

Le rôle des pharmacopées traditionnelles dans la lutte contre le paludisme

Rokia SANOGO, PharmD.PhD,

Professeur Agrégé de Pharmacognosie, Enseignant - Chercheur à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et Odontostomatologie de l'Université de Bamako et au Département Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).

Adresse : DMT B.P. 1746 Bamako – Mali. Tél.(223)20214623;(223) 66 74 65 34 ; E-mail: rosanogo@yahoo.fr

Le paludisme est la maladie parasitaire qui tue le plus dans le monde. Il est aujourd'hui le premier problème de santé publique en Afrique au Sud du Sahara. Outre son impact sur la santé, le paludisme impose un lourd fardeau économique aux pays endémiques et contribue au cycle de pauvreté des populations. On estime que le seul continent africain subit actuellement au minimum 12 milliards de \$US par an de pertes directes (maladie, traitement, décès prématuré) et bien plus encore en termes de perte de croissance économique.

Aujourd'hui, 40 % de la population mondiale, environ 2,5 milliards de personnes sont exposées au paludisme. Trois millions de personnes meurent chaque année de paludisme, principalement en Afrique.

Actuellement, les programmes de lutte contre le paludisme intègrent plusieurs aspects préventifs (moustiquaires imprégnées d'insecticides, éducation sanitaire) et curatifs. Le paludisme est une maladie que l'on peut éviter et guérir, à condition d'avoir accès aux soins.

Depuis la déclaration de l'OMS Alma Ata en 1978 (WHO, 1978), l'OMS reconnaît et encourage l'utilisation des ressources de la médecine et de la Pharmacopée traditionnelles dans les soins de santé primaires. Une prise en charge efficace du paludisme nécessite une utilisation de toutes ressources disponibles, accessibles et culturellement acceptable.

A travers le monde les pharmacopées traditionnelles ont joué et continuent de jouer un rôle très important dans la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et particulièrement dans la lutte contre le paludisme. Face à l'apparition de résistance du parasite responsable, *Plasmodium falciparum*, aux médicaments de synthèse classiques, les ressources végétales constituent une grande opportunité.

En Afrique, plus de 60% des enfants avec une forte fièvre, ont été traités à domicile à l'aide de médicaments à base de plantes au Ghana, au Mali, au Nigeria et en Zambie (Faire Reculer le Paludisme, 1998).

Aujourd'hui, les médicaments utilisés sont basés sur des molécules issues de plantes médicinales issues de pharmacopées traditionnelles: la quinine et ses dérivés issus de l'écorce de Quinquina (*Cinchona sp*) de l'Amérique du Sud. ou l'artémisinine et ses dérivés issus d'une plante médicinale chinoise, *Artemisia annua*. La majorité de la population exposée au paludisme ne peut avoir accès aux médicaments " modernes " parfois en raison de son isolement mais plus souvent à cause de problèmes économiques. Dans ces conditions des remèdes traditionnels antipaludiques à base de plantes la pharmacopée locale sont largement utilisés dans la prise en charge du paludisme. Ces remèdes sont utilisés seuls ou quelquefois administrés en association avec des traitements conventionnels. En outre même dans des zones où l'accès aux soins est performant et gratuit, certains malades utilisent des traitements mixtes en associant les plantes médicinales aux médicaments classiques.

L'utilisation de plantes médicinales dans la lutte contre le paludisme doit s'appuyer sur des résultats scientifiques de sécurité d'efficacité et de qualité. C'est ainsi en Afrique de

nombreuses recherches scientifiques sont menées sur les plantes médicinales recensées auprès des populations et des tradipraticiens de santé des zones d'endémie palustre. Les plantes médicinales sont ensuite soumises à un long processus d'études expérimentales (préclinique : préparation des extraits; évaluation de la toxicité et de l'efficacité des extraits bruts sur des souches de *Plasmodium* (Essais *in vitro* et *in vivo* sur différentes souches de *Plasmodium* sensibles ou résistantes aux molécules classiques); identification des extraits et leurs composés responsables de l'activité par fractionnement chimique bio-guidé. Ces différentes études sont ensuite complétées par des essais de formulation galénique et des études cliniques classiques avec des protocoles acceptés les comités éthiques.

Un grand nombre de plantes de la pharmacopée africaine ont déjà fait l'objet d'études préclinique. Par exemple, une étude rétrospective sur les travaux scientifiques sur les plantes antipaludiques en Afrique de l'Ouest entre 1987 et 2007 a démontré que sur 610 plantes utilisées en Afrique 94 (15%) ont bonnes activités antipaludiques: avec des concentrations inhibitrices 50 (IC₅₀) au dessous de 5 µg/ml sur différentes souches de *Plasmodium* (Soh, et Benoit-Vical, 2007).

