

**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la
Recherche Scientifique**

UNIVERSITE DES SCIENCES
, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)



République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE

Année Universitaire 2011/2012

N°...../P

THÈSE

ESSAI DE PRODUCTION INDUSTRIELLE DU SIROP ANTIPALUDIQUE A BASE *DE ARGEMONE MEXICANA L . (PAPAVERACEAE)*



Présentée et soutenue publiquement le...../...../2012
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

par :

M. MACIRE KARAMOKO DOUCOURE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (DIPLÔME D'ÉTAT)

JURY :

PRESIDENT : Pr BOUBACAR SIDIKI CISSE
MEMBRE : Dr YAYA KANE
CO-DIRECTEUR : Pr ALOU KEITA
DIRECTEUR : Pr ROKIA SANOGO

Dédicaces

A ALLAH, Le TOUT PUISSANT, Le MISERICORDIEUX,

Qu'Il fasse que les connaissances acquises durant ces années de dur labeur soient mises au service de l'humanité.

Au prophète Mohamad,

Que la grâce et la bénédiction d'ALLAH soient sur toi, sur ta famille, sur tes compagnons fidèles et tout ceux qui suivront la voie de la vérité jusqu'au jugement dernier.

A mon père, Ibrahim Doucouré dit Karamoko

Cher père, ce travail reflète le courage, la patience, l'honnêteté, la tolérance, la démocratie que j'ai hérités de vous.

Ainsi, pendant près d'un quart de siècle d'existence, j'ai bénéficié d'un soutien indéfectible à chaque fois que j'en avais besoin.

Avec un esprit critique de philosophe, tu as su mettre à la disposition de tes enfants les moyens les plus sûrs pour y parvenir.

Aussi, j'ai appris avec toi que dans la vie ce qui est grave c'est de ne pas savoir ce que l'on veut, quand on sait ce qu'on veut quelques soient les difficultés, on finira par se frayer un chemin.

Puisse ALLAH nous fasse bénéficier de tes conseils et bénédictions encore plus longtemps et qu'Il nous pardonne tous. Amen !

A ma mère adoptive, koudédia Haidara

Tu as donné une leçon au monde entier, en acceptant d'élever le fils de ta coépouse.

Ce geste audacieux pour certains, inimaginable pour d'autres, témoigne ton sens élevé de la compréhension de la vie. Je me souviens encore des nuits blanches que tu passais quand j'étais malade.

Ton sens élevé de l'amour, de la tolérance, de l'honnêteté et surtout du discernement me fait comprendre qu'être non lettré n'est pas synonyme d'ignorance.

Ton rôle dans ma prise de décision à faire des études en sciences pharmaceutiques en est une preuve concrète et explicite.

Chère mère, pendant près d'un quart de siècle d'existence, tu as été toujours présente à mes côtés, tu as su m'élever à la fois avec douceur et rigueur.

Chère mère permets moi aujourd'hui de te présenter le résultat d'un travail qui n'est

autre que le fruit de ton effort et sois en félicité.

Puis ALLAH nous fasse bénéficier de tes conseils et bénédictions encore plus longtemps et qu'Il nous pardonne tous. Amen !

A ma mère biologique, Awa camara

Je sais qu'il faut être forte et courageuse comme toi, pour remettre son fils à sa coépouse à élever. Ce geste témoigne ta largesse et ta tolérance.

A mon oncle, youba Doucouré

Les conseils et les encouragements que tu m'inculquais ont aujourd'hui porté leurs premiers fruits à travers ce travail.

Tes soutiens financiers ont plus été décisifs dans ce que je suis aujourd'hui. Retrouve ici, mes profondes reconnaissances.

A mon épouse, Kadidia Doucouré

Tu as su être patiente et compréhensive durant toutes ses années d'épreuve. En aucun moment tu ne t'es dérobée de ta mission d'épouse idéale. C'est l'occasion plus que jamais pour moi d'équilibrer la balance.

A mes deux fils, Ibrahim Maciré et Ayoub Maciré Doucouré

Vous m'avez toujours apporté la joie et le sourire au moment où j'avais le plus besoin. Ce travail sera sûrement une référence pour vous. Qu'ALLAH vous Bénisse et Qu'IL vous Accorde une longue vie. Amen !

A mes frères et sœurs : Nana, Marou, Hawa Mah, Gaoussou, Souleymane, Oumar, Matougouné, Assan, Ganté, Tidiani, Sokona.

Ce travail est le fruit de l'effort conjugué qui nous a tous orientés vers un champ de discipline, de travail, et d'honnêteté ; retrouvez dans ce travail un sentiment de devoir de respect à votre égard.

A mes tantes, Hatoumata, Yaya, Bintou, Maman, Lala, Badialou

Retrouver ici mes profondes reconnaissances.

A mes cousins, Salim Doucouré, Gabon Marou, yaya Salim, Assan, Mpai, souleymane, yaya Haba, sékou, Madala, Bah nimaga

Retrouver ici ma profonde gratitude

A toute la famille Doucouré,

Retrouver mes ici mes profonds respects.

A mes camarades de classe :

En vous disant ceci : Le monde est plein de voies parfaitement tracées et chaque homme en suivant son destin doit suivre obligatoirement une voie.

Là où ces voies se rencontrent ; c'est de là que part l'amitié.

Chers ami (es) retrouvez ici mes profonds respects.

A mes frères et sœurs en islam de la Ligue Islamique des Elèves et Etudiants du Mali (LIEEMA) ;

En vous disant ceci : Quand les hommes s'unissent pour une cause noble et honnête, ils réussiront.

Retrouvez ici mes profonds respects.

A ma chère patrie, le MALI

Ce travail exprime un sentiment de devoir de reconnaissance qui m'anime à ton égard. Pays réputé et respecté pour son passé ; avec un présent pourvu d'atouts appréciables et porteurs de belles ambitions ; tu as su mettre à ma disposition les moyens nécessaires à la réalisation de cette étude.

