



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO

**RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE
EN CHARGE DU PATIENT MYASTHÉNIQUE**



Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI Directeur exécutif : Khouloud BEN JEDDOU

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédli FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Najib EL OUED

Secrétaire Général

Kamel Eddine TRAB

Secrétaire Général Adjoint

Khouloud BEN JEDDOU

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Ines FRADI
Aida CHEKIR

Comité de rédaction

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

Pour tous renseignements contacter :

Sécrétaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

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

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Septembre 2023

N° 168

- Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient myasthénique

Rania Ben Hammamia, Emna Bokri, Zakaria Saied, Nesrine Hasni P. 3

- Evaluation de l'observance et de la technique d'inhalation des patients asthmatiques Tunisiens et leur perception de la place du pharmacien

Dorra Jarraya, Imen Bachouch, Amina El Mousli, Fatma Sellamie, Dalila Ghila, Soraya Fenniche P. 13

- Rôle de la direction de la pharmacie et du médicament (DPM) dans la surveillance de la consommation nationale des antibiotiques en TUNISIE

Samiha Toumi, Dalel kamoun, Fatma Ghalla, Abderrazek Hedhili. P. 23

- Visnaga Daucoïdes Gaertn

K. Boukef P. 31

COMITÉ DE LECTURE

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

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT MYASTHÉNIQUE

Rania Ben Hammamia , Emna Bokri, Zakaria Saied, Nesrine Hasni

Résumé

La myasthénie, est le trouble primaire le plus commun de la transmission neuromusculaire. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire et une fatigabilité fluctuante, s'aggravant à l'effort. C'est une maladie auto-immune due à la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs spécifiques de l'acétylcholine (RACH). Survenant à tout âge, mais elle affecte en majorité les femmes. Le diagnostic repose sur l'existence d'un décrement de l'électromyogramme (EMG) et la détection d'anticorps spécifiques anti-Rach. L'objectif principal de cet article est d'évoquer Plusieurs volets concernant le pharmacien et son rôle dans l'accompagnement et l'information des ces patients: la prise en charge médicamenteuse et les modalités de prise, le respect des contre-indications médicamenteuses, les effets indésirables des thérapeutiques utilisées, l'utilisation de corticothérapie ou des immunosuppresseurs dans les formes sévères ou invalidantes, les échanges plasmatique les immunoglobulines intraveineuses en cas de crise myasthénique.

Abstract

Myasthenia gravis is the most common primary disorder of neuromuscular transmission. It is characterized by muscle

weakness and fluctuating fatigability, worsening with exertion. It is an autoimmune disease caused by the presence of antibodies directed against specific acetylcholine receptors (AChR). Occurring at any age, but it affects mostly women. The diagnosis is based on the existence of a decrement of the electromyogram (EMG) and the detection of specific anti-Rach antibodies. The main objective of this article is to discuss several aspects concerning the pharmacist and his role in supporting and informing these patients: drug management and the methods of taking, compliance with drug contraindications, the adverse effects of the therapies used, the use of corticosteroids or immunosuppressants in severe or disabling forms, plasma exchanges intravenous immunoglobulins in the event of myasthenic crisis.

Mots clés :

Myasthénie auto-immune, Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, Maladies neuromusculaires, Rôle du pharmacien, Accompagnement du malade

Keywords :

Autoimmune myasthenia , Anti-acetylcholine receptor antibodies, Neuromuscular diseases, pharmacist's role,

Accompagnement of the patient
Rôle du pharmacien dans la prise en charge
du patient myasthénique

Rania Ben Hammamia¹, Emna Bokri¹,
Zakaria Saied², Nesrine Hasni¹

¹ : Service Pharmacie, Institut National Mongi
Ben Hamida de Neurologie

² : Service de Neurologie, Institut National
Mongi Ben Hamida de Neurologie

Introduction

La myasthénie est une maladie auto-immune rare, et souvent sous-diagnostiquée. Elle est due à une activation des auto-anticorps spécifiques, responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire (1).

Le début de cette maladie tend à être plus précoce chez les femmes que chez les hommes. Elle concerne classiquement la population féminine entre 20 et 30 ans (sex-ratio F/H 0,5). Mais on observe également deux pics entre 20–40 ans et 60–70 ans chez les hommes. La population pédiatrique atteinte de cette maladie elle représente entre 10% et 15% (2).

L'objectif de ce travail est de présenter les modalités de prises en charge thérapeutiques des patients myasthéniques et de souligner le rôle du pharmacien dans l'accompagnement et l'information de ces patients.

Physiopathologie

La myasthénie est une anomalie immunologique acquise, mais dans certains cas elle résulte d'anomalies génétiques liées à des protéines, des récepteurs, et des hormones essentielles pour la fonction des jonctions neuromusculaires (3).

Dans une jonction neuromusculaire normale,

la stimulation du nerf moteur, libère de l'acétylcholine (ACh) en quantités discrètes. Celle-ci diffuse dans la fente synaptique et se lie à des récepteurs spécifiques (RACH) de la membrane musculaire.

Ce qui provoque une dépolarisation de la plaque motrice, puis une contraction musculaire (Figure 1). Dans la myasthénie auto-immune, des anticorps pathogènes, spécifiques du récepteur de l'ACh nicotiques (RACH), induisent une modification de la morphologie et du fonctionnement de la jonction neuromusculaire.

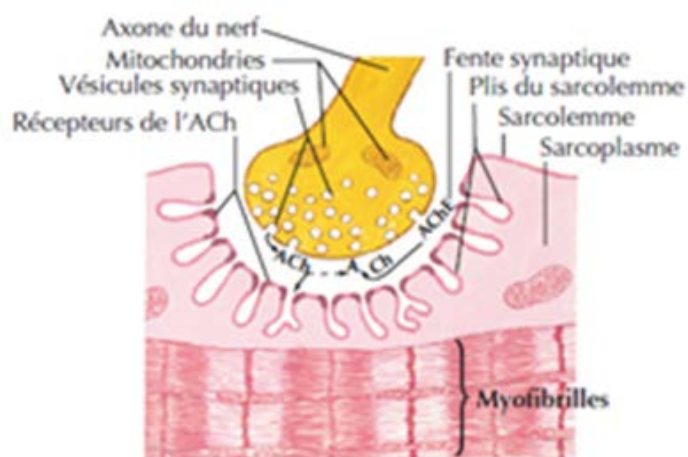


Figure 1 : Schéma de la jonction neuromusculaire (4)

Habituellement, au niveau post-synaptique de la jonction neuromusculaire, le récepteur spécifique de l'acétylcholine (RACH) est lié à une architecture moléculaire spécialisée. Cette dernière inclut l'agrine, le récepteur transmembranaire tyrosine kinase muscle-specific kinase (MuSK), LRP4 (lipoprotein-related protein 4) et le Dok7 (down stream of tyrosine-kinase 7) et finalement la cortactine (2).

Dans la myasthénie, la production des autoanticorps anti-RACH résulte généralement de trois mécanismes : la destruction de la membrane post-

synaptique, la dégradation accélérée des RACH par endocytose et le blocage direct du site de fixation de l'ACh (effet curare-like) (5).

Diagnostic

L'électromyogramme (EMG) a une place de choix dans le diagnostic positif et différentiel, de cette maladie, étant donné qu'il est facile, disponible et avec un résultat immédiat. Mais la limitante de cet examen, c'est qu'il n'est pas spécifique à la myasthénie (3).

En cas de négativité, cet examen peut être complété par un test électrophysiologique dit en fibre unique (étude de Jitter) (6).

Le diagnostic de certitude est apporté par un dosage positif d'anticorps anti- RACH ou anti- MusK, mais l'obtention des dosages peut être retardée de plusieurs semaines (7). Le diagnostic va donc reposer sur un faisceau d'arguments et d'examen complémentaires.

La concentration sérique de ces anticorps varie considérablement chez des patients qui ont un degré de faiblesse semblable, de ce fait le taux d'anticorps n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie

(5). Des faux négatifs se voient lors d'un traitement immunosuppresseur ou si le test est réalisé trop précocement dans la maladie (8).

Egalement un test pharmacologique peut être réalisé pour le diagnostic de cette maladie. En effet, la faiblesse musculaire s'améliore de manière caractéristique après l'administration par voie intramusculaire de 0,5 mg d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, qui est la néostigmine (3). En raison de la possibilité de bronchospasme et de bradycardie, une injection de 0.25 mg de sulfate d'atropine sera recommandée. Mais la difficulté de l'évaluation de l'amélioration clinique, représente la limite de ce test (9). Tout patient myasthénique doit faire un scanner thoracique ou une IRM, à la recherche d'un thymome, mais ce test n'améliore pas la sensibilité du diagnostic (10).

Tableau clinique

Deux grandes formes cliniques peuvent être distinguées : la myasthénie oculaire ne touchant que les oculomoteurs et la myasthénie généralisée (MG) touchant les autres groupes musculaires (Tableau I).

Tableau I : les signes cliniques de la maladie myasthénie selon le muscle touché (3,7)

MUSCLES TOUCHES	SIGNES CLINIQUES
Les muscles oculomoteurs	Diplopie et ptosis
Les muscles faciaux	Difficultés à fermer les lèvres, à siffler, faciès tombant
Les muscles bulbaires	Troubles de déglutition, mastication, phonation, voix nasonnée
Les muscles des membres	Atteinte proximale, symétrique des racines
Les muscles axiaux	Nuque tombante, déficit du tronc ou des muscles lombaires, douleurs cervicales ou dorsales qui disparaissent au repos
Les muscles respiratoires	Arrêt respiratoire

La myasthénie est caractérisée par son évolution fluctuante émaillée de poussées pouvant conduire à l'arrêt respiratoire et mettant en jeu le pronostic vital du patient. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles de déglutition caractérisent les formes graves qui représentent 20 à 30% des cas et qu'on appelle les crises myasthéniques, nécessitant une ventilation mécanique et qui surviennent au cours des deux premières années (11).

La survenue d'une poussée myasthénique, doit faire systématiquement rechercher un facteur déclenchant et son éradication fait partie du traitement. Dans 30 à 40 % des cas, il s'agit d'une infection (virale ou bactérienne), le plus souvent des voies respiratoires (12).

De même, une interaction médicamenteuse doit être recherchée de façon systématique, étant donné que de nombreux médicaments peuvent aggraver la maladie par leur action sur la jonction neuromusculaire (tableau II) (13).

Ainsi que la non observance, le stress émotionnel, un exercice physique intense, les dysthyroïdies, l'utilisation de la toxine botulinique, les menstruations chez les femmes, la chirurgie dont la thymectomie et les traumatismes physiques ou psychiques peuvent favoriser les crises myasthéniques. En outre, La myasthénie réfractaire, englobe les patients présentant une réponse thérapeutique non optimale malgré l'essai de deux immunosuppresseurs ou plus, et nécessitant au long cours des traitements par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ou échanges plasmatiques (EP) (3) .

Pour finir, L'évaluation de la symptomatologie fonctionnelle des patients repose sur l'utilisation d'un score qui est « le score myasthénique musculaire (14). Ce score constitue un outil important d'évaluation de l'atteinte musculaire mais également de la surveillance de l'évolution de la maladie (13).

Tableau II : Médicaments pouvant aggraver la maladie de myasthénie (3,23).

Classe pharmacologique	Contre-indications absolue	Utilisation avec précaution
<u>Anesthésiques</u>	• Curarisants: cisatracurium	• Curarisants: atracurium • Anesthésiques: sévoflurane • Barbituriques IM ou IV: phénobarbital, thiopental • Autres anesthésiques non barbituriques: kétamine
<u>Antibiotiques</u>	• Aminosides parentéraux: gentamicine • Polymyxines Polypeptide : colistine, polymyxine B • Cyclines injectables: tigécycline • Macrolides et apparentés: lincomycine, clindamycine	• Aminoside en application locale • Fluoroquinolones : ciprofloxacine, levofloxacine • Polymyxines, polypeptides en application locale

<u>Neuroleptiques</u>		chlorpromazine, fluphénazine, lévomépromazine, lithium
<u>Antiarythmiques</u>	• <u>Groupe I</u> :quinidine, hydroquinidine • <u>Groupe II: Bêtabloquants</u>: acébutolol, aténolol, métoprolol,nadolol,pindol, propanolol,sotalol En collyre: bétaxolol, cartéolol, timolol	• lidocaïne en IV • <u>Groupe IV: Inhibiteurs calciques</u>: diltiazem, vérapamil, nifédipine
<u>produits de contrast iodé</u>	Utilisation avec prudence, pour un examen radiologique (recherche des thymones); déconseillés en cas de poussée	
<u>vaccins vivants atténués</u> les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs	Polio orale Rougeole-oreillon-rubéole(ROR) Fièvre jaune BCG	
<u>Antipaludéens</u>	chloroquine, halofantrine, méfloquine, quinine, quinidine	
<u>Divers</u>	• D-pénicillamine • Apports de Magnésium en IV	• Statines • Patch de nicotine (pour le sevrage tabagique) • Immunomodulateurs: interféron-alpha • Immunosuppresseurs (corticoïdes à fortes doses au début du traitement) • Alcaloides de quina

Prise en charge et modalités de prise des médicaments

Le pronostic de la maladie est nettement amélioré avec les traitements actuels, d'où l'intérêt de la prise en charge médicamenteuse. En effet, les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés en fonction de la gravité de la maladie, de l'âge, et ainsi que du sexe du patient (7). Les anticholinestérasiques représentent le traitement symptomatique de première intention dans les formes oculaire et les

formes généralisées peu sévères. Ils retardent l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine, qui s'accumule dans la synapse, et son effet est prolongé (2).

Le besoin en inhibiteur de l'acétylcholinestérase varie de jour en jour et durant la même journée, en réponse à des facteurs comme une infection, les menstruations, un stress émotionnel et la chaleur (3).

La base du traitement symptomatique, est le bromure de pyridostigmine (Mestinon®),

(comprimé de 60 mg), dont la durée d'action est longue, d'environ 4 heures (13). En revanche, la prostigmine (ampoule injectable de 0,5 mg) et la néostigmine (0,5 mg), disponibles en Tunisie, sont réservées au traitement de la crise myasthénique, en intramusculaire, en milieu de réanimation, vu leur délai d'action rapide et bref qui est de 15 min ou pour les tests diagnostiques avec une posologie de 0,02 mg/kg (5).

La posologie initiale du Mestinon est de 2 à 3 comprimés par jour, administré 30 min avant le repas, et qui sera augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à 8-9 comprimés par jour, en prises fractionnées (14). La répartition des prises est très importante dans la journée, avec une prise le matin vers 8 heures, puis toutes les 4 heures. Et en cas de rémission, les doses peuvent être baissées et, dans certains cas, arrêtées complètement (15). Il faut noter que 70% des patients myasthéniques, avec des AC anti-MuSK sont non répondeurs aux anticholinestérasiques, traités par un traitement de fond, immunologique (16). Les effets indésirables des anticholinestérasiques sont principalement des troubles gastro-intestinaux. On peut même observer, une altération de la déglutition voir même une insuffisance respiratoire. En cas de surdosage, la crise cholinergique se traduit par une majoration de la faiblesse musculaire. De ce fait, la posologie du traitement doit être équilibrée et optimisée (3).

Chez les patients restant symptomatiques sous anticholinestérasiques, un traitement à visée immunologique doit être proposé. D'où l'introduction d'un traitement de fond comme la corticothérapie et les

immunosuppresseurs, qui sont indiqués dans les formes oculaires et généralisées insuffisamment améliorées par les anticholinestérasiques seuls (15).

Environ un tiers des patients deviennent temporairement plus faibles après le début du traitement, 15% des myasthénies sont généralisées dans les deux premières semaines du traitement. Une grande partie de l'amélioration des symptômes survient dans les 6 à 8 premières semaines, et une rémission totale peut être atteinte dans les mois qui suivent. (17)

Pour minimiser ces exacerbations, le traitement peut être commencé à faible dose, ensuite il sera progressivement augmenté jusqu'à ce que l'amélioration se produise.

La corticothérapie est introduite avec prudence, en augmentant la posologie, de 1mg/kg par jour allant jusqu'à une posologie de 1,5 à 2mg/kg par jour. Ce palier est maintenu pendant 4 à 6 semaines (12). Leur prescription doit tenir compte des nombreux effets indésirables dose-dépendants. On peut noter la prise de poids, l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose, l'ostéoporose et l'ulcère gastro-duodéal (17). En cas de corticodépendance, l'adjonction d'un autre immunosuppresseur doit être proposée (Tableau III).

D'autres molécules peuvent être utilisées comme: Le Cyclophosphamide (Endoxan®) qui peut être prescrit par voie intraveineuse ou par voie orale, le Tacrolimus (Prograf®, Tacrolimus®, Advagraf®, Protopic®) avec une posologie de 2 à 5mg/j, qui possède un effet épargneur de corticoïdes similaire à l'azathioprine et une bonne tolérance (20). Toute diminution de ces thérapeutiques

Tableau III : Les immunosuppresseurs utilisés en cas de corticodépendance

Médicaments	Posologies	Modalités de prise	Effets indésirables
Azathioprine (Imurel®) la réponse est retardée de 4 à 8 mois, d'où il est recommandé de commencer en association avec la corticothérapie (2)	1à3mg/kg /j	La prise est modulée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance biologique (17,18). L'arrêt du traitement ne se fait qu'après plusieurs années de contrôle pour limiter les risques de rechute.	Nausées et vomissements, rash cutané, réactions d'hypersensibilité et au long cours, il est responsable d'alopécie, de leucopénie et d'une toxicité hépatique(3).
Mycophénolate Mofétil MMF (CellCept®)	2g/j	En deux prises	Nausées et vomissements. la tolérance est bonne (moins d'effets secondaires que l'azathioprine) (23)
Ciclosporine (Néoral®) en cas de thymome, il n'est pas conseillé (16)	5 mg/kg /j	En deux prises ajustées en fonction du taux plasmatique mesuré 12 heures après la dernière prise.	L'effet indésirable le plus redoutable est la néphrotoxicité imposant une surveillance étroite de la clairance de la créatinine.

ne peut s'envisager qu'après une longue période de stabilité, à partir du deuxième mois pour les corticostéroïdes et après un an pour les autres immunosuppresseurs (12). Pour les patients myasthéniques réfractaires aux immunosuppresseurs, et les formes associées aux Acs anti-MuSK répondant moins bien aux immunosuppresseurs conventionnels, le Rituximab, peut être donné, dont la posologie habituelle administrée en intraveineux est de 375mg/m²/semaine pendant quatre semaines (21). Mais pour cette molécule il n'y a pas encore d'AMM en Tunisie pour cette indication. Concernant, la crise myasthénique, la prise en charge est avant tout symptomatique, elle consiste en premier lieu à la mise au repos du patient, l'éradication des

facteurs déclenchants, une adaptation de la répartition de la prise des anticholinestérasiqes pendant la journée et à une introduction ou une majoration de la corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseurs (8).

Cependant, les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), représentent les traitements de choix de la crise myasthénique (12).

Des réponses favorables à des doses d'Ig IV de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours, ont été rapportées(15).

Bien qu'il n'y ait pas de parallélisme entre le taux d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine circulant et la gravité de la maladie, quand les patients sont vraiment handicapés, des traitements plus spécifiques

vis-à-vis de l'épuration des anticorps, ont été proposé (15).

Le deuxième traitement de fond souvent envisagé, dans les myasthénies généralisées anti-RACH positives survenant avant l'âge de 60–65 ans, est la thymectomie (22).

Accompagnement et information du patient

Afin d'assurer l'équilibre de cette maladie, le pharmacien joue un rôle important. Il peut avoir un rôle préventif pour éviter la décompensation, grâce à une éducation thérapeutique et des conseils prodigués aux patients. Le rôle du pharmacien est avant tout de sensibiliser le malade aux signes de l'exacerbation de sa maladie, et aux principaux facteurs d'aggravation y amenant.

Le pharmacien aura aussi pour rôle d'expliquer au patient la place de chaque traitement ainsi que son mécanisme d'action, sa posologie et les horaires de prise, afin d'assurer l'adhésion du patient à son traitement.

Il pourra aussi détecter les médicaments contre indiqués, lors des entretiens pharmaceutiques et proposer aux patients une liste en format papier, indiquant les médicaments contre-indiqués et par la même occasion inciter les malades à éviter toute automédication (Tableau II).

Le pharmacien informera aussi le patient sur les précautions à prendre vis-à-vis des vaccins : en général, les vaccinations usuelles sont recommandées hors contexte de crise myasthénique, comme les vaccins contre la grippe et contre le pneumocoque. Quant aux vaccins atténués vivants, comme la fièvre jaune, le rougeole- oreillons-rubéole (ROR), l'antipoliomyélite buvable et le BCG,

ils sont contre-indiqués (tableau II).

Pour les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique, ils seront capables d'exercer une auto régulation de leurs prises de Mestinon® selon l'équilibre clinique ressenti.

Pour le patient myasthénique mise sous un traitement immunosuppresseur à long terme, une vigilance sera accordée à la détection des signes d'appel infectieux.

Il doit également être averti du délai retardé de quelques semaines avant l'apparition d'une amélioration clinique, afin de ne pas interrompre son traitement immunosuppresseur initié.

Le malade doit aussi avoir une idée à propos de la nécessité de préparer les examens biologiques de contrôle à l'occasion de chaque consultation pour pouvoir détecter les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.

Pour les femmes enceintes myasthéniques, les anticholinestérasiques peuvent être maintenus, ainsi que les traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes à la dose la plus faible, l'aziathioprine, la ciclosporine et le tacrolimus, peuvent aussi être poursuivis. Par contre, le MMF et le méthotrexate doivent être interrompus avec une période de wash-out de trois mois avant la conception (23). Le choix d'une période de stabilisation de la maladie est essentiel pour diminuer au maximum le risque de poussées, pour les femmes en âge de procréation.

Conclusion

La myasthénie est une pathologie chronique dont la prise en charge nécessite, de la part du patient et de son pharmacien, une parfaite compréhension des facteurs influençant l'histoire naturelle de la maladie, les signes d'alerte faisant suspecter une nouvelle poussée et toutes les modalités de prise en charge pharmaceutique.

Bibliographie

1. Gilhus NE, Verschuur JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14(10):1023–36.
2. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:413–23.
3. Svahn J, Chenevier F, Bouhour F, Vial C. Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC Neurologie* 2018;25: 17-172.
4. Howard JF, Runge MS, Greganti MA. Myasthénie. *Médecine interne de Netter*. 2011;55:1028–34.
5. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in seronegative myasthenia gravis. *Brain J Neurol* 2008;131:1940–52.
6. Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronk A. Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(7):601–10.
7. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33(4):568–70.
8. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36(5):651–8.
9. Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology* 1981;31(8):935–43.
10. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82(22):1976–83.
11. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features mortality complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48(5):1253–60.
12. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1 mai 1997;48(5):1253-60.
13. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 20 avr 2000;247(4):286-90.
14. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247:286-90.

15. Estournet-Mathiaud B, Barois B. Journal de pédiatrie et de puériculture n ° 1- 1999 : La myasthénie. 5 novembre 1998 .
16. Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:71–5.
17. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2008;5(4):535–41.
18. Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature. *Neuro-muscul Disord* 1991;1(6):423–31.
19. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984;15(6):602–5.
20. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011;11:97.
21. Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201–2:90–4.
22. Meyer M, Morley A. Comparative clinical outcomes of thymectomy: The Society of Neurology, and Clinical Research, 2009;87:385–91.
23. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(5):538–43.

EVALUATION DE L'OBSERVANCE ET DE LA TECHNIQUE D'INHALATION DES PATIENTS ASTHMATIQUES TUNISIENS ET LEUR PERCEPTION DE LA PLACE DU PHARMACIEN

Dorra Jarraya, Imen Bachouch, Amina El Mousli, Fatma Sellami, Dalila Ghlila, Soraya Fenniche

Résumé

L'observance thérapeutique (OT) des patients asthmatiques (PA) et la maîtrise de la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation (DI) sont des facteurs limitant le contrôle de l'asthme.

Objectifs : Evaluer l'OT et l'utilisation des DI chez des PA et la participation du pharmacien dans leur prise en charge. Etude prospective interventionnelle, effectuée aux consultations externes en allergologie à l'hôpital. L'évaluation de l'OT a été faite par méthode indirecte à questions fermées, celle de l'utilisation des DI par manière observationnelle directe. La participation du pharmacien dans la prise en charge a été appréciée par des questions fermées.

Au total 117 PA ont été inclus. Uniquement 11% des PA avaient une bonne OT. La plupart des PA interrogés (88%) ne savait pas se servir correctement de leur DI. Le mouvement expiratoire était l'étape la plus défaillante (89.7%). Les PA ont jugé que le pharmacien donnait des informations insuffisantes aussi bien sur la maladie (93.2%) que sur le traitement (95.7%).

Compte tenu des résultats retrouvés, le pharmacien se doit d'intervenir pour optimiser la prise en charge des PA.

Mots clés : *asthme, observance, technique d'inhalation, pharmacien.*

Abstract

Introduction: Asthma patients' adherence and good inhaler technique are factors limiting the asthma control. The pharmacist has also an important place in the optimization of management of asthmatic patient. Objective: evaluate adherence and use of inhaler device in an adult population and assess the pharmacist's involvement in the management of asthma patients. Methods: Interventional prospective study including out patient of allergology consultations. Adherence was measured using patient self-reports. Inhaler technique was assessed by a direct observation always. A defective inhaler technique was defined by not knowing 3 or more criteria. The pharmacist's involvement in the therapeutic management of asthma was appreciated by closed questions. Results: 117 patients were included. Our population was asthmatic with a median age of 12 years. Only 11% of patients had good adherence to treatment. Most of the enrolled patients (88%) did not know how to use their inhaler device correctly. Expiratory movement was the most failing criteria (89.7%). In addition,

the majority of patients considered that the pharmacist gave insufficient information on both disease (93.2%) and treatment (95.7%). Conclusion: Given our findings, the pharmacist should play a key role in the management of asthma patients.

Keywords : *asthma, adherence, inhaler technique, pharmacist.*

Introduction

L'asthme, considéré comme étant une maladie inflammatoire bronchique chronique, représente un problème majeur de santé publique. Actuellement, environ 235 millions de personnes en souffrent dans le monde [1]. Par sa prévalence en nette croissance dans de nombreux pays en voie de développement et par les coûts socioéconomiques qu'il engendre, l'asthme continue à faire peser une charge de plus en plus importante sur les systèmes de santé et sur la société [2]. Bien que le diagnostic de l'asthme soit clinique et souvent évident, la mortalité et la morbidité ne cessent d'augmenter de plus en plus. En effet, les professionnels de santé qui traitent l'asthme rencontrent des problèmes différents dans le monde, en fonction du contexte local, du système de santé et de l'accès aux soins [2]. Les traitements actuellement disponibles sont efficaces et permettent de contrôler les symptômes dans un nombre important de cas pourtant le contrôle de l'asthme est encore loin d'être optimal. Sans conteste, le pharmacien possède une place importante dans la prise en charge du patient asthmatique. Mais joue-t-il réellement son rôle ? Ainsi, ce travail a pour objectifs : a) Evaluer l'observance et l'utilisation des dispositifs médicaux d'inhalation chez une

population d'adultes suivis en consultation d'allergologie de l'Ariana. b) évaluer la participation du pharmacien comme étant un acteur indispensable dans la prise en charge des patients asthmatiques.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle, effectuée lors des consultations externes en allergologie à l'hôpital de pneumo-physiologie Abderrahmen Mami de l'Ariana. L'étude a été réalisée chaque jeudi et vendredi durant les mois de février, mars et avril 2017. Les données ont été recueillies au moyen d'un questionnaire qui était rempli par l'enquêteur après avoir eu l'accord du patient. Le questionnaire a été préparé par un interne en pharmacie et un spécialiste en pharmacie clinique et ensuite validé par un médecin pneumologue. Nous avons inclus les patients: a) âgés de plus de 18 ans. b) diagnostiqués asthmatiques confirmés par la clinique et si besoin par l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) ou un test de provocation. c) ayant débuté un traitement de l'asthme depuis au moins 3 mois. d) utilisant des dispositifs médicaux d'inhalation. Nous avons exclus les patients : a) ayant une maladie psychologique ou recevant un médicament appartenant à la famille des psychotropes. b) utilisant la chambre d'inhalation. c) les femmes enceintes. Lors de l'entretien, chaque patient a été questionné individuellement. Les questions ont été traduites, posées et expliquées en arabe dialectale par le même enquêteur. La première partie a été consacrée à l'identité du patient (sexe, âge, situation socio-économique, état de l'habitat...). Ensuite, les patients étaient interrogés sur la

maladie, le traitement et l'organisation des soins. La sévérité et le niveau de contrôle de l'asthme ont été évalués grâce aux critères de la « Global Initiative for Asthma » (GINA). La deuxième partie a concerné l'évaluation de l'observance thérapeutique en utilisant le questionnaire de Morisky-Green adapté par Girerd et al [3]. La troisième partie a étudié l'évaluation de l'utilisation des dispositifs médicaux de l'asthme d'une manière observationnelle directe: l'enquêteur observe chaque patient interrogé manipuler son dispositif d'inhalation. Les critères considérés pour apprécier la qualité de l'administration médicamenteuse étaient: l'expiration avant utilisation du dispositif, le débouchement du spray, la position du spray, la mise du spray au niveau de la bouche, la coordination entre l'inspiration et l'appui sur le spray et

la manœuvre par bouffée. Une technique d'inhalation défectueuse est définie par la non connaissance de 3 critères ou plus. La quatrième partie de l'étude a été consacrée pour évaluer la participation du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme, d'après les patients questionnés.

RESULTATS : Au total 123 patients ont été inclus dans ce travail. Parmi eux, six n'ont pas accepté de terminer tout le questionnaire. Pour cela, au total on a collecté les données de 117 patients répondant aux critères d'inclusion. La majorité des patients inclus était des femmes avec un sexe ratio Homme/ Femme égal à 0,44.

L'âge moyen de la population était de 44,12 +/- 13,87 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 83ans. Les caractéristiques sociodémographiques ont été présentées dans le tableau I.

Tableau I: Répartition des patients en fonction des caractéristiques sociodémographiques

Paramètre	N (%)
Sexe	
Féminin	81 (69,2)
Masculin	36 (30,8)
Age	
<= 25 ans	13 (11.1)
26-45 ans	51 (43.6)
>= 46 ans	53 (45.3)
Etat civil	
Marié	92 (78,6)
Célibataire	25 (21,4)
Profession	
Avec	50 (42,7)
Sans	67 (57,3)
Situation économique	
Bonne	9 (7.8)
Moyenne	81 (69.8)
Mauvaise	26 (22.4)

Milieu de résidence	
Urbain	88 (75.2)
Rural	29 (24.2)
Niveau d'instruction	
Primaire ou non scolarisé	71 (61.2)
Secondaire	34 (29.3)
Supérieur	11 (9.5)
Etat de l'habitat	
Humide	64 (54.7)
Aéré, ensoleillé	53 (45.3)
Présence d'animaux à pelage	31 (26.5)
Statut tabagique	
Tabagisme actif	12 (10.3)
Tabagisme passif	43 (36.8)

Soixante-sept patients (57,26%) avaient un ou plusieurs antécédents familiaux d'asthme et/ou d'atopie. Notre population était asthmatique avec une ancienneté médiane de la maladie de 12 ans et des extrêmes allant de 3 mois à 45 ans. Selon les recommandations de la GINA, la classification de l'asthme était intermittent (42%), persistant léger (8%), persistant modéré (29%) et persistant sévère (21%). L'asthme était contrôlé uniquement dans 56% des cas. Parmi les 117 patients asthmatiques, plus que la moitié (57%) étaient sous corticostéroïdes inhalés (CSI) et bêta2 agonistes de courte durée d'action (SABA) à la demande. Par ailleurs, 28% étaient traités par l'association SABA, CSI, et bêta2 agoniste de longue durée d'action (LABA). Seulement 2% étaient sous SABA, CSI et théophylline. Et enfin, 13% des cas prenaient les SABA à la demande sans traitement de contrôle.

Evaluation de l'observance et de l'utilisation des dispositifs médicaux d'inhalation :

Uniquement 11% des patients avaient une bonne observance du traitement (Figure1).

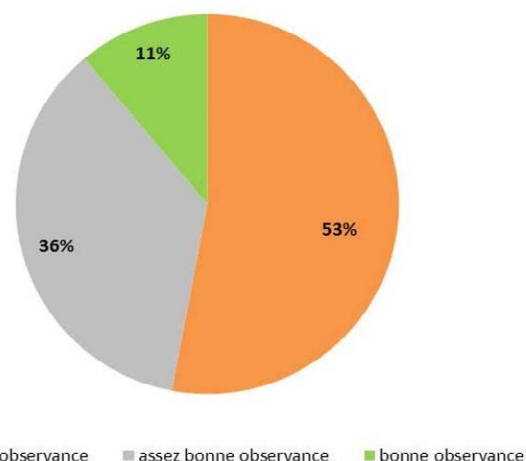


Figure 1 : Profil d'observance des patients

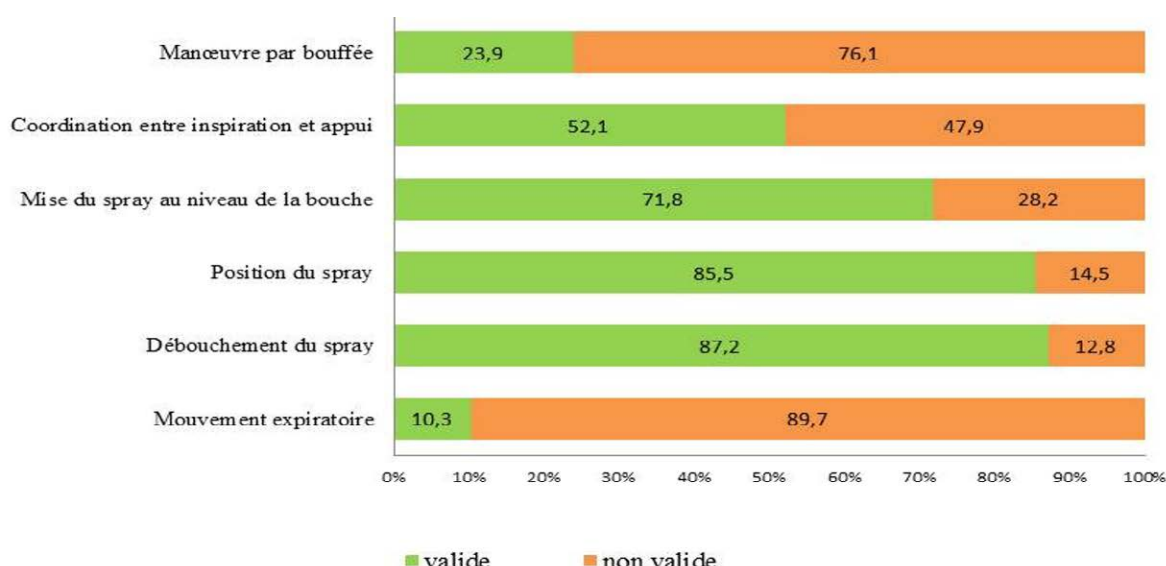
Concernant l'organisation des soins, la majorité des patients était autonome pour la gestion de leur traitement (79.5%) et était motivée à se soigner (77.8%). Un problème d'accès aux soins a été révélé chez seulement 11% des patients. Par contre, 57.3% avaient des difficultés d'approvisionnement en médicaments. Les dispositifs médicaux d'inhalation utilisés par les patients étaient principalement des Aérosols-doseurs (93,2%), suivis des Aérolizers (27.3%), des Diskus (22.2%) puis des Turbuhalers (4.3%). La plupart des patients interrogés (88%)

ne savait pas se servir correctement de leur dispositif d'inhalation. Le mouvement expiratoire était l'étape la plus défaillante (89.7%) (Figure 2).

Evaluation de la participation du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique

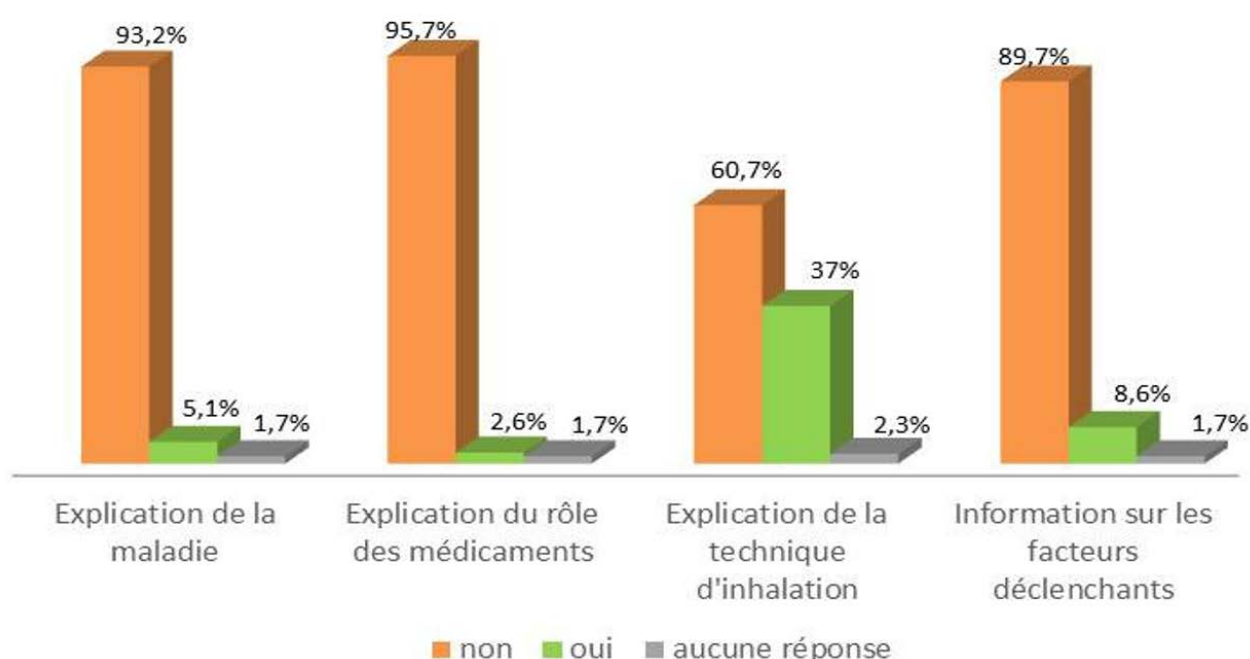
Globalement, les patients ne sont pas satisfaits des explications du pharmacien concernant la prise en charge thérapeutique. Ils jugent que le pharmacien donne des informations insuffisantes aussi bien sur la maladie que sur le traitement (Figure 3). En effet, 86,3%

Figure 2 : Evaluation de la technique d'inhalation des patients



des patients ont affirmé être intéressés par un entretien régulier avec le pharmacien, afin de faire le point sur leur prise en charge thérapeutique.

Figure 3 : Participation du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique



Discussion

L'asthme est une maladie très fréquente [1]. Sa prévalence est en nette augmentation dans de nombreux pays. Il constitue donc une charge importante sur les systèmes de santé et sur la société du fait de l'accroissance du coût des traitements et de la perte de productivité au travail. De plus, les professionnels de santé qui traitent l'asthme rencontrent des problèmes différents dans le monde, notamment ceux de l'accès aux soins [2,4]. Le but de notre travail était d'évaluer l'observance et l'utilisation des dispositifs médicaux des patients asthmatiques d'un service de pneumologie et d'estimer la participation du pharmacien dans l'éducation de ces derniers. Uniquement 56% des patients inclus avaient un asthme contrôlé. Le non contrôle de la maladie peut être dû à la non observance thérapeutique des patients et la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation. Dans notre enquête, seulement 12% des patients manipulaient les dispositifs convenablement. Plusieurs études dont celle de Haughney et al [5], ont rapporté que la majorité des patients ont du mal à adopter la bonne technique d'inhalation et donc de recevoir des médicaments adéquats. En effet, la mauvaise technique d'inhalation est un problème commun chez les patients atteints d'asthme. Le contrôle de l'asthme s'aggrave chaque fois que le nombre d'erreurs dans la technique augmente. Les dispositifs médicaux sont souvent utilisés d'une manière sous-optimale menant à l'asthme incontrôlé et à l'augmentation des coûts suite à l'augmentation de l'utilisation des médicaments [6]. En effet, d'après Melaniet al. [7], la mauvaise utilisation des

dispositifs d'inhalation était associée à un risque accru d'hospitalisation ($p=0,001$), à des visites aux urgences ($p < 0,001$), le recours aux corticoïdes oraux ($p < 0,001$) et des antimicrobiens ($p < 0,001$) et un contrôle évalué médiocre par le score asthma control test (ACT) pour les asthmatiques ($p < 0,0001$). Dans notre enquête, une mauvaise observance thérapeutique a été détectée chez 50,4% des patients. Plusieurs séries de la littérature telles que Bopaka et al [8] et Giraud et al [9] ont jugé l'inobservance thérapeutique comme étant une cause du non contrôle. Les motifs de non observance sont divers. Elle pourrait être justifiée par le coût de la prise en charge thérapeutique de l'asthme, malgré que l'étude de Mosnaim et al. [10] n'a pas signalé une corrélation entre la non observance des patients et la pauvreté. En effet, les dépenses médicales de l'asthmatique s'élèvent de plus en plus. Ceux-ci se répartissent en deux catégories : les coûts directs dont les consultations des médecins, la consommation médicamenteuse et les hospitalisations d'urgence et les coûts indirects qui englobent l'absentéisme scolaire, les journées perdues au travail et la baisse de productivité professionnelle. Ces constatations nous incitent à adopter une meilleure prise en charge médicale de l'asthme [4]. Par ailleurs, l'étude INSPIRE [11] a déclaré que prendre trop de médicaments pendant les périodes sans symptômes présentait un poids lourd sur les patients. Une étude européenne a mentionné que plus de la moitié de la population délaissait les médicaments en raison des effets indésirables et plus de 10% pensaient que les médicaments sont dangereux et inutiles [12]. De même, l'étude de Price et al [13]

a rapporté que la non observance du traitement était due au sentiment du non besoin (50%) ou l'oubli (18,6%). Beaucoup de patients ont peu d'espoir de recevoir un traitement approprié [14]. Par conséquent, ils abandonnent leur traitement de leur propre gré. Selon l'étude de Mosnaim et al [10], la mauvaise observance au traitement dans une population de jeunes adolescents était corrélée à l'âge ($p = 0,012$) et au sexe (51,5% du groupe à mauvaise observance étaient des hommes par rapport à 24% du groupe à bonne observance, $p = 0,020$). De même, ils ont trouvé que les adolescents observants avaient significativement une connaissance plus élevée sur les corticoïdes inhalés ($p < 0,001$) par rapport à ceux ayant une mauvaise observance.

Il est reconnu que la perception du degré d'observance déterminé par les patients est exagérée par rapport à celle obtenue en utilisant par exemple des moniteurs de médicaments électroniques [15]. Ainsi, pour évaluer l'observance des patients, on a recours à la diversification des stratégies d'évaluation. Parmi ces derniers on peut citer, mise à part les rapports des patients ou de leur famille, le jugement clinique, la pesée du dispositif d'inhalation et traçabilité de leur distribution, la surveillance électronique des médicaments fournissant la date et l'heure de chaque déclenchement du dispositif et rarement l'analyse biochimique. Cependant, il peut y avoir une vidange délibérée des inhalateurs et un partage des médicaments [15].

Autour de toutes ces difficultés que le professionnel de santé peut rencontrer dans la prise en charge de l'asthmatique, le rôle du pharmacien est indispensable pour

améliorer le contrôle de la maladie. Dans notre enquête, la majorité des patients ont affirmé que le pharmacien donnait des informations insuffisantes aussi bien sur la maladie (93,16%), sur le traitement (95,72%), sur l'utilisation des dispositifs médicaux (60,7%) que sur la prévention des facteurs déclenchants (89,7%). De plus 86,32% des patients ont affirmé être intéressés par un entretien régulier avec le pharmacien, afin de mieux expliquer la maladie et le rôle des médicaments. D'après l'étude de Badoum Get al [16], la démonstration de l'utilisation de l'aérosol-doseur à l'asthmatique était assurée par 73,6 % des pharmaciens. Parmi eux, 6,7 % vérifiaient par la suite toujours la bonne utilisation de l'aérosol par le patient, 13,5 % ne la vérifiaient jamais et 79,8 % la vérifiaient parfois. Cette démonstration de l'utilisation de l'aérosol-doseur se faisait verbalement dans 68,8 % des cas. Parmi ces pharmaciens, 34,5 % avaient une bonne maîtrise de la technique d'utilisation de l'aérosol [16]. Des résultats différents ont été rapportés par Rolland Cet al [17] avec 63,4 % des répondants qui ont déclaré que leur pharmacien leur a expliqué le mode d'emploi des dispositifs d'inhalation ; 16,8% déclarent que leur pharmacien a évalué l'administration médicamenteuse d'inhalation et 27,1 % seulement disent que leur pharmacien leur a expliqué la différence entre le traitement de fond et le traitement de la crise. Ceci souligne le manque d'informations reçues ou retenues par le patient lors de la dispensation alors que l'attente principale du patient asthmatique vis-à-vis du pharmacien concerne la méthode d'utilisation des dispositifs prescrits (87,2%) [18]. D'où le rôle

important du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des patients asthmatiques, de part sa qualité d'acteur de santé de proximité et de spécialiste du médicament. Il pourrait alors mieux accompagner les patients asthmatiques dans l'observance du traitement [17]. Son rôle concerne l'aide à la compréhension de la maladie et de sa prise en charge thérapeutique notamment dans la promotion du bon usage et de l'observance des traitements, l'apprentissage des techniques d'inhalation et l'auto-surveillance [16]. Les recherches cliniques suggèrent qu'il est important pour le patient de comprendre le rôle de l'inflammation dans l'asthme, le fonctionnement des médicaments de prévention des crises et de soulagement, les circonstances de leur utilisation, la conduite à adopter en cas d'urgence et les techniques appropriées pour l'auto-administration des médicaments inhalés [19]. En outre, le pharmacien pourra fournir un plan de prise, rappeler au patient de toujours avoir son traitement de crise sur lui, insister sur la nécessité de prise quotidienne du traitement de fond et le sensibiliser sur les éventuels effets indésirables. Il pourra également apprendre aux patients à reconnaître les signes annonciateurs d'une crise et les symptômes de gravité. Dans ce contexte, l'étude REACT a révélé que l'adoption des plans d'action conduit à une diminution des visites d'urgence et à moins d'hospitalisations [20]. De plus, devant une crise, le pharmacien se doit de dédramatiser, rassurer le patient et l'orienter vers le médecin [16]. Cette attitude s'intègre bien dans le rôle d'éducateur qui est dévolu au pharmacien. Ce dernier ne doit pas compter sur le seul message du médecin,

il doit expliquer l'intérêt du traitement, de son observance et être attentif face à une ordonnance, l'expliquer même s'il s'agit d'un renouvellement. Le pharmacien peut ainsi contribuer efficacement à l'animation d'un programme de sensibilisation au sein ou en dehors des structures hospitalières [16]. Il joue un rôle important dans l'identification des facteurs déclenchants de la crise d'asthme (les allergènes, la pollution, le tabac...), la mise en œuvre des mesures de prévention, l'adhésion au traitement de fond, le suivi médical régulier, l'éviction des émotions de stress et le traitement des infections respiratoires hautes. Ainsi, il aide les asthmatiques à avoir une meilleure qualité de vie en les incitant à adopter des rituels simples et efficaces de la vie quotidienne. Parmi ces derniers on cite : l'aération des chambres quotidiennement et les pièces humides particulièrement, l'éviction de la proximité des animaux, des aliments allergisants des produits chimiques et des éléments qui retiennent la poussière.

Conclusion

Notre étude a mis en évidence une mauvaise observance des patients asthmatiques et une connaissance médiocre de l'utilisation des dispositifs médicaux d'inhalation. Par ailleurs, la participation du pharmacien dans la prise en charge des patients asthmatiques était insuffisante. Par contre, la majorité des patients interrogés ont été favorables à un entretien avec le pharmacien afin d'en apprendre plus sur leur maladie et d'avoir un suivi régulier de leur traitement. D'où le rôle important du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des malades. La généralisation des entretiens pharmaceutiques ainsi que

l'amélioration de la communication entre le pharmacien et le patient, permettra un meilleur suivi de la pathologie asthmatique. Dès qu'un patient asthmatique est bien suivi, bien traité et que son asthme est bien contrôlé, il doit pouvoir vivre normalement. Le patient doit comprendre l'enjeu d'une bonne observance. Ceci ne peut se faire sans le soutien des professionnels de santé. La coordination entre le médecin et le pharmacien, dans la maladie asthmatique a donc une place importante à la fois dans le diagnostic de la maladie et dans le suivi du patient lors du traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Affections respiratoires chroniques : L'asthme [En Ligne] 2018. [Consulté le 14/05/2018]. Disponible à partir : <http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/>
2. Ginasthma. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention [En Ligne] 2016. [Consulté le 02/01/2018]. Disponible à partir : <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/05/WMS-GINA-2016-main-Pocket-Guide.pdf>
3. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Press Med.* 2001;30(21):1044-8
4. Rumeau-Pichon C, Delaunay P, Le Pen C. Le coût de l'asthme en France. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1997;37(2):7-10.
5. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med.* 2008;102(12):1681-93.
6. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med.* 2013;107(1):37-46.
7. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8.
8. Bopaka RG, El Khattabi W, Khouchilia FZ, Sellal H, Aichane A, Afif H. Évaluation du contrôle de l'asthme à Casablanca. *Rev Fr Allergol.* 2015;55(4):327-9.
9. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med.* 2011;105(12):1815-22.
10. Mosnaim G, Li H, Martin M, Richardson D, Belice PJ, Avery E, et al. Factors associated with levels of adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):116-20.
11. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13-4.
12. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1999;14(2):288-94.
13. Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000

European patients: the REcogniseAsthma and Link to symptoms and experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med. 2014;24:14009-11.

14. Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. BMC Pulm Med. 2006;6(1):1-9.

15. Jentzsch NS, Camargos PA. Methods of assessing adherence to inhaled corticosteroid therapy in children and adolescents: adherence rates and their implications for clinical practice. J Bras Pneumol. 2008;34(8):614-21.

16. Badoum G, Toloba Y, Thiombiano R, Ouedraogo G, Ouedraogo M. Attitude of private pharmacists in the dispensation of asthma drugs. Rev Mal Respir. 2015;32(1):18-23.

17. Rolland C, Sapène M, Rufin P. Le pharmacien et l'asthme : peut mieux faire ! Rev Mal Respir. 2018;35:90-2.

18. Casset A, Rebotier P, Lieutier-Colas F, Glasser N, Heitz C, Saigne J, et al. Prise en charge de l'asthme à l'officine : enquête auprès de 120 pharmaciens du Bas-Rhin. Rev Mal Respir. 2004;21(5):925-33.

19. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. The Eur Respir J. 2000;16(2):333-48.

20. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. J Allerg Clin Immunol. 2007;119(6):1454-61.

ROLE DE LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT (DPM) DANS LA SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION NATIONALE DES ANTIBIOTIQUES EN TUNISIE

Samiha Toumi , Dalel kamoun, Fatma Ghalla, Abderrazek Hedhili

Résumé

Introduction: Dans ce travail, on va présenter le rôle de la DPM dans la surveillance et la consommation nationale des antibiotiques à travers une étude rétrospective de l'évolution de la consommation nationale des antibiotiques en Doses Définies Journalières/1000 Habitants/ jour (DDJ/1000H/J) de 2005 à 2021.

Matériel : Les données sont recueillies à partir de la base des données de la DPM « SIAMED » ; ce sont des données globales de la consommation à l'échelle Nationale où les données sur les médicaments importés proviennent des factures de la Pharmacie Centrale de Tunisie ayant le monopole d'importation ; alors que les données relatives aux médicaments fabriqués locaux proviennent des déclarations annuelles des fabricants locaux. Ces données sont différenciées en secteur hospitalier (couvrant les structures hospitalières) et secteur officinal.

Les données sont fournies en nombre de boîtes par spécialité qui par la suite sont converties en Doses Définies Journalières/1000 Habitants/ jour selon* méthodologie de l'OMS

Méthodes : Dans cette étude nous avons calculé l'évolution de la consommation

nationale en antibiotiques en Tunisie de 2005 à 2021 en DDJ/1000H/J selon la méthodologie de l'OMS en utilisant la Version 2023 de l'Index ATC/DDD de l'OMS.

Résultats et Discussion : La consommation des antibiotiques en Tunisie est quatre fois supérieure à celle des Pays-Bas (28,6 contre 8,51 DDD/1000H /Jour en 2020) et est très proche de la Grèce la même année (28,6 versus 29,1 DDJ/1000H/Jour). L'étude montre également que la pandémie COVID-19 a impacté les niveaux de consommation globale qui ont baissé dans tous les pays ; effet expliqué par le confinement et le respect des mesures barrières ; sans négliger l'effet des pénuries en Antibiotiques en Tunisie pendant cette même période

Il est à noter que cette baisse a touché essentiellement les pénicillines au profit d'autres classes qui ont vu leur niveau augmenter tels que les macrolides principalement l'azithromycine.

Conclusion:

La surveillance de la consommation Nationale des antibiotiques en DDJ/1000H/ Jour est un outil incontournable pour diriger les politiques Nationales d'usage rationnel des Antibiotiques.

Mots Clés: Antibiotiques, DPM consommation, Antibiorésistance.

Abstract

Introduction: In this study, we will present the role of the DPM in the monitoring of the National consumption of antibiotics through a retrospective study of the evolution of the National consumption of antibiotics in Defined Daily Doses / 1000 Inhabitants / day (DDJ / 1000H / J) from 2005 to 2021.

Material: The data is collected from the DPM "SIAMED" database; these are overall consumption data on a national scale where the data on imported medicines comes from invoices from the Central Pharmacy of Tunisia which has the import monopoly; while data relating to locally manufactured medicines comes from annual declarations by local manufacturers. These data are differentiated into the hospital sector (covering hospital structures) and the pharmacy sector.

The data is provided in number of boxes per specialty which are subsequently converted into Defined Daily Doses/1000 Population/day according to the WHO methodology.

Methods: In this work we have calculated the evolution of the national consumption of antibiotics in Tunisia from 2005 to 2021 in DDJ / 1000H / Day according to the WHO methodology using the 2023 Version of the WHO ATC/DDD Index.

Results and Discussion: The consumption of antibiotics in Tunisia is high. Indeed, the consumption in Tunisia is four times greater than Netherlands (28.6 versus 8.51 DDD/1000H/Day in 2020) and is very close to the Greece in the same year (28.6 versus 29.1 DDD/1000H/Day). The study also shows that the COVID-19 pandemic has

impacted Consumption levels which have fallen in all countries; effect explained by confinement and compliance with barrier measures.

Conclusion: The monitoring of the National consumption of antibiotics in DDJ/1000H/Day is an essential tool to direct the National policies of rational use of Antibiotics.

Key words: Antibiotics, DPM, consumption, antimicrobial resistance.

INTRODUCTION :

Les antibiotiques étaient parmi les plus grandes découvertes dans l'histoire de la médecine moderne, ayant contribué depuis leur découverte en 1928 à sauver des millions de vies à travers le monde. Cependant, l'émergence rapide de bactéries résistantes qui se produit dans le monde entier, renverse les miracles des cent dernières années [1,2]. En effet, l'émergence de ces bactéries est due d'une part au mésusage des antibiotiques en santé humaine et animale, et à une mauvaise hygiène dans les deux secteurs, menant respectivement à une diminution de l'efficacité des antibiotiques existants et à une propagation des infections associées aux soins.

A tout ça s'ajoute l'absence quasi-complète du développement de nouvelles molécules. On estime que l'antibiorésistance serait responsable de 10 millions de décès en 2050, si aucune action n'est entreprise, dépassant ainsi les décès causés par les maladies les plus mortelles telles que les pathologies cancéreuses [3]. Conscients de la menace, le Ministère de la Santé a mis en place un comité technique National

de lutte contre l'antibiorésistance dont le travail a été couronné par la ratification du plan d'action National de lutte contre la résistance aux antimicrobiens, rédigé selon une approche «une santé». Ce plan d'action a été ratifié le 7 Septembre 2019, par les deux ministres de la santé et de l'agriculture, des ressources hydrauliques et de la pêche [4]. Il s'articule sur 4 axes stratégiques :

1. Mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces.
2. Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche.
3. Réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.
4. Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale [4].

La surveillance de la consommation, objet de notre travail s'intègre dans le cadre du 4ème axe stratégique. L'objectif de ce travail est de présenter le rôle de la DPM dans la surveillance de la consommation Nationale des antibiotiques à travers une étude rétrospective de 2005 à 2021 sur l'évolution de la consommation Nationale d'antibiotiques en Doses Définies Journalières/1000 Habitants/ jour (DDJ/1000H/J). Il est à noter que la Tunisie a intégré le réseau international GLASS-AMC «Global Antimicrobial Surveillance System –Antimicrobial Consumption » de l'OMS depuis 2020, avec la DPM comme point focal qui rapporte depuis les données de consommation Nationale. La Tunisie a

également intégré le réseau GLASS-AMR «Global Antimicrobial Surveillance System –Antimicrobial Resistance » depuis 2016. Ces deux réseaux permettent de faire des comparaisons entre les pays et d'établir une connexion entre les données de consommation et les données des résistances bactériennes [5]

MATERIEL ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective sur l'évolution de la consommation des antibiotiques en Tunisie de 2005 à 2021 en DDJ/1000H/J.

1. Recueil des données :

Les données de consommation proviennent de la base des données de la DPM : le SIAMED. Cette base de données est alimentée par deux sources :

1.1. Pour les antibiotiques de la production locale : ce recueil est basé sur une déclaration annuelle des chiffres d'affaires par les fabricants locaux qui commercialisent les antibiotiques.

1.2. Pour les antibiotiques importés : les données sont fournies par la Pharmacie Centrale de Tunisie (PCT) pour laquelle la DPM assure la tutelle technique. La PCT assure le monopole d'importation des médicaments en Tunisie et le contrôle à l'importation de ces médicaments est assuré par la DPM en vérifiant toutes les factures d'importation de médicaments en provenance de la PCT [6,7].

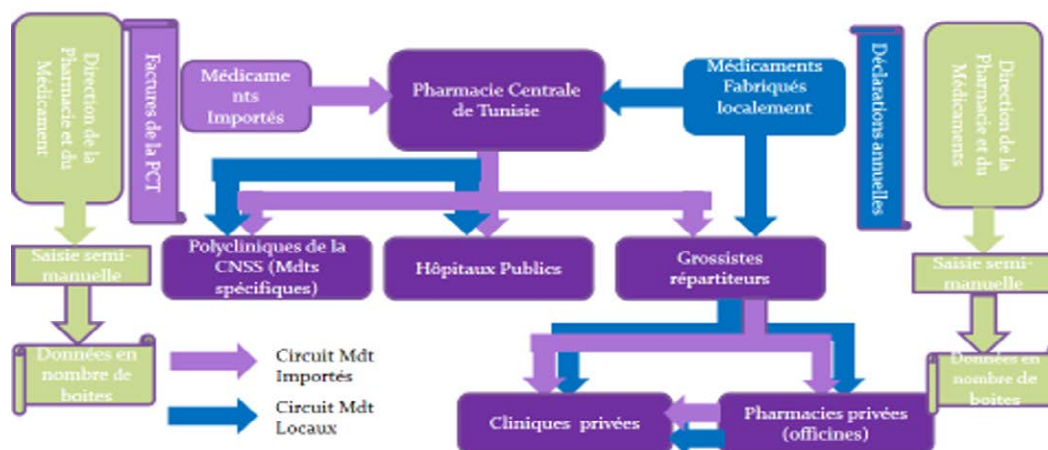


Figure 1: Processus de collecte des données relatives à la consommation des antibiotiques

2. Calcul des données :

Les données fournies en nombre de boîtes par présentation sont générées sous forme de tableau Excel.

Les données sont ensuite exploitées afin de générer les données en Doses définies journalières par 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) selon la méthodologie de l'OMS en utilisant la Version 2023 de l'Index ATC/DDD de l'OMS «WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ». La Dose Définie Journalière (DDJ) constitue une posologie de référence pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale de chaque molécule. Elle constitue un étalon de mesure: chaque présentation d'un médicament peut ainsi être convertie en nombre de Doses Définies Journalières. Cette méthodologie élimine les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés en tenant compte des différences de population d'un pays à l'autre. Par convention, les résultats sont présentés en Doses Définies Journalières par 1000 habitants et par jour

(DDJ/1000H/J) [8].

3. Médicaments étudiés:

Ce sont les antibiotiques par voie systémique : classe ATC (J01) : Antibiotiques par voie systémique et la classe ATC (P01AB) : les nitroimidazolés et dérivés ; ici nous avons le Metronidazole.

RESULTATS ETDISCUSSION:

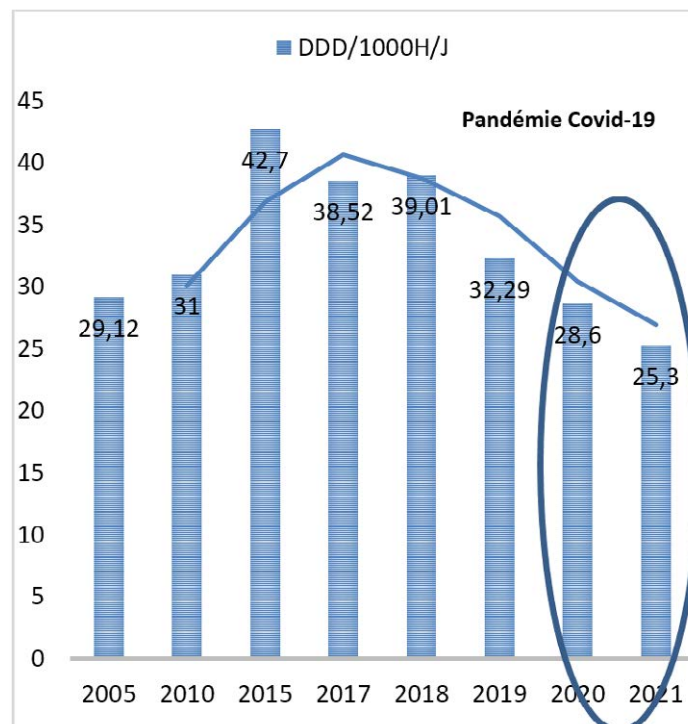


Figure 2 : Evolution de la consommation des antibiotiques en Tunisie DDD/1000H/J de 2021-2005

La figure 2 Montre que la consommation Nationale est passée de 29 DDJ/1000 H/ Jour en 2005 à 25.3 DDJ/1000 H/Jour en 2021. On constate un pic en 2015 avec environ 42DDJ/1000H/Jour, une stabilisation en 2017 et 2018 et un déclin à partir de 2019 plus marqué en 2020 et 2021 années de la pandémie COVID-19.

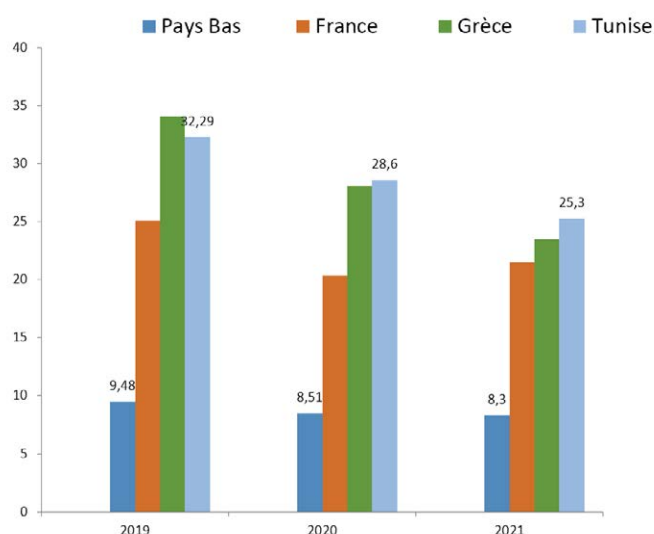


Figure 3 : Comparaison de la consommation en DDJ/1000H/J par rapport à d'autres pays [10,11 ,9]

La figure 3 compare la consommation globale en DDJ/1000H/J par rapport à d'autres pays. Nous avons choisi 3 pays:

- 1- Les pays bas, le plus petit consommateur des antibiotiques en Europe, selon les données de l'ECDC « European Centre for Disease Prevention and Control» [9,10, 11],
- 2- La Grèce qui est le plus grand consommateur en antibiotiques en Europe selon l'ECDC» [9,10, 11],
- 3- La France qui est parmi les plus grands consommateurs en Europe selon l'ECDC » [9,10, 11],

Le graphique montre que la consommation des antibiotiques en Tunisie est comparable à celle de la Grèce et est environ quatre fois plus importante que les Pays Bas.

Ainsi, la Tunisie reste un grand consommateur d'antibiotiques, et il est connu qu'un haut niveau de consommation d'antibiotiques correspond à un haut niveau de résistances et vice versa ça [12]. Les Pays Bas sont en effet des pays à bas niveaux de résistances bactériennes, quant à la Grèce et la Tunisie, ce sont deux pays à haut niveaux de résistances bactériennes [13,14]. Le graphique montre également qu'il y a eu une diminution de consommation en 2020 et 2021, les deux premières années de la pandémie COVID-19 dans les 4 pays étudiés. Parmi les hypothèses qui expliqueraient ce déclin, le respect des mesures barrières (port du masque, lavage des mains et distanciation physique) couplé au confinement qui auraient pour conséquence la diminution du taux d'infections notamment respiratoires et donc un recours moins important aux antibiotiques. A tout ça s'ajoute le problème de pénuries en antibiotiques en Tunisie pendant la période de la pandémie impactant davantage les niveaux de consommation. Il est à noter que cette baisse a touché essentiellement les pénicillines au profit d'autres classes qui ont vu leur niveau augmenter tels que les macrolides principalement l'azithromycine dont la consommation a explosé de plus de 1% de la consommation globale en 2019 à 12% en 2021.

Tableau I : Classement des 10 premières molécules selon la consommation en DDDJ/1000H/J en 2019

Rang	Molécule Antibiotique	%
1	Amoxicilline	38%
2	Amoxicilline+Acide Clavulanique	24%
3	Autres Molécules	10%
4	Doxycycline	7%
5	Spiramycine+ Metronidazole	4%
6	Cotrimoxazole	4%
7	Clarithromycine	3%
8	Ciprofloxacin	3%
9	Spiramycine	2%
10	Oxacilline	2%

Comme le montre le tableau I, ci-dessus, l'Amoxicilline occupe la première classe en matière de consommation Nationale par molécule en Tunisie, suivie par l'association amoxicilline +acide clavulanique. Ces deux molécules occupent à elles seules plus de 60%de la consommation globale d'antibiotiques en DDDJ/1000H/J en 2019.

Tableau II : Classement des 10 premières molécules selon la consommation en DDJ/1000H/J en 2021

Rang	Molécule Antibiotique	%
1	Amoxicilline+ acide clavulanique	28%
2	Amoxicilline	22%
3	autres molécules*	13%
4	Azithromycine	12%
5	Doxycycline	7%
6	Clarithromycine	4%
7	Spiramycine+ Metronidazole	3%
8	Ciprofloxacin	3%
9	Levofloxacin	3%
10	Cefixime	2%

En comparaison au tableau I, le tableau II montre que la consommation de l'association amoxicilline +acide clavulanique occupe désormais la première place avec stabilisation de son pourcentage de consommation suivie par l'amoxicilline dont la consommation a diminué passant de 38% en 2019 à 22 % en 2021. Il est à noter que l'amoxicilline et l'Amoxicilline +acide clavulanique appartiennent au groupe Access, antibiotiques avec un niveau de résistance faible selon la classification Aware des Antibiotiques adoptée par l'OMS en 2017, et donc à privilégier leur prescription [15]. On remarque également que la molécule azithromycine occupe désormais la 3ème place en 2021 avec 12% de la consommation globale, alors qu'elle ne figurait même pas parmi les 10 premières molécules en 2019. Cette molécule appartenant au groupe Watch groupe avec un haut niveau de résistances selon la même classification de l'OMS, et donc à prescrire avec prudence, après le groupe access [15]. Cette molécule a été largement utilisée pendant la pandémie ayant profondément touché la Tunisie notamment en 2021 ; d'où l'augmentation de sa consommation, et ce, malgré que l'Instance Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (INEAS) l'a supprimée des recommandations pour la prise en charge du COVID-19 depuis Aout 2021 [16].

CONCLUSION : La surveillance de la consommation des antibiotiques en DDJ/100H/J est un outil incontournable pour la mesure de la consommation nationale des antibiotiques qui permet d'orienter les politiques Nationales d'usage rationnel de

ces derniers. Pour de meilleurs résultats , la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance en Tunisie est entrain de mettre en place un réseau de surveillance au sein des hôpitaux en impliquant les deux secteurs, public et privé, afin de générer des données plus précises qui, corrélées aux données des résistances bactériennes, seront les meilleurs indicateurs pour le suivi et l'orientation des activités menées dans le cadre de cette stratégie.

REFERENCES

- 1- Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. J Infect Dev Ctries. 2014;8(2):129–136. 13.
2. Congressional Research Service Report Life expectancy in the United States. Mar, 2005. Available at: <https://www.cnie.org/nle/crsreports/05mar/RL32792.pdf>. Accessed January 5, 2015.
3. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations [Internet]. 2016. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final_paper_with_cover.pdf
4. Plan National de lutte contre l'antibiorésistance disponible sur l'url : <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2019/dec/PAN-TUNISIE-2019-2023.pdf>
5. WHO: GLASS dashboard Country, territory or area profiles: disponible sur l'URL : https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_2ad57cc9/cta-profiles.

6. Journal officiel de la république tunisienne JORT. Décret 2007-3017 du 27 Novembre 2007 portant sur l'organisation des services de l'administration Centrale au niveau du Ministère de la Santé publique
Article 20 : Journal officiel de la république tunisienne N°96 du 30 Novembre 2007: 4074 – 4075.
- 7- Journal officiel de la république tunisienne JORT. loi N°90-105 du 26 Novembre 1990 relative à la Pharmacie Centrale de Tunisie : Journal officiel de la république tunisienne N°78 du 30 du 30 Novembre 1990 : 1827-1828.
- 8- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC / DDD Index 2023 disponible sur l'URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 9- European Centre for Disease Prevention and Control; Antimicrobial consumption -Annual Epidemiological Report for 2019/ disponible sur l'URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/downloadable-tables-antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2019>.
- 10- European Centre for Disease Prevention and Control; Antimicrobial consumption -Annual Epidemiological Report for 2020/ disponible sur l'URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/downloadable-tables-antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2020>
- 11- European Centre for Disease Prevention and Control; Antimicrobial consumption -Annual Epidemiological Report for 2021/ disponible sur l'URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/downloadable-tables-antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2021>
- 12- H. Goossens: Antibiotic consumption and link to resistance. Clinical Microbiology and Infection, Volume 15, Supplement 3, April 2009 CMI Journal Compilation, 15 (Suppl. 3), 12–15
- 13- Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022 - 2020 data disponible sur l'URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>
- 14- L'Antibiorésistance en Tunisie LART Données 2015- 2016 -2017: disponible sur l'URL : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/resistance/1543788874.pdf
- 15- WHO: 2021 WHO Aware classification: disponible sur l'URL : <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
- 16- les guides de l'INEAS: guide parcours du patient suspect ou confirme covid-19 reponse rapide Version aout 2021: P20

VISNAGA DAUCOIDES GAERTN K BOUKEF



Famille : Apiaceae

Synonymes

- *Daucus visnaga* L.
- *Ammi visnaga* (L.) Lam.
- *Apium visnaga* (L.) Crantz
- *Sium visnaga* (L.) Stokes

Nom arabe (1) : خلة / Khella, ديمر / Direm,
جزر شيطاني / Jazer chaitani

Nom Français : Khella

Botanique :

Plante annuelle, glabre. Racines pivotantes. Tige robuste et rameuse pouvant atteindre 80 cm. Feuilles, bi-tripennatiséquées à segments linéaires, canaliculées. Inflorescence, ombelle, composée de fleurs blanches,. Le fruit petit et ovale.

Composition chimique (17) (7)

► Plante

- Acides gras : palmitique, palmitoleique, stéarique, petrosélinique, linoleique, linolinique, arachidique, tetracosanoïque, behénique, oleique.

- Huile essentielle
- Diterpènes et sesquiterpènes en petites quantités. les composants les plus abondants sont : isoamyl 2-méthylbutyrate, isoamyl isobutyrate, iso-butyl-2-méthylbutyrate, 2-méthylbutyl 2-méthylbutyrate, 2-méthylbutyl isobutyrate, et isoamyl isovalérate.

- Monoterpènes : les composants majeurs identifiés : linalool et thymol. En moindre quantité : α -thujène, α -pinène, β -pinène, and β -myrcène,

► Fruit

- Furanochromones (γ -Pyrones) : khelline, visnagine, khellinol ammiol, visamminol, khellol, pimoline, khellinine,
- Benzofuranes : khellinone, visnaginone
- Pyranocoumarines : visnadine, cis-khellactone-3'- β -D-glucopyranoside, samidine, dihydrosamidine
- Furanocoumarines: xanthotoxin, bergaptène, psoralène
- Flavonoides : kaempferol-3-rutinoside, kaempferol-3-glucoside, quercétine-3-sulfate, rhamnocitrine-3-sulfate, rhamnetine-3-sulfate, isorhamnetine-3-

sulfate, isorhamnetin 3-O- β -d- glucoside, rhamnazine isorhamnetine, quercetine, kaempferol, apigenine, luteoline chrysoeriol

► **Ombelles**

- Furanochromones (γ -Pyrones) : cimifugine, Prim-O-glucosylcimifugine
- Flavonoides : kaempferol-3-rutinoside, kaempferol-3-glucoside, quercetine3-sulfate, rhamnocitrine-3-sulfate, rhamnetine-3-sulfate, isorhamnetine-3-sulfate.

► **Feuille**

- Flavonoides : kaempferol-3-rutinoside, kaempferol-3-glucoside, quercetine3-sulfate, rhamnocitrine-3-sulfate, rhamnetine-3-sulfate, isorhamnetine-3-sulfate, daidzine, genistine, sissotrine, isoformononetine, formononetine, prunetine biochanine A, coumestrol, daidzeine, 6,7-trihydroxyiso-flavone.

► **Partie aérienne**

- Flavonoides : quercetine-3-o-rutinoside, quercetine-3-o-glucoside, rhamnazine, isorhamnetine, quercetine, rhamnazine, isorhamnetine, quercetine, rhamnetine, rhamnetine-3-o-glucoside, isorhamnetine-3-o-glucoside, rhamnazine-3-glucoside, isorhamnetine-7-o-glucoside isorhamnetine-3-o-rutinoside, quercetine 7,3,3'-O-triglucoside.
- Stérols : β -sitosterol, β -sitosterol-glucoside

► **Racine**

- Flavonoides: daidzine, genistine, sissotrine, isoformononetine, formononetine, prunetine biochanine A,

coumestrol, daidzeine, 6,7-trihydroxyiso-flavone.

► **Pharmacologie (17)**

Dans une revue de la littérature les activités suivantes ont été démontrées :

Maladies rénales

La plante est diurétique. Il a été démontré qu'elle est efficace dans le traitement de la néphrolithiase et l'urémie. Son utilisation dans le traitement des troubles rénaux est couramment couplée avec khelline, visnagine et les principaux γ -pyrones. Ces composés protègent la cellule épithéliale rénale des dommages causés par les cristaux monohydratés d'oxalate de calcium et d'oxalate et préviennent la formation de ce dernier.

Effets antispasmodique et vasodilatateur

La plante possède des propriétés bronchodilatatrices. De par son activité vasodilatatrice périphérique et coronaire, c'est un médicament de l'angine de poitrine. C'est un antiasthmatique, vasodilatateur et agent relaxant musculaire efficace sans affecter la pression artérielle. Le support de ses activités étant ses deux principaux γ -pyrones : khelline et visnagine.

Activité antidiabétique

L'extrait aqueux a un effet hypoglycémique important lorsqu'il est administré à des rats normaux et à des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Une décoction préparée à partir des fruits, réduit la glycémie de 51 % chez les rats normoglycémiques, comparativement à un agent hypoglycémique oral (tolbutamide).

Traitement du vitiligo

Diverses formules à base de khelline ont montré leur efficacité, dans le traitement

du vitiligo sans effets secondaires notables.

♦ **Effet anti-inflammatoire**

La visnagine est le support de l'activité anti-inflammatoire. Elle entraîne une diminution de l'expression de l'ARNm et la libération de TNF- α , IL-1 β et IFN γ .

Elle possède un effet neuroprotecteur associé à ses effets anti-inflammatoires.

Activité antimicrobienne

Différents extraits ont montré des effets antimicrobiens. Il a été également démontré, une activité contre les espèces *Candida*.

Les extraits éthanoliques de fruits inhibent la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*.

L'extrait aqueux du fruit inhibe la croissance et la production d'aflatoxine d'*Aspergillus flavus*, dose dépendante. Les extraits aqueux et hydroalcooliques, sont actifs sur divers streptococcus. L'extrait éthylique de fruits, est le plus actif contre *Enterococcus faecalis*. Il est actif également sur *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

L'huile essentielle possèdent également des effets antimicrobiens, efficaces, contre divers microorganismes tels que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* ; cependant l'activité antifongique est faible.

♦ **Activité cytotoxique**

La cytotoxicité de la khelline a été évaluée par rapport à quatre lignées cellulaires de tumeurs humaines : HT-29 (cancer colorectal), MCF-7 (cancer du sein), HEP-2 (cancer du larynx) et MKN-45 (cancer gastrique). Aucune activité cytotoxique significative n'a été démontrée.

Une activité modérée est notée contre la lignée cellulaire hépato-carcinome

(HepG2). L'extrait éthanolique a montré des effets inhibiteurs sur les lignées cellulaires Hela (cancer du col de l'utérus) et MCF7.

Activité antioxydante

L'huile essentielle isolée des ombelles, possède une très faible activité antioxydante.

♦ **Perte de cheveux**

Une lotion pour le cuir chevelu composé de visnadine et d'autres constituants en application topique améliore le débit microcirculatoire local.

♦ **Effet antimutagène**

L'extrait total du fruit a montré un pouvoir d'inhibition plus élevé que la khelline seule. Ceci a été attribué à la présence d'autres inhibiteurs, ou aux effets synergiques avec les composés d'accompagnement.

Activité cardiovasculaire

Il a été démontré que la visnagine, par voie veineuse, entraîne une baisse de la pression artérielle, sans changement de la fréquence cardiaque.

La samidine et le khellol glycoside, induisent un effet inotrope positif sur le cœur. D'après une autre étude, khelline, samidine, dihydrosamidine et visnadine normalisent l'électrocardiogramme du myocarde ischémique chez le chien.

L'administration de khelline par injection orale ou intramusculaire a donné de bons résultats dans le traitement de l'angine de poitrine.

♦ **Autres activités démontrées**

Activité immunostimulante, analgésique, augmentation des niveaux de cholestérol HDL, soulignant l'hypothèse qu'il

pourrait être utilisé dans le traitement de l'hypertriglycéridémie. De même, les activités larvicide et insecticide ont été démontrées.

Usages traditionnels

► Tunisie

Nom vernaculaire : نونخة / Nounkha
/ Noukha

Plante entière, décoction, per os : diurétique, lithiases rénales, fièvre typhoïde (4).

► Algérie

Nom vernaculaire : Souak en nebi, Khelal, Kammoun habchi

Usages traditionnels

Plante : bronchite, angine, crampes, diabète (11). Ombelles, infusion per os : traitement de la constipation (22).

► Arabie saoudite

Espèce citée : Ammi majus

Usages traditionnels

Plante entière : contraceptive, diurétique, tonique, carminative, antiasthmatisque soigne les maladies dermatologiques, vitiligo, angine de poitrine, maux dentaires (12).

► Egypte

Nom vernaculaire : Khillah

Usages traditionnels

Fruit, décoction : diurétique (17).

► Iraq

Nom vernaculaire : Khella, Xeltan, Bedr elxila

Usages traditionnels

Fruit, décoction, per os : calculs rénaux.

Gargarisme antimicrobien (8).

Fruit, décoction, per os : diurétique, antispasmodique, relaxant musculaire, calculs de la vessie, asthme, angine de poitrine (15).

Ammi majus L. (Khella Shaitani)

Fruit frais : vitiligo, émollient en faible concentration.

► Jordanie

Nom vernaculaire : Khella

Usages traditionnels

Fruit, décoction : diurétique, calculs de la vessie (20).

► Liban

Nom vernaculaire : خلة, Khella

Usages traditionnels

Fruit : diurétique, litholytique (6).

Ammi majus L. fruit, plante : vitiligo (6). Fruit, décoction + huile d'olive : calculs rénaux. Infusion, per os : diabète, laxatif, diurétique (19). Fruit : fortifiant sanguin, affection rénale, antidiabétique, laxatif, diurétique. Fruit, partie aérienne : diurétique, antihypertenseur (21).

► Libye

Espèce citée : Ammi majus L

Nom vernaculaire : Khilla

Usages traditionnels

Plante : accident vasculaire cérébral (9).

► Palestine

Nom vernaculaire : خلة / Khillah, الخلة المصرية / Khella masrye, Khall

Usages traditionnels

Plante : diurétique, carminatif, tonique, digestif, stomachique. Fruit : asthme, maladies de la peau (vitiligo), tumeur et

psoriasis, infections de la bouche, rétention urinaire, prostate et testicules gonflés, le vinaigre, est ajouté pour soulager les problèmes digestifs (3). Autres indications : système urinaire et calculs (14). Fruit, décoction, per os : infections urinaires (16). Fleur et graine, décoction : néphrite, asthme (23). Fruit, pate avec de l'huile d'olive frottée sur la zone affectée (24). Utilisé comme cure-dents

► Qatar

Nom vernaculaire : Killa-shitany. Kheel

Espèce citée : Ammi majus

Usages traditionnels

Fruit utilisé comme : diurétique, carminatif, tonique, digestif, stomachique et dans l'asthme et l'angine de poitrine (10).

► Soudan

Nom vernaculaire : Khella

Usages traditionnels

Fruit décoction : vitiligo, psoriasis, troubles cardiovasculaires (23).

► Syrie

Noms vernaculaires : خلة سورية, البرية الخلة, Khelleh

Usages traditionnels

Fleur, fruit décoction : maladies dermatologiques, néphrite, asthme (5).

Pédicule : nettoyage des dents.

Fruit, décoction, per os : diurétique, antispasmodique, relaxant des muscles lisses, calculs de la vessie, asthme, coqueluche (13).

Ammi majus L. fuit trempé dans l'eau : infections urinaires, infections buccales, contraception (2).

Usages traditionnels dans les écrits anciens

♦ Kachf arroumouz (26)

Rappelle les noms vernaculaires, Kammoun habchi, Nanounkha, Khobz el faraana ; signale les fruits comme antispasmodique, diurétique, vermifuge, et dans les lithiases rénales. La plante faciliterait les règles et serait utile dans certaines affections gastriques et dans les fièvres chroniques, mais également pour soigner le vitiligo et la peste ainsi que les piqures de scorpion.

♦ Ihyaa attadhkira (27)

Les noms vernaculaires rapportés : Khalel, Assadab, Assikline, Khella, Seda, Wakhchizek pour ce dernier l'auteur signale qu'il s'agit d'un nom perse qui signifie vermifuge. Le décocté des fruits est réputé diurétique, possède également des propriétés antispasmodique, antitussive et dissout les calculs rénaux. Le macéré dans l'huile en application locale soulage les douleurs rhumatismales.

♦ Al motamed (25)

Nom vernaculaire rapporté « wakhchizek » la plante, possédant des propriétés vermifuges.

Bibliographie

- 1) Amal Alachkara, Ahmad Jaddouhb , Muhammad Salem Elsheikhc , Anna Rita Biliad and Franco Francesco Vincierid
Traditional Medicine in Syria: Folk Medicine in Aleppo Governorate
Natural Product Communications 2011 Vol. 6 No. 1 79 – 84

- 2) Aref Abu-Rabia
Herbs as a Food and Medicine Source in Palestine
Asian Pacific J Cancer Prev, 2005 6 (3), 404-407
- 3) Boukef MK
Les Plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne
Agence de coopération technique française 1986 Paris
- 4) Chadi Khatiba , Abdulhakim Nattouf and Mohamad Isam Hasan Aghaa
Traditional medicines and their common uses in central region of Syria: Hama and Homs – an ethnomedicinal survey
Pharmaceutical Biology 2021, Vol. 59, No. 1, 778–788
- 5) Charles I Abou-chaar
Medicinal plants of Lebanon
Archaeology & history in Lebanon issue nineteen: Spring 2004, p 70 – 85
- 6) Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (.gov)
<https://phytochem.nal.usda.gov>.(consulté le 20/11/2023)
- 7) 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
- 8) Fay Jacqueline Gotting
History of medicine in qatar Thesis submitted to the faculty of arts, social sciences and divinity university of glasgow 1995
- 9) Hafsa benaiche, Nadia Bouredja and Amel Alioua
Ethnobotanic study of medicinal plants used in oran, Algeria
Bangladesh j. Bot. 48(4): 1163-1173, 2019 (december)
- 10) Hammadi D, Ahmed M, Boudjethia KW, Boukhalfa AI and Djebli N
Ethnomedicinal Survey of Medicinal Plants Used in the Western Region of Algeria
Med Aromat Plants 2015, 5:1 p 2-5
- 11) 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)
- 12) Hassan Azaizeh , Bashar Saad, Khalid Khalil and Omar Said
The State of the Art of Traditional Arab Herbal Medicine in the Eastern Region of the Mediterranean: A Review
Evid Based Complement Alternat Med. 2006 Jun; 3(2): 229–235
- 13) Mohammed S.Ali-Shtayeh Zohara Yaniv Jamal Mahajna
Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants
Journal of Ethnopharmacology
Volume 73, Issues 1–2, November 2000, Pages 221-232

- 14) Nedhal A. Al-douri
A Survey of Medicinal Plants and Their Traditional Uses in Iraq,
Pharmaceutical Biology, 2000 38:1, 74-79
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region
Journal of Ethnopharmacology 110 (2007) 294–304
- 15) Nidal Amin Jaradat NA, Zaid AN, Al-Ramahi R, Alqub MA, Hussein F, Hamdan Z, Mustafa M, Qneibi M, Ali I.
Ethnopharmacological survey of medicinal plants practiced by traditional healers and herbalists for treatment of some urological diseases in the West Bank/Palestine.
BMC Complement Altern Med. 2017 May 8;17(1):255. doi: 10.1186/s12906-017-1758-4).
- 16) Noha Khalil, Mokhtar Bishr, Samar Desouky,3 and Osama Salama 1
Ammi Visnaga L., a Potential Medicinal Plant:
A Review
Molecules 2020, 25, 301
- 17) Sameh F AbouZid and Abdelhalim A Mohamed
Survey on medicinal plants and spices used in Beni-Sueif, Upper Egypt
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 2011, 7:18
- 18) 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.
- 19) Talal Aburjai , Mohammad Hudaib , Rabab Tayyema, Mohammed Yousef b, Maher Qishawi
Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine.
BMC Complement Altern Med. 2017 Jan 3; 17(1):4.
- 20) Taoubi Khalil, Bernard Weniger
Etude ethnobotanique comparative de plantes médicinales libanaises
Ethnopharmacologia numero 87 2022/2 61-78
- 21) Tarek Hamel, Moncef Zaafour1 and Mahieddine Boumendjel
Ethnomedical Knowledge and traditional uses of aromatic and Medicinal Plants of the Wetlands Complex of the Guerbes-Sanhadja Plain (Wilaya of Skikda in Northeastern Algeria)
Herbal Medicine: Open Access ISSN 2472-0151 Vol.4 No.1:3 2018
- 22) Tarig O. Khider
A Look at Some Medicinal Plants from Sudan-Mini Review
JAPR , 2018, 2 (4), 238-246 (96)
- 23) O. Said, K. Khalil, S. Fulder, H. Azaizeh
Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region *
Journal of Ethnopharmacology 83 (2002) 251/265
- 24) Shawahna R, Jaradat NA
Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine.
BMC Complement Altern Med. 2017 Jan 3; 17(1):4.

25 - المعتمد في الأدوية المفردة

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

26 - كشف الرموز في بيان الأعشاب

تأليف الشيخ عبد الرزاق حميدوش الجزائري

27 - إحياء التذكرة

تأليف دكتور رمزي مفتاح - 1953 - مصر الجديدة

28 - استعمال بعض النباتات في الطب الليبي

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

29 - حديقة الأزهار في ماهية العشب و العقار

تأليف أبو القاسم محمد بن ابراهيم الغساني الشهير بالوزير
دار المغرب العربي الإسلامي 1985

30 - النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي

تأليف أ.د. محمد أحمد عبد الرحمان الشنواني
الإدارة العامة لبرامج المنح مدينة الملك عبد العزيز

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

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

- **La première page** comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif

- **Auteur** : Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.

- **Auteur correspondant** : Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article

- **Tirés à part** : L'adresse pour la demande de tirés à part doit être mentionnée.

- **Mots clés** : Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

- **Résumé** : Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais. Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

- **Abréviations** :



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

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

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

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

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

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

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

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

- **Exemples** :

- Articles originaux :

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

- Chapitre d'un livre :

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

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

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

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : contact@sciencespharmaceutiques.org.tn

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد

دور الصيدلي في رعاية مرضى الوهن العضلي