Au Mali, le Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), depuis sa création en 1968, mène des recherches sur la pharmacopée traditionnelle malienne pour la mise au point de Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) pour la prise en charge du paludisme. Le MALARIAL[®] est un MTA inscrit sur la liste des médicaments essentiels au Mali. C'est un mélange de poudres de drogues de trois plantes : *Senna occidentalis* L. (Caesalpinaceae), *Lippia chevalieri* Moldenke (Verbenaceae) et *Acmella oleracea* Jacq (Asteraceae).

Les premières études expérimentales réalisées par le DMT pour déterminer l'efficacité du MALARIAL ont surtout porté, d'une part, sur des essais cliniques visant à comparer l'effet du MALARIAL à celui de la chloroquine et, de l'autre, sur des études *in vitro* et *in vivo* destinées à mesurer l'efficacité du MALARIAL et des plantes qui le composent. Ces études ont permis de démontrer les effets bénéfiques du MALARIAL dans le traitement du paludisme et de prouver que l'activité antiparasitaire *in vitro* du MALARIAL est surtout due à *Lippia chevalieri* et à *Spilanthes oleracea*. Les résultats ont cependant démontré une action schizonticide lente du MTA MALARIAL par rapport à la chloroquine. La tisane MALARIAL est beaucoup plus efficace sur les signes cliniques associés à la présence du parasite (Guindo, 1988 ; Koita, 1989 ; Koita, 1991; Keita et coll., 1990). En 1993, des études effectuées en collaboration avec Marseille ont permis de montrer que l'activité antiplasmodiale *in vitro* sur les souches de *Plasmodium falciparum* sensibles et résistantes à la chloroquine. Les décoctés du Malarial et de ses plantes ont présenté une activité le taux parasitaire, ce qui s'est traduit par une survie de 2 à 3 jours par rapport aux souris témoins (Gasquet et coll., 1993).

Des recherches de nouvelles plantes antipaludiques sont toujours en cours au Mali : l'activité antipaludique de l'extrait aqueux de racines de *Cochlospermum tinctorium* a été testée *in vitro* sur deux souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistante et une souche chloroquino-sensible. La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) a été de 1 à 2 µg/ml (Doumbia, 1997). Les études des plantes antipaludiques ont continué avec les travaux de la thèse de Dr Fanta Traoré en collaboration avec Marseille, ont porté sur quatre plantes maliennes : *Glinus oppositifolius*, *Nauclea latifolia*, *Mitragyna inermis* et *Trichilia emetica*. Les extraits de *G. oppositifolius* ont démontré une bonne activité antipaludique aussi bien sur des souches de *Plasmodium* chloroquino-sensibles et résistantes avec des CI₅₀ de 15.5 et de 18.7 µg/ml, respectivement (Traoré, 1999). Plus récemment d'autres plantes maliennes comme *Guiera*

senegalensis récoltées au Mali et étudiées à Marseille ont démontré une activité antiplasmodique de 4,4 ; 6,7 ; et 7 µg/ml (Fiot et coll., 2006). Les extraits de *Securidaca longipedunculata* et de *Trichilia emetica* ont présenté une bonne activité antiplasmodiale avec des CI₅₀ de 6,9 µg/ml et de 11,9 µg/ml. (Bah et coll., 2007). Les extraits organiques de *Vernonia colorata*, *Vernonia nigritiana* et *Vernonia kotschyana*, de la famille des Asteraceae comme *Artemisia annua* ont inhibé la croissance de la souche de *Plasmodium* (Toukara, 2008).

Depuis 2002, un processus de recherche d'un nouveau phytomédicament antipaludique est en cours dans le cadre du projet "Pratiques Traditionnelles et Soins de Santé Primaires", en collaboration entre le DMT et des partenaires suisses (Antenna Technologie et Association Mali Genève). *Argemone mexicana* L., famille des *Papaveraceae*, a été la plante la plus utilisée pour le traitement du paludisme et la plus efficace, car son utilisation était toujours couplée d'un résultat positif. L'utilisation familiale a été confirmée par l'enquête auprès des tradithérapeutes pour le traitement du paludisme simple et du paludisme grave (Sangaré, 2003 ; Diallo et coll., 2005 ; Graz et coll., 2005).