Avec un profond respect pour ce que tu as été et une claire conscience de ce que tu es ; ma chère patrie je te dédie exclusivement ce travail en témoignage de mon dévouement à ta cause tout en espérant que ce travail fera de toi un pays conquérant ; lucide et volontaire.

Malgré, l'occupation des deux tiers de ta superficie, je reste convaincu que tu es un et indivisible.

Ma chère patrie je crois en toi et je suis confiant à l'avenir.

Aux initiateurs du projet N°004/2011/INRSP/DG

Evaluation de la tolérabilité et de l'efficacité de sirops antipaludiques à base de *Argemone mexicana*

Grace auquel le financement de ce travail a été rendu possible.

Au personnel du Département de Médecine Traditionnelle (DMT) et de l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques

Il n'y avait sans doute pas meilleure occasion, ni de période plus indiquée que cette fin d'étude universitaire pour vous exprimer mes sincères reconnaissances et profonds respects.

Vous avez accepté d'accueillir et d'accompagner un citoyen (étudiant) ordinaire en quête de savoir qui a voulu s'instruire à vos côtés.

Ceci dit, ce travail n'allait certainement pas être aussi précis, aussi rigoureux et aussi analytique sans vos qualités humaines et votre soutien indéfectible.

Aujourd'hui, je me fais une incontournable obligation de vous rendre un vibrant hommage et de vous adresser mes sincères remerciements pour avoir donné à ce travail toutes les dimensions d'un travail scientifique apprécié et respecté.

Recevez ici le témoignage d'une reconnaissance sincère plus forte que le temps.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes vifs remerciements à toutes les personnes de bonne foi, qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail

Mr Tidiani Kouma(SOMAKOFF)

Mr Cheick O Diawara (Documentaliste à la FMPOS)

Pr Rokia Sanogo (DMT)

Pr Alou Keita (UMMP)

Pr Drissa Diallo (DMT)

Pr Boukhassoum Haidara (pharmacie de la maternité)

Dr Yaya Kane

Dr Togola (DMT)

Mme Maiga Tapa Koné (DMT)

Mr Fagnan Sanogo

Mr Adama Camara

Mr Yattassaye (UMPP)

Mr sidi Mohamed Haidara (UMPP)

Mr sékou Traoré (UMPP)

Tous les personnels de l'unité de formulation du sirop (DMT et UMPP)

Tous les personnels de la Pharmacie Soukhoulé

Tous les personnels de la Pharmacie de la maternité

Tous les membres du collectif des élèves et étudiants du mouvement de la jeunesse pour le développement de la commune de Duguwolowila (C.E.E.M.J.D.D)

Tous les membres de l'association des membres de la grande famille FODEKHOUKHORO et sympathisants (A.M.G.F.A.S)

Tous les membres de Japan karate Association Mali (J. K. A.M)

Tous les membres de l'Association des jeunes combattants en Karaté de la commune I

Tous les fidèles de la mosquée Ali Ibn Abithalib à Boukassoumbougou

Tous les fidèles de la mosquée Mouas Ibn Djabal à Sotuba.

A notre Maître et Président du jury,

Professeur Boubacar SIDIKI CISSE ;

- Professeur honoraire de toxicologie à la faculté de pharmacie
- Ancien Recteur de l'université du Mali
- Président du comité scientifique et technique de l'ANSSA (Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire des Aliments
- Président du comité technique et scientifique du laboratoire National de la Santé(LNS) et du CNAM
- Président du Comité National du CODEX

Cher Maître, vous nous faites un immense honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Malgré vos multiples occupations vous avez accepté d'évaluer ce travail et de contribuer à son amélioration.

Vous témoignez ainsi l'importance que vous accordez à ce travail.

Soyez rassuré cher maître de notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Docteur Yaya KANE

➤ Ancien Directeur adjoint de l'usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
(U.M.P.P)

➤ Maître Assistant de Pharmacie galénique à la faculté de Pharmacie

Cher Maître, c'est un honneur que vous nous faites par votre présence au sein de ce jury de thèse.

Votre simplicité, votre rigueur dans la démarche scientifique font de vous un exemple à suivre.

Recevez ici cher Maître, nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Codirecteur de thèse

Professeur Alou KEITA

- Professeur de Pharmacie Galénique à la faculté de Pharmacie
- Directeur Général par intérim de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP)

Cher Maître, vous nous faites un immense honneur en acceptant de codiriger ce travail.

Votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail a beaucoup attiré notre attention.

Vous nous avez séduits par la qualité de vos enseignements et la clarté de votre esprit.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos remerciements les plus sincères.

**A notre Maître et Directrice de thèse,
Professeur Rokia SANOGO,**

- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacognosie,
- Enseignante chercheure à la Faculté de Pharmacie
- Maître de recherche au Département Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP)

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce travail.

Votre simplicité, votre sens élevé du travail bien fait suscite en nous l'admiration et la confiance.

Votre parcours assez exceptionnel et plein de succès nous inspire tant et impose votre respect tant sur le plan national que sur le plan international.

Recevez ici nos respects les plus sincères et notre profonde gratitude.

