfois ce comportement, qui signifie la nostalgie du passé, le désir de revenir à la situation infantile. Il existe souvent des relations familiales particulières avec un père centré sur son métier, une mère tournée vers ses enfants pour s'affirmer et souvent tyrannique. L'anorexie serait un moyen pour reprendre le contrôle de sa vie et se soustraire à l'autorité parentale (3) (7).

5- Clinique

Il s'agit le plus souvent de jeunes filles entre 12 et 20 ans ayant perdu plus de 15% de leur poids idéal, ayant une aménorrhée primaire ou secondaire et manifestant une peur pathologique de prendre de poids. Le diagnostic est facile devant cette malade ayant une perte pondérale souvent majeure sans cause organique décelable, en rapport avec une restriction alimentaire extrême avec ou sans vomissement provoqué ; il s'y

associe une quasi ritualisation de l'exercice physique avec déni de toute faim, maigreur ou fatigue (4).

Il existe 2 types

- Type restrictif eating ;
- Type avec crise de boulimie/vomissement ou prise de purgatifs (1) ;

6- Forme clinique particulière

1- Chez le garçon : l'AM traduit généralement un trouble grave de l'identité sexuelle, l'aménorrhée est remplacée par la disparition de tout désir sexuel et absence d'érection.

2- Pré pubertaire : l'AM débute avant 10 ans dans 8% des cas, forme rare et grave, l'AM pré pubertaire touche davantage les garçons et se caractérise par une perte de poids rapide et importante et moins de signes boulimiques. La dépression et le passage à l'acte sont plus fréquents et un retard de croissance, de mauvais pronostic est souvent observé.

3- Tardive : faisant souvent suite à une épisode passée inaperçue à l'adolescence ; elle survient après le mariage ou la naissance de premier enfant, les éléments dépressifs sont plus francs, la tendance à la chronicisation s'accroît avec l'âge.

4- Potomanie associée : l'ingestion massive de liquide apparaît parfois sur un mode qui rappelle les accès boulimiques graves car elle peut provoquer des désordres hydroélectrolytiques massifs pouvant conduire au coma (4).

7- Examen physique

Le signe le plus frappant à l'examen physique est l'émaciation.

Outre l'aménorrhée, on peut observer une constipation, des douleurs abdominales, une frilosité, une léthargie ou au contraire un excès d'énergie.

On peut également noter une hypotension importante, une bradycardie, une hypothermie et une sécheresse cutanée. Le développement de lanugo est possible chez certains individus, de même qu'un œdème périphérique au moment de la réalimentation ou à l'arrêt de purgatifs. Rarement apparaissent des pétéchies qui indiquent la diathèse hémorragique.

L'hyper β caroténémie est responsable d'une coloration jaune des individus ; ainsi on peut voir une hypertrophie des parotides. Les sujets qui se font vomir peuvent présenter une érosion de l'émail dentaire et des cicatrices ou des callosités sur la face dorsale des mains (1) (2) (4).

8- Examens complémentaires

La plupart des sujets ne présentent aucun résultat anormal aux examens complémentaires ; toutefois on peut voir :

- A l'hématologie : une leucopénie et une anémie modérée ; la thrombopénie est rare ;
 - Elévation de l'urée sanguine traduisant une déshydratation, l'hypercholestérolémie est fréquente, les enzymes hépatiques peuvent être augmentées. Occasionnellement on observe une hypomagnésimie ; une hypozincémie ; une hypophosphatémie et une hyperamylasémie.
- Les vomissements provoqués peuvent induire une alcalose métabolique, une

hypochlorémie et une hypokaliémie, l'abus de laxatif une acidose métabolique, les hormones thyroïdiennes sont à la limite inférieure.

Un hyperadrénocorticisme et des réponses anormales à diverses épreuves de stimulations neuroendocriniennes sont habituelles.

La concentration sérique en œstrogène chez la femme et de testostérone chez l'homme est basse.

- A l'électrocardiogramme : on observe une bradycardie sinusale et rarement des arythmies.

- A l'électroencéphalogramme : des anomalies diffuses, reflètent une encéphalopathie métabolique, peuvent résulter de perturbations hydriques et métaboliques graves.

- Imagerie cérébrale : on observe souvent une augmentation du rapport du volume ventriculaire au volume cérébral total secondaire à la sous-alimentation.

- Métabolisme basal : il est souvent significativement réduit (1).

9-Evolution-pronostic

La guérison ne se juge pas sur la reprise pondérale ou la disparition de l'aménorrhée mais sur l'acceptation d'une vie sociale et sexuelle adaptée.

Complications possibles : mort subite, tachycardie ventriculaire ; rupture œsophagienne ou gastrique.

Le pronostic est loin d'être bénin : 20% d'échec, 5% d'obésité, 6% de décès. Les patients présentant une aménorrhée

prolongée peuvent développer une ostéopénie irréversible, facteurs de risque de fractures pathologiques.

Concernant le risque d'infertilité, les données actuelles sont partielles mais des facteurs psychologiques et organiques concourent probablement à une fertilité moindre (4).

10- Prise en charge

10. Prise en charge

10.1. Diététique

Se résume à la prescription progressive de protéines et de calories, calculée en fonction de la dénutrition initiale.

L'hospitalisation n'est décidée que si la gravité de la dénutrition, de la déshydratation ou l'état psychologique l'impose. Si le refus alimentaire persiste, l'alimentation entérale continue avec nutripompe est mise en route car un risque vital existe. Cette renutrition doit être progressive en utilisant en cas de nutrition entérale une solution de commerce sans fibre et en cas d'œdèmes ou de dénutrition extrême pauvre en sodium. Un apport initial de 500 à 1000 Kcal/j d'un soluté-iso-osmolaire est conseillé pour arriver à 130% de la dépense énergétique de repos à la fin de la première semaine. Un apport systémique en phosphore est la règle, une supplémentation en polyvitamines et en oligoéléments est conseillée. La même sonde peut être gardée à demeure plusieurs semaines.

Les rechutes sont fréquentes, sans être forcément de mauvais pronostic qui nécessitent une reprise de protocole précédent (4).

10.2. Traiter la personnalité

Les psychothérapies sont les moyens

d'actions privilégiés dans ce domaine, leurs modalités sont fonction de la formation du thérapeute mais dépendent aussi de la personnalité des patientes et de leurs options personnelles. Une psychothérapie d'inspiration psychanalytique et/ou une thérapie cognitivo-comportementale sont envisageables. L'utilisation de médiation de type ergothérapique, la relaxation ou le soutien mutuel de groupe de patients présentant la même pathologie sont souvent bénéfiques.