Les plantes les plus utilisées contre le paludisme simple et grave sont reportées (Sangaré, 2003) : Le criblage *in vitro* de l'activité biologique de différents extraits de *A. mexicana* a été effectué sur des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. *A. mexicana* s'est révélé une des plantes les plus actives, avec des IC₅₀ autour de 1.00 µg/ml, comparables à celles des extraits d'*Artemisia annua* (Diallo et coll., 2007). Des études de toxicité aiguë et chronique menées ont démontré l'innocuité et la sécurité d'emploi de la plante (Sanogo et coll., 2008). Les études cliniques ont permis d'évaluer l'évidence ethno-médicale de l'utilisation du décocté de *A. mexicana* dans le traitement du paludisme simple. Les résultats les plus encourageants ont été enregistrés pour les patients de plus de 5 ans, avec 89% de réponses cliniques adéquates (Willcox et coll, 2007). L'étude clinique randomisée contrôlée, a permis de comparer le traitement du paludisme simple présomptif avec le décocté d'*A. mexicana* au traitement avec une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine. Dans les deux groupes, l'évolution vers le paludisme sévère, qui était l'indicateur principal retenu, est restée en dessous de 5%, niveau de référence rapporté dans les études internationales (Gratz et al., 2010 et Gratz et al., 2011).

L'ensemble des résultats ont permis la mise au point d'un nouveau MTA "SOUMAFOURA, Tiémoko Bengaly" à base de *Argemone mexicana*, sous forme de tisane selon les indications du Tradipraticien de Santé. Cette tisane qui offre une bonne protection et une bonne tolérabilité, est utilisable comme un complément aux médicaments classiques pour le traitement à domicile du paludisme présomptif dans les zones de haute transmission.

Pour une meilleure utilisation de *A. mexicana*, un nouveau phytomédicament SUMAFURA Sirop mis au point fait actuellement l'objet d'évaluation dans le cadre d'un projet de recherche au DMT de l'INRSP.