ABREVIATION

sigles et Abréviations

AlCl_3 : trichlorure d'Aluminium

B.A.W : Butanol. Acide Acétique. Eau

CCM : chromatographie sur couche mince

CIH50 : concentration inhibitrice de 50% de l'hémolyse

Cm : centimètre

d : densité

D.M.T : Département de Médecine Traditionnelle

EtOH : Ethanol

FeCl_3 : Trichlorure ferrique

F.M.P.O.S : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

G : gramme

H : heure

HCl : Acide chloridrique

H_2O : Eau

H_2SO_4 : Acide sulfurique

LDH : lactodeshydrogenase

ICT

QBC (Quantitative Buffy Coat Test)

Sommaire

Introduction.	1
Objectifs	4
Objectif général.....	4
Objectifs spécifiques.....	4
Chapitre I.....	5
1- Généralités.....	5
1-1-définition.....	5
1-2-Etiologie.....	5
1-3-Epidémiologie.....	6
1-4-Cycle parasitaire.....	6
1-5-vecteurs et transmission.....	7
1-6- Répartition géographique.....	7
1-7- Physiopathologie.....	8
1-8- Manifestations cliniques.....	8
1-9- Diagnostic biologique.....	10
1-10- Traitement.....	11
1-11- Chimiorésistance.....	17
1-12- Prophylaxie.....	18
1-13- Médicament traditionnel amélioré(MTA) Contre le paludisme.....	18
1-14- Rappel sur quelques plantes médicinales antipaludiques au Mali.....	19
1- Monographie de <i>Argemone mexicana</i>	20
2-1- Systématique.....	20
2-2- Nomenclature.....	20
2-3- Description Botanique.....	20
2-4- habitat et distribution géographique.....	21
2-5- Utilisations traditionnelles.....	22
2-6- Constituants chimiques.....	22
2-7- Activités biologiques et pharmacologiques.....	23
2-8- Données cliniques.....	27
2-9- Données galéniques.....	27

2-	Rappels galéniques.....	27
3-1-	Définitions.....	28
3-2-	Sirop.....	28
	Chapitre II Travaux personnels.....	34
1-	Méthodologie	34
1-1-	Lieu d'étude	34
1-2-	Matériel végétal	39
1-3-	Contrôle de qualité de la matière première.....	40
1-4-	Préparation des sirops.....	53
1-5-	Contrôle de qualité du sirop.....	54
2-	Résultats	58
2-1-	La qualité de la matière première.....	58
2-2-	Résultats de l'analyse chimique préliminaire.....	58
2-3-	Constituants chimiques.....	59
2-4-	Les résultats de l'extraction hydroéthanolique.....	59
2-5-	Résultat du contrôle de qualité du sucre.....	61
2-6-	Résultat de la préparation du sirop.....	62
2-7-	Résultat du contrôle de qualité du sirop.....	63
2-8-	Résultat de la chromatographie sur couche mince.....	64
	Commentaires et discussion.....	72
	Conclusion.....	75
	Recommandations.....	76
	Abréviations.....	77
	Annexes.....	78
	Matériels.....	80
	Références bibliographiques.....	81

Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie, hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmis par des moustiques femelles du genre *Anophèles* (Gentilini, 1996). Chez l'être humain ces parasites se multiplient dans le foie puis s'attaquent aux globules rouges.

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leurs expressions et leur gravité (Danis 1986, Gentilini 1986). Ainsi il existe les accès simples, le paludisme viscéral évolutif, l'accès pernicieux ou neuro-paludisme et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Selon le **rapport 20 11** de l'OMS, sur 3,3 milliards de personnes à risque on estime à 216 millions le nombre de cas de paludisme dont près de 655.000 cas mortels pour la plupart chez les enfants de moins de cinq ans. On estime à 863000 le nombre de décès par paludisme enregistrés en 2008 dont 767000 en Afrique soit 89 pour cent. En 2008, le paludisme était endémique dans 109 pays dont 45 sont situés dans la région africaine de l'OMS.

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique subsaharienne (OMS 2009).

On estime à plus de 12 milliards de dollars américains, la perte annuelle de PIB due au paludisme en Afrique.

Le paludisme est la première cause de mortalité (15%) et de morbidité (13%) et selon les statistiques cliniques ce sont les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes qui sont les principales victimes.

Le Mali enregistre actuellement une forte incidence de paludisme avec un taux d'environ 191 pour 1000 a révélé le réseau santé Afrique Mali (RSAM).

Cette forte incidence est par ailleurs encouragée par la faiblesse de l'accessibilité de la population au centre de santé et le coût généralement prononcé pour le traitement.

Actuellement les molécules recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme sont les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés d'Artémisinine (CTA).

Ces molécules reconnues pour leur efficacité, à défaut de subvention, elles coûtent chères et ne sont pas à la portée de la grande majorité de la population du Mali.

Au Mali, la grande majorité de la population a recours à la médecine traditionnelle (MT) pour la prise en charge du paludisme. Les tradipraticiens de santé constituent le

premier contact de la population pour les soins de santé primaires même chez les enfants.

Dans la majorité de cas de fièvre palustre des enfants, les tradipraticiens de santé conseillent des plantes médicinales.

A l'image de la quinine et de l'artémisinine, les plantes utilisées en MT constituent une source de nouvelles molécules antipaludiques.

D'où la nécessité de recherche des nouveaux antipaludiques efficaces et moins chers à partir de plantes médicinales qui poussent localement.

Depuis 2002, les recherches du DMT ont permis la mise au point d'un nouveau MTA, tisane Sumafoura Tiemogo Bengaly pour la prise en charge du paludisme non compliqué.

Des études précédentes ont permis la mise au point de sirops SUMAFRURA, à base d'extraits de *Argemone mexicana* (thèse de Traoré en 2009). Des études expérimentales sont en cours pour démontrer l'efficacité et la tolérabilité de ces sirops.

La présente étude a pour but d'effectuer un essai de production industrielle de sirops à base d'extraits de plantes médicinales, le cas du sirop SUMAFRURA(Traoré 2009) à base de *Argemone mexicana*.

C'est ainsi, après des rappels sur le paludisme, les sirop, la monographie de *Argemone mexicana*, nos travaux ont porté sur le contrôle de qualité de la drogue, la préparation des extraits, la préparation des sirops et le contrôle de qualité des sirops.

MOTIVATIONS

Ce travail a été motivé par :

- ✓ Le fait que le paludisme est un problème de santé publique ;
- ✓ La nécessité impérieuse d'améliorer les formes d'utilisation des MTA et la production à l'échelle industrielle des formes pharmaceutiques à partir de nos ressources naturelles et des plantes médicinales disponibles en Afrique ;
- ✓ La volonté d'essayer la production industrielle, cela va permettre à toute la population d'accéder financièrement et géographiquement à un nouveau médicament antipaludique ;
- ✓ La nécessité d'une collaboration entre le département de médecine traditionnelle (DMT) et l'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP) pour la production industrielle de sirop à base d'extrait de plantes médicinales.

OBJECTIFS

- **OBJECTIF GENERAL**

Produire un sirop à base d'extraits des parties aériennes dépourvues des graines de *Argemone mexicana* à l'échelle industrielle.

- **OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- ✓ Caractériser les groupes chimiques présents dans les parties aériennes de *Argemone mexicana* ;
- ✓ Préparer des sirops à base d'extraits de *Argemone mexicana* à l'échelle industrielle ;
- ✓ Contrôler la qualité des extraits et des sirops obtenus.

Chapitre I : Généralités

1. Généralités sur le paludisme

1.1. Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie, hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmis par des moustiques femelles du genre *Anophèles* (Gentilini, 1996). Chez l'être humain ces parasites se multiplient dans le foie puis s'attaquent aux globules rouges.

Le paludisme se manifeste par de la fièvre, des maux de tête et des vomissements. Ces symptômes apparaissent généralement dix à quinze jours après la piqûre de moustique. En l'absence de traitement, le paludisme peut entraîner rapidement le décès par des troubles circulatoires qu'il provoque.

Dans de nombreuses régions du monde, les parasites sont devenus résistants à plusieurs médicaments antipaludiques.

1.2. Etiologie

Le plasmodium est un sporozoaire (phylum Apicomplexa) dont 5 espèces sont spécifiques de l'homme.

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus fréquente et responsable d'accès fébriles simples susceptibles de se transformer en accès graves dit pernicieux, mortels en l'absence de traitement. *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* sont responsables uniquement d'accès simples.

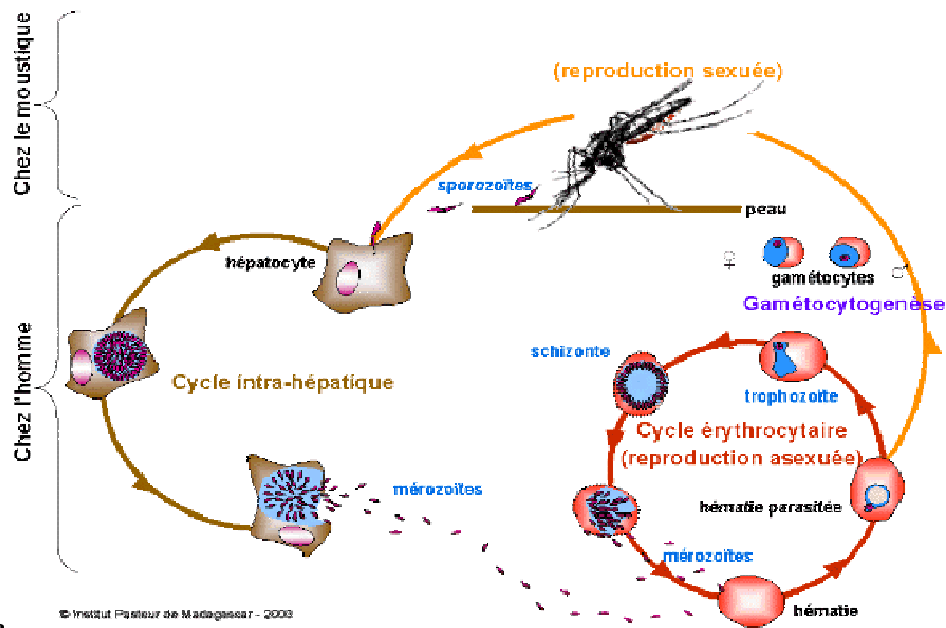
Plasmodium knowlesi, proche génétiquement de *Plasmodium vivax*, et microscopiquement de *Plasmodium malariae*, a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie (mais était connu antérieurement chez le singe)

1.3. Epidémiologie :

Le paludisme provoque environ 250 millions de cas de fièvre et d'environ un million de décès chaque année. Il est endémique à l'heure actuelle dans une large bande autour de l'Equateur, dans les régions des Amériques, de nombreuses régions d'Asie et une grande partie de l'Afrique ; cependant, c'est en l'Afrique subsaharienne, où se produisent les 85-90% des décès de la malaria.

1.4. Cycle parasitaire :

Il s'effectue chez 2 hôtes successifs : l'homme, chez qui a lieu la reproduction asexuée ou schizogonie, et un moustique vecteur, l'anophèle femelle, où se réalise la reproduction sexuée ou sporogonie.



1.4.1 Cycle chez l'homme .

Il comporte deux phases. La première, asymptomatique, suit l'injection intravasculaire par l'anophèle femelle de sporozoites (formes allongées de 4 à 5), qui disparaissent du flux sanguin en une demi-heure, puis gagnent l'hépatocyte où s'effectue pendant une semaine une multiplication intense du parasite (schizogonie exo-érythrocytaire). Ainsi se forment des corps bleus contenant puis libérant de nombreux merozoites, stade parasitaire infestant pour les globules rouges.

Dans une seconde phase érythrocytaire, les mérozoites pénètrent dans l'hématie, se transforment en trophozoites, s'y multiplient par schizogonie intra-érythrocytaire. Le schizonte ainsi formé(ou rosace) éclate et libère d'autres mérozoites qui vont parasiter des nouvelles hématies. Cette phase dure de 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. Après plusieurs cycles, se différencient quelques gamétocytes mâles et femelles dont la potentialité sexuelle est bloquée jusqu'à l'absorption par le moustique.

1.4.2 Cycle chez le moustique :

Après ingestion de sang humain parasité, le gamétocyte mâle subit une exflagellation des gamètes, le gamétocyte femelle se transforme en ovule, puis s'effectue une fécondation dans le tube digestif du moustique avec formation d'un oocinète mobile, puis d'un oocyste où s'individualisent les sporozoaires qui vont gagner les glandes salivaires. Ce cycle dure de 10 à 40 jours selon la température extérieure et l'espèce d'anophèle en cause.

1.5. Vecteur et Transmission :

Seules les femelles hématophages des moustiques du genre Anophèles transmettent le paludisme ; celles-ci piquent entre le coucher et le lever du soleil. Les larves ont

besoin d'eau pour se développer. Une vingtaine d'espèces anophéliennes sont impliquées, chacune avec des conditions écologiques et biologiques différentes, dont la connaissance est indispensable à la lutte vectorielle. Hormis cette transmission naturelle, une transmission est possible par transfusion, greffe, voie congénitale, seringue.

1.6. Répartition géographique :

En zone tropicale chaude et humide, le paludisme essentiellement à *Plasmodium falciparum* sévit à l'état endémique. Parfois des poussées épidémiques surviennent à la saison des pluies avec l'arrivée des nouveaux vecteurs et de sujets non immuns.

Plasmodium vivax est plus rare *Plasmodium ovale* se rencontre en Afrique là où n'existe pas *Plasmodium vivax*. En zone subtropicale, le paludisme est saisonnier et survient par petites épidémies, dues principalement à *Plasmodium vivax*. Dans les pays tempérés, le paludisme est habituellement une maladie d'importation.

1.7. Physiopathologie :

La période de schizogonie exo érythrocytaire est sans conséquence clinique. Par contre, l'éclatement des hématies parasitées produit une hémolyse avec fièvre, anémie et ictère. L'organisme réagit par hyperplasie des macrophages se révélant essentiellement par un hypersplénisme. Progressivement, lorsque la transmission palustre est constante et

régulière en zone d'endémie, s'élabore une immunité labile ou état de prémunition non stérilisante, qui fait tolérer une parasitémie basse et rend la perniciosité rare. Cette prémunition apparaît d'autant plus précocement que la transmission est intense et disparaît rapidement en l'absence de piqûres anophéliennes.

Dans le neuropaludisme, l'adhérence et la séquestration des hématies parasitées par le *Plasmodium falciparum* dans les capillaires cérébraux jouent un rôle majeur. Des désordres complexes, des cytokines participent aux diverses atteintes viscérales du paludisme grave.

1.8. Manifestation clinique :

Les [manifestations cliniques](#) du paludisme n'apparaissent qu'au cours de la multiplication asexuée des plasmodiums à l'intérieur des hématies faisant du paludisme, au sens propre, une [érythrocytopathie](#) parasitaire. De part leur manifestation clinique, nous distinguons quatre types de paludisme :

1.8.1. Paludisme simple :

La « crise de paludisme », appelée également « accès palustre », peut être suspecté au retour d'une zone d'endémie et est caractérisée par des accès fébriles, avec une fièvre à plus de 40 °C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid. Classiquement, on distingue la fièvre tierce (c'est-à-dire survenant tous les deux jours) due à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* (fièvre tierce bénigne) et *Plasmodium falciparum* (fièvre tierce maligne) de la fièvre quarte (c'est-à-dire survenant tous les 3 jours) due à *Plasmodium malariae* (le terme « malaria » désignait spécifiquement la fièvre quarte).

1.8.2. Paludisme viscéral évolutif :

Autrefois appelée cachexie palustre, associant fièvre intermittente modérée, anémie et [cytopénie](#), [splénomégalie](#) modérée chez des enfants de 2 à 5 ans. Dans le paludisme viscéral évolutif, l'organisme est visiblement débordé, et il faut le défendre à tout prix en s'attaquant successivement aux formes sanguines et tissulaires :

1.8.3. Accès palustres graves à *Plasmodium falciparum* ou accès pernicieux :

On parle d'accès palustre grave lorsqu'il y a apparition d'un ou des plusieurs critères dits critères majeurs d'accès pernicieux. Ces critères sont classés par l'OMS de la manière suivante :

- Neuropaludisme (coma irréductible sans étiologie) ;
- Anémie grave (taux d'hématocrite inférieur à 15% ou hémoglobine inférieur à 5g/dl avec parasitémie supérieure à 10.000 parasites/ml) ;
- Insuffisance rénale (oligurie inférieure à 400ml/24 chez l'adulte, à 12ml/kg/24h chez l'enfant non corrigé par la réhydratation et la créatininémie supérieure à 265mmol/litre) ;
- Œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.
- Hypoglycémie inférieure à 2,2mmol/l ;
- Collapsus circulatoire ou état de choc avec pression systolique inférieure à 70mmHg chez l'adulte 50mmHg chez l'enfant ;
- hémorragies spontanées (muqueuses) ou coagulation intra vasculaire

disséminée ;

- Convulsions généralisées répétées (plus de 2 par 24 heures, malgré les mesures de refroidissement) ;
- Acidémie (pH artériel inférieur à 7,25) ou acidose métabolique (bicarbonatémie inférieur à 15mmol/l)

Il existe d'autres types de paludisme tels que :

Paludisme transfusionnel, paludisme de la femme enceinte, paludisme de l'enfant du au *plasmodium falciparum*, splénomégalie tropicale.

1.9. Diagnostic biologique :

C'est la mise en évidence de plasmodium intra érythrocytaire.

Il existe plusieurs techniques. Mais celle la plus utilisée est la goutte épaisse.

Goutte épaisse et frottis sanguins :

1.9.1. Principe :

Il est basé sur la mise en évidence du plasmodium intra érythrocytaire.

1.9.2. Mode opératoire :

Il faut prélever du sang capillaire ou veineux sur le quel on réalise trois(3) frottis au moins colorés selon MAY GRUNWALD GIEMSA et une goutte épaisse. Il faut parallèlement envoyer le même non coloré à un centre spécialisé pour confirmer le diagnostic et identifier l'espèce.

. Etaler une goutte de sang sur une lame à l'aide d'une aiguille, lui imprimer un mouvement circulaire pendant 1 à 2 minutes sans trop étaler, pour la défibriner.

-Laisser sécher à l'air, puis tremper la lame 30 minute dans une solution Giemsa diluée (une goutte pour 1cc d'eau distillée) : il se produit une hémolyse et la coloration des parasites. Le diagnostic d'espèce se fait sur les frottis sanguins. Ce frottis sera examiné par un biologiste averti qui prendra le temps nécessaire à l'examen microscopique, car la parasitémie peut être faible. L'aspect morphologique du plasmodium et des globules rouges parasités permet d'identifier l'espèce en cause.

1.9.3 Intérêt :

La goutte épaisse permet de visualiser un plus grand nombre de globules rouges dans un même champ.

Le frottis sanguin permet d'identifier l'espèce plasmodiale responsable du paludisme.

Autres techniques :

La technique dite QBC (Quantitative Buffy Coat Test) permet de traiter une plus grande quantité de sang dans des microtubes, de concentrer et visualiser après centrifugation, les parasites fixant l'acridine orange. Cette technique nécessite cependant un matériel adapté : centrifugeuse et microscope à fluorescence.

-Des tests non microscopiques par bandelettes sont aussi proposés : Le parasight et l'ICT Malaria pF pour plasmodium falciparum qui détectent un antigène soluble. Ils ont une sensibilité équivalente à la goutte épaisse, mais ne mettent pas en évidence les autres espèces plasmodiales.

1.9.4 Perturbation biologique

L'anémie est constante avec baisse de l'hémoglobine et stigmate d'hémolyse : hyperbilirubinémie libre, élévation des LDH, haptoglobulinémie.

Le taux de leucocytes est souvent normal, parfois diminué mais dépassé rarement 10000 /mm. La thrombopénie est fréquente, sans valeur pronostique, et se restaure rapidement sous traitement. Les taux de cholestérol et de triglycérides sont abaissés, une insuffisance rénale fonctionnelle est possible de même qu'une hypergammaglobulinémie. Les hémocultures pratiquées lors du bilan de la fièvre restent négatives.

1.10. Traitement :

Le traitement repose sur l'utilisation de molécules antipaludiques que l'on peut classer selon plusieurs de leurs propriétés. Ces molécules sont utilisées en fonction du stade de la maladie et de la sensibilité du parasite aux médicaments antipaludiques.

Tableau n°1

Classes	Molécules (exemple)	Site et mode d'action
Antipaludiques naturels ou d'hémisynthèse	Quinine Artémisinine ou quinghaosu et dérivés	Schizonticides Endoérythrocytaires, actifs sur les trophozoites endoérythrocytaires des diverses plasmodies.
Antipaludiques de synthèse Amino-4-quinoléine	Amodiaquine Chloroquine piperaquine	Schizonticides sur les formes érythrocytaires du plasmodium
Amino-8-quinoléine	Primaquine	Gamétocides, schizonticides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires.
Amino-alcools	Halofantrine Luméfantrine méfloquine	Schizonticide sur les formes endoérythrocytaires de plasmodium falciparum, vivax et ovale
Sulfonamides	Sulfamides retard (sulfadoxine) sulfones (dapsoné)	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de dihydroptéroate synthétase
Diaminopyridines biguanides	Pyriméthamine proguanil	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
Hydroxynaphtoquinone	atovoquone	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie donc la synthèse d'ATP
Antibiotiques Cyclines	Tétracyclines doxycyclines	Schizonticide
Macrolides	Clindamycine Spiramycine Azithromycine	Schizonticides

Schémas thérapeutiques du paludisme (Eholié S P. ; 2008)

Traitement avec les alcaloïdes de quinquina

Traitement des formes sévères : Il se fait selon la disponibilité des infrastructures de soins.

En perfusion intraveineuse : chez l'adulte et l'enfant, du fait du risque d'hypoglycémie, diluer la perfusion dans du sérum glucosé, de préférence à 10% et administrer à la pompe électrique pour obtenir une quininémie constante. 8mg/kg de quinine base en 4h, à répéter toutes 08h (calculées à partir du début de la perfusion précédente), pendant 5 à 7 jours envisager le relais per os dès que possible. Certains praticiens utilisent une première dose de charge de 20mg/kg de dichlorhydrate (soit 16mg/kg de quinine base), diluée dans 10mg/kg de sérum isotonique en 4h.

Par voie intra rectale : on n'utilise cette voie que si la voie IV est impossible et si aucune alternative n'est disponible.

La posologie est de 20mg/kg de quinine base chez l'enfant.

Le gluconate irrite moins que le chlorhydrate. On fait référer au centre mieux équipé.

Par voie intramusculaire :

Elle est exceptionnellement utilisée si la voie IV n'est pas possible. La posologie est de 8mg/kg de quinine dilués dans du sérum physiologique, à injecter en IM puis référer au centre mieux équipé (si possible faire une 2^{ème} injection 12h après). Une dose de charge n'est pas recommandée.

Par voie orale (comprimé) : Elle est utilisable après la sortie du coma. 8mg/kg de quinine base toutes les 08h pendant 5 à 7 jours.

Paludisme de la femme enceinte : Les sels de quinine sont les antipaludiques de référence pendant la grossesse (absence d'effets indésirables rapportés).

Paludisme non compliqué : 8mg/kg de quinine base, en comprimé toutes les 08h pendant 5 à 7 jours.

Paludisme sévère : même posologie que ci-dessus.

Traitement avec les dérivés de l'artémisinine

L'Artémether(Paluther) : Il se présente sous forme d'ampoule de solution injectable pour injection intramusculaire à 80mg/ml et 20mg/ml (pour enfant) et sous forme de gélule à 40mg et de comprimés à 50mg. On utilise les formes injectables dans le traitement parentéral d'un accès grave à la posologie suivante ; voir tableau ci-dessous

Tableau n°2 : posologie de l'artémether injectable.

	Adulte	Enfant
Le premier jour	Une ampoule deux(2) fois/jour= (160mg/jour)	3,2mg/kgx1/jour = (0,2ml/5kg/jour
Les 4 jours suivants	Une ampoule par jour (=80mg/jour)	1,6mg/kg par jour (=0,1ml/5kg/jour)

L'Artésunate : Il présente sous les formes suivantes :

Ampoules de solution injectable pour injection intramusculaire ou intraveineuse à 60mg de sel sodique d'Artésunate dans un(1) millilitre (ml).

Capsules rectales à 100 ou 400mg (sel sodique) ; suppositoires (sel sodique) ; comprimés à 50 ou 200mg (sel sodique). Dans le traitement parentéral d'un accès grave, la posologie est suivante : Par voie IV, une dose de charge de 2,4mg/kg ; puis 1,2mg/kg à 12 heures et 24 heures ; puis 1,2mg/kgx2 par jour jusqu'à ce que le patient puisse être traité par voie orale.

Traitement avec les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine(CTA) :

Artémether-luméfantine : (coformulations : Coartem®, Riamet®, coartésiane® etc.)

Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple. On utilise des comprimés à 20mg d'Artémether et 120mg de luméfantine, en 6 prises au total réparties sur trois(03) jours aux heures suivantes :

H0, H8, H24, H36, H48 et H60. La 2^{ième} prise se fait 8 à 12 heures après la 1^{ière}, puis les 04 prises suivantes 2fois/jour (matin et soir).

Tableau n°3 : Les doses d'Artéméther-luméfantrine à chaque prise selon le poids corporel

Nombre de comprimés (à 20mg d'artéméther+120mg de luméfantrine) à chaque prise
H0, H8, H24, H36, H36, H48, H60.

Poids	Nombre de comprimé à chacune des 6 prises
5 à <15kg	1
15 à <25kg	2
25 à <35kg	3
> 35kg	4

Il est conseillé de le prendre avec des aliments gras(ou du lait) pour ne pas risquer un sous dosage en luméfantrine.

Il existe aussi la forme poudre pour suspension orale à : 180mg de béta-artéméther+1080mg de luméfantrine par flacon pour obtenir 60ml de suspension buvable.

Chaque portion de 5ml contient 15mg d'artéméther et 90mg de luméfantrine.

Chaque dose du tableau ci-dessous contient 4mg/kg d'artéméther et 24mg/kg de luméfantrine.

Cette dose sera prise pendant 3 jours consécutifs.

La dose journalière se prend en une seule prise, de préférence avec des aliments gras (ou du lait), pour ne pas risquer un sous-dosage en luméfantrine.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise de la suspension, donner une autre dose à l'enfant.

Tableau n 4 : Posologie de la suspension orale de l'artéméther-luméfantrine

Poids	Nombre de millilitres de suspension A chacune des 3 prises (J1, J2, et J3)
5kg	7ml
7,5kg	10ml
10kg	14ml
15kg	20ml

Artésunate-Amodiaquine : (coformulation : Coarsucam®)

Il se présente sous forme de comprimé dosé comme suit : comprimé de 25mg d'Artésunate+67,5mg d'amodiaquine (base), comprimé de 50mg d'artésunate+135mg d'amodiaquine (base), comprimé de 100mg d'artésunate+270mg d'amodiaquine (base).

Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple à *P.falciparum* sensible à la posologie suivante ; en fonction du poids corporel ou de l'âge : artésunate (4mg/kg) +amodiaquine base (10mg/kg) une fois par jour pendant 3 jours.

Il existe aussi des présentations de cette combinaison appelées Co-blisters : Arsucam, camoquin plus, Falcimon Kit.

Artésunate-Méfloquine : (Co-blisters : Artéquin®)

Les présentations sont : 3 comprimés à 100mg d'artésunate+3 comprimés à 125mg de méfloquine base, 3 comprimés à 100mg d'artésunate+3 comprimés à 250mg de méfloquine base, et 3 comprimés à 200mg d'artésunate+3 comprimés de méfloquine à 250mg.

Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple à *P.falciparum* sensible à la posologie suivante ; en fonction du poids corporel ou de l'âge : artésunate (4mg/kg) +méfloquine base (25mg/kg) en une prise par jour pendant 3 jours.

Les combinaisons ci-dessus citées sont recommandées par l'OMS ; il en existe d'autres qui ne sont pas recommandées par l'OMS. Par exemple :

artésunate+pyriméthamine-sulfaméthoxypyrazine ; artésunate+pyronaridine ; etc.

Le Mali dans sa politique du système sanitaire adopte les combinaisons artémether-luméfantrine et artémether-amodiaquine.

1.11. Médicament traditionnel amélioré(MTA) contre le paludisme

Actuellement le Malarial reste le seul MTA disponible contre le paludisme, c'est un mélange de poudre de cassia occidentalis ; les feuilles (activité antipyrétique) Lippia chevaleri ; les feuilles (aromatisant) ; Spilantes oleracea les fleurs (activité antiparasitaire).

Présentation : paquets de 11 sachets de 10g chacun.