La chimiothérapie anti-dépressive est plus rarement anxiolytique peut être un adjuvant dans les cas où les symptômes dépressifs ou anxieux occupent une place importante (4).

10.3. Traiter les dysfonctionnements familiaux

Ils sont souvent nécessaires ; préexistant et/ou découlant du trouble. Leur abord et leur traitement exige au minimum un travail de consultations parentales et parent-patient ; parfois une véritable thérapie familiale. Le groupe de parents est également une formule intéressante en ce qui concerne l'anorexique (4).

Conclusion

- Pathologie fréquente chez les adolescentes ;
- Résulte d'un vécu familial conflictuel notamment avec la mère ;
- Grave par ses répercussions somatiques et psychologiques ;
- Sa prise en charge sollicite plusieurs praticiens.

Bibliographie

- 1- Américain Psychiatric Association – DSMIV – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition, Washington DC, 1995 – Traduction française par J-D Guelfi et all, Masson, Paris 1996, 1056 pages.
- 2- Basdevant Arnaud et all – Chap50 – Endocrinologie Nutrition et maladies métaboliques Flammarion Medecine Sciences 1999 – p144-7p.
- 3- Collin de l'Hortel G et all – Diabète et maladie métaboliques – Masson 4ème édition Paris 1987 – p383-2p.
- 4- Corcos M et all – chap57 – Traité de Nutrition Clinique de l'adulte – Flammarion Medecine – Sciences 2001 p573-8p.
- 5- Fantin O.M – Chap4 – Traité de Nutrition Clinique de l'adulte - Flammarion Medecine – Sciences 2001 p25 – 1p.
- 6- Guelfi.J.D – Ch25 - Précis de psychiatrie - Flammarion Medecine – Sciences 1982 - p125-2p.
- 7- Sillamy.N – Dictionnaire de la psychologie – Larousse – 1995 –p20.

LES ERREURS DE LA PRISE MÉDICAMENTEUSE EN GÉRIATRIE

Emna Toujani¹, Sana Toujani², Alaeddine Mabrouk², Nada Yousfi¹,

Amira El Ouni¹, Kamel Bouslama¹

1-Faculté de pharmacie de Monastir 5000 –Tunisie

2-Service de médecine interne. Centre hospitalo-universitaire Mongi Slim La Marsa

Résumé :

La prévalence de la polypathologie et de la polymédication est élevée dans la population gériatrique avec comme conséquences des erreurs de la prise médicamenteuse.

Le but de notre étude est de relever ces erreurs et de déterminer les principaux facteurs pouvant être à l'origine.

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et monocentrique colligeant 40 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés dans un service de médecine interne. Nous avons procédé à l'interrogatoire des patients à leur admission concernant les traitements qu'ils prenaient en vérifiant leurs ordonnances.

Les causes d'erreurs dans la prise médicamenteuse étaient dominées par les erreurs non intentionnelles (61%) avec comme première cause l'oubli. L'étude analytique n'a pas montré une corrélation statistiquement significative entre les différents facteurs de risque étudiés et les erreurs observées.

Notre étude a objectivé un taux important d'erreurs dans la prise médicamenteuse avec des causes multiples dominées par les erreurs non intentionnelles.

Mots clés : Sujet âgé, observance du traitement, iatrogénie, prévention

Abstract:

The prevalence of polypathology and polypharmacy is high in geriatric population. This can lead to several medication errors. The aim of our study is to identify errors in medication intake in the elderly, and to determine the main factors that may be at the origin of these errors.

This is an observational, cross-sectional and monocentric study involving 40 patients hospitalized in an internal medicine department. We questioned patients on admission about the treatments they were taking and we checked their prescriptions. The causes of errors in taking medication were dominated by unintentional errors (61%) with oversight as the main cause. The analytical study did not show a statistically significant correlation between the various risk factors studied and the errors observed. Our study has objectified a high rate of errors in medication intake with multiple causes dominated by unintentional errors.

Keywords: Elderly, patient adherence, iatrogenic disease, prevention

Introduction :

La population âgée est en nette progression dans le monde [1]. Cette tendance démographique s'associe à une prévalence plus élevée des polypathologies et par

conséquent de polymédication. De ce fait, l'évaluation de l'observance thérapeutique et la recherche d'éventuelles erreurs dans la prise médicamenteuse s'avèrent indispensables. Ces erreurs peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique et dans certains cas engager le pronostic vital des sujets âgés. Afin de diminuer la morbi mortalité gériatrique, il semble donc judicieux d'étudier les erreurs dans la prise médicamenteuse et les facteurs qui peuvent les influencer.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et monocentrique d'une durée de trois mois incluant les patients âgés de 65 ans et plus suivis pour au moins une pathologie chronique et hospitalisés dans un service de médecine interne disposant de lits de gériatrie. Nous n'avons pas inclus les patients ayant un syndrome démentiel avancé avec impossibilité de répondre au questionnaire et les patients n'ayant pas de pathologies antérieures à l'hospitalisation et ne prenant pas de traitement au long cours. Nous avons procédé à l'interrogatoire des patients au moment de leur admission en notant leurs conditions socio-économiques : niveau d'étude, sécurité sociale et nous avons noté si la personne âgée vivait seule ou accompagnée ainsi que son degré d'autonomie : totalement autonome, partiellement dépendant défini comme étant indépendant partiellement dépendant pour ses activités quotidiennes mais nécessitant de l'aide pour la prise médicamenteuse et dépendant. Nous avons également noté les antécédents pathologiques (Nombre et type des

pathologies chroniques, ancienneté du suivi), les médecins traitants (nombre et spécialité) ainsi que les traitements en cours (nombre de médicaments, molécule, dose). Nous avons considéré la prise de 5 médicaments ou plus comme seuil de polymédication. L'automédication a été systématiquement recherchée ainsi que les erreurs de prise médicamenteuse représentées par l'arrêt du traitement : la prise irrégulière ou la prise de doses excessives. Les patients ont été interrogés sur leurs traitements et leurs ordonnances ont été toutes vérifiées par le même investigateur. L'observance a été évaluée en se basant sur les déclarations des patients. Les erreurs médicamenteuses étaient réparties en 2 classes : les erreurs non intentionnelles (oubli, méconnaissance, manque de moyen, non disponibilité du traitement) et les erreurs intentionnelles (non conviction de l'utilité du traitement ou de son efficacité, crainte des effets indésirables). Ces erreurs étaient généralement associées et intriquées. La bonne et mauvaise observance ont été jugées en se basant sur les déclarations des patients et la présence ou l'absence des erreurs intentionnelles et non intentionnelles.

La saisie des données s'est faite grâce à une base de données élaborée à partir du logiciel SPSS 20.0. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne plus ou moins l'écart type, en précisant leur étendue. Les variables qualitatives étaient exprimées en fréquence simple et fréquence relative. On a utilisé les tests de Pearson et Spearman pour la recherche de corrélations entre les différentes variables avec un seuil de significativité à 0,05.

Résultats :

•Caractéristiques épidémiologiques

Quarante patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus durant la période d'étude. Il s'agissait de 28 femmes et 12 hommes avec un genre-ratio H/F de 0,43.L'âge moyen des patients était de 76,6 ans, avec des extrêmes allant de 65 ans à 92 ans. Dix-neuf patients avaient moins de 75 ans, 15 avaient entre 75 et 85 ans et 6 avaient 85 ans ou plus.Seulement 70% des patients avaient une couverture sociale. Concernant le degré d'autonomie, 60% des patients étaient autonomes, 10% étaient totalement dépendants alors que 30% des patients

étaient partiellement dépendants et avaient besoin d'une tierce personne pour la prise du traitement.Concernant le niveau d'études,24 patients étaient analphabètes, 10 ont atteint le niveau scolaire primaire, et six patientsont fait des études universitaires.

• Antécédents pathologiques et traitements prescrits

Le nombre moyen de pathologies chroniques par patient était de 3.La figure 1 résume les pathologies pour lesquelles les malades étaient suivis.

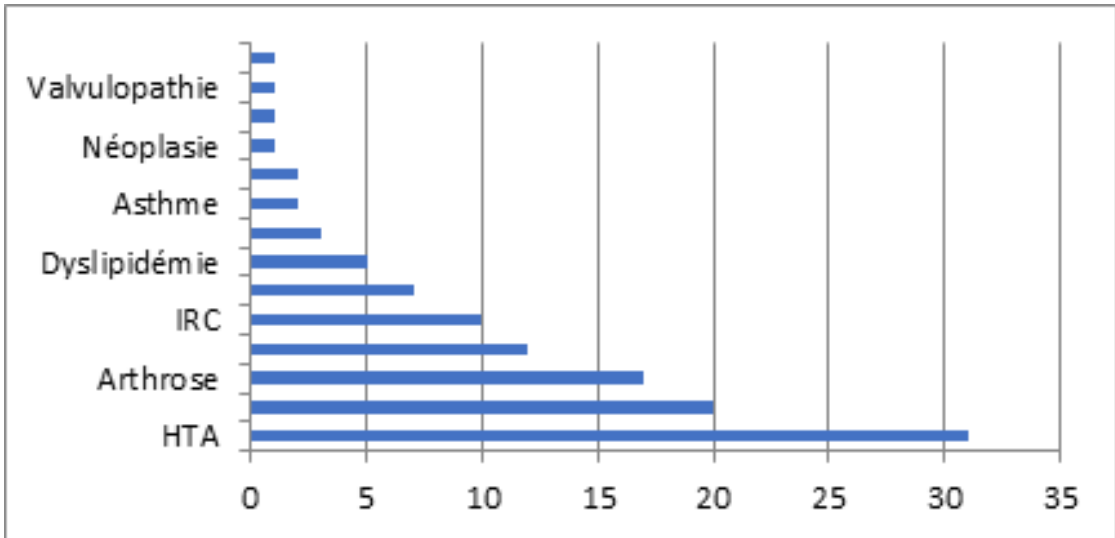


Figure 1. Pathologies chroniques des sujets âgés hospitalisés

- BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- FA : Fibrillation auriculaire
- IRC : Insuffisance rénale chronique
- HTA : Hypertension artérielle

Le nombre moyen de médecins traitants par patient était de 2 avec un maximum de 5 médecins. Les principaux prescripteurs étaient des cardiologues (30%), des médecins de famille (27%), des internistes (15%), des rhumatologues (10%) et des endocrinologues (8%).Le nombre moyen journalier de médicaments pris par patient était de 6. Le nombre minimum par jour était un médicament et le maximum était 12 médicaments. Les principales classes thérapeutiques prescrites sont résumées dans le tableau I.

Classe thérapeutique	Fréquence de prescription
Antihypertenseurs	31 (77.5%)
Antiagrégants plaquettaires	18 (45%)
Statine	14 (35%)
Beta bloquants	13 (32.5%)
Anti diabétiques oraux	13 (32.5%)
Insuline	10 (25%)
Antalgiques	8 (20%)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	8 (20%)
Traitement martial	8 (20%)
Vasodilatateurs	7 (17.5%)
Calcium	7 (17.5%)
Furosémide	6 (15%)
Vitamine D	6 (15%)
Inhibiteur de la pompe à proton	5 (12%)
Bisphosphonates	4 (10%)
Corticoïdes inhalés	4 (10%)
Antihistaminique H2	3 (7.5%)
Beta2 mimétiques	2 (5%)
Colchicine	2 (5%)
Lactulose	2 (5%)
Anti-vitamine k	2 (5%)
Neuroleptiques	2 (5%)

Tableau I : Principales classes thérapeutiques prescrites

L'automédication a été rapportée par 18 patients (45%). Elle concernait surtout les antalgiques et les anti-inflammatoires : le paracétamol (60%), les AINS par voie systémique (15%). Les autres molécules étant les corticoïdes locaux, l'association vitamine D-calcium, les anti-diarrhéiques et les antigrippaux.

Des accidents iatrogéniques étaient notés dans 20% des cas dont 10% survenus au cours de l'hospitalisation. Il s'agissait d'accidents allergiques dans 2 cas (allergie aux bétalactamines), d'une hyperkaliémie dans deux cas en rapport avec les antagonistes du système rénine-angiotensine et la

spironolactone, d'une hémorragie digestive induite par les antivitamines K dans un caset par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans un autre cas,uneinsuffisance rénale aigue secondaire à la gentamycine et des tremblements induits par le donepezil dans un dernier cas.

• Erreurs dans la prise médicamenteuse

Nous avons relevé des erreurs dans la prise médicamenteuse chez 24 patients (60%). Il s'agissait d'une seule erreur dans 18 cas et d'erreurs multiples dans 6 cas. Les erreurs relevées étaient : un arrêt du traitement dans 50% des cas, une absence de prise médicamenteuse dès la prescription dans

16.6% des cas, une prise irrégulière du traitement dans 16.6% des cas et une prise de doses excessives dans le reste des cas. Les causes d'erreurs étaient dominées par les erreurs non intentionnelles (61%), essentiellement l'oubli de prise médicamenteuse rapportée dans 39% des cas. Les erreurs intentionnelles étaient fréquentes (39%) dominées par la non conviction de l'utilité du traitement rapportée dans 17% des cas. Un jugement d'inefficacité et une crainte des effets indésirables dans 11% des cas chacun.

• Facteurs influençant la prise médicamenteuse

Les sujets âgés de 80 ans et plus étaient plus observants du traitement avec un taux de 72%. Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant la prise médicamenteuse entre les différentes tranches d'âge de même entre femmes et hommes. L'observance thérapeutique était de 56% parmi les patients ayant une couverture sociale contre 50% parmi ceux qui n'en avaient pas ($p=0,74$). Il n'y avait également pas de différence significative du risque d'erreurs dans la prise médicamenteuse en fonction du niveau d'études. Cependant, les patients dépendants d'une tierce personne et les patients partiellement dépendants faisaient moins d'erreurs de prise médicamenteuse que les sujets autonomes (25% contre 54% avec $p=0,07$) sans que cette différence ne soit statistiquement significative. De même, il y avait moins d'erreurs dans la prise médicamenteuse chez les sujets âgés vivant en famille que chez ceux vivant seuls, 40% contre 60%, sans différence statistiquement significative ($p=0,41$).

La polypathologie n'avait pas d'influence statistiquement significative sur la fréquence des erreurs dans la prise médicamenteuse dans notre échantillon. En effet, le taux d'erreur dans la prise médicamenteuse était de 50% chez les patients ayant une ou deux pathologies chroniques contre 38,5% chez les patients ayant plus que 2 pathologies ($p=0,71$). Une corrélation statistiquement significative n'était pas également objectivée entre le nombre de médecins prescripteurs et le taux d'erreurs dans la prise médicamenteuse ($p=0,45$).

Il n'a pas été également trouvé de corrélation entre la polymédication et l'erreur dans la prise médicamenteuse ($p=0,93$). En effet, le taux d'erreurs était de 40% chez les sujets polymédiqués contre 46% chez les non polymédiqués.

Discussion :

Il s'agit d'une étude monocentrique transversale qui a inclus 40 patients âgés de 65 ans et plus suivis pour au moins une pathologie chronique et hospitalisés dans un service de médecine interne. Les erreurs dans la prise médicamenteuse étaient dominées par l'arrêt du traitement. Les causes d'erreur étaient majoritairement non intentionnelles.

On relève cependant certaines limites méthodologiques.

Le caractère monocentrique et le nombre de patients étant restreint, notre étude manquait alors de puissance statistique. Les patients étaient également inclus sur la base du volontariat, ce qui pourrait créer un biais de sélection. Par ailleurs, la limite d'âge inférieure choisie à 65 ans permettait d'inclure des patients

autonomes et bien portants, ce qui ne reflétait pas l'état des sujets « âgés fragiles ». Cette limite d'âge pourrait être plus élevée, surtout avec l'amélioration de l'espérance de vie.

• Traitements prescrits

Dans notre série, l'HTA, le diabète et les pathologies articulaires dégénératives étaient les antécédents pathologiques les plus fréquents. Notre étude était représentative de la population tunisienne. En effet, dans une étude tunisienne publiée en 2011 ayant porté sur 598 sujets âgés, la prévalence de l'HTA était de 52% [1], celle du diabète était de 27,4% [2].

La fréquence des accidents iatrogéniques chez nos patients au cours de l'hospitalisation était de 10%. Dans une revue systématique de la littérature publiée en 2014 [3], la fréquence moyenne des accidents iatrogéniques notés au cours des hospitalisations, dans les 14 études sélectionnées, était de 11,5%. Les médicaments les plus incriminés étaient les anti-hypertenseurs, les anticoagulants, les antibiotiques, les AINS, les psychotropes. Dans notre étude, les accidents iatrogéniques étaient observés avec les anti-hypertenseurs, les AINS, les anti-vitamines K et les antibiotiques.

Le nombre moyen de pathologies chroniques chez le sujet âgé varie selon les études de 3,1 à 5,7. Il augmente avec l'âge pour atteindre 6,1 dans la population de plus de 85 ans [4]. Dans notre étude, le nombre moyen de pathologies chroniques était de 3, valeur inférieure aux autres études ce qui pourrait être expliqué par l'âge relativement jeune de notre population. La polymédication est une conséquence attendue de la polypathologie [5]. La consommation

médicamenteuse journalière moyenne dans notre étude était de 6 médicaments par patient. Elle était proche de celles rapportées par Qato en 2008 [6] et Nobili en 2011 [7].

Dans notre série, 45% des patients recouraient à l'automédication.

• Erreurs dans la prise médicamenteuse
La recherche des erreurs dans la prise médicamenteuse dans notre série était basée sur l'entretien avec le patient et a conclu à la présence d'erreur dans 60% des cas. La majorité de ces erreurs consistaient en des arrêts d'un ou plusieurs traitements. Dans les autres cas, il s'agissait de prises irrégulières de traitement, d'une non initiation d'un traitement ou d'un excès de dose. Seulement 40% des patients prenaient correctement leurs traitements. L'observance thérapeutique chez les sujets âgés varie de 43% à 100% selon les études. La plupart des estimations l'évaluent à plus de 50% [8,9].

• Facteurs de risque d'erreurs dans la prise médicamenteuse

Le risque d'erreur de prise médicamenteuse n'était pas corrélé à l'âge dans notre série ce qui rejoint plusieurs données de la littérature [10,11]. Cependant, certaines études ont montré une diminution de l'observance thérapeutique avec l'âge [12,13]. De même, le genre, le niveau d'études, la couverture sociale n'étaient pas statistiquement corrélés à l'erreur dans la prise médicamenteuse ce qui était concordant avec les données de la littérature [3,10,14].

Les patients dépendants étaient plus observants que les patients autonomes et partiellement autonomes dans la prise

correcte des médicaments sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Ceci s'oppose aux données de la littérature. En effet, plusieurs études ont montré que les patients dépendants à cause d'un déficit moteur (manque de dextérité, paralysie...), sensitif (baisse de la vision, hypoesthésie...), cognitif (troubles mnésiques, troubles de la communication...) ou psychique (dépression, anxiété...) faisaient significativement plus d'erreurs de prises médicamenteuses que les patients autonomes [11,15,16]. Ceci montre le rôle capital des accompagnants qui sont rigoureux avec la prise des traitements. La nonobservance thérapeutique augmente sans doute le risque iatrogène. Dans la littérature, il a été montré que les personnes âgées de 65 ans et plus avaient 2 fois plus d'accidents médicamenteux nécessitant un passage aux urgences et 7 fois plus de cas aboutissant à une hospitalisation. La principale cause était une prise excessive non intentionnelle de médicament [17]. Les sujets âgés aux antécédents d'iatrogénie n'étaient pas mieux observants que ceux qui n'avaient pas été exposés à des accidents iatrogènes selon notre étude. Ceci était imprévisible puisque l'exposition à un accident iatrogène suppose une plus grande vigilance ultérieure.

Conclusion :

Les erreurs de la prise médicamenteuse chez le sujet âgé représentent un problème de santé publique insuffisamment étudié en Tunisie. Notre étude a objectivé un taux important d'erreurs dans la prise médicamenteuse avec des causes multiples dominées par les erreurs non intentionnelles. Des études à plus large échelle méritent

d'être menées à la recherche de moyens d'optimisation de l'observance thérapeutique. Pour réduire les erreurs dans la prise médicamenteuse, plusieurs volets peuvent être traités. Les plus importants sont le renforcement de la relation soignant-soigné, la valorisation de l'éducation thérapeutique lors de la consultation. Il faut aussi insister sur l'ajustement rigoureux de la prescription médicamenteuse et l'instauration d'une évaluation standardisée de l'observance thérapeutique par des tests homologués. Une approche multidisciplinaire dans la prise en charge du sujet âgé est également nécessaire afin d'améliorer l'observance thérapeutique, l'état de santé et la qualité de vie du sujet âgé.

Références

1. Hammami S, Mehri S, Hajem S, Koubaa N, Frih MA, et al. Awareness, treatment and control of hypertension among the elderly living in their home in Tunisia. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:65.
2. Hammami S, Mehri S, Hajem S, Koubaa N, Souid H, et al. Prevalence of diabetes mellitus among non institutionalized elderly in Monastir City. *BMC Endocrine Disorders* 2012;12:15.
3. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014;9:2079-86.
4. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51:367-75.
5. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly.

Expert Opin Drug Saf 2014;13:57-65.13.

6. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867-78.
7. Nobili A, Franchi C, Pasina L, Tettamanti M, Baviera M, et al. Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARM-elderly project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:488-96.
8. Billups SJ, Malone DC, Carter BL. The Relationship between Drug Therapy Noncompliance and Patient Characteristics, Health-Related Quality of Life, and Health Care Costs. *Pharmacotherapy* 2000;20:941-9.
9. Ostrom JR, Hammarlund ER, Christensen DB, Plein JB, Kethley AJ. Medication usage in an elderly population. *Med Care* 1985;23:157-64.
10. Blenkiron P. The elderly and their medication: understanding and compliance in a family practice. *Postgrad Med J* 1996;72:671-6.
11. Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, et al. Elderly patients' problems with medication: An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:255-9.
12. Spagnoli A, Ostino G, Borga AD, D'Ambrosio R, Maggiorotti P, et al. Drug compliance and unreported drugs in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:619-24.
13. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
14. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with

congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101:270-6.

15. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L, et al. Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging* 2006;23:345-56.
16. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2001;35:539-45.
17. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;296:1858-66.

LOBULARIA ALPUM L.

K. Boukef



Famille : Lamiaceae

Nom arabe (3) : جعدة/Jôda, طرف/Taraf, مسك الجن/misk El Jinn,

Nom Français : Germandrée tomenteuse

Synonymes

- Chamaedrys polium (L.) Raf.
- Monochilon tomentosus Dulac

Botanique

Plante vivace. Tiges, nombreuses, recouvertes de poils cotonneux. Feuilles opposées, à limbe denté ou crénelé, cotonneuses sur les deux faces. Inflorescences, capitules denses, d'un blanc laineux, longuement pédonculés et disposés en grappes terminales. Fleurs roses ou blanches, petites. Corolle dont la lèvre inférieure est à cinq lobes, un calice à dents plus ou moins aiguës et à poils courts, des étamines ne se roulant pas sur elles-mêmes. Fruit est à 4 nucules brun foncé.

Composition chimique (14) (32)

Plante

- Flavonoïdes: luteoline 7-O-rutinoside, luteoline 7-O-neohesperidoside, luteoline 7-O-glucoside, luteoline 4-O-glucoside,

teulamifine B, teusalvine C, acacetine, salvigenine, kaempferol, luteoline, stachydrine, apigenine, cirsiol, 6-methoxy-genkwanine, cirsimaritrine.

- **Iridoides** : 8-O-acetylharpagide, teucardoside, 8-acetylharpagide, teuhircoside, harpagide.

- **Sesquiterpènes** : beta-eudesmol, alpha-humulène, beta-caryophyllène

- **Monoterpènes** : myrcène, ocimène, phellandrène, pulégone, terpèneol, gamma-terpinène alpha-pinène, beta-pinène.

- **Diterpénoides** : teucrine H3, teucjponine B, teucetol, diacetyl-teumassiline, teuhircoside, teucardoside, marrubiine, picropoline, isopicropoline.

- **Triterpénoides** : acide ursolique, hederagenine, alpha-amyrine, beta-amyrine

- **Neoclerodanes diterpènes** : gnaphalidine, teupolines, montanine-B, 19-acetylteupoline, 6-acetylpicropoline, 19-acetylgnaphaline.

- **Phenylethanoïde glycosides**: verbascoside, lavandulifolioside

- **Phenylpropanoïdes** : Poliumoside B,

- **Sucres** : raffinose, rhamnose, sucrose, xylose, saccharose, fructose, galactose

- Phytol.

- Tanin
- Huile essentielle : 1 β -caryophyllène, germacrene D, limonène, p-cymène, α -pinène, α -thujène, terpinène-4-ol, ledeneoxide, linalyl acétate, α -cadinol caryophyllène oxide, α -muurolol, epi cadalene, longiverbenone, carvacrol, α -apénine, 11-acetoxyeudesmane-4- α -ol, α -bisabolol, β -pinène, caryophyllène, γ -muurolène, τ -cadinol, α -gurjunène, rosifoliol, 3-carene, α -phellandrene, torreyol, lycopersène, dodecane, 1,5-di méthyl decahydro naphthalène, tridecane

Tige

- Flavonoïdes : apigenine, teucrasiatine, O-acetyl teucrasiatine, luteoline, acacetine, apigenine 7-O- β -glucoside, cirsimaritrine.
- Acides: oléanolique, maslinique, pheophorbide a
- Huile essentielle : 1 β -caryophyllène, β -eudesmol, α - muurolol
- Phytol

Feuille

- Flavonoïdes: teucrasiatine, 20-O-acetyl teucrasiatine, luteoline, acacetine, apigenine 7-O- β -glucoside, cirsimaritrine.
- Phytol
- Acides : oleanolique, maslinique, pheophorbide a.
- Huile essentielle : 1 β -caryophyllène β -Eudesmol α - Muurolol

Pharmacologie (32)

Dans une revue récente, les activités suivantes ont été rapportées :

Activité antioxydante

La plante a un pouvoir antioxydant, probablement en raison de la présence de

composés tels que, flavonoïdes, iridoïdes et phényléthanoïdes.

Elle possède, chez les rats, un effet protecteur sur les paramètres hématologiques, biochimiques et contre la toxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Le traitement des rats diabétiques par T. polium, entraîne la régénération des îlots pancréatiques.

Les résultats indiquent que le traitement avec une décoction de T. polium pendant six semaines soulage les effets délétères du diabète sur l'apprentissage et la mémoire.

Activité anticancéreuse

T. polium, réduit considérablement la viabilité cellulaire, dose dépendante, avec des valeurs CI₅₀ très faibles ; inhibe le développement du cancer du foie et cela peut être dû aux niveaux élevés de flavonoïdes et de composés antioxydants dans la plante.

Activités antibactérienne, antivirale, antifongique, et anti leishmania

L'huile essentielle possède une activité antimicrobienne. De plus, l'huile essentielle et les extraits éthanoliques ont montré un pouvoir antifongique.

L'huile essentielle a une activité anti-leishmania, une activité inhibitrice contre deux formes promastigotes, L. major et L. infantum, plus élevée que l'amphotéricine B

Effet sur l'amélioration de la mémoire L'extract des parties aériennes de T. polium est anti-amnésique in vivo et inhibe l'acétylcholinestérase (AChE) in vitro. La plante possède un effet protecteur contre les troubles de la mémoire dans le diabète et que les parties aériennes de T. polium améliorent la performance mentale et la

concentration.

Effets anti-ischémique et anti épileptique

Les niveaux élevés de flavonoïdes, seraient responsables, de ces effets. La plante a un effet cardio-protecteur contre le stress oxydatif pendant une lésion d'ischémie reperfusion.

Effets cardiovasculaires

L'extrait éthanol aqueux a montré un effet inotrope positif sur le cœur. En outre, l'extrait de T. polium a un effet hypotenseur. T. polium, pourrait aider à prévenir l'hypertension artérielle induite par l'activation de la voie angiotensine II (Ang II). Des auteurs ont montré les effets anti-thrombotiques in vitro, d'extraits de T. polium. Le temps de coagulation est prolongé en fonction de la concentration.

Activité hépatoprotectrice

Cette activité serait en rapport avec les néoclerodanes (teupolines VI-XII).

L'extrait d'éthanol aqueux de T. polium a un effet protecteur sur l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène chez les souris, les résultats montrent une diminution de l'activité des enzymes hépatiques sériques (ALAT, ASAT) et de phosphatase alcaline (ALP) et de bilirubine.

Activité cicatrisante

L'extrait de cette plante, cicatrise les plaies de peau chez le rat.

Effet sur les hormones sexuelles

T. polium diminue significativement la durée et la quantité des saignements menstruels. L'extrait hydro-alcoolique de T. polium a un effet protecteur sur les dommages testiculaires induits par le diabète et la concentration sérique de testostérone

Effet analgésique

T. polium réduit la gravité de la douleur dans la dysménorrhée primaire comparativement à l'acide méfénamique. T. polium serait efficace dans la douleur viscérale, la douleur du cycle menstruel, le comportement lié à la douleur, dans le test de formol chez le rat diabétique.

Effets hypolipidémies et anti-inflammatoires

Diverses fractions dérivées de l'extrait hydro-alcoolique de T. polium ont un effet anti-hyperlipidémique fort. L'huile essentielle provenant des parties aériennes de T. polium ssp. capitatum a montré une activité anti-inflammatoire.

Cytotoxicité

T. polium a un effet hépatotoxique potentiel ; toutefois, des changements physiologiques au cours de la grossesse et des périodes post-partum peuvent accroître la gravité de cette toxicité.

Le mécanisme de toxicité est lié aux diterpénoïdes de néoclerodane (furano, teucrine A et teuchmaedryne A), avec des époxydes trop fortement réactifs considérés comme inducteurs de l'apoptose hépatocytaire.

Anti Alzheimer

T. polium a montré une excellente activité contre l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase, (BChE) avec des valeurs CI50 de 28,69 et 4,93 µg/mL, respectivement, ce qui fait de Teucrium polium un anti-Alzheimer prometteur, potentiel (27).

Usages Traditionnels

► Tunisie

Nom vernaculaire : قطابة لجراح/Guttabat-Lajrah, قطابة/Gattaba

Usages traditionnels

Le nom vernaculaire suggère l'activité pour laquelle cette plante, est réputée.

Feuille écrasée, ou poudre, en cataplasme : favorise la cicatrisation. Vulnérable sur les plaies récentes notamment circoncision.

Feuille, décoction, per os : analeptique cardiaque (12)

Feuille et tige, poudre, cataplasme : plaies, brûlures, anti-inflammatoire, cicatrisant (29).

Feuille, décoction, per os : fièvre paludéenne, rétention biliaire, crise de foie, maux d'estomac, diarrhées, coliques. Usage externe : plaies, antiseptique, astringent (23).

Plante entière, décoction, per os : ulcère gastro-duodéal (18)

► Algérie

Nom vernaculaire : Eldjaida, Djaad, Djaida, Goutiba, Felfela Khayata Khyata جعيادة/Djaayda

Usages traditionnels

Feuille, infusion, per os : odontalgies (16)

Partie aérienne, décoction, poudre : antidiabétique, antihypertenseur, cicatrisation (7)

Plante, per os : troubles digestifs, diabète. Massage : affections dermatologiques (21).

Plante : problème du côlon, diarrhée, troubles gastriques, asthme, obésité, hyperglycémie, hypertension, calculs rénaux, fièvre, migraine, otite (5)

► Arabie Saoudite.

Nom vernaculaire : Jaad Jaada Giadah

Usages traditionnels

Feuille séchée, poudre, per os : apéritif, mucolytique, hypoglycémiant (43).

Plante entière : maladies du foie, jaunisse, diabète, problèmes de fertilité, cancer (19).

Feuille : hypolipémiant, hypoglycémiant, maladies du foie, jaunisse, diabète, problèmes de fertilité, cancer. (35)

Plante : aromatique, antispasmodique (38)

► Bahrein

Nom vernaculaire Jaa'd, Neghda

Usages traditionnels :

Plante : diabète, anthelminthique, entérite, emménagogue (37)

Feuille : antidiabétique, anthelminthique, carminatif, emménagogue (36)

Feuille, décoction : infections du gros intestin, paludisme (20)

► Egypte

Nom vernaculaire : Ja'ada

Usages traditionnels

Partie aérienne, infusion, per os : troubles gastriques et intestinaux.

Plante, décoction, inhalation : rhume, fièvre, utile contre la variole et les démangeaisons.

Infusion : vermifuge, stimulant, dépuratif, stérilité féminine, rhume, tonique, astringent, vulnérable, apéritif, expectorant, hypoglycémiant (EG1/1).

► Emirats Arabes Unis

Nom vernaculaire : Jaada , Yaada

Feuille, infusion, per os : carminatif, rhumatisme

Feuille brûlée : insecticide (44)

► Iraq

Nom vernaculaire : Jaa'd

Usages traditionnels

Feuilles : inflammations intestinales, hémorroïdes (6).

► Jordanie

Nom vernaculaire : جعدة, Jeadā

Usages traditionnels

Partie aérienne, infusion, per os : diurétique, réduction du cholestérol, antitussif, infections urinaires, colique, antidiabétique. Usage externe : cicatrisation des plaies (2).

Partie aérienne, infusion : anti-inflammatoire (4)

Pousse : constipation, calculs rénaux, diabète, douleurs abdominales, inflammations urinaires, flatulence, indigestion, hypertension, obésité (10).

Partie aérienne, infusion, voie orale : spasmes, flatulences, diabète, calculs rénaux (24).

Feuille, boisson chaude : estomac et douleurs abdominales, antidiabétique, antimicrobien, refroidissement, douleurs, coliques (28)

Partie aérienne, infusion : antispasmodique, anti flatulence, antidiabétique, calculs rénaux (31)

Partie aérienne, infusion : spasmes gastriques et coliques, inflammation, anorexie et ictère (39)

Plante : antidiabétique (38)

► Liban

Nom vernaculaire : Ja'di tibbyée, جعدة, Ja'ada

Usages traditionnels

Partie aérienne : affections abdominales, diurétique

Sommité fleurie : antidiabétique (34).

Feuille + fleur, infusion, per os : diabète (33).

Plante : trouble abdominal, diurétique, litholytique (13)

Teucrium orientale L. subsp. Orientale, partie aérienne, infusion, usage externe : blessures et lésions cutanées. Per os : fièvre (30).

► Libye

Nom vernaculaire : Gaada, Jada

Usages traditionnels

Jeune rameau : douleurs gastriques et intestinales (23).

Plante, décoction, per os : hypoglycémiant, douleurs gastro-intestinales, hypertension. Inhalation de la vapeur : refroidissement (41):

Poudre mélangée avec du miel, per os : calculs rénaux (42).

Plante : diabète, gastrite, thyroïdite, anémie, rhume, hypertension, calculs rénaux (15).

Teucrium polium L., Teucrium apollinis Maire & Weiller Teucrium zanonii Pamp. : antidiabétique, antihypertenseur, calculs rénaux (22)

► Maroc

Nom vernaculaire : Ja'da

Usages traditionnels

Plante, décoction, oral : maladies du foie, dépuratif. Usage externe : vulnérable.

Associée à Thymus ciliatus (Desf.) Benth. : affections gastro-intestinales, fièvres.

Plante : dépuratif, fébrifuge, tonique, digestif, traitement des gastralgies et des entérites (23).

Véritable panacée, décoction ou poudre : stimulant, refroidissement, diarrhées, fièvres.

Plante fraîche, cataplasme : soigne les blessures (11).

Fleur, feuille, tige, décoction, infusion, poudre, per os : diabète, fièvre, douleurs gastriques. Usage externe : vulnérable (9)

► Oman

Espèce citée : Teucrium mascatense Boiss.

Nom vernaculaire : جعدة

Usages traditionnels :

Feuille et tige, extrait aqueux : antibactérien, antinociceptif, anti-inflammatoire, fébrifuge, tonique amer (8).

Teucrium stocksianum Boiss. جعدة , yadaa, feuille décoction, per os : coliques néphrétiques et gastriques, refroidissement. Feuille, décoction avec du citron sec, per os : migraine, maux de tête, douleurs gastriques, malaria, diabète, hémorroïdes (44)

► Palestine

Nom vernaculaire : Jaada, Assibyane

Usages traditionnels

Feuilles, décoction, oral : douleurs et inflammation gastro-intestinales, manque d'appétit, ictère.

En gargarisme, inflammation des dents et des gencives. (26).

► Syrie

Usages traditionnels

Plante, infusion : cancer (25).

Usages traditionnels dans les écrits anciens

Al Mootamed (40)

□ Ibn Al Baytar

La plante est diurétique, emménagogue, soigne les tumeurs de la rate, les fièvres chroniques et les piqûres de scorpions. C'est un laxatif,

□ Ibn Jazla

Avec du miel, la plante, augmente l'acuité visuelle.

□ Attaflissi

C'est un diurétique, éménagogue. Soigne l'oubli et l'ictère.

□ Ibn Al Jazzar

Mêmes indications.

Bibliographie

1) AA Baironi

Chapter Three Wild Plants Used in Folk Medicine
uicnmed.org.https://www.uicnmed.org › book › chapter3 (consulté le 25/10/2023)

2) Abeer Abdelhalim, Talal Aburjai, Jane Hanrahan, and Heba Abdel-Halim
Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Jordan, the Tafilah Region
Pharmacogn. Mag. 2017 Jan; 13(Suppl. 1): S95-S101.

3) Ahmed Issa

Dictionnaire des Noms des Plantes
Dar Al-Raed-Al Arabi 2ème édition ,1981
Beirut Lebanon.

4) Al-Qura'n

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

5) 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
- 6) Ali Al Rawi , HL Chakravarty
Medicinal Plants of Iraq
Ministry of agriculture and irrigation Stae Board for agricultural and water resorces research. National Herbarium second edition Baghdad 1988
- 7) 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.
- 8) Anthony G. Miller and Miranda Morris
Plants of Dhofar (The Southern Region of Oman, Traditional Economic and Medicinal Uses)
The Office of the Adviser for Conservation of the Environment, Diwan of Royal Court, Sultanate of Oman. 1988 .
- 9) 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.
- 10) Barakat E. Abu-Irmaileh , Fatma U. Afifi
Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs
Journal of Ethnopharmacology 89 (2003) 193–197.
- 11) Bellakhdar J.
La pharmacopée Marocaine Traditionnelle Editions Ibis Press, 1999, Paris.
- 12) Boukef MK
Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne
Agence de coopération technique française 1986 Paris.
- 13) Charles I Abou-chaar
Medicinal plants of Lebanon
Archaeology & history in Lebanon issue nineteen: Spring 2004, p 70 – 85.
- 14) Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (.gov)
<https://phytochem.nal.usda.gov>.(consulté le 25/10/2023)
- 15) 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.
- 16) Fatima Senouci1, 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.

- 17) Gamal E. El-Ghazali, Khalifa S. Al-Khalifa, Gameel A. Saleem and Emad M. Abdallah
Traditional medicinal plants indigenous to Al-Rass province, Saudi Arabia
Journal of Medicinal Plants Research Vol. 4(24), pp. 2680-2683, 18 December, 2010.
- 18) 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.
- 19) 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).
- 20) Jameel A. Abbas , Ahmed A. El-Oqlah et Adel M. Mahasneh
Herbal plants in the traditional medecine of Bahrein
Economic Botany volume 46, pages158 - 163 (1992).
- 21) Karima Yaici , Saliha Dahamna & Mohamed Toumi
Contribution to the floristic and ethnobotanic study of the most utilized medicinal plants in the Sétifian Tell (south of the Tamentout forest) east Algeria
Mediterranean Botany 41(1) 2020: 55-65.
- 22) Kotb F.
Medicinal plants in Libya
1985– Arab Encyclopedia House Beirut – Liban.
- 23) Le Floc'h E.
Contribution a une étude ethnobotanique de la flore tunisienne
Imprimerie officielle de la république tunisienne 1983.
- 24) Mohammad S. Abu-Darwish and Thomas Efferth
Medicinal Plants from Near East for Cancer Therapy
Frontiers in pharmacology January 2018, volume 9, article 56.
- 25) 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.
- 26) Mouna Ghannam
Contribution à l'étude des plantes médicinales de Palestine
Thèse en vue de l'obtention du diplôme national de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Monastir soutenue le 4 juillet 2012.
- 27) Naima Benchikha, Mohammed Messaoudi, Imane Larkem, Hamza Ouakouak, Abdelkrim Rebiai , Siham Boubekour, Mohamed Amine Ferhat, Adel Benarfa, Samir Begaa, Mokhtar Benmohamed, Diena M. Almasri, Rawan H. Hareeri and Fadia S. Youssef.
Evaluation of Possible Antioxidant, Anti-Hyperglycaemic, Anti-Alzheimer and Anti-

Inflammatory Effects of *Teucrium polium* Aerial Parts (Lamiaceae)
Life 2022, 12, 1579.

28) Nawash O, Shudiefat M, Al-Tabini R, Al-Khalidi K.

Ethnobotanical study of medicinal plants commonly used by local Bedouins in the Badia region of Jordan.

J Ethnopharmacol. 2013 Jul 30; 148 (3):921-5.

29) 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.

30) Safaa Baydoun a,n , Chalak Lamisb , Dalleh Helenaa , Arnold Nellya

Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon
Journal of Ethnopharmacology 173 (2015) 139–156.

31) Sawsan AS Oran, Dawud MH Al-Eisawi
Ethnobotanical survey of the medicinal plants in the central mountains (North-South) in Jordan

J. Bio. & Env. Sci. 2015 Vol. 6, No. 3, p. 381-400.

32) Seifollah Bahramikia, Parvaneh Hemmati Hassan Gavyar, Razieh Yazdanparast.

Teucrium polium L: An updated review of phytochemicals and biological activities
Avicenna J Phytomed, 2022; 12(3): 224-240.

33) 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.

34) Taoubi Khalil, Bernard Weniger

Etude ethnobotanique comparative de plantes médicinales libanaises

Ethnopharmacologia numero 87 2022/2 61-78.

35) Riaz Ullah A, , Ali S. Alqahtani A.B., Omar M.A. Noman A , Abdulaziz M. Alqahtani B , Samir Ibenmoussa C , Mohammed Bourhia
A review on ethno-medicinal plants used in traditional medicine in the Kingdom of Saudi Arabia

Saudi Journal of Biological Sciences Volume 27, Issue 10, October 2020, Pages 2706-2718.

36) Tariq A. Alalwan Qaher A. Mandeel, Abdul Ameer A. Al-Laith, Jameel A. Alkhuzai

Complementary practices of herbalists in The kingdom of Bahrain

Journal of health research 2017, 31(6):487-499.

37) Tariq A. Alalwan, Jameel A. Alkhuzai, Zainab Jameel, Qaher A. Mandee

Quantitative Ethnobotanical Study of some Medicinal Plants used by Herbalists in Bahrain
Journal of Herbal Medicine Volumes 17–18, September–December 2019, 100278.

38) Sukhdev Swami Handa Dev Dutt Rakesh Karan Vasisht

Compendium of Medicinal and Aromatic Plants ASIA

ICS-UNIDO is supported by the Italian Ministry of Foreign Affairs © United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology, 2006.

39) Zohara Yaniv, Nativ Dudai

Ethnobotany among Bedouin Tribes in the Middle East (pp.27-36)

Medicinal and Aromatic Plants of the Middle East

Springer, 11 sept. 2014 - 337 pages.

(Référentiel des médicaments simples)

40 - المعتمد في الأدوية المفردة

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

41 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

42 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

43 - النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني بحث د عبد الرحمان العقيل د جابر سالم موسي د

محمد عبد العزيز اليحيي د محمد طارق

1996 الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد

عبد العزيز للعلوم و التقنية

44 - النباتات البرية في سلطنة عمان و فوائدها

يحيي سعيد الفطيسي مسقط 2013 بيت الغشام لانشر والترجمة

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.



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد

فقدان الشهية العصبي

أخطاء الوصفات الدوائية في طب الشيخوخة

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