En conclusion, il est évident que la pharmacopée traditionnelle africaine peut apporter une contribution importante à la découverte de phytomédicaments sûrs, efficaces, de qualité et accessibles pour la prise en charge du paludisme. En outre à l'image de la quinine et de l'artémisinine les plantes médicinales constituent une source de molécules originales avec un large spectre pharmacologique et avec de possibles améliorations chimiques par pharmacomodulation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. Bah S., Jäer A.K. Anderson A., Diallo, D., Paulsen B.S (2007) Antiplasmodial and GABAA – benzodiazepine receptor binding activities of five plants used in traditional medicine in Mali, West Africa. *Journal of Ethnopharmacology* 110, 3 (4) , 451-457
2. Benoit, F.; Valentin, A.; Pelissier, Y. ; Diofouka, F. ; Marion, C. ; Kone-Bamba. D; Kone, M. ; Mallie, M. ;Yapo A ; Bastide J.M. (1996). *In vitro* antimalarial activity of vegetal extracts used in West African traditional medicine. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 54(1). 67-71.
3. Dakuo, Florent (2007). Etude comparative du paludisme simple présomptif à domicile par *Argemone mexicana* et les combinaisons Thérapeutiques à base d'Artemisinine (CTA) dans le village de Missidoukou, Région de Sikasso, Mali. Thèse de Médecine, FMPOS, Université de Bamako.
4. Diallo D., Diakité C., Mounkoro P.P., Sangaré D., Graz B., Falquet J. et Giani S. (2007), La prise en charge du paludisme par les thérapeutes traditionnels dans les aires de santé de Kendié (Bandiagara) et de Finkolo (Sikasso) au Mali, *Mali Médical*, XXII, N° 4, pp 1-8.
5. Diallo D., Graz B., Falquet J., Traoré A.K., Giani S., Mounkoro P.P., Berthé A., Sacko M., Diakité C. (2006), Malaria treatment in remote areas of Mali: use of modern and traditional medicines, patient outcome. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100: pp. 515-520.
6. Doumbia S. L. (1997), Etude de plantes réputées antipaludiques au Mali. Thèse de Médecine.
7. Drissa Diallo, Ababacar Maiga, Chiaka Diakité et Merlin Willcox (2004) Malarial –5: development of an antimalarial phytomedicine in Mali. In *Traditional Herbal Medicines for Modern times: Traditional medicinal plants and Malaria* edited by Merlin Willcox, Gerard Bodeker and Philippe Rasoanaivo, CRC PRESS, London pp. 117-130.
8. Fiot, J., Sanon, S., Azas, N. et coll. (2006) Phytochemical and Pharmacological study of roots and leaves of *Guiera senegalensis* J.F. Gmel. *Journal of Ethnopharmacology* 106, 173-178.
9. Gasquet M., Delmas F., Timon – David P., Keita A., Guindo M., Koita N., Diallo D., Doumbo O. (1993) : « Evaluation in vitro and in vivo of a traditional Malarial 5 » *Fitoterapia*, vol IXIV N°5, 423 – 426.
10. Graz B., Diallo D., Falquet J., Willcox M., Giani S. (2005), Screening of traditional herbal medicine: First, do a retrospective study, with correlation between diverse treatments used and reported patient outcome, *Journal of Ethnopharmacology* 101, (1-3): 338-339.
11. Graz Bertrand , Chiaka Diakite , Jacques Falquet , Florent Dakuo , Oumar Sidibe, Sergio Giani, Drissa Diallo *Argemone mexicana* versus artesunate-amodiaquine for the management of malaria in Mali : policy and public health implications, *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 104 (2010) 33–41.
12. Gratz B., Willcox M.L., Diakité C., Falquet J., Dakuo F., Sidibé O., Giani S., Diallo D., Is parasite clearance clinically important after malaria treatment on a high transmission area? A 3-month follow-up of home based management with herbal medicine or ACT, *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 015 (2011) 23-31.
13. Guindo, M. (1988). Contribution à l'étude du traitement traditionnel du « suma » (paludisme). Thèse de Pharmacie, Ecole Nationale de Médecine de Pharmacie du Mali).
14. Keita, A, Doumbo, O Koita, N., Diallo, D., Guindo, M., Traore, A.K. (1990) : « Recherche expérimentale sur un antimalarique traditionnel ». *Bull. Med. Trad. Pharm*, Vol. 4, N° 2, 139-146.
15. Koita N (1989). A comparative study of the traditional remedy “Suma – Kala” and chloroquine as treatment for malaria in rural area of Mali. Dissertation for M.Sc. CHDC, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London.
16. Koita N (1991). A comparative study of the traditional remedy “Suma –Kala” and chloroquine as treatment for malaria in rural area of Mali. In *Proceedings of an international Conference of Experts from Developing Country on Traditional Medicinal Plants*. Arusha, Tanzania, February 18-23, Mshigeni, K.E., Nkunya, M.H.H., Fupi, V., Mahunnah, R.L.A., and Mshiu, E., Eds. Dae Es Salam Univeersity Press, Tanzania.
17. Sangaré, Drissa (2003) Etude de la prise en charge du paludisme par les thérapeutes traditionnels dans les aires de santé de Kendié (Bandiagara) et de Finkolo AC (Sikasso), Thèse de Pharmacie, FMPOS, Université du Mali.
18. Sanogo, R., Maiga, A, Djimdé A, Doumbia L, Guirou, C, Diallo, D, et Doumbo, O. (2008). Etude de la toxicité sub-chronique du décocté de *Argemone mexicana* utilisé dans le traitement du paludisme. *Pharmacopée et Médecine et Traditionnelles africaines*, 15 : 26-31.
19. Soh, Patrice Njomnang · Benoit-Vical, Françoise Are West African plants a source of future antimalarial drugs? *Journal of Ethnopharmacology* Volume 114, Issue 2, 1 2007, 130-140 .
20. Tounkara Boubacar (2008) Etude phytochimique et des activités biologiques de cinq plantes utilisées dans le traitement traditionnel du paludisme au Mali : *Vernonia colorata*, *Vernonia nigritiana* et

- Vernonia kotschyana* (Asteraceae), *Cymbopogon giganteus* (Poaceae) et *Clerodendrum capitatum* (Verbenaceae). Thèse de Pharmacie, FMPOS, Université de Bamako.
25. Traoré, Fanta (1999). Evaluation de l'activité antipaludique de *Glinus oppositifolius* (L) Aug. D.C., *Nauclea latifolia* SM., *Mitragyna inermis* (Willd.) O. Kuntze trois plantes utilisées en Médecine Traditionnelle au Mali. Thèse de Doctorat en Maladies Transmissibles et Pathologie Tropicales, cotutelle Université de la Méditerranée Marseille et Institut Supérieur pour la Formation et la Recherche Appliquée (ISFRA), Université du Mali. 285 pp.
 26. Willcox M.L., Graz B., Falquet J., Sidibé O., Forster M., Diallo D., *Argemone mexicana decoction* for treatment of uncomplicated falciparum malaria, Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007, 101, pp. 1190-1198.
 27. www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf.