UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004 N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Isabelle GUILLAUME

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2004

La place de la médecine traditionnelle de nos jours

Etude d'un extrait de graines de *Carica papaya*

Président : **M. Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie**
Membres du Jury : **M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique**
M. Dominique MALHERRE, Pharmacien

A Monsieur le Professeur **Christian MERLE,**

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nantes,

Vous avez bien voulu m'encadrer pour cette thèse. Merci pour votre accueil, vos nombreux conseils, votre disponibilité. J'ai beaucoup apprécié votre ouverture d'esprit et votre sympathie.

A Monsieur le Professeur **Patrice LE PAPE,**

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Nantes :

Vous avez accepté de juger cette thèse en tant que membre du jury. Vous m'avez permis de réaliser toute la partie toxicologique et parasitologique. Merci pour l'accueil dans votre laboratoire et votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur **Dominique MALHERRE,**

Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine (La Chapelle-sur-Erdre)

Vous avez accepté d'être membre du jury avec un profond enthousiasme et une grande gentillesse. Avec mon amicale reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame Anne **GOUYETTE**,

Merci pour ton aide précieuse. J'ai beaucoup aimé nos discussions très diversifiées….

Merci aussi à :

Nidia ALVAREZ pour ce que tu m'as appris en parasitologie.

Monsieur Daniel MAUME (du laboratoire Aberca) à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes pour avoir réalisé l'analyse de l'extrait par HPLC / spectrométrie de masse.

et à toutes les personnes de l'équipe du laboratoire pour leur sympathie et leur accueil.

Sans oublier,

Toute ma famille, mes amis qui ont corrigé les fautes d'orthographe, donné leur avis, ou tout simplement lu cette thèse et surtout ceux qui ont longuement écouté mes discours passionnés sur la santé et la médecine traditionnelle !

"Il n' y a pas de doute dans mon esprit qu'un jour les traditions médicales vont fusionner et qu'il existera une grande pensée médicale à l'échelle de la planète, riche de la diversité des techniques, complémentaires les unes des autres".

Jacques Languirand

SOMMAIRE

Introduction

La médecine traditionnelle est en pleine restructuration. De nos jours, la médecine traditionnelle est encore très répandue dans de nombreux pays. En Afrique, en Asie, en Amérique Latine ou encore en Chine son usage reste toujours très ancré dans les pratiques médicinales.

Dans les pays de l'hémisphère Sud sévissent de nombreuses pathologies parasitaires et infectieuses, véritable problème de santé publique. Les moyens thérapeutiques restent souvent inaccessibles dans les pays les plus pauvres et ne sont pas toujours satisfaisants. L'intérêt de la médecine traditionnelle paraît tout à fait important pour ces pays. D'autre part, il est primordial de comprendre que le malade doit être en accord avec son traitement, c'est une des conditions pour sa guérison. La médecine traditionnelle est beaucoup mieux acceptée dans ces pays que la médecine occidentale. Il est important de tenir compte de l'histoire du pays, de ses habitudes de vie, de ses coutumes.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a compris la nécessité d'agir en favorisant l'intégration de cette médecine traditionnelle dans les systèmes de santé et en incitant les pays concernés à développer leur politique autour de ce domaine. La médecine occidentale leur reste en effet inabordable du fait de son coût trop élevé et souvent mal adaptée pour des raisons culturelles. Le développement des médicaments traditionnels permet d'une part une large acceptabilité par les populations des pays en voie de développement, et d'autre part un coût relativement faible dû à des procédés technologiques peu onéreux.

Par ailleurs, la place de la médecine traditionnelle devient de plus en plus importante dans les pays développés où elle prend le nom de médecine complémentaire ou alternative. Ces types de thérapies deviennent de plus en plus populaires. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles beaucoup de discours discordants sont publiés dans la littérature.

La médecine traditionnelle est un monde qui est soumis à de nombreuses controverses. Il existe deux catégories de propos, les partisans de la médecine traditionnelle l'approuvant sans modération et les personnes mal informées affirmant son inefficacité.

J'essaierai d'apporter la vision la plus objective possible sur la place de la médecine traditionnelle dans notre société et à travers le monde. Attention, mon but n'est en aucun cas d'être exhaustive et de détailler précisément chaque type de médecine traditionnelle mais seulement de donner les notions et les bases pour comprendre l'environnement et le langage des médicaments traditionnels qui ont joué et jouent encore un rôle primordial pour traiter les patients de la majorité de la planète. Le sujet est donc volontairement restreint à une présentation des grandes médecines traditionnelles en abordant surtout le médicament traditionnel.

Le but de cette étude est dans un premier temps de faire le bilan sur la situation de la médecine traditionnelle en 2003 et de commenter ses atouts et ses lacunes en abordant particulièrement le cas des médicaments et ceci selon la politique de l'OMS.

Nous verrons par la suite une étude expérimentale issue de la médecine traditionnelle ayant pour objectif de développer un médicament traditionnel à base d'un extrait de graines de *Carica papaya*. Le laboratoire de Pharmacie Galénique a en effet été sollicité par l'Université San Major De Cochabamba par un accord de coopération pour mettre au point des médicaments à base de produits locaux. *Carica papaya* est actuellement utilisée dans le traitement des leishmanioses dans certaines régions d'Amérique du Sud. Cette utilisation est-elle en concordance avec les expérimentations classiques selon les critères de la biomédecine ?

Les études parasitologiques *in vitro* ont été réalisées sur des espèces responsables de la leishmaniose, maladie sévissant en Bolivie.

La population bolivienne se déplace de plus en plus vers les plaines où les maladies parasitaires sont assez nombreuses comme la leishmaniose et la maladie de Chagas ainsi que le paludisme. Les autorités par manque de moyens ne sont pas en mesure de mettre en place des campagnes de prévention et de traitement. En effet, les dépenses de santé dans les pays d'Amérique du Sud et Centrale n'excèdent pas 5 dollars/habitant/an. Il existe environ 5000 tradipraticiens en Bolivie (22, 4).

Il est donc facile de comprendre l'importance de la médecine populaire dans ce pays.

C'est pourquoi le développement d'un comprimé à base d'extrait de graines de *Carica papaya* serait très intéressant.

Dans le sud bolivien, dans la région de Cochabamba, environ 55% de la population préfère utiliser la médecine traditionnelle (4).

L'étude débutera par une partie parasitologique in vitro puis s'attardera ensuite sur le développement pharmaceutique, en vue d'assurer l'innocuité et l'efficacité de ce médicament. Il s'agit des études préliminaires sur cet extrait. Je n'aborderai pas toutes les études à réaliser sur l'extrait, ce travail demanderait de nombreuses années.

Les études *in vivo* seront effectuées par la suite.

Première partie :

1. Le point sur la médecine traditionnelle et ses médicaments

1.1. Présentation générale

Il est utile de rappeler tout d'abord quelques définitions actualisées concernant la médecine traditionnelle et les médicaments traditionnels qui seront ensuite présentés et détaillés.

1.1.1 Définitions

Définition de la médecine traditionnelle :

Il est difficile de donner une définition rigoureuse occidentale à une notion qu'il ne l'est pas forcément. Mais l'OMS définit la médecine traditionnelle en 2002 comme « comprenant diverses pratiques, approches, connaissances et croyances sanitaires intégrant des médicaments à base de plantes, d'animaux et/ou de minéraux, des traitements spirituels, des techniques manuelles et exercices, appliqués seuls ou en association afin de maintenir le bien-être et traiter, diagnostiquer, ou prévenir la maladie » (9).

Dans les pays industrialisés, la médecine « complémentaire » ou « parallèle » est l'équivalent de la médecine traditionnelle. La nouvelle définition de l'OMS de 2002 englobe aussi bien la médecine chinoise, l'*Ayurveda*, l'*Unani* que l'homéopathie, la chiropraxie, l'ostéopathie, la naturopathie. Cette définition me semble un peu ambiguë dans la mesure où elle englobe les médecines ayant un fondement véritablement traditionnel avec les thérapies complémentaires développées depuis le début du siècle dernier.

Il serait fastidieux de citer les 154 types de thérapies alternatives qui existent de nos jours (43). Je ne détaillerai pas ces médecines complémentaires qui à mon sens n'ont pas un fondement traditionnel, sans renier pour autant leur intérêt et efficacité. Cependant, je décrirai dans un chapitre ultérieur la réglementation actuelle pour ces médicaments à base de plantes.

En 1983, l'OMS définissait la médecine traditionnelle comme « l'ensemble de connaissances et des pratiques explicables ou non, utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer des maladies physiques, mentales ou sociales en s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et sur l'observation transmise de génération en génération, oralement ou par écrit »(1).

C'est un terme qui englobe les systèmes de la médecine traditionnelle tels que la médecine traditionnelle chinoise, l'*Ayurveda* indien et l'*Unani* et diverses formes de médecine indigène influencées par les cultures asiatiques, africaines, arabes, amérindiennes, océaniques, centraméricaines, sud-américaines, et autres.
La pratique traditionnelle peut varier considérablement d'un pays ou d'une région à l'autre.
Les thérapies sont fortement influencées par la culture et l'histoire de chaque pays. Leur point commun est leur approche holistique de la vie, c'est davantage la santé qui est recherchée plus que l'éradication de la maladie. C'est l'équilibre entre l'esprit, le corps et son environnement qui est le fondement de cette médecine. Le praticien regarde avant tout l'état général du patient et ceci de façon individuelle au lieu de regarder la douleur et la maladie comme le fait la médecine occidentale.

Définition du médicament traditionnel

Le médicament traditionnel est fabriqué à partir de plantes, parfois d'animaux ou de roches. C'est le guérisseur qui choisit la plante selon des critères très variés et un rituel particulier. Le médicament peut avoir différentes fonctions. Il s'inscrit dans la thérapie mais peut être aussi choisi pour sa fonction symbolique. Il est parfois choisi par analogie, c'est-à-dire reconnu comme actif par une ressemblance établie par l'imagination. Par exemple la forme ou la couleur de la partie végétale utilisée sert souvent à suspecter son action thérapeutique. Ces médicaments ont un but thérapeutique ou préventif. L'utilisation à des fins médicinales est appuyée seulement de preuves historiques et ethnologiques tirées d'ouvrages de références relatifs à un système de médecine autre que celui fondé sur des normes scientifiques conventionnels. Le médicament est alors introduit on non dans un rituel pour son administration. Il existe un nouveau terme nommé Médicament Traditionnel Amélioré qui a été adopté initialement au Mali puis dans tous les pays d'Afrique. Il désigne des médicaments traditionnels à base de plantes, qui ont fait l'objet d'un certain nombre d'études botaniques, chimiques, pharmacologiques, galéniques, cliniques et soumis à un contrôle de qualité, avant d'être mis à la disposition des patients. Les médicaments traditionnels améliorés sont des médicaments traditionnels dont on a prouvé au moins l'innocuité et dont on a défini méthodiquement la posologie. Des instruments de mesure tels que des balances ont servi à sa fabrication. De plus, il est conservé dans de petites boîtes, des flacons ou des sachets en plastique. Ce conditionnement est ensuite étiqueté. Le nom du médicament et des composants y est apposé ainsi que la manière de le prendre. (41, 42).

Définition du tradipraticien

Ce terme a été crée en Afrique et remplace le nom de guérisseur, féticheur sorciers, herboristes,… qui ont un sens parfois péjoratif. C'est une personne qui est reconnue par la communauté dans laquelle elle vit comme compétente pour donner des soins de santé reposant sur l'utilisation de substances végétales, animales et minérales, ainsi que diverses méthodes basées sur le contexte social, culturel et religieux aussi bien que sur les connaissances, les attitudes et les croyances qui sont prévalentes dans cette même communauté et concernent le bien-être physique, mental et social, ainsi que les causes de maladies et des infirmités (5). Cette définition de l'OMS est vaste et englobe toutes les facettes d'un guérisseur traditionnel. Certaines autorités s'opposent à celle-ci car elle inclut les sorciers, devins, voyants et spiritualistes ce qui rend la recherche et les réformes dans le domaine de la médecine traditionnelle quasiment impossibles. Dans le reste du monde, beaucoup d'autres termes servent encore à désigner les praticiens de santé traditionnels comme « guérisseurs indigènes » en Inde, « médecins aux pieds nus » en Chine ou encore « curanderos » à Cuba. Ces terminologies aux connotations coloniales ne devraient plus être utilisées. (48)

1.1.2 Quelques chiffres clés

Il me paraît primordial de rappeler que 25 % des médicaments modernes sont préparés à base de plantes qui ont au départ une utilisation traditionnelle (39).
Voici quelques exemples montrant l'intérêt actuel de la médecine traditionnelle (MT) ainsi que celui des médecines complémentaires (MCP) (9, 2) :

- 80 % de la population rurale d'Afrique utilise la MT en soins de santé primaires. Par exemple, en Ouganda, le ratio de tradipraticiens par population se situe entre 1/2000 et 1/4000 contre 1/20000 pour les allopathes.
- 40 % des soins de santé en Chine sont attribués à ce type de médecine.
- 70 % de la population du Chili et 40 % de la population colombienne ont ou ont eu recours à la MT.
- 60 à 70 % des allopathes au Japon prescrivent des médicaments traditionnels à leurs patients.

- 41 % de la population australienne, 49% de la population française, 70% de la population canadienne ont recours à la MCP.
- 78 % des patients américains séropositifs ont recours à une des formes de la MT /MCP.
- 90 % des Allemands prennent un remède naturel à un moment de leur vie.

Les dépenses de santé occasionnées par la MT / MCP sont de :

- 2400 millions de $ / an au Canada.
- 500 millions de $ / an en Malaisie.
- 230 millions de $ / an au Royaume-Uni.
- 17 milliards de $ ont été consacrés aux remèdes traditionnels en 2000 aux Etats-Unis.

Au Ghana, le traitement d'une diarrhée chez un enfant est 10 fois plus onéreux en utilisant la médecine allopathique que la visite chez un tradipraticien.

Enfin, le marché mondial des médicaments traditionnels à base de plantes est maintenant estimé à 60 milliards de $ /an.

1.1.3 Description des médecines traditionnelles

Nous allons voir très rapidement le principe et les bases des pratiques traditionnelles en se limitant à celles ayant un fondement véritablement traditionnel et surtout à celles encore utilisées et qui ont un rôle de santé publique aujourd'hui sachant que chacune pourrait faire l'objet d'une étude très détaillée.

1.1.3.1. MEDECINE TRADITIONNELLE AFRICAINE

Origine et principes

La pharmacopée africaine est basée sur les transmissions orales des guérisseurs, des féticheurs et des sorciers. Elle est essentiellement à base de drogues végétales. Les guérisseurs sont des hommes de diagnostic, prescripteurs et récolteurs de drogues végétales de l'environnement, préparateurs et dispensateurs de remèdes auquel il faut ajouter un pouvoir « surnaturel ». L'OMS définit un guérisseur traditionnel comme « une personne qui est

reconnue par la collectivité dans laquelle elle vit comme compétente pour dispenser des soins de santé, grâce à l'emploi de substances végétales, animales et minérales et d'autres méthodes basées sur le fondement socioculturel et religieux, aussi bien que sur des connaissances, comportements et croyances liés au bien-être physique, mental et social ainsi qu'à l'étiologie des maladies et invalidités prévalant dans la collectivité ».(7)

Les niveaux d'intervention du guérisseur sont multiples : physique, métaphysique, religieux, communautaire. Il existe une importante part de superstition dans la médecine africaine. C'est pourquoi, la plante se choisit, se cueille, se prépare selon un rituel particulier. Les guérisseurs sont à la fois thérapeutes et botanistes et exercent leur art le plus souvent dans le plus grand secret. En effet, il existe plusieurs types de guérisseurs ; certains font appel seulement à la médecine traditionnelle du pays, d'autres y associent des pratiques magico religieuses et certains utilisent exclusivement des pratiques magico religieuses (20).Les rituels à visée thérapeutique accompagnent les transes africaines. Il existe beaucoup de similitude entre la médecine africaine et égyptienne.

Pour les Africains, la personne humaine n'est pas réduite au dualisme du corps et de l'âme. La maladie est aussi psychologique et sociale ; la vraie maladie est la rupture avec le système des forces qui est cosmique et social. Il faut donc aborder l'art médical du guérisseur africain en comprenant que le remède relève de la science mais aussi de la sagesse et de la connaissance. La guérison dépend alors d'un monde magique dans lequel les esprits influent sur la maladie et la mort. En effet, la cause d'une maladie est une possession par un mauvais esprit que le guérisseur doit chasser par les plantes. Durant la colonisation, les herboristes africains étaient pris pour des sorciers pratiquant la magie noire, les remèdes n'étaient pas reconnus et les gouvernements coloniaux souhaitaient les interdire. Aujourd'hui, l'herboristerie traditionnelle d'Afrique est en pleine revalorisation.

Le forum africain de l'OMS sur le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé en février 2000 a permis de promouvoir et soutenir concrètement cette médecine. Les maladies visées sont prioritairement le paludisme, l'hypertension, le diabète, la tuberculose, le VIH/SIDA et les infections opportunistes. A l'occasion de ce forum, des experts ont en effet sélectionné des plantes médicinales en vue de leur production et du traitement de maladies posant un problème de santé majeur en Afrique. (2)

L'usage des plantes médicinales remonte aux temps les plus lointains. Le commerce et les échanges commerciaux avec le Proche-Orient et l'Inde remontent à plus de 3000 ans.

Certaines plantes et animaux ont aussi des fonctions symboliques.

L'orge est le symbole de la vie et de ses renaissances. Au Maroc, c'est l'orge sous la forme d'un plat de couscous que la femme doit offrir à un saint homme. Ce plat est le symbole du « toujours vivant » et permet de garder la vie. Le coq rouge est le symbole du cycle de la mort et de la renaissance car il annonce le lever et le coucher du soleil. Le coq rouge doit aussi être sacrifié afin de faire couler le sang de l'animal sur les patients pour leur apporter la force vitale et ses pouvoirs de guérison par magie imitative. Pour les Africains, les arbres et plantes ont des esprits qui sont les alliés des guérisseurs, les « docteurs-feuilles » (24). C'est le dieu *Osain* qui est le maître des plantes et de tous arbres sauvages. C'est lui qui donne aux plantes le pouvoir sacré de guérir les maladies et enseigne ceux qui ont le courage d'entrer dans ce domaine. C'est pourquoi avant de récolter les plantes médicinales, il doit être toujours invoqué ainsi qu'avant de préparer les mélanges.

Médicaments traditionnels africains

Nombreux sont les exemples de plantes médicinales africaines entrant dans la composition des médicaments traditionnels africains. Les matières grasses contenues dans les graines d'un arbre de la famille des flacourtiacéees à Madagascar étaient utilisées pour soigner la lèpre et la gale ; l'écorce séchée et pulvérisée d'*Afloia theiformis* ou « bois de goyave » sert à nettoyer les plaies. Les tradipraticiens utilisent les fleurs de *Spathodea campanulata*, le tulipier africain qui sert à soigner les ulcères cutanés. Divers poivrons ou piments (riches en vitamines A et C, en phosphore, potassium ainsi qu'en capsicine, l'essence qui lui donne son goût âcre) entrent dans la composition de nombreux remèdes. L'utilisation d'une vigne africaine, *Strophantus hispidus,* pour empoisonner les flèches des chasseurs est utilisée comme cardiotonique. La noix de kola ou *sterculia* a des fonctions symboliques mais est utilisée aussi pour ses propriétés tonicardiaques (24). *Cassia alata* est utilisée en Afrique pour son effet antifongique et antibactérien externe. Le patient atteint de dermatoses ou de mycoses doit appliquer directement sur les lésions le jus de feuilles fraîches obtenu après broyage (47).

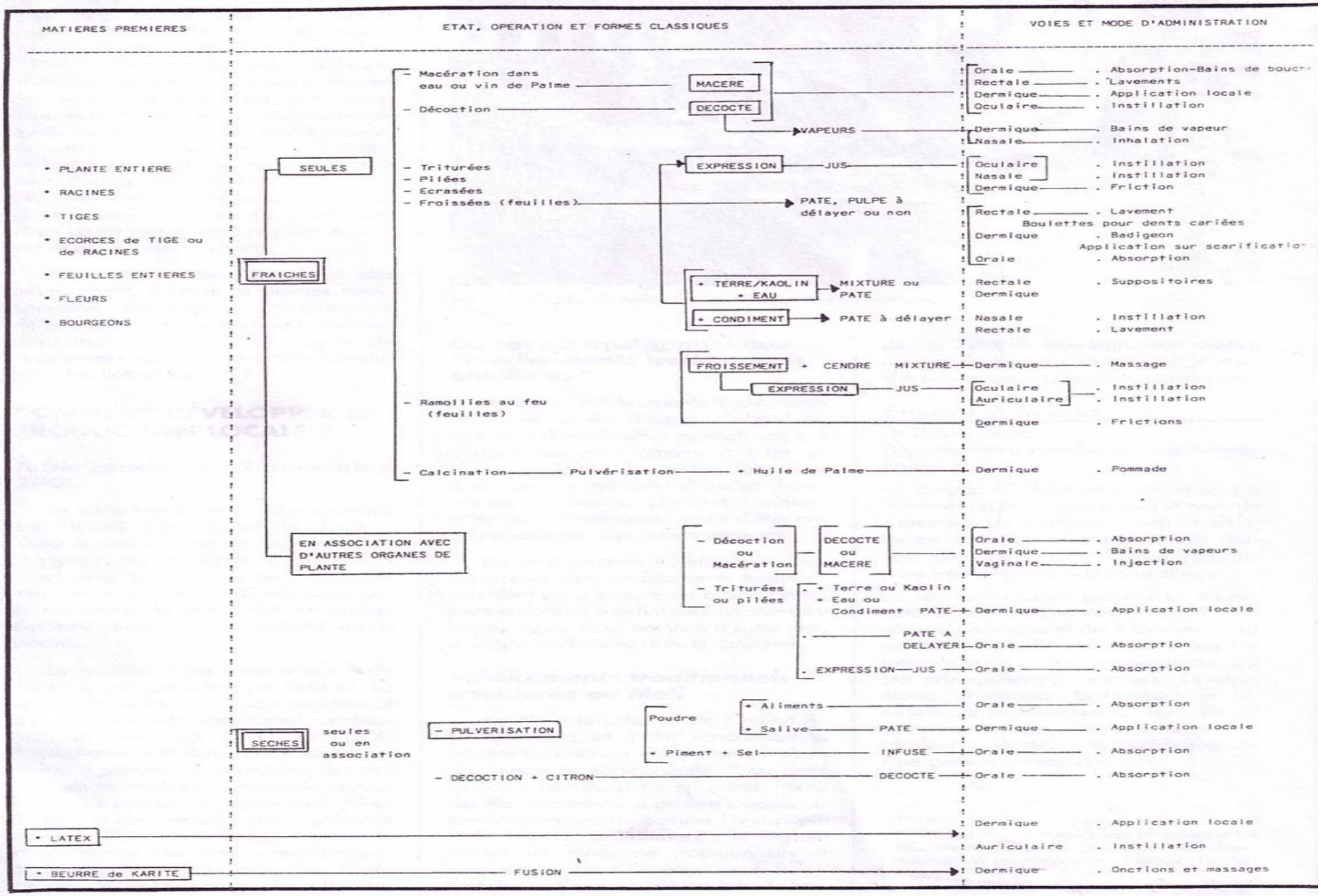
Poudres, décoctés, infusions de feuilles, de fragments de racines et d'écorces sont les principales formes utilisées en boisson ou dans certains aliments, en fumigation ou en ablution.

Deux solvants sont à la disposition du guérisseur : l'eau et l'alcool. L'eau provient des marigots, des sources, rivières, fleuves ou de la pluie. Elle est directement utilisée pour l'extraction sans précaution particulière ni filtration. L'alcool est utilisé en faible ou forte concentration. L'alcool

faible (de 3 à 10°) est issu du vin de palme (sève de palmier fermenté), le « Dolo » (bière de mil fermenté), ou des jus de fruits fermentés. Les alcools forts sont importés. Pour modifier le pH de la préparation, du jus de citron peut être ajouté ou des cendres végétales.

Les différentes opérations pharmaceutiques traditionnelles et les formes galéniques qui en découlent sont résumées dans le tableau suivant (20).

TABLEAU I : DIFFERENTES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES TRADITIONNELLES



Les tradipraticiens ignorent le plus souvent le poids et les mesures précises. La mesure se fait avec une forme rudimentaire d'évaluation par des fruits évidés de calebassier, de noix de coco ou tout simplement par le volume du creux de la main. Il existe aussi une série de cuillères en bois, de clystères (grosse seringue) servant de mesures. Les médicaments traditionnels améliorés permettent de pallier ce problème. Quelques exemples sont indiqués au paragraphe 1.2.5.

Il existe des médicaments modernes issus de la médecine africaine, les plus connus étant les anticancéreux issus de la pervenche de Madagascar. *Catharanthus roseus* contient des alcaloïdes indoliques comme la vinblastine à l'origine du médicament VELBE® et la vincristine ONCOVIN®. La réserpine extraite du *Rauwolfia vomitoria* a été aussi une des grandes découvertes qui fut le produit de départ des neurosédatifs. A Madagascar, 6 produits sont commercialisés et 5 attendent une autorisation de mise sur le marché.

Aujourd'hui, la demande en plantes médicinales ne cesse d'augmenter. Il faut être conscient du fait que les grosses quantités de matériel végétal commercialisées proviennent encore de récoltes sauvages dans les forêts naturelles. Par exemple au Burkina Faso, tous les ans, 891 000 tonnes de plantes médicinales sont vendues à Ouagadougou et 30 500 tonnes à Bobo-Dioulasso estimées en valeur à 4.5 milliards de francs CFA.(50)

A l'heure actuelle, un réel problème se pose en Afrique mais aussi dans le reste du monde. De nombreuses espèces de plantes non inventoriées et non recensées dans des flores disparaissent quotidiennement. Par exemple, sur 12000 espèces de plantes à Madagascar, seules 300 à 400 plantes ont été étudiées sur le plan pharmacologique. Il existe une banque de données sur les plantes africaines utilisées en médecine traditionnelle appelée PHARMEL, PHAR pour pharmacopée, ME pour médicinal plant et L pour traditionnel.

1.1.3.2. MÉDECINES TRADITIONNELLES D'ASIE

Aujourd'hui, en Asie, trois grandes médecines traditionnelles sont encore présentes et pratiquées. La médecine ayurvédique, originaire de l'Inde ainsi que la médecine unani qui a été « importée » en Inde par les Arabes. Enfin, la médecine chinoise reste toute puissante et pratiquée dans de plus en plus de pays.

Il est important de rappeler qu'il s'agit de faire un bref aperçu de ces différentes médecines d'Asie qui nécessiteraient chacune d'elles une description de plusieurs centaines de pages.

MEDECINE D'AYURVEDA OU MEDECINE INDIENNE (14, 32, 30, 35)

Elle est largement pratiquée en Inde, au Pakistan, au Skri-Lanka, au Népal, au Tibet, en Birmanie.

Ayur signifient la **longévité** et *veda* la **connaissance ou science**. C'est une pratique qui date de plus de 5000 ans.

Origine de la médecine indienne

Les restes matériels de la civilisation dite de l'Indus (2500-1500 avant JC) sont les plus anciennes données permettant de connaître les pratiques médicales à cette époque. Il existait en ce temps-là des échanges avec la Mésopotamie, notamment en terme de connaissances et de recettes médicales. Des cornes de cervidé, le sambar, servaient à un usage thérapeutique. Beaucoup de ces cornes, des os de seiches et du bitume ont été retrouvés datant de cette époque. Ce remède est d'ailleurs toujours utilisé de nos jours en Inde. Il existait aussi de multiples installations balnéaires. En 1500-1000 av JC, a été écrit le « Veda » une doctrine médicale. Elle contient des chants liturgiques, des formules sacrificielles ou magiques, des notions sur le rôle cosmique et somatique des eaux, du feu et du vent et surtout un grand nombre de maladies décrites souvent de façon imprécise. L'origine des diverses maladies était en effet inconnue, souvent considérée comme une infraction au *rta*, c'est-à-dire l'ordre du Monde autant cosmique que moral. Ce savoir a été créé par Brahman et transmis aux hommes par les intermédiaires successifs de Prajặpati, des Aśvin et d'Indra. Au début de l'ère chrétienne, deux textes médicaux renferment la doctrine de l'*Ayurveda* ; la Carakasamhitặ (collection de Caraka) et la Sushrutasamhitặ (collection de Sushruta). Samhitặ signifie recueil ; le premier est un ouvrage de chirurgie et le second enseigne la médecine générale. Au X et XI ème siècle, ces deux traités très célèbres ont été commentés et clarifiés. Ce système n'a plus trop évolué depuis ce temps-là, il a surtout voulu survivre face à l'invasion musulmane. Au XIII ème, il existe quand même quelques nouveautés avec l'examen du pouls puis la description de la siphilis au XVI ème siècle. En ce temps-là, la médecine arabe s'est enrichie du savoir des Assyriens. Il existe de nos jours un grand nombre d'écoles de médecine traditionnelle avec des hôpitaux d'application et des centres de soin encore basés sur ces traités.

2500 av.JC
Civilisation de l'Indus
Hygiène très développée

XV-XIès av.JC
Période védique
Composition du *Veda*

XI-VI ès av J.C
Rédaction des Bramana

560-480 av.JC
Bouddha
Jivaka, Père de la chirurgie indienne

Echanges avec la Mésopotamie

1ères données médicales

et Upanisad anciennes

350-320av.JC
Dynastie des Nanda

327-325 av.JC
Alexandre dans l'Inde

320-185 av.JC
Dynastie des Maurya

185-75 av.JC
Dynastie des Sunga

Développement de l'*Ayurveda* et témoignages des Grecs sur la médecine et l'art vétérinaire en Inde

Ier-IIIème s ap.JC
Dynastie des Kusuna
Fixation des grandes Samhita médicales de Caraka et Susruta

320-500 ap.JC
Dynastie des Gupta
L'*Ayurveda* est à son apogée

712
Conquête du Sind par les musulmans

VIII-XIIè s. apJC
Monarchies locales
Traités sur l'étiologie par Madhava et thérapeutique par Vrnda et Vangasena

XII èS.apJC
Conquêtes musulmanes
Introduction de la médecine arabe

XIII-XVIè s.apJC
Sultanat de Delhi
Recueil médical et développement de la sphygmologie ayurédique
Traité de matière médicale

XVI-XVIIIès
Dynasties mogholes
Age d'or de la médecine unani

XIXème-XXès
Domination britannique
Diffusion de la médecine occidentale et renouveau des médecines tradtionnelles

1947
Indépendance de l'Inde
Reconnaissance des médecines traditionnelles
Développement des recherches pharmacologiques et cliniques

TABLEAU II : FRISE RECAPITULATIVE DE LA MEDECINE INDIENNE

Théories ayurvédiques

Cette médecine repose sur un système de pensée qui a pour base l'analyse et le classement des constituants du monde matériel et spirituel. Le corps humain est constitué des mêmes éléments que l'univers ; ce sont les cinq essences ou éléments décrits dans les textes anciens.

Cette science est basée sur 5 éléments :

L'air : C'est le véhicule du Prāṇa (le souffle). C'est un élément positif responsable de l'élimination des toxines, de la bonne circulation du sang et des autres liquides. Il est aussi bénéfique à la mémoire.

L'éther ou le vide : c'est un élément négatif responsable des congestions, suffocations et troubles respiratoires ainsi que des problèmes de coeur et de circulation.

L'eau : cet élément positif vient juste après l'air. Elle est responsable de la bonne hydratation des individus, du bon fonctionnement digestif et urinaire.

Le feu : c'est l'élément positif responsable de la chaleur du corps. Son absence ou sa diminution entraîne l'anémie, l'épilepsie, l'acidose, une diminution de l'acuité visuelle, des troubles cutanés. Mais son excès entraîne aussi des troubles importants comme l'ictère et l'urticaire.

La terre : c'est un élément neutre. Son absence entraîne l'inertie et l'inactivité. Les personnes obèses, inactives sont des exemples du manque de cet élément. Cet élément serait responsable du diabète, de l'hypertension, des désordres musculaires, de la dyspnée, des attaques cardiaques, de l'indigestion, de la constipation ou de la diarrhée.

Quand ces 5 éléments sont en accord et bien intégrés, la vie suit son cours normalement. Par contre, si ces éléments sont perturbés, la maladie ou la mort survient. La combinaison de ces cinq éléments donne lieu à l'existence des sept parties différenciées du corps humain : le chyle, le sang, la chair, la graisse, les os, la moelle et le sperme.

Les transformations de ces sept substances sont réglées par l'équilibre du vent, du feu et de l'eau, qui se manifestent au niveau du corps par le souffle (prāṇa), la bile (*pitta*) et la phelgme (*kapha*).

Il existe un flux d'énergie vitale appelée prāṇa qui garde le corps en vie. Cette énergie est très étroitement reliée à la respiration. Ce flux est relayé par les septs *chakras* c'est-à-dire par les sept centres d'énergie physique échelonnés le long de la colonne vertébrale du crâne vers le sacrum. Aucune entrave à la circulation de cette énergie ne doit exister. Dans le cas contraire, le

risque de maladie serait augmenté. Cette force quitte le corps par un des orifices (yeux, nez, oreilles, bouche, anus ou appareil génital).

Lorsque les éléments sont perturbés, ils prennent le nom de *dosha*. Tout individu naît avec un équilibre spécifique de *doshas* dont les proportions sont déterminées par celui des parents lors de la conception. La constitution physique, le tempérament, la prédisposition à la maladie dépendent beaucoup du *dosha* dominant. La maladie est due à la rupture du bon équilibre entre les *doshas* et se manifeste par une gêne et une douleur d'ordre physique ou une souffrance mentale et émotionnelle. Le mode de vie influence profondément l'état de santé et rompt facilement cet équilibre.

Médicaments traditionnels ayurvédiques

Figure 1 : Remèdes traditionnels de la médecine d'*Ayurveda* (32)

Les traitements d'*Ayurveda* sont de trois types : des remèdes d'origine naturelle, des régimes alimentaires et des conseils pour améliorer l'hygiène de vie. Les médicaments sont constitués par les cinq éléments ; on parle de médicaments terreux, aqueux, ignés, aériens ou éthérés selon leur consistance, leur odeur, leur saveur ou essence.

Il existe six saveurs :

Le sucré, produit par une combinaison de terre et eau ;

L'acide, issu de la terre et du feu ;

Le salé, composé d'eau et de feu ;

Le piquant, issu du vent et du feu ;
L'amer, issu du vent et du vide ;
L'astringent lorsque vent et terre sont prédominants.
Selon ces saveurs, l'action sur les *dosha* sera différente. Les substances à saveur sucrée apaisent le vent, mais irritent le phelgme, sont laxatives, diurétiques et carminatives. Il existe plus de 2500 plantes médicinales. Les formes galéniques sont surtout à base de miel, de lait, d'huile ou de beurre.
En 2001, une équipe de scientifiques a étudié 166 espèces de plantes utilisées dans l'*Ayurveda* en réalisant des essais cliniques sur humains et animaux. Elle s'est confrontée à des problèmes d'hétérogénité de qualité en fonction des échantillons prélevés mais pour de nombreuses plantes, l'activité a été confirmée.

UNANI TIBB ou médecine gréco-arabe : (40,32)

Le système de médecine Unani est fondé sur les principes de diagnostic et de traitement des maladies posées par les philosophes et les médecins grecs : Hippocrate (460-370 av.JC) et Galien (131-210ap.JC). Il fut ensuite adopté par les Arabes qui l'introduirent en Inde au XIIème siècle. Il fut alors enrichi de remèdes traditionnels. Actuellement, la médecine Unani survit en Inde où elle est couramment pratiquée tout comme au Pakistan, au Bangladesh, au Shrî Lanka, en Iran, au Moyen-Orient et dans un grand nombre d'autres pays.

Origine de la médecine Unani

En Occident, la connaissance médicale était en plein essor au VI et V ème siècle avant JC. Hippocrate est en effet à l'origine de cette médecine. La base de sa médecine reposait sur le principe des quatre humeurs, il s'efforçait d'écarter ce qui lui semblait superstition et magie. Plusieurs savants et médecins grecs dont Galien améliorèrent ce système. Les théories de cette médecine se fondent sur la preuve expérimentale. Galien s'est fortement inspiré d'Aristote qui avait énoncé : « La nature ne fait rien sans dessein ». Il conclut alors que chaque organe a sa propre fonction. Il rédigea une doctrine de l'anatomie et de la physiologie du corps humain. La Grèce, Rome et l'Iran adoptèrent cette médecine, et ce fut le tour des Arabes vers le VII ème siècle. Toutes ces transmissions de savoir ont nécessité bien sûr de nombreuses traductions sans

lesquelles la médecine Unani n'aurait pu parcourir le monde comme elle l'a fait. En même temps, elle fut enrichie par les théories ayurvédiques qui se répandaient dans les pays arabes. Rhazes et son fameux livre Al Hawi, Abul Qasim Zahravi furent des acteurs dans le développement de la médecine unani. Ensuite Avicenne la perfectionna aux X et XI ème siècle. Il est à l'origine d'un livre nommé Al Qanon Fit Tibb en arabe ou « Le canon de la médecine dans les pays latins » qui fut traduit dans beaucoup de langues et utilisé pendant plus de huit siècles. C'est aux XIII et XIV ème siècles que cette médecine fut introduite en Inde par les Arabes où elle connut son apogée. En effet, quand les Mongols ravagèrent les villes perses et centre-asiatiques, les savants unani s'enfuirent en Inde où ils étaient acceptés par les sultans de Dehli et les empereurs moghols. Hakim Ali Gilani était un médecin venu d'Iran, un des plus connus de cette époque. Il se réfugia en Inde où il fut appelé « le Galien de son époque ». Même après la chute de l'empire Moghol, le système unani conserva sa place. L'époque de la domination anglaise fut assez sombre pour le développement du système unani mais grâce à de nombreux efforts des dynasties de Hakim, il survécut. Actuellement, il existe une université pour former à la médecine unani et à sa pharmacie.

Théories unani

Selon les théories unani, le corps humain est un composé naturel et il a ainsi besoin de ressources naturelles pour sa subsistance. La doctrine du corps dans la physiologie unani est appelée *umure tabaiyah* ; elle est fondée sur sept principes naturels. Ce tabiat est un pouvoir mystérieux que tous les êtres vivants possèdent pour rester en bonne santé. Il combat aussi la maladie.

Les sept principes naturels sont :

- Le principe des éléments décrit aussi dans la médecine ayurvédique (feu, air, eau, terre). Chaque élément a ses propres caractéristiques. La terre est inactive, froide et sèche. L'eau est active, froide et humide. L'air est léger, chaud et humide. Le feu est chaud et sec.
- Le tempérament : il sera égal ou inégal selon l'équilibre de différents éléments comme le chaud, l'humide, le froid ou le sec. Quatre tempéraments sont alors définis selon la prédominance de chaque élément ; le tempérament sec, humide, froid ou chaud.

- Les humeurs qui sont les liquides et fluides corporels tels que le sang, la bile jaune, la bile noire, le flegme. Si un déséquilibre apparaît dans la quantité et la qualité de ces humeurs, la maladie apparaît. Quatre types de tempéraments sont alors définis selon l'humeur prédominante chez le patient. On parle de tempérament sanguin, de tempérament bilieux, de tempérament flegmatique et de tempérament mélancolique (quand la bile noire prédomine).
- Les organes corporels où sont classées deux sortes d'organes ;

- les organes simples (la chair, l'os, le nerf, le cartilage, le tendon, la membrane, la graisse, l'artère, la veine, la moelle, l'ongle, le poil). Ils sont homogènes par leur structure et du fait qu'une partie infime prélevée sur cet organe ressemble à l'ensemble.
- les organes composés sont hétérogènes et composés d'une multitude d'organes simples comme le visage, les pieds, le cœur, le cerveau, le foie, les testicules.

- La faculté, qui est un système ou un groupe entier d'organes qui sont parfaitement synchronisés et participe à une fonction métabolique particulière. Les facultés peuvent être de trois sortes : naturelle, mentale, vitale.
- Le pneuma, c'est-à-dire l'air vital ou oxygène. De toute l'antiquité, les médecins unani ont pensé que la fonction principale du cœur est de diffuser le pneuma aux divers organes du corps.
- Les fonctions voulant désigner le fonctionnement normal ou spécial d'une partie du corps. C'est la propulsion, la rétention, la digestion, l'attraction. Par exemple, quand une personne a faim, le premier geste en direction de la nourriture fait appel à l'attraction qui conduit à la propulsion des aliments à l'estomac puis est absorbé grâce aux muscles volontaires de la gorge.

Tous ces principes vont servir au diagnostic de la maladie elle-même classée selon ces critères. Prenons un exemple concret pour mieux comprendre ; un abcès a un tempérament anormal, car ses composantes sont du pus et des débris, une structure anormale à cause de l'inflammation que cela suscite et une discontinuité anormale à cause des dommages tissulaires engendrés.

Médicaments unani

Les méthodes thérapeutiques sont au nombre de quatre.

la thérapie disciplinaire :elle fait appel à l'exercice, au massage, au bain de vapeur, à la fomentation, au vomissement, à la purgation, au lavement

la thérapie du régime alimentaire : elle fait appel au changement de la qualité et de la quantité de l'alimentation du patient.

Pharmacothérapie : Ce sont les remèdes végétaux qui sont prédominants.

Chirurgie : en dernier recours lorsque tous les autres ont échoué. Ce sont la saignée, les ventouses, les sangsues, la cautérisation.

Les médicaments utilisés dans cette médecine sont issus de sources végétales pour la plupart mais aussi animales et minérales. Dans le système unani, les médicaments composés d'un seul remède sont préférés.

Il existe des règles à respecter concernant l'administration de ces remèdes. Elle se fait selon le tempérament du remède selon qu'il est chaud, froid, humide ou sec et selon la quantité prescrite. Les remèdes peuvent avoir un degré d'intensité important et les remèdes qui sont très rapides appelés aussi poisons, changent l'environnement interne du corps très rapidement.

Exemple de remède proposé par la médecine unani :

Maladie à traiter	Remède
Constipation	10g Séné *Cassia angustifolia* + 5g de graines d'anis ou 40 g de Gulkand *Rosa damascena* ou 6g de zeste de harad *Terminalia chebula*
Dyspepsie	6g de feuilles de menthe + 3g de cardamome
Diarrhée	Amla *Emblica officinalis* ou 10g de dûdhi *Euphorbia hirta* ou écorce interne de manguier en externe
Parasites intestinaux	1 cuillère à café de Bahera *Terminalia belerica* et graines de palash *Butea frondosa* Pour taenia : écorce de grenadier
Eczéma	20 g d'écorce de manguier et d'acacia ou babchi *Psolralea coryfolia* ou feuilles de l'arbre indien mahua *Madhuca indica*
Urticaire	6g de jalnîm *Lycopus europaeus*
Furoncles et pustules	1 feuille de pîpal *Ficus religiosa* en externe brahmanandi *Lamprachaenium microcephalum* en interne
Toux	Décoction de réglisse Glycyrrhiza glabra

	Ou 10g de graines de lin Ou décoction de fleurs de vasaka *Adhatoda vasica*
Coqueluche	1 cuillère de jus de gingembre

MEDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE (13, 23, 26, 27, 32, 55, 56)

Origine de la médecine chinoise

Cette médecine date de plus de 3000 ans. Trois empereurs sont à la source de la médecine traditionnelle chinoise.

Fu Xi : c'est un empereur philosophe et mathématicien à l'origine du Yi King, c'est-à-dire les lois numérologiques d'organisation de l'univers.

Shen Nong : empereur botaniste à l'origine de la première pharmacopée végétale.

Huang Di ou l'empereur jaune qui est un médecin à l'origine du premier traité d'acupuncture.

Beaucoup d'autres médecins ont ensuite développé cette médecine basée sur l'observation et l'expérience d'où il émane des raisonnements thérapeutiques.

Grands moments chronologiques de la médecine chinoise :

XI –VIII^{ème} s. av. JC : le *Livre des poèmes* et le *Livre des monts et des mers* donnent le nom de nombreuses drogues d'origine végétale, minérale ou animale.

VIII-III^{ème} s. av. JC : formation de la théorie des méridiens.

IV^{è} s. av. J.C : Qin Yueren (Bian Que) fonde la démarche diagnostique de la médecine chinoise.

I^{er} s. ap. JC : Elaboration du *Livre de matière médicale de Shennong*

II^{ème} s. ap. JC : Hua Tuo met au point une drogue anesthésiante

III^{ème} s. ap. JC : Wang Shuhe promeut la pulsologie chinoise. Huangfu Mi rédige un *ABC d'acupuncture et de moxibustion.*

V^{ème} s. ap. JC : *Traité de préparation des remèdes* de *Lei Gong.*

VII^{ème} s. ap. JC : Chao Yuanfuang écrit le *Traité des causes et les symptômes des maladies.*

1236 : Wang Haogu traite du syndrome du *yin* dans le *Yinzhenglüeli*

1564 : *Etude des pouls de Binhu* de Li Shizhen.

1572 : *Examen des huit méridiens extraordinaires* de Li Shizhen.

1600-1900 : Publication de nombreux livres sur diverses maladies ; cancers du sein, chancres syphilitiques, les maladies fébriles, maladies de peau, les troubles sanguins.

1912 : Wang Daxie prône l'abandon de la médecine traditionnelle chinoise. Cependant, des échanges entre la médecine occidentale et la médecine chinoise persistent grâce à Zhang Xichun

1929 : Le gouvernement du *Guomindang* prend des mesures contre la médecine chinoise traditionnelle.

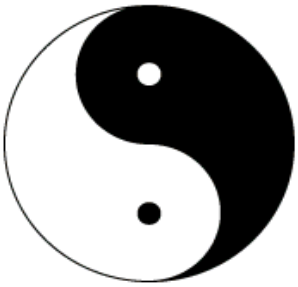
1935 : Publication de *l'Encyclopédie pharmaceutique chinoise* par Chen Cunren.

1950 : Première conférence nationale sur la santé préconisant l'union des deux médecines chinoise et occidentale.

Théories de la médecine chinoise

Le texte du IIème siècle avant JC *Huang Di Nei Jing* est le fondement des deux théories fondamentales de la médecine chinoise à savoir la bipolarité du cosmos (principe du *yin* et du *yang*) et les cinq éléments (*wu xing*).

Selon le taoïsme, tous les phénomènes biologiques ont la même origine : la circulation d'énergies de natures opposées, le *yin* et le *yang*. Ce flux, ces mouvements ininterrompus seraient visibles dans tout le monde vivant depuis l'atome jusqu'à la planète. Le *yin* et le *yang* sont des forces complémentaires qui doivent s'équilibrer pour apporter santé et bien-être à l'individu et pour créer, au niveau universel, des conditions optimales. L'énergie de toute chose, le mouvement entre le *yin* et le *yang* est appelé « ki » au Japon, « ch'i » en Chine et « prana » en Inde. Tout être est animé par le «ki», mais l'énergie et ses qualités varient d'un individu à l'autre. Concrètement, la nourriture mangée et bue chaque jour nous apporte du «ki », et la médecine orientale tente de réguler cette consommation de manière à optimiser la circulation du «ki » dans l'organisme. Les représentants de cette médecine distinguent dans le corps les organes *yin* (les organes creux d'absorption tels que la vésicule biliaire ou l'intestin grêle) et les organes *yang* (les organes pleins de régulation, bien irrigués, le cœur, le foie ou les reins).



Le *yin* et le *yang*
Côté blanc, le *yin* représente l'énergie potentielle ; le *yang,* en noir, figure le mouvement. Le symbole du *yin* et du *yang,* évoque parfaitement le rapport dynamique et inversement proportionnel de ce couple antinomique représentant les dualismes en interaction dans la nature : le *yin* atteint son apogée là où le *yang* se termine, et la ligne qui les sépare est incurvée. Le point blanc situé dans la partie noire et le point noir dans la partie blanche montrent comment chacune des parties tient son origine de l'autre et comment aucune d'elles ne peut exister sans l'autre. (64)

Le niveau de *ki* requis par les organes dépend de leur densité et de leur structure.
La seconde théorie, celle des cinq éléments, fut reconnue sous la dynastie des Song. Elle associe les plantes au monde naturel qui comprend les saisons, les éléments et les organes. Les éléments de la nature sont le bois, le feu, la terre, le métal et l'eau. Ces éléments sont associés aux autres éléments fondamentaux que sont les saisons (printemps, été, fin de l'été, automne, hiver) ainsi qu'aux émotions et aux parties du corps humain. La théorie des cinq éléments est donc la base de l'herboristerie chinoise.
La maladie est due à des facteurs internes ou externes. Les facteurs externes sont les changements climatiques et l'invasion des substances toxiques. Les facteurs internes sont dus soit à un excès des cinq sentiments (joie, colère, tristesse, peur, soucis) créant alors un déséquilibre ou à un trouble des fonctions des organes, des viscères ou une diète inappropriée.
Le corps humain est entouré des cinq facteurs naturels : le vent, le froid, la chaleur, l'humidité, la sécheresse. Lorsqu'un déséquilibre a lieu ou qu'un de ces éléments connaît un changement anormal, le corps tombe alors malade.

Le rôle des médicaments traditionnels chinois est donc de restaurer l'équilibre pour maintenir des mécanismes physiologiques normaux. Le second rôle est de tuer directement ou de contrôler les bactéries et les virus connus comme des facteurs toxiques, lorsqu'ils sont entrés dans le

corps humain. L'acupuncture est aussi un moyen thérapeutique efficace de la médecine chinoise et est maintenant pratiquée par 78 pays dans le monde.

Médicaments traditionnels chinois

Ces médicaments sont composés en majorité de végétaux mais aussi de minéraux et animaux. Actuellement, la Chine utilise 12 800 espèces de ressources servant aux médicaments traditionnels. Ces plantes médicinales sont utilisées en général sous deux formes : les remèdes bruts chinois et les drogues brevetées chinoises.

Les remèdes bruts chinois sont des plantes médicinales préparées ou traitées par certains moyens spécifiques avant l'usage pour réduire la toxicité et renforcer l'activité des médicaments. Elles sont coupées en tranches ou en morceaux puis traitées ; on leur donne alors le nom de remèdes chinois. Ces remèdes sont utilisés sous la forme de décoction, selon la prescription du médecin.

Les drogues brevetées chinoises sont des formules originales mixtes de médicaments utilisées depuis plusieurs années par la population. Ces médicaments ont démontré une certaine efficacité et sont dénués d'effets secondaires. Ils sont utilisés sous forme de pilule, poudre, emplâtre, bol, etc. Ils sont produits dans des industries pharmaceutiques reconnues par l'Etat après examen et ratification. Il existe plus de 700 usines pharmaceutiques en Chine destinées à la production de plus de 4000 médicaments brevetés chinois.

Caractéristiques des drogues et remèdes chinois :

Une drogue possède sa nature et sa saveur.

Les quatre natures sont le froid, le chaud, le frais, le tiède. Le froid et le frais appartiennent au yin, le chaud et le tiède au yang. La nature des remèdes est déterminée par leurs effets thérapeutiques sur des symptômes qualifiés par référence au froid et à la chaleur. Les remèdes qui éliminent ou améliorent les symptômes qui appartiennent au syndrôme chaleur, sont de nature fraîche ou froide.

Prescrire des remèdes de nature froide ou fraîche dans un syndrôme chaleur, des remèdes de nature chaude ou tiède dans un syndrôme froid est un des grands principes de la médecine traditionnelle chinoise.

Il existe aussi **5 classifications de saveurs** dans ces médicaments :

Chaque saveur a une affinité élective avec un organe destinataire qu'elle nourrit. Chaque organe possède un désir pour un dynamisme particulier. On prescrit alors la saveur qui favorise ce dynamisme pour le tonifier et la saveur qui manifeste le dynamisme inverse pour le disperser. Chaque organe a une souffrance élective, la saveur correctrice possède dans ce cas une action harmonisante.

Piquant : Il fait circuler et active le souffle *Qi*, possède une action dispersante et dissipante, mobilise le sang, nourrit le corps. Il existe le piquant-chaud comme le gingembre ou le piquant-froid comme la menthe, ils servent à obtenir une transpiration et à régulariser l'énergie.

Exemple : *Mentha haplocalyx briq*. (Bo He), *Cuscuta chinensis* Lam. (Tu Si Zi)

Sucré : il a des effets toniques, harmonise et régularise le réchauffeur moyen.

Exemple : *Coponopsis pilosula* (Dang Shen), *Glycyrrhiza glabra* (Gan Cao)

Acide : il calme la sueur ou la diarrhée. Ces drogues possèdent un pouvoir astringent, elles ramassent, immobilisent et resserrent.

Exemple : *Rhus chinensis mill*. (Wu Bei Zi)

Amer : ils dissipent la chaleur interne et l'humidité. La saveur amère disperse et assèche. Disperser prend la signification de purger, d'éliminer.

Salé : ils ont un effet purgatif, permettent de dissoudre les nodules et ont un effet ramollissant. Utilisés dans le traitement des adénopathies, des tuméfactions, des constipations par obstruction de la chaleur.

Voici un résumé des saveurs des plantes et de leur action sur les principaux organes :

Saveur Organe	Piquant	Acide	Doux	Amer	Salé
Poumon	Nourrit	Tonifie		Harmonise	
Rein	Harmonise			Tonifie	Nourrit
Foie	Tonifie	Nourrit	Harmonise		
Rate			Nourrit	Harmonise	Harmonise
Coeur		Harmonise	Disperse	Nourrit	Tonifie

Contrairement à l'Occident où la mise en forme galénique d'une substance est surtout destinée à assurer sa conservation et à faciliter son utilisation, en Chine de nombreux médicaments sont préparés en vue de faire ressortir des propriétés spécifiques. Ce peut être une sélection des effets

désirés, ainsi qu'une modification de ces effets en les augmentant ou diminuant. Ces procédés servent également à éliminer les effets indésirables.

Toute formule est faite à partir de 4 sortes de produits dont le rôle est décrit de façon imagée :

Le souverain (Jun) est le produit comportant l'effet majeur exigé dans le principe de traitement.

Le ministre (*Chen*) renforce l'action du souverain tout en créant le ou les autres effets recherchés dans le principe de traitement.

L'assistant (*Zuo*) réduit la toxicité et traite les symptômes associés, il rééquilibre la formule.

L'ambassadeur (*Shi*) guide l'ensemble de la prescription vers le foyer morbide ou vers le méridien de l'organe touché.

Par exemple un médicament contenant *Rhizoma cyperi* (Xiang Fu) peut servir à 5 indications différentes :

S'il est cuit dans le vinaigre, il est utilisé pour le drainage du foie et la diminution des douleurs.

S'il est cuit avec un jus de gingembre, il résout les stagnations d'humidité.

S'il est cuit avec du vin, il pénètre les méridiens.

S'il est cuit avec du sel, il humidifie la sécheresse du sang.

S'il est cuit avec du charbon de bois, il stoppe les saignements utérins.

Ces opérations de préparation utilisent l'eau, la chaleur ou l'eau et la chaleur.

Les opérations de préparation de ces médicaments ont 7 grands rôles :

- supprimer les impuretés et les parties inutiles des plantes, les conditionner de façon appropriée à leur utilisation ;
- séparer les parties actives et permettre une meilleure assimilation ;
- assurer la conservation par le séchage et le stockage ;
- supprimer les odeurs désagréables dégagées par les produits ;
- supprimer les effets toxiques et diminuer les effets secondaires ;
- changer les propriétés des médicaments pour modifier leur action thérapeutique ou accroître certains effets, les rendant propres à des emplois particuliers ;
- favoriser l'action thérapeutique.

<u>Formes traditionnelles des médicaments</u> :

Elles comportent de nombreuses formes dont les principales sont :

- la décoction (*Tang*), c'est la forme la plus classique, elles sont bues chaudes ou froides selon le contexte clinique.
- les poudres (*San Ji*)
- les bolus (*Wan Ji*)
- les tablettes (*Pian Ji*)
- infusions (*Pao Fu*)
- le délayage (*Chong Fu*)
- les alcoolats (*Jiu Ji*)
- les onguents (*Gao Ji*), ….

Dans la Pharmacopée chinoise, il existe environ 5000 produits de base d'origine minérale, animale et végétale offrant des milliers de possibilités de prescriptions et plus de 6000 remèdes formulés qui ont des indications multiples en médecine chinoise et aussi en médecine occidentale.

Le point sur la place des médicaments traditionnels chinois dans le monde en 2003

Le gouvernement chinois a décidé de développer le secteur des médicaments traditionnels chinois.

L'exportation des médicaments traditionnels chinois originaires de Chine ne représente que 6% du marché global, alors que le Japon en occupe 80% et la Corée du Sud 10%. La Chine doit donc prendre des mesures pour inverser ces chiffres afin d'entrer dans le marché mondial. Beaucoup de propositions ont été évoquées par Li Enfu, délégué de l'APN (Asia-Pacific Network for global change research) du Hebei. Il a par exemple prôné la diffusion de l'information et de la connaissance des médicaments chinois dans le monde, seul moyen pour l'internationaliser. Il faut ensuite élever leur niveau de modernisation ainsi qu'encourager les médecins et étudiants à s'intéresser à cette médecine. Enfin le point important est d'assurer un niveau de qualité nécessaire pour être en mesure de rivaliser avec les médicaments occidentaux.

Un programme de modernisation des médicaments traditionnels chinois a été mis en place.

D'ici 2010, un soutien est mis en place, destiné à la recherche fondamentale de la modernisation des médicaments traditionnels chinois et à son exploitation.

Le but est aussi de préparer des normes de qualité pour les 500 plantes médicinales usuelles et les 500 préparations pharmaceutiques. Il s'agit aussi d'assurer l'analyse chimique de 200

médicaments traditionnels et d'inventer une centaine de médicaments ainsi que de rénover une centaine de médicaments traditionnels. Enfin le gouvernement souhaite aussi vendre 2 à 3 médicaments traditionnels chinois sur le marché international.

1.1.3.3. MEDECINE TRADITIONNELLE D'AMÉRIQUE CENTRALE ET LATINE

Origine et principe (24), (32), (49)

Aujourd'hui, nous ne possédons que peu de renseignements sur la médecine traditionnelle avant l'arrivée des espagnols du début du XVI^{ème} siècle.

En Amérique Centrale, les stèles astronomiques des Mayas ont permis de dater les différentes étapes du développement de leur civilisation mais leurs glyphes n'ont commencé d'être déchiffrés qu'au début du XXI^{ème} siècle. Au Mexique, le guérisseur soigne à l'aide de ses incantations, de ses prières, des offrandes qu'il fait aux dieux Il administre des plantes de la jungle et pratique des saignées. La fumée de tabac reste un moyen de communiquer avec l'autre monde. Ainsi, il souffle de la fumée de tabac sur le corps de son patient tout en appliquant une feuille afin d'en faire sortir la maladie.

Selon les Aztèques, le dieu *Ometeotl* est à l'origine du Monde. Il est à la fois masculin et féminin, à la fois père et mère de quatre divinités ou forces cosmiques interactives. La cosmologie aztèque est marquée par la figure de Tezcatlipoca ou « le miroir fumant » représenté par un miroir d'obsidienne noire symbolisant le ciel nocturne et l'air ainsi que par Quetzalcóatl, le Serpent à plumes de couleur blanche bienfaiteur de l'humanité. La médecine du peuple aztèque est indissociable de sa religion. Cette société est intransigeante et hommes et femmes sont soumis sans exception aux règles et lois dictées par les astres et les dieux. Dans ce contexte, la maladie est considérée comme un châtiment divin et le malade comme l'auteur d'une grave rupture d'équilibre mettant en jeu le cycle des renaissances quotidiennes des astres, des plantes, des animaux et des humains. Ici, les conséquences de la maladie ne sont pas seulement individuelles, car elles sont supposées entraîner de graves répercussions mettant en jeu la survie même du Monde. Pour guérir, le malade devait donc s'adresser à ces intermédiaires entre les dieux et les humains qu'étaient les *ticitl*, à la fois prêtres et médecins. La cause de la maladie devait être découverte et ils se basaient sur les jours et nuits fastes d'un calendrier sanglant et sacré. En effet, chaque divinité était célébrée par une fête et chaque fête prenait une dimension

psychothérapique de l'angoisse collective. Les dieux réclament du sang frais de nouvelles victimes, il ne se passait donc pas un jour sans qu'un sacrifice humain ne leur soit offert. Chez les Aztèques, le pronostic de la maladie est privilégié par rapport au diagnostic. Le maïs faisait partie des plantes servant au pronostic. Le tabac (*Nicotina tabacum*), le peyotl (*Anhalonium lewinii*), l'*oloiuhqui* (nom donné à la graine de *Datura meteloïdes*) et certains champignons hallucinogènes sont encore utilisés.

En Amérique du Sud, l'absence de documents écrits jusqu'à l'arrivée des espagnols rend la recherche historique difficile. Cependant, les techniques médicales utilisées sont connues grâce à la tradition orale, à des poteries préincaïques et incaïques, à des momies retrouvées sur la côte péruvienne ainsi que des objets funéraires. Les indiens préhispaniques possédaient des connaissances et un système médical très évolués. Chaque tribu possède ses propres rites. Il existe des points communs entre les tradipraticiens de la région de Cruzo et les *kallawaya* qui sont des médecins ambulants originaires de la région de La Paz en Bolivie. Les centres de formation actuels de cette culture enseignent la médecine empirique et la pratique de la magie blanche et noire. Les méthodes de diagnostic se font à l'aide de rituels divinatoires en examinant les figures formées par du plomb et de l'étain en fusion jetés dans de l'eau froide. Ils examinent aussi les yeux, les cheveux, les ongles et les aines pour établir leur diagnostic. La médecine repose sur un système de classification des aliments et des remèdes « froid » et « chaud ». Il est retrouvé quelques similitudes avec la médecine chinoise.

Remèdes traditionnels

Les grandes civilisations précolombiennes -maya, aztèque et inca- possédaient des traditions phytothérapiques. Un texte inca évoque l'existence d'un herboriste, originaire de Bolivie, qui fut amené jusqu'à Cuzco (au Pérou) car il possédait un grand savoir. Il cultivait du *Penicillium* sur des peaux de bananes vertes. Dans ces cultures, la médecine et la religion sont encore très imbriquées. Un codex aztèque mentionne que des hommes souffrant de maladies de la peau cherchaient à apaiser le dieu *Xipe Totec* en revêtant les peaux écorchées de victimes sacrifiées. Ils utilisaient également des traitements à base de plantes telles que la salsepareille (*Smilax spp.*) qui est une plante tonique et purifiante contre des maladies de peau comme l'eczéma ou le psoriasis. (32)

Depuis la conquête espagnole, au début du XVIème siècle, les auteurs européens insistent sur l'immensité des plantes médicinales en usage chez les Indiens. La plus importante des plantes est le quinquina (*Cinchona spp.)*, fébrifuge traditionnel en pays andin. Il fut découvert par les Espagnols vers 1630 puis la quinine fut isolée par Pelletier et Caventou en 1820. La quinine produite à partir de cette plante est depuis trois siècles le meilleur traitement de l'accès palustre. Nombreuses sont les autres plantes médicinales utilisées par les tribus notamment en Amazonie dont voici quelques illustrations.

La pomme de terre (*Solanum tuberosum*) est originaire d'Amérique du Sud. Les incas en cultivaient diverses variétés et l'utilisaient en cataplasme pour les affections de la peau. L'ipéca (*Cephaelis ipecacuanha*) était employé au Brésil pour soigner la dysenterie amibienne. L'extrait d'ipéca entre aujourd'hui dans la formule de nombreux sirops antitussifs. Le maté (*Ilex paraguariensis*), breuvage stimulant assimilable au thé est originaire de l'ouest de l'Amérique du Sud. La pareire (*Chondrodendron tomentosum*) est une plante grimpante des forêts tropicales produisant le curare, remède contre les hématomes et la démence.

Les remèdes psychotropes sont bien connus en Occident. La cocaïne extraite du coca (*Eryhtroxylum coca*) soigne les nausées, les vomissements, les affections dentaires et l'asthme. Elle fait partie de la culture des peuples amazoniens et andins et est très utilisée comme stimulant et coupe faim. Elle fait partie intégrante des rites de guérison. Les chamans utilisent des plantes hallucinogènes, surtout l'ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*) pour entrer en communication avec le monde des esprits et guérir les patients.

Pour conclure cette présentation des principales médecines traditionnelles, une remarque me paraît intéressante. Toutes les médecines se recoupent et chacune a pris un peu de sa voisine au fil du temps. C'est en effet l'Histoire qui est responsable des migrations de la connaissance médicale traditionnelle. Le facteur le plus important à prendre en compte reste sûrement l'aspect anthropologique qui est universel. C'est la raison pour laquelle les médecines chinoise, indienne, africaine ou précolombienne ont certains points communs. Nous avons maintenant compris l'état d'esprit de la médecine traditionnelle en remontant à ses origines. Voyons à présent comment il est possible de développer la production des médicaments issus de la médecine traditionnelle.

1.2. Comment développer la production locale des médicaments traditionnels ?

Alors que de nombreux pays ont compris l'intérêt de promouvoir ces médicaments pour essayer d'atteindre concrètement l'ambition peut-être un peu idéaliste de l'OMS « la santé pour tous », il est important de comprendre les actions menées pour développer la production locale de ces médicaments.

1.2.1 Intérêt de la médecine traditionnelle

Nous avons vu que la médecine traditionnelle prend une part non négligeable dans les soins de beaucoup de pays du monde. (5, 10)

- **Pour les pays en voie de développement et/ou pays les moins avancés** :

A l'heure actuelle, le nombre d'instituts nationaux de recherche sur la Médecine traditionnelle dans les pays en voie de développement ne cesse de s'accroître. Par exemple, ils sont implantés en Chine, au Ghana, en république populaire démocratique de Corée, en Inde, au Mali, à Madagascar, au Nigeria, en Thaïlande, en Indonésie, en république populaire démocratique du Laos, au Sri-Lanka, et au Vietnam. Elle n'est donc pas prête de s'éteindre.
De plus, pour des raisons de coût les patients pauvres ne peuvent se permettre l'achat de médicament d'origine chimique. Les patients peuvent payer les tradipraticiens en nature et ceci en fonction de leur richesse.
L'OMS a bien récapitulé les avantages et les inconvénients que représente l'intégration de cette médecine dans ces systèmes de santé.

Avantages :

Acceptation culturelle
Disponibilité et accessibilité des médicaments traditionnels
Ratio élevé de praticiens de la médecine traditionnelle
Bonne réception des malades
Héritage national
Environnement favorable
Limitation et coût excessif de la médecine moderne
Volonté politique favorable à un retour aux valeurs culturelles traditionnelles
Développement de la médecine traditionnelle à travers le monde
Amélioration de la couverture sanitaire
Développement des plantes médicinales
Développement économique et scientifique

L'avantage de cette thérapeutique reste son accessibilité en terme de coût et de fabrication.

Inconvénients :

Empirisme de la médecine traditionnelle
Difficultés au niveau du transfert des connaissances
Structures de formation peu nombreuses
Savoir nosographique limité
Détérioration progressive des réserves naturelles
Méfiance à l'égard de la médecine moderne
Prolifération de faux guérisseurs, charlatans dans les zones urbaines
Absence de législation
Manque de documentation
Absence d'organisations inter-professionnelles garantissant le contrôle de la conduite morale des tradipraticiens
Préjugés de la part des praticiens modernes à l'égard des tradipraticiens
Différences d'approche entre praticiens modernes et traditionnels

Absence de réglementations et de structures organisationnelles pour la pratique de la médecine traditionnelle Difficultés de collaboration et de communication entre praticiens modernes et traditionnels Contraintes budgétaires

- **Pour les pays développés** :

C'est une autre raison qui pousse les patients de ces pays à utiliser ce type de thérapeutique.

Les patients croient en la médecine traditionnelle. C'est peut-être pour une partie due à une crainte des effets secondaires induits par les médicaments allopathiques. En tout cas, c'est surtout une réelle remise en question de la médecine allopathique. De plus, l'information sur les diverses propriétés des plantes s'accroît au fil des jours. C'est une information grand public facile d'accès. Qui ne possède pas son guide des plantes médicinales ou de la phytothérapie qui est le plus souvent donné en officine ?

De plus, comme beaucoup sont des médicaments d'automédication, le patient se sent nettement plus acteur dans sa guérison. C'est suite à des conseils ou à une documentation personnelle qu'il pourra lui même choisir son traitement.

Ce sont souvent des patients atteints de maladies chroniques qui ont recours à la médecine traditionnelle c'est pourquoi ce moyen est perçu comme moins agressif pour gérer sa maladie au quotidien.

De plus, faire avancer la recherche sur les plantes médicinales peut avoir de nombreux avantages.

Les utilisations d'une nouvelle plante médicinale concement en effet :

1 / la recherche pharmacologique. Les plantes médicinales peuvent servir de modèles pour les composés pharmacologiquement actifs.

2 / l'industrie du médicament en tant que principe actif directement utilisable comme médicament ou en tant que matière première participant à l'hémisynthèse de médicament.

La place de la médecine traditionnelle à travers le Monde est cependant variable selon les pays à travers le Monde. Seulement 25 pays sur les 191 états membres de l'OMS ont développé une politique relative à la médecine traditionnelle.

1.2.2 Le point sur les stratégies de l'OMS entre 2002-2005

1.2.2.1 La politique de l'OMS

La stratégie de l'OMS se base sur la Conférence sur les méthodologies de recherche et l'évaluation de la médecine traditionnelle (11-14 avril 2000) au cours de laquelle des experts en médecine traditionnelle de tous les horizons du monde se sont réunis.
L'OMS réalise ces missions en :

- **Facilitant l'intégration** de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé, en aidant les pays membres à élaborer leur propre politique nationale dans ces domaines.
- **Produisant des directives**, en développant et en fournissant :

des standards internationaux à appliquer au cours de la fabrication des produits de la médecine traditionnelle

des guides techniques et des méthodologies pour la recherche sur les thérapies et les produits.

- **Stimulant la recherche stratégique** par l'apport de soutien à des projets de recherche clinique sur la sécurité et l'efficacité, particulièrement pour les maladies telles que le paludisme et le VIH/SIDA.
- **Développant le plaidoyer** pour l'utilisation rationnelle de la médecine traditionnelle par la promotion de l'utilisation basée sur la preuve.
- **Gérant l'information** en jouant le rôle de « clearing house », pour faciliter les échanges d'informations sur la médecine traditionnelle.

Tous ces défis réclament de l'OMS un élargissement et un développement de ses activités, d'où la nécessité d'un plan d'actions.
Concrètement, l'Assemblée mondiale de la santé demande aux Etats membres d'évaluer leurs systèmes traditionnels de médecine et de :

- dresser un inventaire systématique ;
- faire une évaluation préclinique et clinique des plantes utilisées par les tradipraticiens et la population ;
- prendre des mesures pour le contrôle et la réglementation des plantes médicinales ;

- prendre des mesures pour faire respecter les normes ;
- recenser les plantes médicinales ou les remèdes dont le rapport efficacité /effet secondaire est satisfaisant afin de les incorporer dans un formulaire ou la pharmacopée nationale.

Tous les points de la stratégie de l'OMS sont résumés dans le tableau situé en annexe 1 (10).

L'OMS présente son programme de développement de la production locale des médicaments traditionnels plus particulièrement en Afrique (5). Cependant, en 2000, le comité régional africain de l'OMS, le bureau régional de l'Asie du sud-est de l'OMS et le forum gouvernemental sur la médecine traditionnelle en Chine ont expressément demandé de l'aide pour améliorer l'environnement économique et réglementaire de la production locale des médicaments traditionnels. Aujourd'hui, les gouvernements chinois, indien et africain sont donc en quête de moyens pour favoriser le développement de ces soins surtout pour les zones les plus éloignées. En Europe, on s'intéresse surtout à l'étude de l'innocuité, de la qualité, de l'agrément des prestataires, des normes de formation, des méthodologies et des priorités de recherche.
Des mesures doivent être prises d'ici peu de temps dans chaque pays pour développer et améliorer la production locale de remèdes traditionnels. Il s'agit d'encourager l'industrie locale à investir dans la culture de plantes médicinales, échanger des informations sur les recherches en cours et tirer les enseignements des expériences menées à l'extérieur de la région. Les gouvernements devraient jouer un rôle déterminant en créant un environnement politique, économique et réglementaire favorable à la production locale. L'accès aux produits pharmaceutiques traditionnels sera amélioré. Une liste de remèdes traditionnels va être définie. Les modalités en vue de l'introduction dans la liste des médicaments essentiels des remèdes dont l'efficacité et la sécurité sont démontrées vont être explicitées. L'OMS déclare aussi qu'il faudrait entreprendre la culture à grande échelle et la préservation des plantes médicinales, avec la participation des tradipraticiens et des communautés.
Enfin, il faut rappeler que la priorité va bien sûr au développement des traitements antimalariens ainsi qu'au traitement et à la prévention du VIH/SIDA.
Pour résumer le but du développement de la médecine traditionnelle à travers le Monde, voici les points clés des actions menées ou envisagées.

Afrique

En 2000 une résolution a été adoptée par le comité africain intitulée « Promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé : Stratégie pour la région africaine ». L'importance et le potentiel de la médecine traditionnelle sont reconnus et il est envisagé un développement accéléré de la production locale de médicaments traditionnels. Des cadres juridiques sont en train d'être mis en place dans les différents pays africains.

Amériques

C'est un groupe de travail AMRO (bureau régional de l'OMS pour les Amériques) qui a examiné la situation et l'usage de la médecine traditionnelle. La réglementation des produits à base de plantes et leur enregistrement ont été définis en 2000. Cette action a été mise en œuvre en Bolivie, au Chili, au Costa Rica, en Equateur, au Honduras, au Guatemala, au Mexique, au Pérou et au Venezuela.

Europe

Selon *les directives de l'OMS pour l'évaluation des médicaments à base de plantes*, plus de 12 pays d'Europe occidentale ont établi leur réglementation des médicaments à base de plantes. L'OMS souhaite aussi apporter des conseils pour évaluer l'innocuité et l'efficacité.

Asie du Sud-Est

Depuis 1998, le ministère indien a accru ses efforts de normalisation et de promotion d'un contrôle de la qualité des médicaments ayurvédiques, unani, siddha et homéopathiques. Il a

aussi finalisé des directives de bonne pratique de fabrication pour les médicaments ayurvédiques et promu l'enseignement de la médecine traditionnelle en Inde.

Pacifique occidental

Le Bureau régional du Pacifique occidental à Manille soutient les pays en rédigeant des politiques et des réglementations et facilite l'intégration de la médecine traditionnelle au niveau national. L'OMS a aidé l'institut philippin, la Papouasie Nouvelle Guinée pour la réglementation et législation de la médecine traditionnelle. L'OMS a aussi proposé des diplômes d'études universitaires en Australie, en Chine, au Japon, en République de Corée et du Vietnam. Des directives « *Guidelines for Appropriate Use of Herbal Medicine* » ont été développées par l'OMS. Enfin en 2000, un plan d'action sur la médecine traditionnelle pour les 20 îles du Pacifique a été rédigé.

1.2.2.2 Réglementation OMS pour les médicaments traditionnels

L'OMS a crée un Comité Régional d'Experts (R.E.C) sur la médecine traditionnelle dans la région africaine depuis Mai 2001 ; il a permis entre autre de définir une classification des médicaments de la médecine traditionnelle.
Il existe 4 catégories qui auront spécifiquement leur cadre réglementaire (41).

Catégorie 1 : médicament préparé par le tradipraticien pour un patient

La commercialisation ne nécessite pas l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). La réglementation de l'exercice de la médecine traditionnelle correctement mise en application est une garantie suffisante de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité des remèdes. Cette réglementation précisera la responsabilité juridique du tradipraticien. Il est préférable que leur vente ne se fasse pas en dehors de la localité d'exercice du tradipraticien. La dispensation du remède se fait par celui qui l'a préparé ou qui l'a prescrit.

Catégorie 2 : médicament issu de la communauté (usage populaire) avec des applications commerciales.

Ces médicaments sont tolérés depuis longtemps dans les officines pharmaceutiques où ils sont en vente libre et dans les herboristeries qui sont reconnues par l'autorité de réglementation pharmaceutique. Ils sont souvent issus de la médecine populaire, ils ont subi une amélioration de la présentation et une standardisation de la production. Les formes commercialisées existent depuis plus de 20 ans. Cette catégorie nécessite l'obtention d'une AMM allégée fondée sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et l'innocuité.

Catégorie 3 : médicament issu des travaux des instituts de recherche

L'AMM est accordée par un arrêté du Ministre en charge de la santé, après avis technique d'un comité d'experts, émis sur la base d'un dossier comprenant les 5 parties d'une AMM classique.

Catégorie 4 : médicament originaire d'un pays situé en dehors de la région africaine.

Cette catégorie nécessite un dossier d'AMM complet.

Il est important de mentionner qu'un système de vigilance se met en place en habituant le tradipraticien à déclarer aux autorités de réglementation pharmaceutique les effets secondaires suspectés observés sur ses patients. Ces mêmes autorités peuvent aussi faire des enquêtes de terrain pour vérifier certaines informations.

1.2.2.3 Evaluation des médicaments traditionnels

Le problème à l'heure actuelle est l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments traditionnels.

C'est d'ailleurs pour cette raison que beaucoup de médecins de nos pays occidentaux peut-être mal informés, traitent leur patient par allopathie uniquement et restent sceptiques voire hostiles à l'utilisation des médecines complémentaires.

Ce sont les preuves cliniques et des études sérieuses randomisées qui manquent à la médecine traditionnelle pour la crédibiliser dans nos pays occidentaux. Cependant, on peut s'interroger sur le fait qu'il pourrait exister des évaluations un peu plus spécifiques pour ce type de thérapeutique puisqu'elle ne répond pas du tout au même besoin. Il n'existe en effet aucune norme ni méthodes nationales ou internationales permettant de l'évaluer.

Il est important de comprendre que l'utilisation de médicament à base de plantes est soumise à beaucoup de facteurs extérieurs et environnementaux. L'approche ne doit donc pas être la

même que pour les médicaments modernes dont le mécanisme d'action est parfaitement élucidé et rationnel.

Il est facile de comprendre que ces médicaments ne paraissant pas engendrer d'effets secondaires graves, aucune surveillance ne s'est mise en place. Par conséquent, trouver les médicaments efficaces et sûrs sans documentation à l'appui est assez difficile. C'est pourquoi, l'OMS souhaite « encourager son usage rationnel et l'identification des thérapies les plus sûres et les plus efficaces ».

Depuis 1982, des experts travaillent pour sélectionner des plantes médicinales dont l'usage traditionnel est reconnu et non toxique.

Un rapport détaillant les directives à suivre pour étudier et évaluer la médecine traditionnelle a été réalisé en 2000 par l'OMS « General guidelines for methodologies on Research and evaluation of traditional medicine ». (3)

Il contient les critères de base de l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité, ainsi que des règles d'étiquetage et de rédaction de la notice.

1/ **L'évaluation pharmaceutique** : Elle se fait par l'identification des plantes médicinales, des formes galéniques utilisées, ainsi que par l'analyse et la stabilité de la plante médicinale.

2/ **L'évaluation de l'innocuité** : elle se fait par des expériences documentées des études d'innocuité et de toxicologie. L'OMS distingue plusieurs cas. Si le produit est utilisé traditionnellement sans démonstration de son innocuité, il faut faire une évaluation du bénéfice/risque ou une démonstration de son innocuité. Pour les cas où la littérature mentionne une utilisation traditionnelle sans effet secondaire, il faut mentionner la monographie utilisée.

Les directives de l'OMS préconisent d'utiliser :

<u>Pour la toxicité aiguë</u> :

- au moins deux espèces d'animaux ; un rongeur et un non rongeur.
- des animaux mâles et femelles ;
- chaque groupe de rongeurs est constitué d'au moins 5 animaux par sexe. Pour les non rongeurs, chaque groupe est constitué d'au moins deux animaux par sexe.
- Normalement, la voie orale suffit pour un composé ultérieurement administré par cette même voie chez l'homme mais quelques agences préconisent aussi la voie parentérale. Pour les cas où la plante est administrée seulement par voie parentérale chez l'homme, il sera utilisé la voie parentérale uniquement pour les essais sur animaux.

- La détermination de la dose létale se fait chez les rongeurs. Chez les non rongeurs, une dose élevée peut être administrée pour observer les effets toxiques. L'administration se fait une ou plusieurs fois par jour.
- L'observation des effets toxiques permet de voir leur réversibilité ou non. Les animaux doivent être observés pendant au moins 7 à 14 jours. L'autopsie est réalisée sur les rongeurs après cette durée d'observation. Une histopathologie est aussi conduite sur chaque organe ou tissu qui ont montré une modification d'aspect à l'autopsie.

Pour la toxicité à long terme :

Chaque groupe de rongeurs doit avoir au minimum 10 mâles et 10 femelles. Pour les non rongeurs, chaque groupe doit comporter au moins 3 mâles et 3 femelles. La période d'administration dépend de la période d'utilisation chez l'homme.

Période d'utilisation chez l'homme	**Période d'administration chez l'animal**
Une fois ou plusieurs fois mais pendant moins d'une semaine	2 semaines à 1 mois
Administration répétée entre une à quatre semaines	4 semaines à 3 mois
Administration répétée entre une à six mois	3 à 6 mois
Administration répétée à long terme sur plus de six mois.	9 à 12 mois

Trois niveaux de doses sont au minimum administrés à l'animal. Une première dose ne cause pas de dommage et d'effets toxiques, une autre produit des effets toxiques majeurs. L'autre dose sert à déterminer la relation dose/manifestation toxique. Des groupes témoins sont toujours obligatoires.

Les observations et examens à réaliser se font sur divers critères :

- Signes généraux, poids, appétit de l'animal : la nourriture et l'eau ingérée sont mesurées. Le poids et la nourriture sont mesurés avant l'administration, au minimum toutes les semaines pendant les 3 premiers mois de l'administration et au moins toutes les quatre semaines après.

- Examen hématologique : Avant l'autopsie, du sang est prélevé sur les rongeurs. Pour les non rongeurs, du sang est prélevé avant administration de la drogue, pendant et après la période d'administration. Le maximum de paramètres est mesuré.
- Fonctions rénales et hépatiques : surveillance et calcul des paramètres des deux fonctions au moins une fois avant, pendant et après l'administration.
- Autres fonctions : Un ECG, des tests visuels ou auditifs sont effectués. Des examens ophtalmologiques sont faits sur les rongeurs.

Lorsqu'un animal meurt pendant la période d'administration, l'autopsie est faite le plus vite possible. Un examen macroscopique des organes et tissus et éventuellement la pesée de ceux-ci est faite. Des examens histopathologiques sont réalisés afin de trouver la raison de la mort et la nature de la toxicité observée. De toute façon, tous les animaux sont sacrifiés en fin d'études pour compléter les examens et autopsiés.

3/ **L'évaluation de l'efficacité et de l'utilisation prévue** : elle se fait par l'évaluation de l'utilisation traditionnelle grâce à la littérature et des preuves appuyant l'indication. Dans le cas de nouvelles plantes médicinales ou d'une nouvelle indication, des essais cliniques sont requis. Ils sont sensiblement similaires à ceux nécessaires pour la constitution d'un dossier classique CTD en vue de l'AMM d'un médicament conventionnel avec cependant quelques adaptations aux propriétés mêmes de certaines plantes médicinales. Par exemple, pour une plante qui possède des caractères organoleptiques prononcés, le placebo sera difficilement trouvable. Il sera donc préconisé de prendre une dose beaucoup plus faible de la même plante médicinale comme contrôle. Enfin, la médecine traditionnelle ayant une approche holistique, des lignes directrices sur la qualité de vie ont été prévues pour évaluer l'efficacité. Elles prennent en compte les domaines physique, psychologique, le degré d'indépendance, les relations sociales, l'environnement, la spiritualité / religion / croyances personnelles et ceci grâce à des échelles de réponse.

Il existe aussi les monographies de l'OMS concernant une sélection de plantes médicinales fournissent une information scientifique sur le contrôle de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité de plantes médicinales largement utilisées (11,12). Il existe trois volumes, le premier comporte 28 monographies techniques détaillant la qualité, la sécurité et l'efficacité de 39 espèces de plantes dont l'aloe, l'astragalus, la camomille, l'éphédra, le ginkgo, le ginseng, le

senne, la valériane….Le second volume inclut 30 monographies et le troisième 31 monographies.

Chaque monographie comprend :

- une partie I : résumé des caractéristiques botaniques, les principaux constituants chimiques actifs, le contrôle de qualité de chaque plante.
- une partie II : résumé des applications cliniques, de la pharmacologie, de la posologie, des contre-indications possibles, des précautions et des réactions indésirables potentielles.

Toutes ces démarches de l'OMS visent à faciliter le travail des autorités de réglementation dans le but de réaliser une classification des médicaments à base de plantes et de proposer les remèdes à base de plantes dans le monde entier.

Il reste encore de nombreuses études scientifiques à faire sur les préparations issues des plantes pour valider leur efficacité et innocuité tout comme il reste aussi de nombreuses études à réaliser sur les nombreuses espèces de plantes qui n'ont pas encore été étudiées.

1.2.2.4. Assurer la qualité de la médecine traditionnelle

1.2.2.4.1. La qualité de la pratique médicale

Il faudrait assurer la qualification des prestataires qui doivent être munis d'un permis, la qualité des produits et une information correcte entre les allopathes, les patients et les scientifiques.

La médecine traditionnelle a besoin avant tout d'une formation et d'une éducation des patients comme des professionnels.

L'éducation des professionnels de santé paraît vraiment être nécessaire pour supprimer les préjugés que chacun peut se faire et établir une relation plus scientifique et objective sur la valeur de ces soins.

L'éducation des patients est nécessaire pour leur faire prendre conscience que les plantes peuvent être parfois toxiques et de l'usage qu'il faut en faire.

L'OMS propose même d'aider financièrement les pays pour développer les connaissances en médecine complémentaire ainsi que d'aider à la réglementation et à l'organisation des hôpitaux. (10)

1.2.2.4.2. La qualité des médicaments traditionnels

En premier lieu, il faut rappeler les spécificités de ce type de médicament. Il ne peut être comparé à un médicament chimique occidental et les critères à prendre en compte pour assurer sa qualité sont totalement différents.

Spécificités des médicaments traditionnels :

Outre les problèmes de nomenclature qui amèneraient à la récolte d'une mauvaise plante, beaucoup de facteurs entrent en jeu pour assurer la qualité de ces médicaments.
Il est dépendant de l'environnement dans lequel il est issu et administré.

- Le choix de la cueillette de la plante ou partie de plante est primordial. Il faut décider du lieu de cueillette de la plante qui peut être sauvage, cultivée ou les deux. La situation géographique d'une plante peut affecter son principe actif. Leur activité biologique diffère donc d'un pays à un autre voire d'une plante à une autre. Ce problème pourrait être pallié en réalisant de la culture de plantes médicinales mais elle est parfois impossible. De plus, le composant actif des plantes peut varier en quantité et en qualité d'une saison à une autre et même dans l'espace de 24 heures. L'âge de la plante à la cueillette est aussi à prendre en compte. Le choix de la partie de la plante à utiliser est bien sûr aussi important en terme de rendement en produit actif.
- Le traitement après récolte influe sur la qualité car certains composants des plantes se détériorent rapidement après la cueillette. Le séchage ou l'extraction doit donc se faire le plus rapidement possible.
- Le temps de stockage doit être limité à cause du risque d'attaque par des insectes ou des moisissures. Cependant, quelques cas préconisent au contraire d'être stocké pendant un an après utilisation (écorce de bourdaine américaine) pour améliorer la qualité du principe actif.

Il existe des critères nécessaires à la bonne fabrication des médicaments à base de plantes médicinales, il faut en effet se reporter aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des règles concernent les locaux, le personnel, l'hygiène, l'analyse des matières premières, le contrôle de la fabrication, l'assurance qualité, l'analyse du produit fini ainsi que de son

emballage. Il faut aussi penser à faire des dossiers de lot et prélever des échantillons tout comme n'importe quel autre produit pharmaceutique.
En effet, la 4ème édition des lignes directrices générales relatives aux BPF porte sur la fabrication des médicaments à base de plantes médicinales.
De plus, l'OMS a compris la nécessité d'établir des directives pour assurer la qualité de ces produits. Plusieurs réunions WHA31.33(1978), WHA40.33 (1987), WHA42.433(1989) ont établi des critères pour la qualité des produits issus de plantes médicinales en utilisant des techniques modernes de contrôle et en établissant des standards. Un manuel nommé " Quality control methods for medicinal plant materials" décrit une série de tests pour assurer la qualité des produits et du matériel servant à leur fabrication (6). Ces contrôles sont retrouvés dans les monographies de l'OMS. Elles donnent une trame pour le contrôle des plantes médicinales. Les médicaments traditionnels qui contiennent des plantes ne faisant pas encore partie des monographies peuvent s'inspirer du schéma de ces monographies pour assurer leur qualité.

Assurer la qualité de la plante

Une trame à suivre pour assurer la qualité de la plante utilisée a été obtenue en compilant les différentes données de l'OMS :

Définition : nom latin de la plante, ses synonymes, les noms vernaculaires, la distribution géographique, la description botanique.

Partie de la plante utilisée : son apparence, ses caractères organoleptiques, les caractères microscopiques, la forme des cellules végétales et la présence éventuelle de cristaux.

Tests d'identification générale : les examens macroscopiques et microscopiques
Ces examens permettent de vérifier si la substance présente est bien celle attendue en identifiant et en déterminant le degré de pureté grâce à une comparaison avec un témoin en référence à la pharmacopée.

L'identification macroscopique concerne la forme, la taille, la couleur, la texture, la surface de la substance à contrôler.

La taille des poudres et le tamisage sont définis dans le manuel des méthodes de contrôle des plantes médicinales. Les résultats sont exprimés en µm.
La poudre est grossière lorsque au minimum 95% en masse des particules passent le tamis N° 1400 et moins de 40% passent le tamis N° 355.
La poudre est modérément fine lorsque au minimum 95% en masse des particules passent le tamis N° 355 et moins de 40 % passent le tamis N° 180.
La poudre est fine lorsque au minimum 95% en masse des particules passent le tamis N° 180 et moins de 40 % passent le tamis N° 125.
La poudre est très fine lorsque au minimum 95% en masse des particules passent le tamis N° 125 et moins de 40 % passent le tamis N° 90.

L'identification microscopique est indispensable pour les matières broyées.
Le matériel utilisé est un microscope, un filtre, une lampe, un appareil de dissection. Il existe des procédures pour la préparation des échantillons et la clarification de ceux-ci avant l'examen. Il faut réaliser aussi l'histochimie des cellules et de leur contenu, la désintégration des tissus, la mesure des échantillons avec le microscope, les stomates des feuilles et la micro sublimation.

Tests de pureté : microbiologique, les matières organiques étrangères, les cendres totales, les cendres insolubles en milieu acide, la perte à la dessiccation, l'indice d'hygroscopie, les résidus de pesticides, les métaux lourds, les résidus radioactifs, et autres tests.
Les matières étrangères : Il faut vérifier qu'il n'y ait pas de contamination visible par des insectes, des moisissures ou des excréments d'animaux, de la terre, des pierres, du sable et de la poussière. Il faut s'assurer aussi que l'odeur n'est pas anormale, qu'il n' y a pas de décoloration ou autres signes de détérioration. Il ne doit pas y avoir de substances étrangères ou de résidu dangereux, de poison.
Le stockage doit se faire dans un endroit propre afin de ne pas être source de contamination.
L'échantillon prélevé doit être uniforme et

- au moins de 500 g pour les racines, rhizomes et écorce
- au moins de 250 g pour les feuilles, fleurs, graines et fruit
- au moins de 50 g pour les parties broyées et coupées

La méthode de contrôle est au minimum une chromatographie sur couche mince ainsi que des tests chimiques, physiques ou microscopiques selon les substances recherchées et lorsque la substance indésirable a un Rf identique ou trop proche de celui de la molécule active.

Voici quelques limites définies par l'OMS et/ou la pharmacopée européenne concernant l'analyse de la pureté :

Champignon contaminant (levure et moisissure) : < $1* 10^{4}$ UFC/g ou ml (UFC : unités formatrices de colonies)

Dénombrement des bactéries aérobies totales : < $1 * 10^{5}$ UFC/g ou ml

Escherichia coli, Salmonella, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa : absent

Mycotoxines : aflatoxines < 20 ppm

Arsenic : < 0.14 µg/kg p.c/jour (p.c : poids corporel)

Cadmium : < 0.09 µg/kg p.c/jour

Chrome (VI) : < 0.29 µg/kg p.c/jour

Plomb: < 0.29 µg/kg p.c/jour

Mercure total : < 0.29 µg/kg p.c/jour

Pesticides : selon les limites de la pharmacopée

Résidus de solvant et autres impuretés : selon les limites de la CIH

Radioactivité : 600 Becquerels/kg de substance si soupçonnée.

Détermination des cendres : Il existe trois méthodes décrites pour déterminer les cendres : les cendres totales, les cendres insolubles dans l'acide et les cendres solubles dans l'eau.

Détermination de la teneur en eau : Un excès d'eau peut entraîner une altération des substances végétales et une prolifération microbienne. Il existe donc deux méthodes préconisées; méthode azéotropique par une distillation par le toluène et une méthode par gravimétrie.

Il existe ensuite des déterminations à réaliser selon les propriétés de chaque plante.

Essais chimiques : pour identifier les principales classes de produit des plantes

Par exemple, on pourra déterminer :

Les matières extractibles : cette méthode consiste à déterminer le taux de substances actives extraites avec des solvants. Cette méthode est utilisée seulement quand il n'existe pas de méthodes chimiques ou biologiques. La procédure décrit deux méthodes, une par extraction à haute température et une autre par macération à froid. Le résultat est exprimé en mg par g.

Les substances volatiles : Il s'agit de déterminer le volume d'huile essentielle produit par distillation. Les huiles essentielles sont ensuite caractérisées par leur odeur, leur apparence et leur capacité à s'évaporer à température ordinaire.

Principaux constituants chimiques : description des molécules isolées

Utilisations thérapeutiques : les essais cliniques éventuels, les utilisations décrites dans la pharmacopée ou les systèmes traditionnels de médecine, les utilisations traditionnelles.

Pharmacologie : l'expérimentation, la pharmacologie clinique

Les contre-indications

Mise en garde

Précautions : interactions médicamenteuses et autres

Effets indésirables

Les formes galéniques

La posologie

Assurer la qualité des médicaments traditionnels

Les grandes lignes pour assurer la qualité de ces médicaments sont résumées ci-dessous :

Description du matériel végétal utilisé

Cette description doit se faire conformément aux critères évoqués précédemment.

La préparation à base de plante

Ce peut être un extrait, des teintures, des huiles essentielles, des expressions ou des préparations produites après fractionnement, purification ou concentration d'une matière végétale. La procédure opératoire doit être décrite en détail. Une méthode d'identification et si possible un dosage de la plante dans la préparation doivent être mentionnés. Quand l'identification du principe actif n'est pas possible, il faut identifier une substance de la préparation qui soit significative de la qualité de la préparation.

Produit fini

Tous les excipients et leur proportion dans la formule doivent être précisés. Il doit y avoir une méthode d'identification ou de caractérisation assurant la qualité du produit fini reflétant la teneur en principe actif.

Stabilité

La stabilité physique et chimique du produit doit être testée afin de définir les conditions de conservation.

Nous venons de voir une façon d'assurer la qualité des préparations et médicaments issus de la médecine traditionnelle. Il est important de garder toujours à l'esprit que la plante n'est cependant pas assimilable à un médicament chimique et son utilisation en médecine traditionnelle possède aussi ses spécificités ne serait-ce que par le moyen d'administration et l'environnement autour du médicament traditionnel.

1.2.3. Points de vue de différents professionnels

Le réseau ReMed Réseau Médicaments & Développement est un carrefour d'échanges autour des problèmes liés aux médicaments dans les pays en voie de développement. Leur site web est : http //www.remed.org. Ce forum est un site de dialogue entre les divers professionnels spécialisés dans le secteur de la pharmacognosie et de l'ethnopharmacologie, il est aussi ouvert à toutes personnes voulant dialoguer sur ce sujet. Parmi les nombreux sujets développés sur ce forum d'échanges, de nombreuses discussions concernaient cette question: « Comment développer la production des médicaments traditionnels ? ».

Les avis sont souvent un peu trop partagés entre les partisans et les réticents. D'une façon générale, les arguments des professionnels peuvent se résumer ainsi :

Réticences

L'évaluation des médicaments traditionnels selon les méthodes d'évaluations pharmacologiques et cliniques occidentales ne représentent qu'une récupération ethnocentriste et n'est qu'une seconde forme de colonisation des pays sous-développés par le Nord. Beaucoup de professionnels témoignent de l'inadaptabilité des méthodes d'évaluation occidentale à un système de médecine traditionnelle qui ne fait pas intervenir les mêmes concepts. En effet, l'évaluation clinique est bien insuffisante pour les médicaments traditionnels car elle ne prend pas en compte la complexité de l'homme et son lien avec son environnement. Les rituels et tout ce qui est autour de l'administration du remède ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. D'autre part, certains professionnels témoignent de leur agacement à toujours vouloir prendre notre modèle occidental comme référence.
De plus, l'élévation du coût du médicament en lui infligeant ces études le rendrait inaccessible à une partie de la société ce qui apparaît comme une aberration.

Apports

L'évaluation permettrait d'obtenir des recommandations sur les doses concernant certaines plantes toxiques. Il existe en effet de nombreux cas d'intoxication par des médicaments traditionnels administrés de façon empirique.
La promotion des thérapies traditionnelles comme ressource locale de santé est d'autant plus bénéfique que nous sommes à une époque où les repères ancestraux se perdent. Ce reniement des pratiques traditionnelles par la nouvelle génération qui fantasme devant le développement occidental entraîne aussi une perte de connaissance qui est un réel danger. Il faut aussi prendre en compte le risque de la disparition des connaissances de la médecine traditionnelle après les guerres et génocides comme au Rwanda par exemple.
Il faut considérer aussi que l'intégration de l'usage des remèdes traditionnels dans les soins de santé primaires est très intéressant pour le coût de la santé. La médecine allopatique pratiquée par les agents de santé permettrait aussi de mieux travailler avec les tradipraticiens dans un but de complémentarité. Enfin, le Dr Francis Coste da Silva, une des personnes dialoguant sur ce site, dans un de ses messages, témoigne d'une façon claire et décidée : « Notre patient est

malade et il veut être correctement soigné, point. Dans son environnement immédiat il a à portée de main (et de sa bourse) le Médicament Traditionnel. Aidons-le à améliorer ce médicament traditionnel en le confrontant aux critères d'évaluations toxico-pharmacologique et clinique comme l'a proposé le Pr Bruneton pour lui conférer qualité, efficacité et sécurité qui sont quand même le minimum à attendre d'un médicament digne de ce nom ».

Discussion

Il devient urgent d'harmoniser les méthodes d'évaluation des médicaments à base de plantes en prenant compte aussi de l'avis des professionnels de santé des pays concernés et surtout des différences culturelles de chaque pays. Les patients des pays du Sud ont en effet droit à un médicament sûr et efficace, il est nécessaire de trouver une façon d'assurer la qualité du médicament traditionnel.

Il faut non pas imposer aux tradipraticiens d'assurer la qualité de leur produit mais leur proposer de s'associer avec l'OMS pour étudier l'innocuité de leur produit et leur efficacité. La concrétisation de la stratégie de l'OMS doit en premier lieu faire agir les tradipraticiens et les personnes compétentes des pays concernés. Que les français assurent la qualité des médicaments traditionnels serait de l'assistanat très mal placé. En associant nos différentes connaissances, le résultat sera le plus fructueux. C'est à mon avis une façon efficace d'aider vraiment la population à être correctement soignée. Les critères d'évaluation des remèdes traditionnels devraient donc être définis en présence du corps des tradipraticiens et de l'OMS. S'il est nécessaire d'établir une autre méthode d'évaluation de ces médicaments, il ne faut pas hésiter à le faire, il n'existe pas de méthode idéale, les études demandées pour une AMM européenne sont loin d'être la seule façon d'assurer l'efficacité et l'innocuité d'une substance. De plus, demander de faire des études cliniques sur des animaux à une population hindoue par exemple fait preuve d'une réelle incompréhension. Cette remarque me semble importante car c'est un des nombreux problèmes rencontrés dans l'harmonisation d'une réglementation. Seule la discussion interculturelle peut amener chaque pays à une réelle prise de conscience et une remise en question de son fonctionnement.

1.2.4. Cas réel : Pharmaciens Sans Frontières

L'OMS fait appel à de nombreuses ONG pour réaliser son programme de développement des médicaments traditionnels. C'est en Equateur que le Dr Elodie Flahaut, chargée de mission Pharmaciens Sans Frontières a été responsable d'un projet de 3 ans pour développer la santé des populations autochtones shuar d'Equateur (54). Après avoir sélectionné les plantes les plus connues de la population, une identification botanique puis une recherche bibliographique ont été réalisées. Une vingtaine de remèdes a été élaborée pour traiter des pathologies telles que les diarrhées, parasitoses (ascaris, oxyures, amibes...), infections respiratoires, infections urinaires, problèmes dermatologiques (brûlures, blessures, mycoses), douleurs articulaires et musculaires, troubles nerveux, etc. (54)

Pathologie à traiter	**Traitement usuel par médicament moderne**	**Traitement par médicament traditionnel**	**Rapport coût M.moderne/ M.tradi**
Polyparasitoses	Métronidazole	Sirop ou teinture d'*Euphorbia hirta*	2 à 3
Infections respiratoires	Amoxicilline	Sirop de *Zingiber officinale, Lippia alba, Malva rudis*	2 à 3
Infections urinaires	Amoxicilline ou cotrimoxazole	Teinture de *Scoparia dulcis, Portulaca oleraceae, Malachra rudis, Potomorphe peltatum*	3
Diarrhées	Réhydratation orale, Amoxicilline ou cotrimoxazole	Sirop ou teinture de *Psidium quajava* et *Lippia alba*	2 à 3
Arthrose	Diclofenac	Décoction d'*Uncaria tomentosa*	1
Vomissements	Métoclopramide ou Metopimazine	Teinture ou sirop de *Zingiber officinale*	NC

Cette deuxième partie a montré la mise en place d'une évaluation et d'une réglementation pour les médicaments traditionnels. L'OMS veut essayer de normaliser ces médicaments. D'ailleurs, de plus en plus d'associations ou ONG appliquent concrètement son programme. Dans les pays développés, les médicaments traditionnels prennent le nom de « médicament à base de plantes ». Pour ces derniers, il existe une réglementation. Cependant, leur serait-elle bien adaptée? Est-elle vraiment représentative de l'efficacité du remède ? Le réseau de discussion ReMed nous a présenté quelques points de vues sur ce problème.

Le médicament à base de plante a ses spécificités et son histoire dont il faut essayer de tenir compte pour l'évaluer et le réglementer. La réglementation des plantes médicinales doit évidemment exister pour tout produit mis à la disposition d'un malade. Les très nombreux accidents et intoxications après ingestion de remèdes falsifiés ou de mauvaise qualité en sont les premiers témoins. Il est donc intéressant de connaître la réglementation actuelle des médicaments contenant des plantes médicinales. Elle diffère considérablement d'un pays à l'autre, c'est pourquoi je me limiterai à la présentation un peu plus détaillée de la réglementation française (8, 16).

1.3. La spécificité de la réglementation concernant les plantes médicinales

La nouvelle définition de la médecine traditionnelle de l'OMS de 2002 englobe les plantes médicinales. Dans le monde entier, 24000 plantes sont utilisées en médecine traditionnelle (39). Dans les pays industrialisés, les médicaments traditionnels prennent la forme de médicament à base de plante. A l'heure actuelle, les plantes médicinales d'Asie ou d'Afrique arrivent en quantité dans nos supermarchés ou nos officines. Nombreux sont les exemples qui ont montré une réelle négligence dans l'évaluation de ces produits et causé de nombreux accidents. Par exemple, le badianier de Chine, arbuste dont le fruit (badiane de Chine ou anis étoilé chinois : *Illicium verum*, est d'usage courant et utilisé comme médicament à base de plante en France. La badiane du Japon, *Illicium religiosum* est très toxique, dû à des composants toxiques pour le système nerveux central. En France, l'utilisation de cette badiane du Japon est interdite. L' AFSSaPS a été informée de cas de convulsions survenus aux Pays Bas après ingestion de cette badiane en infusion. La Badiane de Chine avait été remplacée par la badiane du Japon, à cause de la pénurie dont souffre la badiane de Chine. L'AFSSaPS a retiré le 16 novembre 2001, 15 lots de médicaments identifiés comme contenant un mélange des deux badianes. La vente de Badiane de Chine vendue en officine en France a donc été suspendue. La liste des accidents et intoxications serait encore longue à énumérer.

1.3.1 Définitions

Voici quelques définitions données par l'AFSSaPS (8, 16).

Médicament à base de plantes :

« Les médicaments à base de plantes sont définis comme des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des plantes ou des extraits de plante. »

Drogue végétale :

« Issue d'une plante fraîche ou desséchée, elle est utilisée à des fins thérapeutiques. La drogue est parfois une plante entière, le plus souvent une partie de plante (racine, écorce, sommité fleurie, feuille, fleur, fruit, graine, etc.) entière ou fragmentée. Elle peut aussi être un suc retiré par incisions du végétal vivant » comme une gomme ou latex par exemple.

Préparation à base de drogues végétales :

« Une préparation se présente sous forme d'extrait, de teinture, d'huile grasse ou essentielle, de fragment, de poudre, etc. ». Les constituants isolés, chimiquement définis, ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogues végétales.

Principe actif :

Dans le contexte particulier des médicaments à base de plantes, ce principe actif est considéré comme pouvant être « des drogues végétales ou des préparations à base de drogues végétales que les constituants à effet thérapeutique soient connus ou non ».

Les constituants à effet thérapeutique :

« Ce sont des substances ou groupes de substances, chimiquement définis, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation à base de drogue(s) végétale(s) est connue. »

1.3.2 Réglementation et autorisation de mise sur le marché

A l'heure actuelle, de nombreux pays utilisent des médicaments à base de plantes. Leur valeur clinique, pharmaceutique et économique est maintenant de mieux en mieux reconnue. Il apparaît donc important de réglementer leur utilisation, leur exploitation et exportation.
Il n'existe pas de modèle international capable d'énumérer les contrôles législatifs des plantes médicinales. Les exigences sont en effet très fluctuantes selon le pays.
Selon les pays les approches législatives des médicaments à base de plantes divergent.

En effet, différentes approches sont choisies concernant l'obtention de licences, de la préparation, de la fabrication et de la commercialisation pour assurer l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments à base de plantes médicinales. Ce sont les pays en voie de développement qui possèdent le plus grand nombre de préparations à base de plantes reconnues traditionnellement efficaces. Cependant, ils n'ont aucun système législatif pour intégrer ces connaissances dans la législation pharmaceutique.

Les différentes législations pour les médicaments à base de plantes sont répertoriées dans les catégories suivantes :

- les mêmes conditions réglementaires pour tous les produits sur le marché
- certains types de preuves ne sont pas exigées
- aucune condition réglementaire pour ces produits
- aucune condition réglementaire pour l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché
- condition réglementaire relative à l'enregistrement ou à l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à base de plantes ou traditionnels.

Il faudrait donc un système spécial d'octroi de licence pour ces médicaments qui ne sont ni enregistrés ni contrôlés afin de pouvoir contrôler leur qualité avant et au cours de la commercialisation. Il paraît intéressant de pouvoir signaler les effets indésirables de ces produits à partir de leur mise sur le marché, c'est pourquoi il serait primordial d'avoir une réglementation sur ces médicaments. (8)

Les pays définissant un système de réglementation décrivent les plantes médicinales selon des monographies de la pharmacopée :

- état de prescription
- revendication d'un effet thérapeutique
- les ingrédients
- les substances prévues ou réglementées
- les périodes d'utilisation

Le point sur le cadre réglementaire adopté par la France

Ces médicaments à base de plantes répondent à la définition de l'article L.5111 du Code de la Santé relevant de la réglementation générale du médicament, ils offrent aux consommateurs une garantie de qualité et de sécurité.

Il existe trois sortes de médicaments à base de plantes selon les niveaux d'indication thérapeutique revendiqués :

- Indication thérapeutique précédée de la mention « Traditionnellement utilisé dans… »
- Indication thérapeutique précédée de la mention « Utilisé dans… »
- Indication thérapeutique portée directement sans mention particulière.

Les deux premières catégories relèvent de l'Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché crée par le Ministère des Affaires sociales et de la solidarité (Bulletin officiel n°90/22 bis, 1990).

La dernière catégorie, à l'exception des médicaments laxatifs à base de drogues végétales, ne relève pas de cet Avis. Elle correspond en effet à une demande d'AMM classique avec les dossiers toxicologiques et cliniques.

Remarque : Les plantes médicinales font partie du monopole pharmaceutique. Cependant, il existe 34 plantes dont l'usage est banalisé qui sont inscrites à la pharmacopée dont la vente est autorisée pour tout commerce si et seulement si les fabricants ne font mention d'aucune indication thérapeutique.

Indication thérapeutique précédée de la mention « traditionnellement utilisé dans… »

En France, une spécialité à base de plante portant cette mention requiert une Autorisation de Mise sur le Marché « dossier allégé »

Une procédure allégée a été ainsi adoptée par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi pour la demande d'AMM de spécialités pharmaceutiques à base de plantes. L'objectif de ce dossier est de garantir la conformité, la sécurité, l'innocuité et la qualité. L'allègement consiste principalement à l'exemption de tout ou partie des essais pharmaco-toxico-cliniques. Ces dispositions ont conduit à l'élaboration d'un avis aux fabricants dont la dernière révision date de 1997 (publication en 1998) sous la forme d'une note explicative de l'AFSSaPS. La note comporte en effet une liste des drogues et préparations dont l'usage est considéré comme bien établi (dans l'annexe 1). Toute plante toxique ou suspecte a été exclue de la liste et toutes les indications correspondent à des pathologies mineures du quotidien. Le libellé exact de

l'indication thérapeutique dont peut se prévaloir un médicament qui en contient est aussi indiqué dans l'annexe 2 de la *Note*. Elle comprend aussi au chapitre 3 les associations médicamenteuses fixes possibles sans devoir fournir de documentation pharmaco-cliniques à l'appui de la demande d'AMM.

Il existe donc dans cette *Note* :

- une liste de 174 plantes et parties de plantes répertoriant celles qui ont des indications thérapeutiques approuvées.
- une liste de 35 indications thérapeutiques pour des affections mineures devant comporter l'indication « traditionnellement utilisée dans..... »
- une liste d'associations de plantes
- une section spéciale pour les plantes laxatives

Il existe aussi des règles concernant l'étiquetage et l'emballage

Dans cette *Note* sont détaillés, à l'intention des fabricants, tous les éléments nécessaires à la constitution du dossier de demande d'AMM : renseignements administratifs, résumé des caractéristiques du produit (RCP), rapports d'experts, documentation chimique et pharmaceutique (composition, méthodes de préparation, contrôles des matières premières et du produit fini, stabilité), etc. L'évaluation toxicologique n'est pas nécessaire pour les drogues pour tisanes, les extraits aqueux, les extraits hydro-alcooliques préparés à partir d'alcool éthylique de titre faible (30%v/v) et ceux de titre supérieur lorsqu'ils sont d'usages traditionnels et inscrits à la Pharmacopée française ou européenne ainsi que les drogues végétales laxatives. Dans les autres cas, en particulier pour les drogues totales, une étude toxicologique allégée est *a priori* nécessaire ; toxicité aiguë par voie orale chez le rat et toxicité à quatre semaines chez le même animal avec la détermination de paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques sur au moins 15 organes. Les essais sont effectués sur 10 animaux femelles et 10 animaux mâles par lot. On utilise 1 lot d'animaux témoins et au minimum 2 lots d'animaux traités dont l'un avec la dose maximale administrable. Il existe des exceptions prévues pour les préparations de plantes fraîches utilisées dans l'alimentation. Dans les cas d'associations non expressément prévues par la *Note*, l'évaluation toxicologique est obligatoire, même si les drogues ou préparations entrant dans le médicament en sont individuellement dispensées.

Il n'est pas demandé d'apporter de preuve clinique de l'efficacité : l'inscription sur la liste annexée à la *Note* explicative signifie de fait que « l'usage est bien établi » hormis bien sûr les

données bibliographiques. Par conséquent, lorsque nous voyons écrit sur un emballage, « traditionnellement utilisé dans … », aucun essai clinique n'a été effectué.

Indication thérapeutique précédée de la mention « Utilisé dans… »

Il existe une large utilisation sans que l'utilisation traditionnelle puisse être retenue par manque de recul. Il faut alors ajouter des données complémentaires toxicologiques, pharmacologiques et cliniques pour confirmer l'intérêt du médicament. Les dossiers pharmaceutiques et toxicologiques sont identiques à ceux exigés dans le cas précédent.

Cas particulier des médicaments laxatifs à base de plantes :

Ces médicaments nécessitent un dossier d'AMM allégé. Il existe une liste de drogues végétales classées en 3 groupes : laxatifs stimulants, laxatifs ayant un effet de lest, laxatifs lubrifiants. Seul un dossier pharmaceutique est exigé pour le dossier d'AMM. Les associations ne doivent pas comporter plus de 5 drogues laxatives dont au maximum 2 drogues à dérivés anthracéniques (laxatifs stimulants). Notons aussi que l'utilisation des laxatifs stimulants est contre-indiquée pour les enfants de moins de 12 ans.

Synthèse : la réglementation des médicaments issus de la médecine traditionnelle

I / Pas d'AMM.

Responsabilité du tradipraticien.

- Catégorie 1 : médicament préparé par le tradipraticien pour un patient

II / Procédure allégée

Avec des études toxicologiques demandées en fonction de la forme galénique et pour certaines associations de plantes. Pas de preuve clinique à fournir.

- Indication thérapeutique précédée de la mention « traditionnellement utilisé dans… »
- Catégorie 2 : médicament issu de la communauté (usage populaire) avec des applications commerciales

III/ AMM classique

⇨ AMM classique avec des études toxicologiques allégées identiques au cas précédent.

- Indication thérapeutique précédée de la mention « Utilisé dans… »

⇨ AMM classique

- Catégorie 3 : médicament issu des travaux des instituts de recherche.
- Catégorie 4 : médicament originaire d'un pays situé en dehors de la région africaine.
- Indication thérapeutique portée directement sans mention particulière sauf pour les drogues laxatives (dossier pharmaceutique seulement) et les 34 plantes vendues librement.

CONCLUSION GENERALE DE LA PREMIERE PARTIE

La médecine traditionnelle et ses médicaments ne sont pas prêts de disparaître. C'est l'approche holistique de la vie qui en fait sa richesse. Le patient doit être considéré comme un être à part entière et non un robot de l'espèce *Homo sapiens* sous-espèce *sapiens* constitué d'une anatomie complètement élucidée et d'un fonctionnement qui n'a presque plus aucun secret. Heureusement que ces connaissances sont maintenant acquises, la science peut avancer sur des bases solides et sûres mais la médecine occidentale de nos jours prend t-elle en compte le fait que chaque être humain est unique ? Même les vrais jumeaux et les futurs clonés constituent leur propre histoire de manière différente.

Aujourd'hui, on a facilement réponse à tout mais on a difficilement la maîtrise de tout.
Pour moi, le fait qu'une guérison ne soit jamais cliniquement et biologiquement identique d'un individu à l'autre est un des témoins de l'unicité de chaque être humain. Quand un homme est malade, son organisme se défend avec son système immunitaire mais aussi autrement. La part psychologique et donc le caractère de chaque individu ne sont pas à négliger.
Tant que la médecine occidentale continuera à ne comprendre qu'une partie de l'individu et à ne s'intéresser uniquement qu'à ce qu'elle maîtrise, les choses n'avanceront pas et la médecine de demain sera toujours confrontée aux mêmes problèmes.
Je vois en la médecine traditionnelle non pas une médecine idéale, elle est loin de l'être mais une réelle opportunité pour la santé des Hommes.
Pour notre système occidental, elle me parait être une médecine tout à fait complémentaire.
De plus, les médicaments traditionnels ont eux aussi leur place et il faut aider à leur bon développement pour éviter les accidents fatals des surdosages, des contre-indications ainsi que des effets secondaires inconnus. Par exemple, la plante « Ma Huang » *Ephedra* est traditionnellement utilisée en Chine pour soigner la congestion des voies respiratoires. Aux Etats-Unis, elle a été commercialisée comme auxiliaire diététique, un dosage excessif a entraîné au moins une douzaine de décès, d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux.
Attention tout de même à ne pas vouloir imposer notre système réglementaire et nos normes européennes aux pratiques de la médecine du monde.

Voyons maintenant une étude expérimentale en exposant les études réalisées au sein des laboratoires de Galénique et de Parasitologie sur un extrait de *Carica papaya* traditionnellement

actif contre la leishmaniose. Regardons si nous retrouvons expérimentalement cette indication traditionnelle.

Deuxième partie :

2. Etude d’un extrait de graines de *Carica papaya*

Tout d'abord avant de présenter les études réalisées sur la papaye, il me paraît intéressant de rappeler les différentes étapes du développement d'un médicament à base de plantes.

Il est important de comprendre les démarches et les limites que présente le développement d'un médicament issu d'une plante.

Voici un exemple d'étapes nécessaires du protocole de recherche d'un médicament issu de plante ayant une activité potentielle antiparasitaire. (17, 22, 37)

1 / Récolte de la plante dans un herbier.
2 / Identification des espèces par un spécialiste.
3/ Recherche bibliographique détaillée au niveau chimique et pharmacologique.
4 / S'assurer de la possibilité de réapprovisionnement.
5 / Séparation au laboratoire des différentes parties et organes de la plante.
6/ Séchage.
7/ Extraction des différents organes par macération, percolation ou décoction.
8/ Dessiccation des extraits.
9/ Réalisation des tests *in vitro* sur le parasite lui-même (formes de l'hôte et du vecteur) et réalisation des tests *in vivo* sur la souris ou le hamster.
10/ Si l'extrait est actif, il faut réaliser l'isolement des molécules actives par une méthode chromatographique et leur identification au moyen de différentes méthodes spectrales tels que RMN, spectrométrie de masse.
11/ Confirmation de l'activité par des tests *in vivo* chez l'homme.
12/ Développement pharmaceutique du médicament (analytique, galénique).

Remarque : Une tentative d'obtention par synthèse peut être envisagée.

2.1. Généralités

2.1.1. Fiche de présentation de *Carica papaya*

2.1.1.1. LA PLANTE, LE FRUIT

Cet arbre originaire d'Amérique Centrale est aujourd'hui cultivé dans toutes les régions tropicales. Il appartient à la famille des Caricacées.

Carica papaya est un grand arbre dioïque de 3 à 10 m de haut, au tronc droit terminé par une couronne de feuilles palmatiséquées. Ses feuilles ont de 7 à 9 lobes, atteignant 0,75 m de longueur, possèdent un très long pétiole (jusqu'à 1 m). C'est un arbre à port de palmier qui ne vit pas plus de 25 ans. Son fruit est une baie (la papaye) ovoïde jaunâtre de 20 à 30 cm pouvant peser jusqu'à 5 kg. Il existe des pieds mâles et des pieds femelles qui produisent des fruits après fécondation. Des races à fleurs hermaphrodites où la pollinisation croisée n'est plus nécessaire sont aussi présentes. Les fleurs mâles sont plus petites que les fleurs femelles, regroupées en glomérules, comme le seront les fruits. Le papayer demande chaleur et humidité, les températures trop basses gênent la fécondation et retardent la maturité des fruits. Ses exigences en pluviométrie sont de 1800 à 2000 mm par an, et il préfère des sols humifères, aérés et bien drainants.

De nombreuses parties de la plante sont utilisées, comme par exemple le latex recueilli par incision des fruits verts, les feuilles et le fruit. La teneur des nombreux composés actifs varie selon que l'arbre est mâle ou femelle : les pieds mâles ont plus de composés phénoliques que les pieds femelles. Le choix de la drogue à utiliser pour l'étude s'est porté sur les graines, ces dernières présentant la teneur en composés actifs la plus importante. (60)

2.1.1.2. LES GRAINES ET LA COMPOSITION

A l'intérieur du fruit se trouvent d'innombrables petites graines noirâtres, entourées d'une couche gélatineuse. Les fruits sont portés à la base des feuilles pour les papayers femelles ou hermaphrodites.

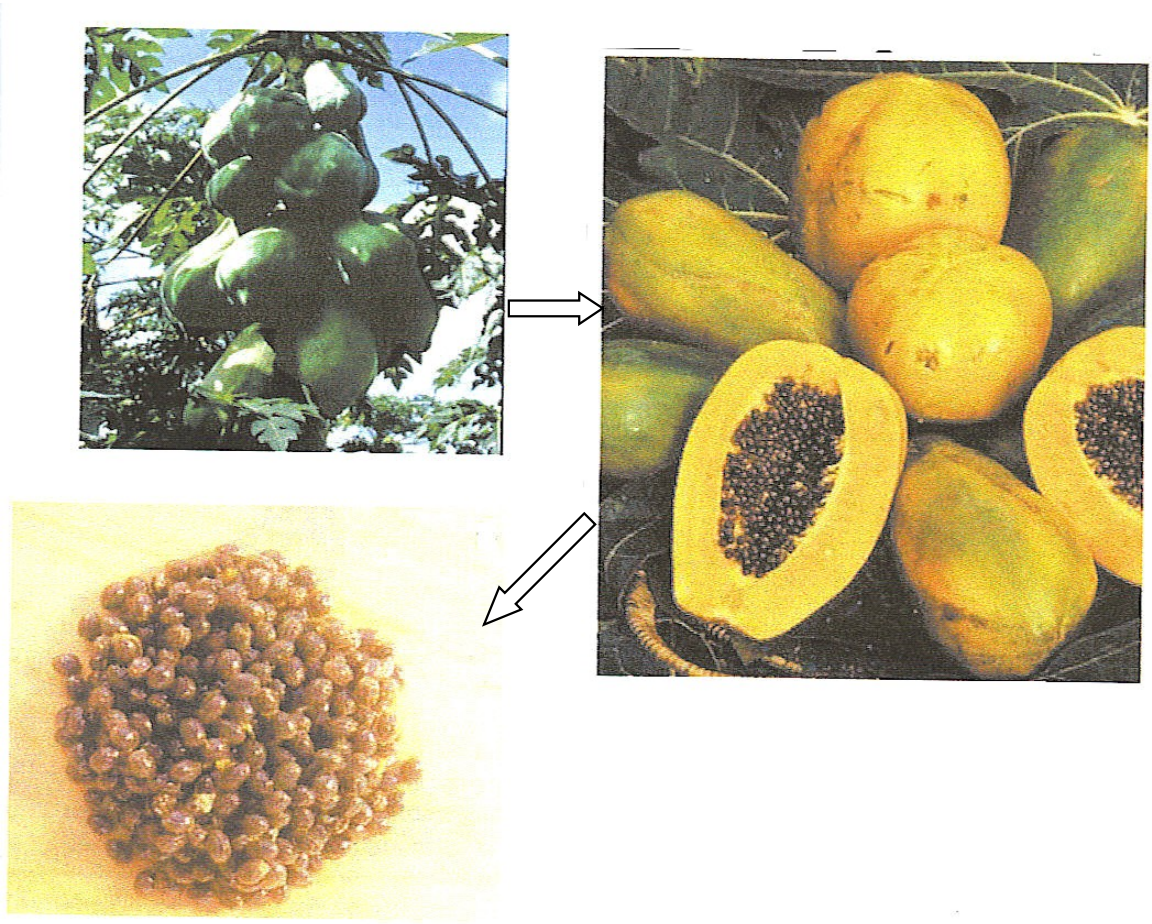


Figure : Graines de *Carica papaya*

Les graines, très nutritives, sont extraites du fruit frais. La composition des graines dépend de facteurs environnementaux comme l'apport minéral et le climat. Selon le lieu d'implantation et l'âge de l'arbre, beaucoup de variations quantitatives sont à noter. Dans la composition des graines cultivées en Somalie, il a pu être mis en évidence notamment dans l'endosperme et dans l'enveloppe des graines la présence de minéraux, de lipides, de fibres, de protéines, de sucres réducteurs et de nombreux acides. (38, 46, 44)

On retrouve des composés actifs comme la carpaïne, le benzylglucosinolate, le méthyl-thiocyante et le benzyl isothiocyanate réputé pour ses propriétés bactéricides et antihelminthiques.

Pour 100g de graines il existe 660 à 760 mg de benzylisothiocyanate (BITC) (65). Une autre publication relate que dans 4 à 5 g de graines sont présents 22 à 30 mg de BITC. Il existe aussi de la carpaïne (1000 à 1500 ppm) (60).

Les graines sont intéressantes dans la mesure où elles contiennent 10 fois plus de BITC que le fruit ou le latex.

Voici les estimations des différentes teneurs de BITC : (44)

- dans les graines : 141,7-342,7 ppm
- dans le fruit (pulpe) : 21,2-43,1 ppm
- dans le péricarpe : 23,3-45,1 ppm
- dans le latex : 15,2-19,8 ppm

La concentration de BITC décroît dans la pulpe du fruit au fur et à mesure de sa maturation tandis qu'elle augmente dans la graine.

Dans les graines, le BITC est formé à partir du benzylglucosinolate. Dans les graines de nombreuses plantes, les glucosinolates sont métabolisés en isothiocyanates sous l'action d'une enzyme nommée myrosinases (ou thio-glucoside hydrolases). La myrosinase et les glucosinolates sont dans différents compartiments des graines, respectivement dans l'endosperme et l'enveloppe. Cela montre que les graines de papaye doivent être broyées ou endommagées pour produire le BITC. Au moment du broyage des graines, il se produit donc :

Benzylglucosinolate + myrosinase ⟶ benzylisothiocyanate

2.1.1.3. SES UTILISATIONS TRADITIONNELLES

Le papayer est extrêmement apprécié par les phytothérapeutes de maints pays, et même par les Mayas du Guatemala. (60, 32)

Les racines sont connues pour soigner la blennorragie, l'ictère, la syphilis ou les maux de dents. Les feuilles sont parfois employées en décoctions pour baigner les enfants pour traiter les blennorragies, le choléra, les ictères, la jaunisse, le paludisme, les panaris, ou les vomissements. Les infusions de fleurs sont à la fois béchiques et efficaces pour guérir l'aphonie.
Le latex a des propriétés anthelminthiques, tant à l'encontre des ascaris que des oxyures ou des trichocéphales parasites que l'on expulse alors avec un laxatif. Il est aussi considéré comme anticoagulant, anticonvulsivant, antifongique, antitoxique (contre les toxines diphtérique et tétanique), bactériostatique.
Le fruit trouve son utilisation contre les ictères, pour soigner des plaies purulentes, vaincre la constipation, apaiser des douleurs intestinales, les gastrites, ou faire chuter le taux de cholestérol.
Les graines se révèlent antibactériennes, carminatives, condimentaires, et on les utilise pour lutter contre les amibiases.

2.1.2. La leishmaniose

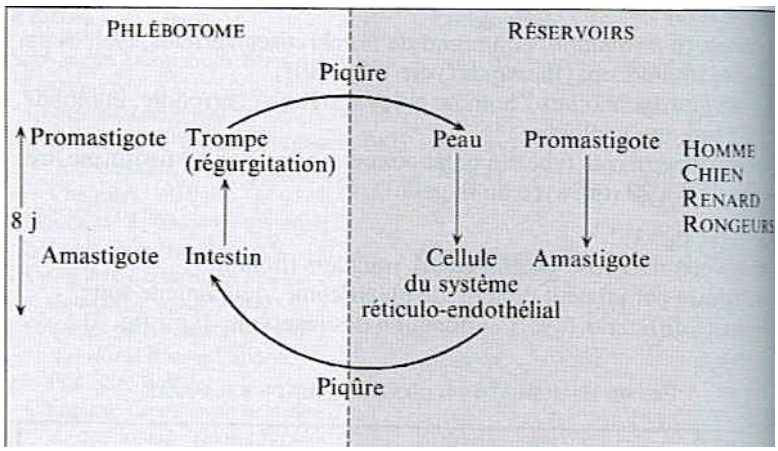
La leishmaniose est une maladie présente dans 88 pays sur les 4 continents (Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Europe). Le nombre annuel de nouveaux cas est voisin d'un million et demi, toutes formes cliniques confondues. C'est un réel problème de santé publique pour les pays du Nouveau Monde. La leishmaniose cutanée est la forme la plus fréquente comparativement aux autres localisations, qui sont les leishmanioses viscérale et cutanéo-muqueuse.

2.1.2.1 Vecteur et cycle évolutif

La leishmaniose est une maladie parasitaire transmise à l'homme par la piqûre d'un Phlébotome femelle du genre *Phlebotomus* pour l'Ancien Monde ou par *Lutzomyia* pour le Nouveau Monde. Le parasite est un protozoaire flagellé du genre *Leishmania.*
Au cours d'un repas sanguin sur un hôte infecté, le phlébotome va absorber les parasites sous la forme amastigote. Ils se transforment ensuite en promastigotes dans l'intestin de l'insecte où ils se multiplient. Ils se fixent ensuite aux cellules de l'épithélium digestif de l'insecte, montent au niveau de l'œsophage et du pharynx. En 10 jours, ils ont atteint les pièces buccales de l'insecte où les promastigotes infectés vont alors contaminer l'homme pendant la piqûre.

Inoculés, ils devront résister à la phagocytose par les polynucléaires et l'activité lytique du sérum liée à l'activation du complément. Passé cette étape, ils seront alors ingérés par les macrophages dermiques. Ils seront transformés en amastigotes par perte du flagelle dans les phagosomes de la cellule hôte où ils peuvent alors s'y multiplier. L'éclatement de la cellule hôte aboutit ensuite à la dissémination du parasite par voie hématogène et lymphatique pour certaines formes de leishmanioses. La transmission se fait ensuite lors du repas sanguin d'un phlébotome sain sur l'hôte mammifère infesté.

Cycle évolutif de la leishmaniose (52)



2.1.2.2 ASPECTS CLINIQUES

2.1.2.2.1.Leishmanioses cutanées

Il existe 3 formes de Leishmaniose cutanée :

- Les leishmanioses cutanées bénignes qui se manifestent par des ulcérations de la peau au niveau des zones découvertes. La lésion ulcéro-croûteuse guérit spontanément en 8 à 12 mois et laisse une cicatrice propre. C'est la forme de l'Ancien Monde présente surtout dans le bassin méditerranéen, au Proche et Moyen-Orient. Elle est due à de nombreuses espèces de parasites. *L. major, L. tropica, L. aethiopica et L. infantum* contaminent plutôt l'Ancien Monde
- leishmaniose cutanée localisée humide
- leishmaniose tégumentaire diffuse

} Nouveau Monde

De nombreuses espèces sont responsables des leishmanioses cutanées du Nouveau Monde.
En Bolivie, l'infection est rare au-dessus de 2000 mètres d'altitude ; elle est surtout fréquente dans les régions humides et forestières.
Les espèces de Leishmania du Nouveau Monde sont les suivantes :

Espèces	Géographie	Réservoir	Vecteur
L. chagasi	Amérique centrale et le nord de l'Amérique du sud, Brésil, Vénézuela	Renards, chiens	*Lutzomyia longipalpis*
L. mexicana	Yucatan, Belize, Guatemala	Rongeurs des forêts *(Ototylomys)*	*Lu. olmeca*
L. amazonensis	Forêts tropicales de l'Amérique du sud	Rongeurs des forêts *(Proechimys, Oryzomys)*	*Lu. flaviscutellata*
L. braziliensis	Forêts tropicales du centre et du sud de l'Amérique	Rongeurs ?	*Lutzomyia spp., Psychodopygus wellcomei*
L. guyanensis	Guyane, Surinam, Brésil, Venezuela	Paresseux *(choleopus)*	*Lu. umbratilis*
L. panamensis	Panama, Costa Rica, Colombie	Paresseux	*Lu. trapidoi*
L. peruviana	Ouest de Pérou, Argentine	Chiens	*Lu.verrucarum, Lu.peruensis*

Cette maladie touche toutes les personnes quels que soient leur âge et leur sexe mais les signes cliniques sont variables selon l'espèce considérée, l'âge du sujet et l'état immunitaire.
La forme localisée humide se traduit par une ulcération avec une surinfection. Au bout de 4 mois environ, la guérison peut se faire spontanément laissant place à une cicatrice importante pouvant défigurer les patients.

- de *Leishmania chagasi* : espèce viscérotrope, le parasite reste exceptionnellement localisé au niveau du derme et détermine la formation de lésions nodulaires non ulcératives.
- de *Leishmania mexicana* : nommé l'ulcère des Gommiers ou ulcère du chicleros, il affecte le pinna de l'oreille et ne comporte qu'une lésion. Elle évolue vers la guérison

spontanée mais laisse un cicatrice importante ou une destruction du pavillon de l'oreille. Elle peut récidiver.

- de *Leishmania braziliensis* et *panamensis* : elle se manifeste par un ou plusieurs granulomes dermiques ulcératifs bien organisés qui peuvent guérir spontanément. L'évolution suite à la guérison après de nombreuses années, peut se transformer en une forme grave cutanéo-muqueuse. Cette forme est très répandue en Bolivie appelée aussi « espundia ».

Des illustrations cliniques se situent en annexe 3.

La forme tégumentaire diffuse est une leishmaniose papulonodulaire due à *L.amazonensis* siégeant au niveau des membres inférieurs et supérieurs ainsi que le tronc et le visage. La lésion initiale est un nodule non ulcéré de petite taille. Les nodules restent isolés, nombreux et se répartissent sur l'ensemble du corps. Petit à petit, ils augmentent en taille, deviennent confluents, et créent de larges plaques infiltrées. Ces nodules sont riches en parasites et entraînent une immunodépression de l'hôte. La maladie évolue ensuite par poussées. L'évolution est très souvent mortelle.

2.1.2.2.2 Leishmanioses cutanéo-muqueuses

Elle est présente dans le Nouveau Monde et est due à *L. braziliensis* et *L. panamensis*. Elle est répandue sur une très grande partie du continent sud-américain où elle affecte la majorité des pays comme l'Argentine, la Bolivie, le Brésil, la Colombie, l'Equateur, le Paraguay, le Pérou, le Venezuela ainsi qu'en Amérique Centrale. La lésion primaire est une leishmaniose cutanée localisée humide qui se dissémine par voie lymphatique. L'attaque se fait au niveau des muqueuses et du cartilage du massif facial. Des illustrations cliniques sont en annexe 2.

2.1.2.2.3 Leishmanioses viscérales

Elles sont classiquement dues à deux espèces de parasites L.(L).*infantum* et L.(L).*donovani* qui déterminent deux entités épidémiologiques : le type méditerranéen (retrouvé aussi en Amérique du sud et en Chine orientale) et le type indien ou kala-azar. Le réservoir principal est le chien domestique. Le rat peut aussi être un réservoir.

- La leishmaniose viscérale méditerranéenne

La leishmaniose viscérale méditerranéenne survient classiquement chez le jeune enfant de moins de cinq ans. Ce schéma est valable pour l'Afrique du Nord et l'Amérique du Sud mais pas pour l'Europe méridionale où la forme adulte est aujourd'hui aussi fréquente.

La forme infantile : après une incubation moyenne d'environ deux mois mais pouvant aller de deux semaines à un an, une altération de l'état général est observée avec une asthénie, une anorexie et un amaigrissement, associée à une triade symptomatique relativement constante comprenant : une fièvre oscillante, une pâleur cutanéo-muqueuse et une splénomégalie volumineuse et indolore. Parfois sont associés une hépatomégalie, des signes biologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, hypergammaglobulinémie), des troubles digestifs et plus rarement une atteinte rénale.

En l'absence de traitement, le pronostic est toujours sombre, la mort survient en quelques mois.

La forme adulte : le polymorphisme clinique et l'absence de spécificité symptomatique rendent le diagnostic difficile. Le début est discret, la maladie provoque une atteinte progressive de l'état général. La triade pathognomonique de la leishmaniose viscérale infantile reste souvent incomplète et s'accompagne de troubles cardiaques, de manifestations digestives et de troubles hémorragiques.

La leishmaniose viscérale et immunodépression :

A l'heure actuelle, il existe beaucoup de cas d'immunodépression engendrée soit par le traitement d'une transplantation, ou par les hémopathies malignes, le lupus érythémateux disséminé, le SIDA et les immunodépresseurs. Dans ces cas, l'activité macrophagique est diminuée. La leishmaniose est considérée comme une infection opportuniste fréquemment à l'origine de fièvre chez les sujets infectés par le VIH. Son aspect clinique est celui d'une fièvre avec pancytopénie. Elle survient le plus souvent chez des sujets dont le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/mm^3. La maladie est alors disséminée à tout l'organisme. Sans traitement, l'affection est généralement fatale, mais après une longue évolution entrecoupée de périodes de rémission. Après traitement, les rechutes sont fréquentes et peuvent conduire au décès.

Des illustrations cliniques se situent en annexe 4.

- Kala-azar

Elle se manifeste chez l'adulte jeune. Son début est marqué, le plus souvent, par une poussée thermique brutale. L'anémie et l'hépatosplénomégalie apparaissent rapidement et évoluent en quelques semaines. En périodes d'état, les signes viscéraux classiques s'accompagnent de signes cutanés. Une hyperpigmentation apparaît sur les parties découvertes, puis gagne l'ensemble du corps. C'est cette particularité qui a donné son nom à la maladie, Kala-azar signifiant fièvre noire en sanskrit. Dans la plupart des cas, les signes viscéraux régressent et la maladie tend à la chronicité. Chez certains malades apparaissent des lésions cutanées nodulaires disséminées (dermatite post kala-azar), évoquant une lèpre lépromateuse ou une sarcoïdose. Ces lésions très riches en parasites persistent plusieurs années et présentent une importance épidémiologique. En effet, dans cette forme, l'homme constitue un réservoir efficace du parasite.

2.1.2.3 Traitements actuellement utilisés

Les traitements actuels sont des drogues anciennes, toxiques et coûteuses.
Les médicaments utilisés pour lutter contre la leishmaniose sont surtout des formes injectables nécessitant une surveillance médicale, il serait donc intéressant de développer une forme plus pratique, moins toxique et moins coûteuse. (45), (51),(52),(25)
A l'heure actuelle, la leishmaniose se traite soit par :

1) Les antimoniés pentavalents :

Il existe deux spécialités :

- Glucantime® (antimoine de N-méthyl glucamine) dont la teneur en antimoine est de 8.5%. L'administration se fait sous IM profonde.
- Pentostam® (stibiogluconate de sodium) dont la teneur en antimoine est de 10%.

L'administration se fait sous IV lente.
La posologie habituelle est de 20 mg par kg et par jour en antimoine pentavalent sans dépasser 850 mg, pendant 20 jours pour une leishmaniose cutanée et 28 jours pour la leishmaniose viscérale et cutanéo-muqueuse.
Beaucoup d'effets secondaires peuvent apparaître sous cette thérapeutique notamment des phénomènes de stibio-intolérance de type réactions anaphylactiques ou des signes de stibio-intoxication se manifestant par une hyperthermie, des polynévrites, myalgies et arthralgies.

De plus, l'existence de contre-indications restreint aussi son utilisation.
Contre-indication : pneumonie, myocardite, néphrite, grossesse et allaitement.

Limites de ce traitement :

- nécessite un traitement par voie générale, et une surveillance médicale
- traitement long pour une guérison totale
- souches résistantes aux traitements
- coût du traitement (150 euros)

Il existe aussi un traitement local par des infiltrations périlésionnelles d'antimoniés pentavalents associés ou non à une cryothérapie. La posologie est de 20 mg /kg pendant 20 jours.

Limites de ce traitement :

- utilisable lorsque les lésions sont peu nombreuses (<2)
- non applicable pour les zones périorificielles, ni périarticulaires.

2) L'amphotéricine B

C'est un antibiotique de structure polyénique, isolé d'un streptomyces du sol : *Streptomyces nodosus*. Elle est commercialisée sous 3 formes : une, destinée à la voie orale (gélule ou sirop) mais non utilisée car l'amphotéricine B n'est pas absorbée par le tube digestif, une pour utilisation cutanée (réservée au candidoses cutanéo-muqueuses) et enfin une forme injectable seule utilisée pour le traitement des leishmanioses. Son statut évolue de produit alternatif pour les leishmanioses résistantes aux antimoniés, à celui d'antileishmanien de première intention au cours de la leishmaniose viscérale de l'immunodéprimé (ID) ou de la leishmaniose cutanéo-muqueuse. Les spécialités commercialisées en France sont FUNGIZONE®, AMBISOME ® et ALBELCET®. Ce sont des solutions injectables à perfuser lentement à la dose d'1 mg/kg pendant 15 jours.
Indication : leishmanioses graves ou résistantes aux antimoniés en plus de ses indications mycologiques.

Effets secondaires : multiples pendant la perfusion tels que fièvre, frissons, troubles digestifs, céphalées, troubles neurosensoriels. Au cours du traitement, toxicité rénale (glomérulaire et distale) pouvant être irréversible, veineuse et hématologique.

Limite de ce traitement :

- effets secondaires
- surveillance de la fonction rénale, de l'équilibre électrolytique, de la fonction hépatique, de la numération globulaire.

3) La pentamidine

Il existe deux spécialités :

L'isothéniate de pentamidine reste commercialisé sous le nom de Pentamidine® et plus récemment sous le nom de Pentacarinat®. L'administration se fait par voie parentérale à la dose de 4mg/ kg/ injection. Le nombre d'injections dépend de la forme de Leishmaniose : une série de 6 à 10 injections un jour sur deux.

Beaucoup d'effets secondaires peuvent apparaître immédiatement après l'injection ou par accumulation du produit au niveau de certains organes.

Suite à l'injection, on peut recenser:

- des effets généraux : hypotension, tachycardie, nausée et/ou vomissements, hallucination, syncope.
- des effets locaux : urticaire ou nécrose au site d'injection.

L'accumulation du produit provoque une toxicité rénale, des troubles hématologiques, des troubles du métabolisme du glucose, des troubles de la fonction hépatique et une cardiotoxicité.

De plus, le coût du traitement est évalué à 160 euros.

4) La miltéfosine

Ce médicament a été développé grâce à l'Inde qui a déployé beaucoup d'énergie en vue d'éliminer la leishmaniose de son pays qui est fortement contaminé. Elle est en fin d'études cliniques. Les effets secondaires sont moins sévères tels que vomissements, une insuffisance rénale et une diarrhée sévère à forte dose.

5) Aminosidine sulfate : Paromomycine.

C'est un antibiotique naturel de la famille des aminosides extrait des bouillons de culture de s*treptomyces*. Il est utilisé principalement pour *L.major* et *L.mexicana* à raison de 15 à 20 mg/kg pendant 21 jours. La paromomycine est aussi à l'étude pour traiter les leishmanioses cutanées de l'ancien et du nouveau monde. Une préparation à base de 15% de paromomycine + 12% de méthylbenzethonium chlorure dans une pommade de paraffine utilisée 2 fois par jour pendant 20 jours semblerait être efficace contre *L. major.*

Limites du traitement systémique :

- une toxicité rénale importante
- une toxicité cochléovestibulaire parfois irréversible

6) L'allopurinol

La spécialité se présente sous le nom de Zyloric® à 3 dosages (comprimés de 100, 200 et 300mg). Par voie orale, on l'utilise à la dose de 20mg/kg/jour en 2 ou 3 prises pendant 8 à 12 semaines.

Elle présente une efficacité pour la leishmaniose cutanée à *L.panamensis*.

Les effets secondaires sont moins importants qu'avec les traitements précédents. Des troubles digestifs, des éruptions cutanées et des risques de goutte en début de traitement sont observés. L'association de colchicine en début du traitement permet d'éviter le déclenchement de la crise de goutte.

7) Les imidazolés :

Deux spécialités sont utilisées :

- Kétoconazole (Nizoral®) est un antifongique de 1 ère intention pour les leishmanioses à *L. panamensis* à la dose de 600 mg/j durant 28 jours.
- Itraconazole (Sporanox®) est utilisé à la dose de 200mg 2 fois par jour pendant 28 jours.

Ce sont des médicaments assez bien tolérés. On note simplement une hépatotoxicité avec le kétoconazole, ce qui nécessite un dosage de transaminases tous les 15 jours.

2.2. Composition de l'extrait

Dans un premier temps, il a fallu s'assurer que l'extrait contenait bien le BITC auquel l'activité antiparasitaire est arbitrairement attribuée.

Une chromatographie gaz, couplé à une spectrométrie de masse haute définition a été réalisée à l'Ecole vétérinaire de Nantes.

Présentation du standard

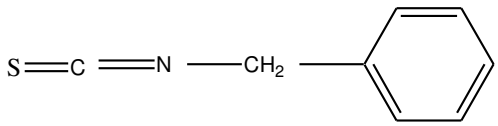
Standard de référence : BITC commercial à 98 % fourni par Acros Organics.

Nomenclature : Le benzylisothiocyanate figure dans le Martindale 30ème édition (p 1341), dans Chemical Abstract sous le nom de benzene, (isothiocyanatomethyl)-(9CI).

Cette molécule porte aussi les noms suivants :

- isothiocyanatométhylbenzène
- isaothiocyanic acid, benzyl ester
- phénylméthylisothiocyanate
- benzènemustard oil ou benzyl mustard oil

Structure : La formule brute est la suivante : $C_8 H_7 NS$



Propriétés générales : C'est un liquide jaune d'odeur caractéristique peu miscible à l'eau, mais miscible à l'éthanol, aux solvants organiques (éther, chloroforme, hexane, pentane).

Poids moléculaire : 149.21

Log P = 3.015 ± 0.308

Log D = 3.01 quelque soit le pH

Point d'ébullition= 138 / 144 °C (condition de pression 22 Torr)

Indice de réfraction = 1.5975 à 20°C

Matériel :

Préparation du standard de BITC : 0.00302 g dans 10 ml de méthanol puis dilution au 1/5 soit 0.0604 mg/mL ou 60.4 ng/µL

Préparation de l'échantillon : 0.04231g dans 0.5 ml de méthanol (0.08462mg/µL)

L'analyse est faite sur une GC/MS JEOL SX 102

L'injection est de : 2µL pour le standard et de 2µL pour l'extrait

Résultat :

La surface du pic du standard à 149 est de 222

La surface du pic de l'extrait à 149 est de 96.1

On a donc [(60.4*2) / 222]* 96.1 /2 ng de BITC pour 0.08462 mg de poudre soit 26 ng pour 0.08462 mg ou 308ng/mg

L'extrait contient donc **308 mg/kg** de BITC.

.

2.3. Etude parasitologique *in vitro*

Le Benzylisothiocyanate est connu pour présenter une action anti-helminthique (29), (31). Bien sûr, le mécanisme d'action présenté ci-dessous n'est sûrement pas similaire à celui présumé pour la leishmaniose. Cependant, ces publications m'ont fait soupçonner son activité pour la leishmaniose. C'est pourquoi les études se basent dansun premier temps sur l'activité du BITC.

2.3.1. Mécanisme d'action antihelminthique du BITC

Les graines de papaye ont été utilisées depuis des siècles comme vermifuge en Inde, en Amérique Centrale et du Sud. L'activité antihelminthique des graines peut être considérée équivalente à celle de la pipérazine et a été aussi comparée à celle du mébendazole(29). Même si de nombreuses expériences mettent en évidence une activité anti-helminthique, il n'existe pas de publication relatant d'une évaluation de l'activité anti-leishmania. Il est envisageable que le BITC ait une action dans la Leishmaniose.

L'extrait de graines de papaye constitue un excellent remède contre l'Ascaris et plus généralement contre les parasites : *Toxocara transfuga, Ascaridia lumbricoides, oxyures, Aspienlaris tetraptera* et *A.galli*. L'activité antihelminthique des graines de papaye a été attribuée dans de nombreuses études au BITC. Le site d'action du BITC se situe au niveau des voies métaboliques en particulier celle du carbohydrate et de la coordination neuro-musculaire. (38), (31).

Des expériences in vitro ont montré que :

- Utilisé à 10µM, le BITC n'avait aucune activité comparée à celle du témoin ; son activité est dose dépendante.
- le BITC à la dose de 100 à 300 µM incubé avec *Ascaridia galli* pendant 20 H diminuait la captation du glucose. De même, le taux de glycogène dans les tissus de *A.galli* est diminué après 20 H d'incubation à ces mêmes doses. A la dose de 100µM de BITC, on observe une augmentation de la production d'acide lactique, une diminution de la motilité globale, une augmentation de la fréquence de l'ondulation, une augmentation de l'amplitude de l'activité spontanée. Ces deux derniers signes témoignent d'une souffrance du ver. Cinq minutes après

l'introduction des 300 µM de BITC l'augmentation des contractions spontanées du ver stoppe et il ne peut survivre qu'après plusieurs rinçages et apport de solution saline.
L'augmentation de l'ondulation spontanée est responsable en partie de la paralysie spasmodique du ver.
Le BITC (100 à 300 µM) entraîne une crise énergétique due à la diminution de la captation du glucose qui est la principale source d'énergie du parasite. De plus, lors de la présence de glucose dans le milieu d'incubation, le BITC entraîne une déplétion du glycogène dans les tissus. Ce résultat n'est pas obtenu quand on n'introduit pas de glucose dans le milieu ce qui témoigne d'une activité sur la captation du glucose.
L'activité du BITC est similaire à celle du mébendazole. Cependant, il est important de noter que le BITC a une action dépendant de sa dose sur de nombreux paramètres alors que le mébendazole est actif seulement à faible dose (3 à 10 µM). (31)

2.3.2. Détermination de l'activité anti-leishmania

Le but de cette expérience est d'identifier la concentration inhibitrice 50 (CI 50) afin de pouvoir déterminer la dose à laquelle l'extrait est capable d'inhiber 50% de la prolifération des promastigotes de *Leishmania*.
Les expériences ont été réalisées au laboratoire de Parasitologie sur 5 espèces de *Leishmania*.

2.3.2.1 Matériel et méthodes

Le mode opératoire permettant la détermination de la CI 50 est un protocole vérifié et validé servant à déterminer l'activité antileishmanienne d'un produit sur des promastigotes.

Laboratoire de **PARASITOLOGIE** Faculté de pharmacie 44035 NANTES Cedex	MODE OPERATOIRE PARASITOLOGIE **DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTILEISHMANIENNE SUR DES PROMASTIGOTES** *IN VITRO*	MO-TEC- REV.	P 1/2

1) OBJET

L'activité antileishmanienne est révélée grâce à la transformation des sels de Tétrazolium en un produit coloré. Cette réaction est directement proportionnelle à l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire, soit au nombre de cellules vivantes. Cette détection est réalisée à 570 nm.

2) MATERIEL

- Poste de sécurité microbiologique (PSM)

- Microplaque de 96 puits

- Cellule de Malassez

- Microscope objectif x40

- Lecteur de microplaque MRX (Dynex)

3) REACTIFS ET MILIEUX

- Streptomycine

- Pénicilline G

- Milieu Schneider complet = milieu Schneider's insect médium (Sigma, ref S-0146) additionné de 15% de Sérum de bovin foetal (SBF) (Sigma, ref F-7524), Pénicilline G (Sigma, ref P-8431) à 100 UI/ml, Streptomycine (Sigma, ref S-1277) à 100 µg/ml, ajusté à pH 5,4.

- Diméthylsulfoxyde (DMSO) (Serva, ref 20385)

- MTT (Sigma, ref M-5655) (document Annexe2).

- Isopropanol acidifié (document Annexe2)

- Culture de promastigotes de *Leishmania* (3 jours)

4) MODE OPERATOIRE

- Préparer chaque composé à une concentration de 5 mM dans du DMSO. Diluer les à 100, 10 et 1 µM dans 500 µl de milieu Schneider complet.

- Réaliser un dénombrement précis en cellule de Malassez d'une suspension de promastigotes en phase logarithmique croissance.

- Préparer une suspension de promastigotes de *Leishmania* à 2.10^6 cellules/ml (4 ml par microplaque)

- Dans une plaque de 96 puits, déposer 200 µl de sérum physiologique dans les puits périphériques.

- Conserver 3 puits pour le témoin de croissance normale et les remplir avec 100 µl de milieu Schneider complet.

- Conserver 3 puits pour le blanc de lecture et les remplir avec 200 µl de milieu Schneider complet.

- Dans les autres puits, déposer 100 µl de chaque concentration des composés à évaluer en triplicate.

- Déposer dans tous les puits de la plaque (sauf puits périphériques et blanc de lecture), 100 µl de suspension de promastigotes à 2.10^6 cellules/ml.

- Incuber à 26°C pendant 96 heures.

- Ajouter 10 µl de MTT par puits et incuber à 26 °C pendant 4 heures.

- Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'isopropanol acidifié dans chaque puits et agiter.

- Lire la microplaque à 570 nm pour mesurer la croissance cellulaire.

2.3.2.2. RÉSULTATS

	L. mexicana		*L. major*		*L. infantum*		*L.panamensis*		*L.braziliensis*	
	% inh	CI50	% inh	CI 50	% inh	CI50	% inh	CI50	% inh	CI50
BITC (µM)		0.1		0.3		0.2		0.2		0.3
1	95.7		98.2		99.9		99		98.7	
0.1	45.9		0		28.4		25.6		15	
0.01	0		0		17.1		0		0	
BITC dans l'extrait (µg/ml)		<1		0.8		>100		67.4		>100
100	66.1		56.7		47.7		51.2		43.4	
10	65.6		55.6		22.2		44.2		30.2	
1	62.2		50.6		0		15.3		0	

Tableau 1 : Activité anti-leishmania de l'extrait sec et du BITC

L'extrait sec :

L'extrait sec est actif sur les 5 espèces de Leishmania testées.

Pour les deux premières espèces : *L. mexicana* et *L. major*, la CI 50 se situe en dessous de 1µg/mol ce qui témoigne d'une activité très intéressante pour le traitement de la leishmaniose cutanée induite par ces espèces.

La CI 50 n'a pas pu être déteminée pour *L. mexicana* car l'extrait était déjà très actif à une dose inférieure à 1µg/ml.

Les trois autres espèces de Leishmania sont aussi sensibles à l'extrait sec à une concentration un peu plus importante : CI 50 autour de 100µg/ml.

Le BITC :

La CI 50 du BITC sur les 5 espèces de Leishmania testées est à une moyenne de 0.2 µM avec un écart-type de 0.1.

La CI 50 est très intéressante dans la mesure où la dose de BITC permettant une activité anti-leishmania est faible.

Remarque :

Dans 1mole de BITC, il y a 149.21 g de BITC donc :

1µM de BITC = 149.21µg/L soit 0.149 µg/ml

0.1µM de BITC = 1.49*10-2µg/ml

0.01µM de BITC = 1.49*10-3µg/ml

Or dans l'extrait sec, nous avons 308 mg de BITC /kg d'extrait.

Avec une concentration de:

- 100µg/ml d'extrait sec, il y a $3.08*10^{-2}$ µg/ml de BITC
- 10µg/ml d'extrait sec, il y a $3.08*10^{-3}$ µg/ml de BITC
- 1µg/ml d'extrait sec, il y a $3.08*10^{-4}$ µg/ml de BITC

Ces valeurs permettent de mettre en évidence une problématique :

Le BITC et l'extrait sec à concentrations égales en BITC n'ont pas tout à fait la même réponse.

	L.mexicana		*L.major*		*L.infantum*		*L.panamensis*		*L.braziliensis*	
	% inh	CI50	% inh	CI 50	% inh	CI50	% inh	CI50	% inh	CI50
BITC (µg/L)		15		44.7		29.8		29.8		44.7
149	95.7		98.2		99.9		99		98.7	
14.9	45.9		0		28.4		25.6		15	
1.49	0		0		17.1		0		0	
BITC dans l'extrait (µg/l)		<0.3		0.25		>30.8		20.8		>30.8
30.8	66.1		56.7		47.7		51.2		43.4	
3.08	65.6		55.6		22.2		44.2		30.2	
0.308	62.2		50.6		0		15.3		0	

Tableau 2 : activité anti-leishmania du BITC

Pour *L. mexicana* et *L. major*, l'extrait est nettement plus actif que le BITC pur, il existe donc soit un autre produit actif contre ces espèces ou une potentialisation de l'action du BITC. De même pour *L. panamensis*, l'extrait est actif. La CI50 est du même ordre de grandeur que celle du BITC.

Au contraire, pour *L. infantum* l'extrait est moins actif que le BITC pur, il se peut que les autres composés présents dans l'extrait ne soient pas actifs sur cette espèce.

Pour *L.infantum et L.braziliensis*, il faudrait augmenter la quantité d'extrait pour conclure mais on s'attend à une activité qui est corrélée à celle du BITC pur. Pour ces deux espèces, l'extrait n'apparaît pas très intéressant *in vitro*.

Il a donc été mis en évidence pour la première fois une activité *in vitro* de l'extrait de graines de *Carica papaya* et du BITC sur les cinq espèces de Leishmanioses testées.
Il est envisagé cette même expérience sur des formes amastigotes (formes retrouvées chez l'homme). Les premiers résultats montrent une activité toujours aussi intéressante sur *Leishmania mexicana*. Le remède traditionnel présente bien une activité contre la leishmaniose.

2.4. Etude toxicologique *in vitro*

Les études toxicologiques vont servir à garantir l'innocuité de l'extrait sur l'organisme humain. Elles comprendront une étude de génotoxicité servant à vérifier que le produit n'entraîne aucune modification de l'ADN. Les études sur animaux seront effectuées ultérieurement.

2.4.1. Bibliographie

(Kumar.D, Mishra.S.K, Tripathi.H.C, 1991) indiquent que le BITC ne cause aucun symptôme toxique chez l'animal. (31)

Hormis l'infertilité, la littérature n'indique pas d'effets toxiques dus à l'administration d'extrait de *Carica papaya*. Contrairement aux feuilles et à la racine, les graines ne contiennent pas de glucosides cyanogéniques (60).

Chez l'homme, le produit est capable de diminuer la mobilité des spermatozoïdes, c'est une action réversible à l'arrêt du traitement. Les extraits aqueux et des extraits par du benzène de graines de papaye ont montré que les rats femelles étaient infertiles et possédaient des cycles irréguliers à la dose de 1 mg/kg pendant 7 ou 15 jours. Les rats mâles après ingestion de 10 à 50 mg/j pendant 30, 60 ou 90 jours ou en intramusculaire à 0.1 à1 mg/jour pendant 15 et 30 jours possédaient une diminution de la mobilité des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution de la quantité de sperme. La fertilité des rats mâles était aussi diminuée. La fertilité des rats mâles et femelles était normale 60 jours après l'arrêt des traitements. (60)

D'autre part, l'inhalation de poudre de papaye peut induire des allergies.

2.4.2. Détermination de la génotoxicité

Le but de cette expérience est de déterminer la toxicité de l'extrait sur l'ADN de cellules humaines.

2.4.2.1. Matériel et méthodes

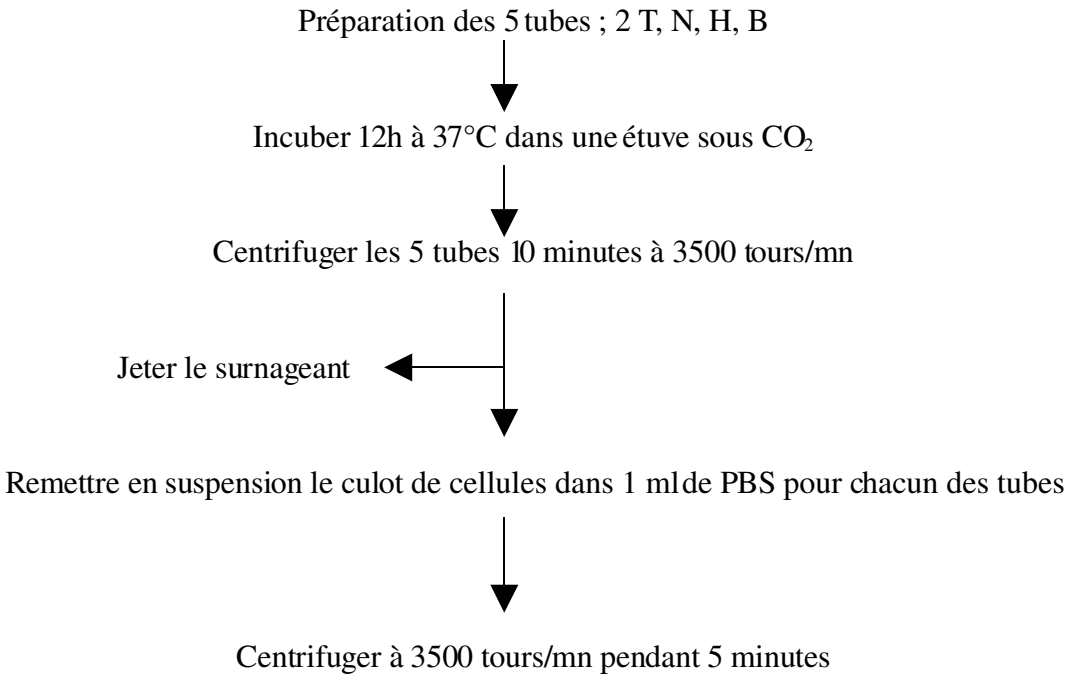
La détermination de la génotoxicité s'effectue en isolant l'ADN de fibroblastes humains (cellules MRC5) après contact avec le BITC. Le protocole a fait l'objet d'adaptation dans le cadre de cette étude. Cette expérience est délicate à réaliser, elle a été faite de nombreuses fois en suivant les étapes suivantes.

- Extraction de l'ADN

Matériel, réactifs :

- une suspension cellulaire de MRC5 à $2.5x10^5$ cellules par ml.
- deux témoins contenant 1 ml de suspension cellulaire de MRC5 (T)
- un tube comprenant 25µL de $NaNO_2$ et 1 ml de suspension cellulaire (N)
- un tube comprenant 25µL d'H_2O_2 et 1ml de suspension cellulaire (H)
- un tube comprenant 3 moles/L de BITC et 1 ml de suspension cellulaire (B)
- centrifugeuse
- vortex
- étuve à CO_2

Mode opératoire :



Jeter le surnageant de chaque tube

Ajouter 500µL de SDS 0.5% + 2µL de RNAse + 50 µL de protéinase K dans les 5 tubes

Incuber le tout à 37°C sous CO2 pendant 24 h

Répéter la manipulation suivante 3 fois pour chacun des tubes

- ajouter 500µL de phénol
- mélanger au vortex
- centrifuger 5 mn à 14000 tours/mn
- prélever le surnageant à l'aide d'une pro pipette dans un tube neuf.

Ajouter 500µL de chloroforme dans chaque tube

Centrifuger 5 mn à 14000 tours/mn

Prélever le surnageant dans des tubes neufs

Ajouter 1 ml d'éthanol et 40 µL d'acétate de sodium 3M pH=5.2

Centrifuger 15 minutes à 14000 tours/mn

Eliminer le surnageant

Ajouter 1 ml d'éthanol à 70%

Centrifuger 5 minutes à 10000 tours/mn

Eliminer le surnageant

Laisser sécher afin d'évaporer l'éthanol

↓

Remettre en suspension dans l'eau ultra pure

↓

Monter en gel

- Electrophorèse en gel d'agarose

Matériel, réactifs :

- support de gel
- cuve à électrophorèse et générateur
- agitateur thermostaté
- lampe U.V
- tampon TAE 10X : Tris 48.42 g ; acide acétique pur 11.42 ml ; EDTA 7.44g ; H_20 qsp 1L. Ajuster à pH=8.5 et diluer le tampon au 1/10ème TAE 1X utilisé pour l'électrophorèse
- agarose
- Bromure d'éthylium (BET)
- marqueur de poids moléculaire « Wide Range DNA marker »
- tampon de charge

Mode opératoire :

<u>1/ Préparer le gel d'agarose à 1%</u>

- peser 0.4g d'agarose et ajouter 40 ml de tampon TAE 1X préparé extemporanément
- chauffer et mélanger la solution jusqu'à dissolution parfaite de l'agarose en une solution limpide
- laisser refroidir 30 secondes puis ajouter 2 µl de BET et mélanger
- couler le gel sur le support prévu et placer le peigne immédiatement
- attendre la solidification du gel (15 à 30 minutes).

- retirer le peigne et poser le gel, avec son support dans la cuve à électrophorèse en plaçant les puits du côté de la cathode (borne -)
- remplir la cuve jusqu'à immersion du gel avec du tampon TAE1X

2/ Dépôt des échantillons et électrophorèse

Pour chaque échantillon, prélever 15 µl et les mélanger avec 5µL de tampon de charge. Prélever 15µL de ce mélange et le déposer dans un puits de gel.
Déposer 5µL de marqueur de poids moléculaire dans un des puits.
Fermer le couvercle et brancher les électrodes au générateur.
Régler le générateur sur 70V
Laisser migrer pendant 1 h environ (migration du tampon de charge jusqu'aux 1/3 du gel)

3/ Observation du gel

Placer le gel sous une lampe UV. Des bandes fluorescentes apparaissent traduisant la présence de protéines spécifiques
Vérifier les témoins
Déterminer la taille des protéines isolées par comparaison avec les bandes du marqueur de poids moléculaire.

2.4.2.2 Résultat et discussion

Malheureusement, cette expérience a été reproduite quatre fois de suite et a abouti à une destruction des témoins et extrait. Il existait un problème lors de l'électrophorèse, le générateur fournissait une tension supérieure à 70V et par conséquent l'ADN était détruit.
Cependant, j'ai réalisé une étude bibliographique sur la génotoxicité du BITC. Le BITC n'est pas génotoxique à des doses relativement faibles (0.6 µM), il aurait même des propriétés protectrices. En revanche à des doses plus élevées, à partir de 2.5 µM le BITC est responsable de dommages au niveau de l'ADN. (28)
En conclusion, aux doses où il présente uneactivité *in vitro*, le BITC n'est pas génotoxique.

2.4.3 Détermination de la cytotoxicité

Le test de cytotoxicité sur des fibroblastes humains permet de déterminer la concentration inhibitrice 50 à laquelle on observe la mort de 50% des fibroblastes.

2.4.3.1 Matériel et mode opératoire

Les conditions opératoires sont décrites dans le mode opératoire validé suivant :

Laboratoire de **PARASITOLOGIE** Faculté de pharmacie 44035 NANTES Cedex	MODE OPERATOIRE PARASITOLOGIE **TEST DE CYTOTOXICITE SUR DES FIBROBLASTES** HUMAIN (MRC 5)	MO-TEC- REV.	P 1/1

1) OBJET

Evaluer la cytotoxicité de composés chimiques ou d'extraits naturels sur des fibroblastes.

2) MATERIEL

- Cellule de Malassez (ou hématimètre)

- Microplaque de 96 puits

- Spectrofluorimètre (Dynetech, Flurolite 1000)

3) REACTIFS ET MILIEUX

- fibroblastes de lignée MRC-5

- Milieu RPMI complet = milieu RPMI 1640 avec L-Glutamine (Bio Whittaker France, ref 12702 F), additionné de 10% de sérum de bovin foetal (SBF) (Sigma, ref F-7524).

- Alamar blue™ (Interchim, ref DAL 1100)

4) MODE OPERATOIRE

- Réaliser une numération en cellule de Malassez des fibroblastes afin d'obtenir une suspension cellulaire de $2,5 \times 10^5$ cellules/ml de milieu RPMI complet.

- Déposer 100 µl de la suspension cellulaire dans chacun des 96 puits de la plaque.

- Incuber les cellules à 37°C pendant 24 heures.

- Réaliser différentes dilutions de la molécule à tester et répartir 100 µl de chaque dilution, en triplicate, dans les puits de la plaque. Réaliser en parallèle un témoin de croissance normale (100 µl de culture cellulaire + 100 µl de milieu RPMI) et un blanc de lecture (200 µl de milieu RPMI).

- Incuber la plaque à 37°C pendant 96 heures sous une atmosphère à 5% en CO_2.

- Ajouter 10 µl d'alamar blue™ par puits.

- Incuber à 37°C pendant 4 heures.

- Lecture de la plaque au spectrofluorimètre en utilisant un filtre d'excitation de 550 nm et un filtre d'émission de 590 nm.

- Déterminer la concentration inhibitrice 50 (CI 50).

Rédigé par : Eva ARNAUD Date : Signature :	Vérifié par : Nidia ALVAREZ Date : Signature :	Approuvé par : Patrice LE PAPE Pour application le: Signature :

2.4.3.2 RÉSULTAT ET DISCUSSION

	CI 50	Rapport Activité / Toxicité
BITC	9.9 µM	50
Extrait sec	>300µg/ml	300 pour les espèces *L.mexicana* et *L.major*

Conclusion

Le BITC et l'extrait sec sont cytotoxiques à des doses nettement supérieures aux doses où ils sont actifs. Il n'y a donc aucun problème de toxicité pouvant compromettre son utilisation.

2.5. Etude pharmaceutique

La partie pharmaceutique comprend la composition du médicament, le mode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini, la stabilité. Elle assure la qualité du médicament.
Les spécifications pour ce médicament à base de plantes sont :

Justification

Qualité de la préparation
Procédé de fabrication
Profil et stabilité de constituants

Tests et critères « universels »

Description
Identification
Essai
Impuretés : toute impureté non visée par les tests antérieurs, produits de dégradation, contamination microbienne

Tests et critères « spécifiques »

<u>Comprimés :</u>
Dissolution, désintégration
Dureté, friabilité
Uniformité du dosage
Teneur en eau
Contamination microbienne

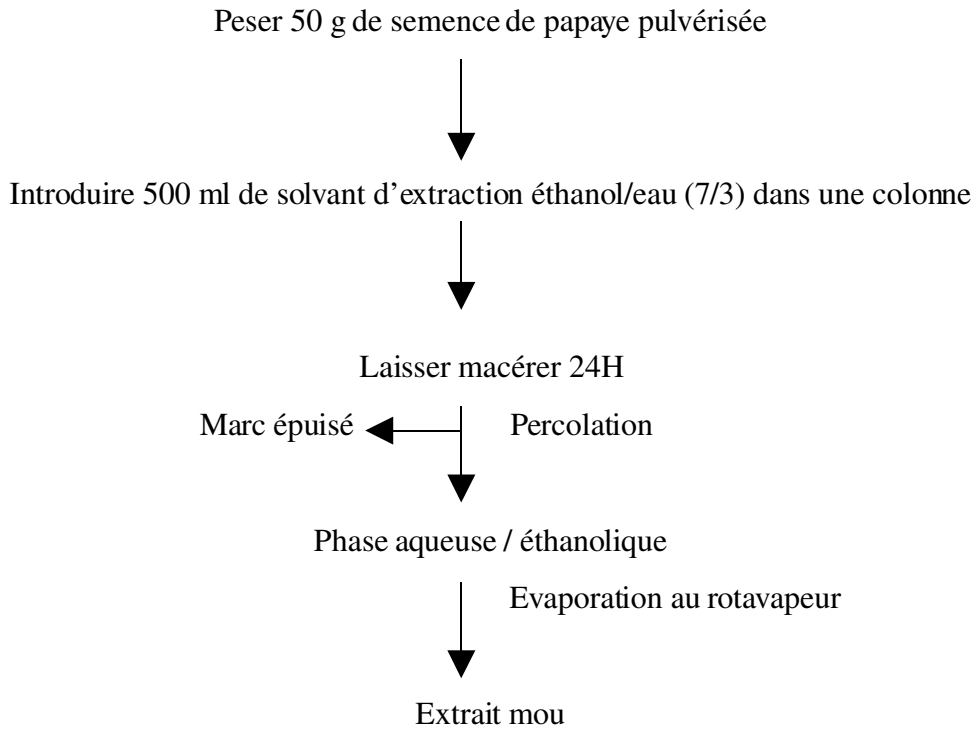
J'ai essayé de réaliser un maximum d'expériences pour respecter ces spécifications et assurer la qualité de l'extrait de graines de *Carica papaya* au sein des comprimés.

2.5.1. Procédé de fabrication

2.5.1.1 Fabrication du principe actif

La partie utilisée est la semence de *Carica papaya*. Par macération, elle fournit un extrait sec.
Les extraits sont des préparations résultant de l'évaporation d'une solution obtenue lors du traitement d'une substance végétale ou animale par un véhicule vaporisable tel que l'éther, l'alcool ou l'eau. Selon la durée de l'évaporation, des extraits de consistances fluide, molle, ferme ou sèche sont fabriqués. Le but est d'obtenir dans un petit volume des principes actifs contenus dans les parties végétales.
L'extrait mou a été envoyé au laboratoire de pharmacie Galénique de Nantes depuis la Bolivie. Il a ensuite été transformé en extrait sec.

Protocole de fabrication de l'extrait :



Les contrôles à l'issu de la fabrication de cet extrait consistent à :

Calculer les cendres totales dans l'extrait obtenu à l'aide d'une étuve à sec.

Identifier l'extrait fabriqué.

Remarque : J'ai travaillé sur un extrait sec car l'extrait mou fourni n'est pas pratique d'utilisation étant très collant et visqueux.

Le protocole choisi en Bolivie est simple. Un dégraissage préalable des graines aurait peut-être permis d'obtenir un extrait moins riche en lipides, composés gênant pour le contrôle. De plus, le solvant de macération servant à l'extraction des principes actifs est très polaire. Le BITC étant une molécule peu polaire, le rendement d'extraction serait augmenté en employant un solvant moins polaire comme l'acétate d'éthyle par exemple.

Cependant, il aurait fallu alors s'assurer de l'absence de solvant résiduel, d'où l'intérêt d'un solvant d'extraction de type éthanol/eau.

2.5.1.2. FORMULATION GALENIQUE

Je souhaite mettre l'extrait sous la forme de comprimés pour permettre l'administration du remède, assurer une bonne conservation, pouvoir introduire une quantité précise de principe actif. Ceci s'inscrit dans la définition du médicament traditionnel amélioré. L'extrait présente une activité *in vitro* sur les trois formes de Leishmanioses. Par conséquent la forme orale me semble adaptée pour le traitement des leishmaniose viscérales et cutanéo-muqueuse. Pour les leishmanioses cutanées, j'ai réalisé une émulsion à base de ce même extrait au cours d'un projet industriel. J'ai aussi assuré la qualité de cette émulsion L/H qui respectait les critères de la pharmacopée européenne en annexe 5.

Le but du travail est donc d'élargir l'utilisation aux deux autres formes de leishmanioses et de réaliser une formule de comprimés répondant positivement aux tests de conformité de la pharmacopée européenne. Il faut choisir des excipients peu onéreux. Les excipients pour compression directe étant très coûteux et difficilement trouvables dans les pays en développement, l'étude est menée par granulation humide. Le but de la formulation galénique à ce stade de développement de l'extrait est en premier lieu de trouver une formule galénique correcte pour effectuer ultérieurement des tests sur animaux.

Tableau récapitulatif de la formulation galénique

Formule 1	**Quantité en g**	**Pourcentage %**	**Résultats**
Extrait de graines de *Carica papaya*	11	5	Beaucoup de fines Problème de dureté Désagrégation conforme
Lactose poudre fine	196	89	
Empois d'amidon (16%)	9	4	
Stéarate de magnésium	4	2	
Formule 2			
Extrait de graines de *Carica papaya*	11	5	Beaucoup de fines Problème de dureté Désagrégation conforme Problème de clivage des comprimés
Lactose poudre fine	194	88	
Empois d'amidon (16%)	9	4	
Gomme arabique	2	1	
Stéarate de magnésium	4	2	
Formule 3			
Extrait de graines de *Carica papaya*	11	5	Moins de fines Problème de dureté Désagrégation conforme Problème de clivage des comprimés
Lactose poudre fine	136	62	
Empois d'amidon (16%)	9	4	
Amidon	60	27	
Stéarate de magnésium	4	2	
Formule 4			
Extrait de graines de *Carica papaya*	11	5	Moins de fines Désagrégation conforme Problème de clivage des comprimés
Lactose poudre fine	137	62	
Empois d'amidon (16%)	7	3	
Amidon maïs	57	26	
Gomme arabique	4	2	
Stéarate de magnésium	4	2	

Au moment de la granulation, l'extrait change les propriétés du grain en adsorbant l'eau de façon considérable. Par conséquent, l'extrait supporte mal la phase de séchage. Le grain est sec et dur. Le clivage est sûrement dû, en partie, à des propriétés de ce grain. C'est pourquoi, j'ai essayé une formule en mettant l'extrait en phase externe.

Dans un premier temps est réalisé le grain neutre (sans l'extrait). L'extrait est ensuite ajouté au grain juste avant la compression en même temps que le stéarate de magnésium. Le problème d'hétérogénéité de la répartition du grain est dû à une trop grande différence de taille entre l'extrait et le grain. Il faut donc utiliser une grille de taille fine pour la granulation et veiller à ne pas sécher trop longtemps les grains.

Formule 5	**Quantité (en g)**	**Pourcentage (%)**	**Résultats**
Extrait de graines de *Carica papaya*	10	6.5	• Dureté = 6.5 Pas de clivage
Lactose poudre fine	100	65.6	
Amidon	30	19.7	• Désagrégation conforme (12 mn) • Friabilité conforme • Uniformité de masse conforme
Gomme arabique	5	3.3	
Empois d'amidon (16%)	5	3.3	
Stéarate de magnésium	2.5	1.6	

La masse moyenne des comprimés est de 300 mg. Soit une masse d'extrait par comprimé de 19,5 mg et $0,6*10^{-3}$ mg de BITC (à raison de 308 mg de BITC pour 1kg d'extrait).

<u>Formule proposée</u>

Pour un comprimé de 300mg :

Extrait de *Carica papaya* : 19.5 mg

Lactose poudre fine : 196.8 mg

Amidon : 59.1 mg

Gomme arabique : 9.9 mg

Empois d'amidon : 9.9 mg

Stéarate de magnésium : 4.8 mg

2.5.2. Contrôle du principe actif

Il s'agit de réaliser un contrôle sur l'extrait. Il n'existe pas de méthode générale pour l'essai des extraits. Selon l'extrait, différents procédés peuvent être utilisés. Dans la Pharmacopée Européenne 4ème édition page 549, il est simplement recommandé de contrôler la perte à la dessiccation. Ces essais ne peuvent en aucun cas remplacer les dosages qui sont les seuls valables. Il est nécessaire de comprendre que **le but est d'assurer la qualité de l'extrait** et non de déterminer de façon très précise la concentration de BITC.

2.5.2.1. CHOIX DE LA MÉTHODE

Il s'agit tout d'abord d'identifier le BITC dans l'extrait puis de voir ensuite si une méthode quantitative est réalisable. Il faut développer une méthode simple et peu coûteuse pour qu'elle soit utilisable sur place en Bolivie. Deux méthodes paraissent intéressantes : la spectrométrie UV et la chromatographie couche mince (CCM).
En ce qui concerne la spectrométrie UV, les résultats n'ont pas été concluants : aucun pic d'absorption isolé n'était exploitable, il n'y avait qu'un plateau entre 250 et 230 nm difficilement exploitable. Beaucoup de solvants ont été étudiés mais aucun n'a permis de pallier au problème.
C'est pourquoi, la CCM a été choisie comme technique de contrôle du principe actif.

2.5.2.2. DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNIQUE DE CCM

Matériel :

Cuve chromatographique en verre munie d'un couvercle.
Phase stationnaire : couche de silice de 0.25µm (Whatman®)
Tube capillaire pour le dépôt de l'échantillon
Eluant : solvant pur ou en mélange à déterminer

Principe :

L'échantillon est déposé sur la plaque (phase stationnaire) placée ensuite dans la cuve contenant l'éluant. L'éluant monte à travers la phase stationnaire par capillarité ; chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front de solvant. La vitesse dépend des interactions retenant le composant sur la phase stationnaire et de sa solubilité dans la phase mobile. Les composés vont se déplacer alternativement entre la phase stationnaire et la phase mobile. L'action de rétention par la phase stationnaire est contrôlée par des phénomènes d'absorption. Généralement, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composés polaires. Idéalement, cette technique pourrait donc permettre de déterminer si le BITC est bien présent et à quelle concentration approximativement.

Méthode :

1/ Dépôt de l'échantillon grâce à une microseringue : la taille de la tache doit être la plus faible possible (<3mm), plusieurs dépôts au même point ont été réalisés en séchant entre chaque dépôt. Sur une plaque, deux spots ont été effectués un spot de BITC pur et un spot de l'extrait.
2/ Introduire la plaque dans la cuve chromatographique contenant l'éluant.
3/ Migration : développement de la plaque. La cuve est laissée fermée et n'est pas déplacée. Quand le solvant arrive à 1 cm du bord supérieur de la plaque, retirer la plaque de la cuve. Marquer au crayon le niveau de solvant. Laisser sécher à l'air libre ou à l'aide d'un séchoir.
4/ Révélation : passer la plaque sous lampe UV. Il faut entourer les taches obtenues et calculer ensuite le Rf = Di/Ds avec Di : distance parcourue par le composé (mesuré au centre de la tache) et Ds : distance parcourue par le front de solvant.

Résultats :

- démarche qualitative

La première étape a été de trouver le bon éluant de migration pour avoir une tache ayant un Rf exploitable. Un éluant entraînant tous les composés de l'échantillon est trop polaire, celui qui empêche leur migration ne l'est pas assez. Les essais ont donc été réalisés dans un premier temps sur le BITC témoin.

Tableau récapitulatif des essais :

Nature de l'éluant	Résultats
Méthanol	Migration au niveau du front de solvant, éluant trop polaire.
Méthanol + butanol (50/50)	idem
Méthanol + butanol + HCl conc + H_2O 10/10/1/1	idem
Pentane	Solvant trop apolaire
Hexane	Solvant trop apolaire
Dichlorométhane + méthanol 97/3	Taches ovales
Hexane + acétate d'éthyle 90/10	**Taches roses rondes révélées aux UV à 254 nm avec un R_f = 0.67**

⇨ Eluant idéal : Hexane + acétate d'éthyle 90/10

La tache a été obtenue pour un dépôt de 0.133µL de BITC pur. La méthode est relativement sensible puisque la quantité de BITC déposée est faible, ce qui semble intéressant pour le rechercher dans l'extrait.

Le problème rencontré avec l'extrait est sa faible solubilisation. Le solvant optimal retenu pour solubiliser l'extrait a été un mélange eau/alcool 95/5. Beaucoup d'essais avec de multiples solvants organiques, comme le chloroforme ou le dichlorométhane ont été effectués mais la solubilisation de l'extrait n'était jamais totale et la migration est médiocre. Cependant, une tache rose caractérisant le BITC a été obtenue en déposant 5 mg d'extrait solubilisé dans le mélange eau/alcool. En outre, il existe deux taches de R_f plus faibles que celle du BITC.

- Démarche quantitative

Il est maintenant intéressant de réaliser une gamme d'étalonnage avec différentes concentrations connues en BITC pur et de faire en parallèle un dépôt d'extrait en quantité connue. La détermination de la quantité de BITC contenue dans l'extrait se fait alors par comparaison de la taille de la tache et de son intensité.

Voici la gamme de BITC effectuée qui sert à déterminer qualitativement et quantitativement cette substance active.

Tache 1 : 0.13 µL diamètre = 9 mm

Tache 2 : 0.26 µL diamètre = 9.5 mm

Tache 3 : 0.52 µL diamètre = 11 mm

Tache 4 : 1.04 µL diamètre = 21 mm

La quantité approximative de BITC dans l'extrait est déterminée entre 0.52 µL et 1.04 µL où les quantités de BITC sont proportionnelles à la taille de la tache.

Il faut donc faire un dépôt d'extrait précis et déterminer la quantité de BITC présente dans ce dépôt par comparaison avec la gamme d'étalonnage. Il sera aisé de retrouver ensuite la quantité de BITC contenue dans l'extrait. Pour avoir 0.52 µL de BITC dans l'extrait, il faut 2 mg d'extrait selon les valeurs obtenues par chromatographie gaz, couplé à une spectrométrie de masse.

Une tache rose de BITC est obtenue pour une dose de 5 mg d'extrait initial et non 2 mg.

Suggestions :

- D'autres produits sont contenus dans l'extrait, ils peuvent interférer et gêner la bonne migration du BITC de l'extrait.
- le BITC s'est dégradé avec la lumière et la température régnant dans le laboratoire, on connaît la sensibilité du BITC à la lumière et sa stabilité relativement médiocre à une température élevée.

Une formule de comprimés a donc été mise au point. L'extrait a été contrôlé par rapport au BITC. Ce contrôle est qualitatif, il permet de dire si la molécule active est bien présente grâce à une méthode chromatographique. Toutes ces études ont été faites en vue d'assurer la qualité à un médicament traditionnel, il peut alors prendre le nom de « médicament traditionnel amélioré » comme le définit l'OMS.

CONCLUSION

L'extrait de graines de papaye est donc actif *in vitro* sur les cinq espèces de Leishmania testées. C'est la première fois que cette activité est mise en évidence.

Le développement de ce médicament traditionnel amélioré semble réellement pertinent et utilisable sur le terrain.

Ce médicament permettrait de lutter contre les différentes formes de leishmanioses existant en Bolivie et dans beaucoup d'autres pays du Sud. Il faut envisager des études *in vivo* chez l'homme pour réaliser des études de biodisponibilité et permettre de savoir si le principe actif est bien absorbé et arrive à avoir une action au niveau dermique pour combattre aussi les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses.

C'est un produit dénué de graves effets secondaires, peu coûteux qui semble donc être une réelle alternative aux dérivés stibiés du début du siècle dernier.

Cette étude est poursuivie actuellement par des expériences sur amastigotes et par des tests sur animaux.

Le plus important est d'assurer à la population un médicament de qualité et surtout efficace. Beaucoup d'études sur d'autres plantes, comme celle-ci sur la papaye, sont actuellement en cours d'expérimentation. Le médicament traditionnel devient de plus en plus crédible et les scientifiques s'aperçoivent que son fondement n'est pas purement anecdotique. L'avenir permettra peut-être aux médicaments à base de plantes de retrouver une place sur le marché des remèdes pharmaceutiques.

Ces médicaments sont utilisés par les pays d'origine, cependant elle a de plus en plus sa place dans les pays développés. Son avenir me paraît encore prometteur et la biomédecine ne pourrait que s'enrichir, non pas financièrement mais culturellement parlant, de l'esprit de la médecine traditionnelle.

Dans les pays développés, il existe quelques instituts de recherche publics qui s'intéressent à l'activité des plantes médicinales et recueillent sur le terrain les plantes et les étudient en France. L'ICSN, ou Institut de Chimie des Substances Naturelles situé à Gif sur Yvette (au sud ouest de Paris) s'intéresse aux plantes de Madagascar, Nouvelle-Calédonie, Malaisie, et du Vietnam. Actuellement, des stratégies perfectionnées augmentent la chance de découvrir rapidement une activité biologique d'une plante récoltée. Cette accélération se fait grâce à un criblage dans des plaques multi-puits qui permettent de tester jusqu'à 80 extraits en une fois. Les cibles sont assez variées comme l'acétylcholinestérase, la butyrylcholinestérase, des antibactériens, des enzymes de la tubuline, ..etc. L'IRD ou Institut de Recherche pour le Développement réalise aussi des recherches et des récoltes de plantes sur le terrain en partenariat avec les laboratoires Pierre Fabre.

Ce secteur est donc loin d'être en voie d'extinction ou de perte de vitesse. Il représente aussi un potentiel non négligeable pour le développement durable des pays pauvres ou en voie de développement. De plus en plus d'associations ou d'ONG se créent pour soutenir les projets de développement sanitaire dans les pays pauvres. ReMed a déjà été cité, il existe aussi le projet Tropival qui contribue au développement de nouveaux médicaments dans le domaine des maladies affectant les populations tropicales défavorisées. Le rôle de Tropival est de coordonner un ensemble d'actions permettant de réunir des chercheurs, des industriels, des bailleurs de fonds et des organismes internationaux autour de projets valorisables au profit des populations défavorisées, y compris la validation des remèdes traditionnels.

Je n'espère qu'une chose : vous avoir fait comprendre que, le plus souvent, c'est la différence qui sépare les hommes mais en fait leur richesse.

En ayant conscience que la médecine traditionnelle a un langage différent du nôtre, vous serez sans doute tentés de le comprendre et elle deviendra d'autant plus riche de sens et d'observation.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie n'est pas exhaustive, elle mentionne uniquement les textes, articles, ouvrages et sites web utilisés pour la rédaction de cette thèse.

Liste des références utilisées concernant l'OMS :

1- BANNERMAN R.H, BURTON J.Chen Wen Chief, Médecine traditionnelle et couverture des soins de santé, 1983, Organisation mondiale de la santé, Genève.

2- Forum africain sur le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé Harare, 15-18 février 2000, Organisation mondiale de la santé, AFR : TRM/01-1.

3- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, 2000, Organisation mondiale de la santé, Genève, 74p (référence document WHO/EDM/TRM/2000.1).

4- Legal status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine : a Worldwide Review, 2002, Organisation mondiale de la santé, Genève.

5- Promotion du rôle de la médecine traditionnelle dans le système de santé : Stratégie de la région africaine, Harare, Zimbabwe, 2001, Organisation mondiale de la santé.

6- Quality control methods for medicinal plant materials, 1998, Organisation mondiale de la santé, Genève.

7- Rapport Afro NR1, 1976, Organisation mondiale de la Santé, Genève.

8- Réglementation des médicaments à base de plantes, La situation dans le monde, 1998, Organisation mondiale de la santé, Genève, WHO/TRM/98.1.

9- Regulatory Situation of Herbal Medicines: a World-wide Review, 1998, Organisation mondiale de la santé, Genève.

10- Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005, 2002, Organisation mondiale de la santé, Genève.

11- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol.1., 1999, Organisation mondiale de la santé, Genève.

12- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol.2., 2001, Organisation mondiale de la santé, Genève.

Ouvrages et articles utilisés

13- AUTEROCHE B., Matière Médicale chinoise, 1992, M.Demont.

14- BODEKER Gérard, Ed.D, Evaluating *Ayurveda*, 2001, The journal of alternative and complementary medicine, Mary Ann Liebert, Inc, volume 7, Number 5, pp. 389-392.

15- Col. BRIAN G.SCHUSTER, M.D., F.A.C.P., A new integrated program for natural product develpment and the value of an ethnomedical approach, 2001, The journal of alternative and complementary medicine, volume 7, supplement 1, pp. S-61-S-72, Mary Ann Liebert, Inc.

16- BRUNETON Jean, Phytothérapie, Les données de l'évaluation, 2002, Edition Tec&Doc : Lachan, Edition médicales internationales.

17- CABALION Pierre, Tradition et innovation : un monde en nid d'abeille, issu de Médicaments et aliments : l'approche ethnopharmacologique, 1993, p 382-386.

18- CAUMES Eric, Atlas de Dermatologie tropicale, 1993, Ed. de l'Université de Bruxelles, p 60-63.

19- CHAN K., Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines, 2003, Chemosphere 52, p 1361-1371.

20- COMOË Léopold Omer Anselme n'Dri : Apports de la médecine traditionnelle africaine à la chimiothérapie anticancéreuse : activité antitumorale et différenciante de la fagaronine (*Fagara xanthoxyloïdes* Lam.) 1987, Th d'état es-Sciences Pharma. : Reims ; n°P402, 345p.

21- DEGOS Robert, Dermatologie, Ed .Flammarion Medecine sciencesp (743-743c).

22- E. DEHARO, C.MORETTI, V.MUNOZ, M .SAUVAIN et E.RUIZ, Aspects de la recherche en chimiothérapie antiparasitaire en Bolivie, 1992, Fonds documentaire Orstom, issu S.T.P Pharma pratiques 2 (3) 189-192.

23- Dr. Michel DEYDIER-BASTIDE : Abrégé de Médecine traditionnelle chinoise, 1997, Editions Désiris, Méolans-Revel, 222p.

24- BRELET Claudine, Médecines du Monde, 2002, Ed Robert Laffont, 960 p.

25- EUZEBY Jacques, Les parasites agents de dermatoses humaines d'origine zoonosique et leur rôle pathogène, Etiologie, épidémiologie, caractères clinques, contrôle, 1999.

26- Dr G.GUILLAUME, Dr MACH – CHIEU Pharmacopée et médecine traditionnelle chinoise, Plantes chinoises, plantes occidentales, 1987, Ed Presence, Sisteron, 701 p.

27- HOIZEY Dominique, Histoire de la médecine chinoise, 1988, Ed Payot, Paris, 293p.

28- KASSIE Fekadu, Brenda LAKY, Richard GMINSKI, Volker MERSCH-SUNDERMANN, Gerlinde SCHARF, Evelun LHOSTE, and Siegfried KANSMÜLLER, Effects of garden and water cress juices and their constituents, benzyl and phenethyl isothiocyanates, towards benzo(a)pyrene-induced DNA damage : a model study with the single cell gel electrophoresis/Hep G2 assay, 2003, Chemico-Biological Interactions, volume 142, N°3, p 285-296.

29- KERMANSHAI Rohan, Brian E.Mc CARRY, Jack ROSENFELD, Peter S.SUMMERS, Elizabeth A.WERETILNIK, George J.SORGER, Benzylisothiocyanate is the chief or the sole anthelminthic in papaya seed extracts, 2001, Phytochemistry, Jun; 57 (3), p 427-35.

30- Sarah KHAN M.S, M.P.H, C.N.S, and MICHAEL J. BALICK, Ph.D. Therapeutic Plants of *Ayurveda* : a review of Selected Clinical and Other Studies for 166 Species, 2001, The Journal of Alternative and complementary medicine, volume 7, Number 5, pp.405-515, Mary Ann Liebert, Inc.

31- KUMAR D, S.K.MISHRA, H.C.TRIPATHI, Mechanism of anthelminthic action of benzylisothiocyanate, 1991, Fitoterapia Volume LXII, n°5.

32- LAROUSSE, Encyclopédie des plantes médicinales ; identification, préparations, soins, 2001, 335p,.

33- LE HIR A., Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Abrégés, 2001, 8ème édition, Ed.Masson, .

34- MAHADY Gail B., Global Harmonization of herbal Health Claims, Recent Advances on the Nutritional effects associated with the use of garlic as a supplement, 2001, J. Nutr. 131: 1120S-1123S.

35- MAZARS Guy, La médecine indienne, 1995, Ed Que sais-je ?,127 p, 1er éd, Paris.

36- MEZIANE Mohammed, thèse 2003, origines de la médecine traditionnelle marocaine : enquête de terrain dans la région d'Oujda, 2003, Th D, Pharmacie, Nantes, 127p.

37- Les pharmacopées traditionnelles, entretien avec Christian MORETTI, Fonds Documentaire Orstom, issu de La science sauvage, Inédit Sciences, p 80-90.

38- PASSERA Calvino and Paolo SPETTOLI, Chemical composition of papaya seeds, 1981.

39- POTIER Pierre, Le magasin du Bon Dieu, 2001, Ed JC Lattès, 283p.

40- Pr Jamil Ahmad Hakim Ashhar QADEER : Unani, La médecine gréco-arabe, 1998, Guy Trédaniel Editeur pour la traduction française, Lustre Press Pvt Ltd. New Delhi, Inde, 84p.

41- REMED, Médicaments traditionnels améliorés, 2002, n°26: 14-15.

42- REMED, Médicaments traditionnels, 2003, n° 27 :13-17.

43- Dr. S. K. SHARMA, Alternate Therapies, 2000, Ed Diamond pocket books, New Delhi, 246 p.

44- SHEU Fuu, Yuan-Tay SHYU, Determination of benzylisothiocyanate in papaya fruit by solid phase extraction and gas chromatography, 1996, Journal of food and Drug analysis, vol 4, p 327-334.

45- Topical treatment of World cutaneous leishmnaniasis caused by Leishmania major: a double-blind control study 1992, J.Am.Acad dermato. Aug; 27(2Pt1) p 227-231.

46- WILLS R.B.H and S.B.WIDJANARKO, Changes in physiology, composition and sensory characteristics of Australian papaya during ripening, 1995, Australian Journal of experimental Agriculture, 35, p 1173-6.

47- POUSSET Jean-Louis, Plantes médicinales africaines, 1989, Ed Ellipses, 156p.

48- SOFOWORA Abayomi, Plantes médicinales traditionnelle d'Afrique, 1996, Ed Karthala, 378p.

49- BRELET-RUEFF Claudine, Les médecines sacrées, 1991, Ed Albin Michel, 353p.

50- DURAFFOURD et LAPRAZ J.C, CHEMLI, La plante médicinale : de la tradition à la science. 1er congrès intercontinental. Tunis. De l'usage empirique à la phytothérapie clinique, 1997, Ed J. Grancher, 538 p.

51- DEDET Jean-Pierre, Les Leishmanioses, 1999, Ed Ellipses, Paris, 249p.

52- BOUREE Patrice, aide-mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale, 2001, 3ème édition, Flammarion, 414 p.

Liste des sites web utilisés :

53- Production de médicaments traditionnels améliorés, opération 11.11.11-2003, projet au Burkina faso, http://www.a-cor-d.org/PDF/Tradipresentation03.pdf

54- Elodie Flahaut, Comment développer la production locale des médicaments traditionnels, 23/11/02, disponible sur http://www.psfci.org/sisi.php

55- Les normes nationales pour la production des médicaments traditionnels chinois, Copyright China Internet Information Center, webmaster@china.org.cn

56- Publication du Programme pour la modernisation des médicaments traditionnels chinois, Copyright China Internet Information Center, webmaster@china.org.cn

57- Lignes directrices supplémentaires relatives à la fabrication de médicaments à base de plantes médicinales, mise à jour 27/06/2002, www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/sup_guid_man_herb_med_pro_entire_f.htlm.

58- http://www.ethnopharmacologia.org, Pharmacopées du monde, Société Française d'ethnopharmacologie, 2002

59- ReMed, http://www.remed.org

60- Treating Livestock with Medicinal Plants : Beneficial or Toxic ? , *Carica papaya* , Cornell University, http://www.ansci.cornell.edu.

61- Tropival, http://www.tropical.org/index.php

62- Jardin botanique national de Belgique, http://www.br.fgov.be

63- Service de santé publique, Nouvelle-Calédonie, Edition revue, 1993, Fiche n°2 : la papaye, http://www.fao.org

64- Yin et Yang, Microsoft Encarta Encyclopédie 2003.

65- James A.DUKE, Handbook of Energy crops, 1983.

ANNEXES

ANNEXE 1: (10)

Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002–2005 : objectifs, composantes et résultats escomptés

Objectifs	Composantes	Résultats escomptés
POLITIQUE : Intégrer la MTR/MCP aux systèmes de soins de santé nationaux, de manière appropriée, en développant et mettant en œuvre des politiques* et programmes de MTR/MCP nationaux	**1. Reconnaissance de la MTR/MCP** Aider les pays à développer des politiques et programmes de MTR/MCP	1.1 Soutien accru des gouvernements pour la MTR/MCP par le biais de politiques nationales de MTR/MCP exhaustives 1.2 MTR/MCP pertinente intégrée aux services du système de soins de santé national
	2. Protection et préservation des savoirs indigènes en MTR relatifs à la santé Aider les pays à développer des stratégies pour protéger leurs connaissances indigènes en MTR	2.1 Enregistrement et préservation accrus des connaissances indigènes de la MTR, y compris développement de bibliothèques numériques de MTR
INNOCUITÉ, EFFICACITÉ ET QUALITÉ : Promouvoir l'innocuité, l'efficacité et la qualité de la MTR/MCP en étendant la base de connaissances sur la MTR/MCP et en fournissant des conseils sur la réglementation et les normes d'assurance qualité	**3. Base factuelle pour la MTR/MCP** Accroître l'accès à et l'étendue des connaissances sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité de la MTR/MCP, en mettant l'accent sur les problèmes sanitaires prioritaires tels que le paludisme et le VIH/SIDA	3.1 Amélioration de l'accès et de l'étendue de la connaissance de la MTR/MCP par la création de réseaux et l'échange d'information exacte 3.2 Etudes techniques de recherches sur l'usage de la MTR/MCP pour la prévention, le traitement et la gestion de maladies et états courants 3.3 Soutien sélectif de la recherche clinique sur l'usage de la MTR/MCP pour les problèmes de santé prioritaires tels que le paludisme, le VIH/SIDA et autres maladies courantes
	4. Réglementation des médicaments à base de plantes Soutenir les pays au niveau de l'établissement de systèmes réglementaires efficaces pour l'enregistrement et l'assurance qualité des médicaments à base de plantes	4.1 Réglementation nationale, établie et mise en œuvre, des médicaments à base de plantes, y compris enregistrement 4.2 Surveillance de l'innocuité des médicaments à base de plantes et autres produits et thérapies de MTR/MCP
	5. Directives sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité Développer et soutenir la mise en œuvre de directives techniques pour assurer l'innocuité, l'efficacité et le contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes et autres produits et thérapies de MTR/MCP	5.1 Directives techniques et méthodologie pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité de la MTR/MCP 5.2 Critères des données factuelles sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité des thérapies de MTR/MCP
ACCÈS : Accroître la disponibilité et l'abordabilité de la MTR/MCP, de manière appropriée, en mettant l'accent sur l'accès pour les populations pauvres	**6. Reconnaissance du rôle des tradipraticiens dans les soins de santé** Promouvoir la reconnaissance du rôle des tradipraticiens dans les soins de santé en encourageant l'interaction et le dialogue entre tradipraticiens et allopathes	6.1 Critères et indicateurs, dans la mesure du possible, pour mesurer la rentabilité et l'accès équitable à la MTR/MCP 6.2 Fourniture accrue de MTR/MCP appropriée par le biais des services de santé nationaux 6.3 Nombre accru d'organisations nationales de prestataires de MTR/MCP
	7. Protection des plantes médicinales Promouvoir un usage et une culture durables des plantes médicinales	7.1 Directives pour une bonne pratique agricole en ce qui concerne les plantes médicinales 7.2 Usage durable des ressources de plantes médicinales
USAGE RATIONNEL : Promouvoir un usage thérapeutique correct de la MTR/MCP appropriée par les prestataires et les consommateurs	**8. Usage correct de la MTR/MCP par les prestataires** Accroître la capacité des prestataires de MTR/MCP à utiliser correctement les produits et thérapies de MTR/MCP	8.1 Formation de base aux thérapies de MTR/MCP couramment utilisées pour les allopathes 8.2 Formation de base aux soins de santé primaires pour les tradipraticiens
	9. Usage correct de la MTR/MCP par les consommateurs Accroître la capacité des consommateurs à prendre des décisions informées sur l'usage des produits et thérapies de MTR/MCP	9.1 Information fiable pour les consommateurs sur l'usage correct des thérapies de MTR/MCP 9.2 Meilleure communication entre les praticiens allopathes et leurs patients en ce qui concerne l'usage de la MTR/MCP

* *À l'exception de la Chine, de la République populaire démocratique de Corée, de la République de Corée et du Vietnam, une telle intégration n'a eu lieu nulle part. Dans certains pays, une évaluation nationale est nécessaire pour déterminer quelles modalités de MTR/MCP peuvent être le mieux intégrées au système national de soins de santé.*

ANNEXE 2: (51)

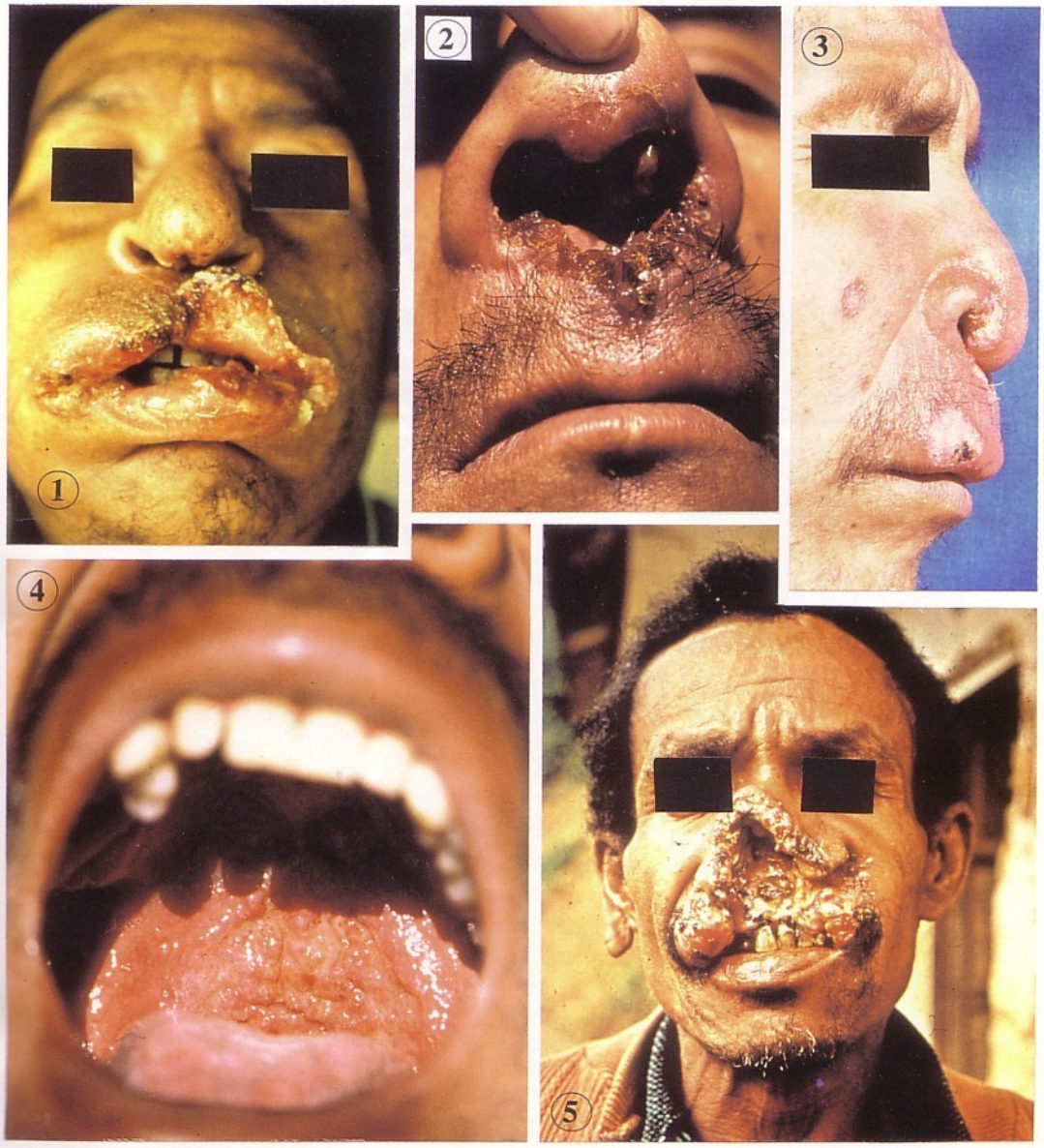


Planche VIII. Leishmaniose cutanéo-muqueuse

1. Atteinte des muqueuses buccales. (cl. P. Desjeux)
2. Effondrement de la cloison nasale. (cl. L. Valda Rodriguez)
3. Nez de tapir. (cl. L. Valda Rodriguez)
4. Atteinte pharyngienne. (cl. L. Valda Rodriguez)
5. Graves mutilations faciales. (cl. P. Desjeux)

ANNEXE 3: (51)

Planche VI. Leishmaniose cutanée

1. Lésion étendue à extension périphérique évoquant une lésion à *L. tropica*. (cl. P. Desjeux)
2. Nombreuses petites lésions ulcérées. (cl. J.-P. Dedet)
3. Mutilation du pavillon de l'oreille consécutive à « l'Ulcère des Gommiers ». (cl. Andrade-Narvaez)
4. Forme impétigoïde de l'enfant à *L. infantum*. (cl. R. Perello)
5. Cicatrice hyperchromique sur peau foncée.
6. Grosse ulcération cutanée nécrotique. (cl. L. Valda)
7. Cicatrice hypochromique. (cl. R. Valer)
8. Forme nodulaire tumorale, parfois dite « lupoïde ». (cl. R. Perello)
9. Forme infiltrée en nappe. (cl. R. Perello)
10. Ulcération croûteuse du nez. (cl. J.-P. Dedet)

ANNEXE 4: (51)

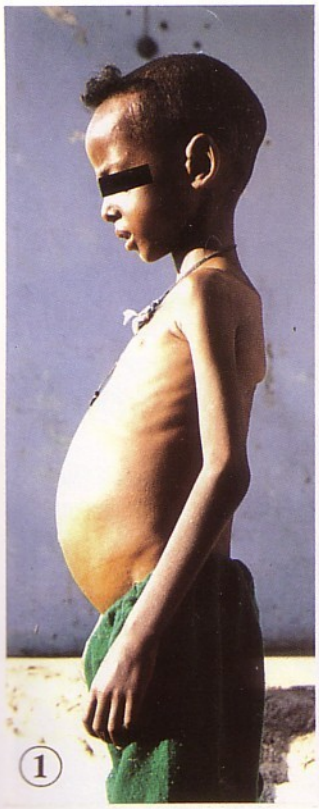


Planche IV. Leishmaniose viscérale

1. Leishmaniose viscérale en Éthiopie. (cl. P. Desjeux)
2. Enfants atteints de LV à l'hôpital de Patna (État du Bihar, Inde). (cl. P. Desjeux)
3. Leishmaniose dermique post-kala-azar en Inde. Nodules cutanés très riches en parasites, en cours de coalescence. (cl. A. Nandy)
4. Leishmaniose dermique post-kala-azar en Inde : forme mixte avec nodules et tâches hypopigmentées. (cl. A. Nandy)
5. Leishmaniose dermique post-kala-azar au Soudan. Forme de l'enfant. (cl. E. E. Zijlstra)

ANNEXE 5

Voici la formule de cette émulsion L /H ou (H/E):

Composants	Rôle	Quantité
Extrait de graines de *Carica papaya*	Principe actif	2.5%
Stéarate de polyéthylèneglycol	Emulsionnant	12%
Huile de vaseline	Phase huileuse	12%
Propylène glycol	Conservateur	10%
Eau déminéralisée	Phase aqueuse	63.5%

UNIVERSITE DE NANTES **Année de la soutenance**
FACULTE DE PHARMACIE **2004**

Nom – Prénoms : GUILLAUME Isabelle, Armelle

Titre de la Thèse : La place de la médecine traditionnelle de nos jours. Etude d'un extrait de graines de *Carica papaya.*

Résumé de la Thèse :

La médecine traditionnelle est un moyen thérapeutique de premier choix pour la majorité des pays en développement. Son approche holistique est illustrée par un survol des principales caractéristiques des médecines africaine, chinoise, indienne et d'Amérique du Sud. Elle gagne de plus en plus d'audience dans les pays développés.

Dans le monde entier, les décideurs politiques, les personnels de santé et les patients sont confrontés aux problèmes relatifs au développement, à la sécurité, à l'efficacité et à la qualité des médicaments traditionnels. Les directives de l'OMS concernant la stratégie de développement de la médecine traditionnelle sont présentées et commentées. Elles visent à réglementer l'évaluation de l'efficacité et de la qualité des médicaments traditionnels.

La seconde partie rend compte de travaux expérimentaux personnels visant à la validation et à la mise en forme d'une indication traditionnelle des graines de *Carica papaya.* Une des molécules responsables de l'activité anti-leishmaniose est le benzylisothiocyanate (BITC). Des tests parasitologiques et toxicologiques *in vitro* confirment cette activité : cet extrait est actif sur *L.mexicana* et *L.major*. Il est aussi actif mais avec une CI 50 plus élevée sur *L.infantum*, *L.panamensis* et *L.braziliensis*. Des études chimique et galénique ont été mises en œuvre sur l'extrait et le BITC. Une formule de comprimés a été mise au point.

MOTS CLES : MEDECINE TRADITIONNELLE, MTA, OMS, BITC, LEISHMANIOSE, PAPAYE.

JURY :

PRESIDENT : M. Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Dominique MALHERRE, Pharmacien
29, avenue des Noieries
44240 La Chapelle-sur-Erdre

Adresse de l'auteur : 12, allée du guéneau
44 240 La Chapelle-sur-Erdre