Posologie : Adultes : 2 sachets/jour pendant 4 jours et 1 sachet/jour pendant 3 jours.

Enfants : ½ sachet 2 fois/jour pendant 4 jours et ½ sachet/jour pendant 3 jours.

1.12. Chimiorésistance : (www.Medinfos.fr)

Jusqu'à la fin des années 70, l'efficacité et la bonne tolérance de la chloroquine permettaient d'éviter facilement la maladie. Complétée par la lutte anti vectorielle en

zone d'endémie, elles laissaient entrevoir la possible éradication du paludisme.

Ces données ont été bouleversées par l'apparition de chimiorésistances, en particulier à la chloroquine mais aussi à d'autres antipaludéens d'abord localisé mais dont l'étendue ne cesse de croître. Cette chloroquinorésistance a plusieurs caractéristiques :

Extension géographique de proche en proche

Emergence brutale de foyers urbains

Hétérogénéité dans une même région, voire dans une même ville.

Maintien de l'immunité chez les sujets prémunis :

Le mécanisme le plus simple est la sélection d'espèces résistantes par la pression médicamenteuse mais ce n'est pas le seul mécanisme invoqué.

Cette résistance est chiffrable en laboratoire permettant un suivi épidémiologique précis.

Cela a donné lieu à une catégorisation en 3 groupes de chimiorésistance en constante évolution, auxquels vient s'ajouter un 4^{ième} groupe :

Groupe I : absence de plasmodium falciparum ou pas de chloroquinorésistance rapporté.

Groupe II : présence de plasmodium falciparum chloroquinorésistant.

Groupe III : prévalence élevée de chloroquinorésistance et multi résistance

Groupe IV : certaines régions très limitées d'Asie, en particulier les zones forestières Cambodiagnostice et de Thaïlande.

1.13. Prophylaxie :

La prévention du paludisme repose sur la chimio prophylaxie et la protection contre la piquûre des moustiques. Elle est individuelle et collective.

1.14. Rappel sur quelques plantes médicinales utilisées contre le paludisme au Mali :

Au Mali, beaucoup de plantes sont utilisées contre le paludisme en général. Certaines ayant une activité antiplasmodiale réelle sont utilisées tout autant que d'autres, agissant sur les symptômes du paludisme. Dans nos milieux traditionnels toutes ces plantes sont dites antipaludiques.

Tableau N°5 : Rappel sur quelques plantes utilisées contre le paludisme au Mali

(Traoré, 1999 ; Doumbia, 1994 ; Togola, 2002)

Famille	Noms latins	Noms bambaras	Parties utilisées
Aizoaceae	<i>Glinus oppsitifolius L.</i>	Balassa	Partie aérienne
Asteraceae	<i>Vernonia colorata Will</i>	Ko safunè	Feuilles
Caesalpinaceae	<i>Cassia sieberiana D.C</i>	Sindjan	Ecorce racine
Cochlospermaceae	<i>Cochlospermum Tinctorium A.</i>	N'tilibara	Racines
Combretaceae	<i>Anoeissus leiocarpus D.C</i>	N'galama	Feuilles
	<i>Combretum glutinosum Perrex</i>	Tchangara blé	Feuilles
	<i>Guiera senegalensis J.F</i>	N'kundjè	Feuilles
Euphorbiaceae	<i>Alchornea cordifolia Scumach Chrosophora senegalensis La</i>	Dunféké	Feuilles
		Dabada	Feuilles
Hyperiacaceae	<i>Psoropermum guineense Hochr</i>	Karidjakouma	Feuilles
Meliaceae	<i>Khaya senegalensis Ders.</i>	Djala	Ecorce tronc
	<i>Trichilia emetica Vahl.</i>	Soulafinzan	Ecorce tronc
Mimosaceae	<i>Acacia senegal L. Willd</i>	Donkari	Ecorce tronc
	<i>Entada africana Guill. Perr</i>	Samanèrè	Ecorce tronc
	<i>Parkia biglobosa Jacq</i>	Nèrè	Ecorce tronc
Moraceae	<i>Ficus thonningii Blume</i>	Doubalé	Feuilles
Papaveraceae	<i>Argemone mexicana L.</i>	bozobo	Partie aérienne
Poaceae	<i>Oxytenanthera</i>	Bo	Feuilles
	<i>abyssinica Munro</i>		
Rubiaceae	<i>Nauclea latifolia Sm</i>	Baro	Feuilles
Rutaceae	<i>Zanthoxylum</i>	Wo	Feuilles
	<i>zanthoxyloides Lam</i>		
Verbenaceae	<i>Lippia chevalieri Moldenke</i>	N'ganiba	Feuilles

2. Monographie de *Argemone mexicana*

2.1. Position dans la systématique

Règne : Végétal

Sous-règne : Eucaryotes

Embranchement : Spermaphytes

Sous-embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Ordre : Ranunculales

Famille : Papavéracée

Genre : *Argemone*

Espèces : *mexicana*

Le genre *Argemone* comporte 12 espèces, les principales sont *A. alba*,

A. platyceras, *A. grandiflora*, *A. mexicana*

2.2 Nomenclature :

Français : Agémone mexicaine

Anglais : Mexican prickly, Yellow poppy

Bambara : Bozobo ; Nienidjeni

Dogon (cercle de koro) : Aignètawa, Sonkeriai

Indien : Satyanashi

Senoufo : Kakontapia

Malinké : Tonbo Sama

2.3 Description Botanique :

Argemone mexicana est une herbe annuelle ramifiée et dressée, qui atteint 1m de hauteur. La base est ligneuse, les feuilles sont alternes sessiles et glabres lancéolées avec le bord lobé dentelé, ces dents sont terminées par des pointes épineuses (Figure N°2), les nervures sont alternes, étalées d'un blanc à laiteux sur le limbe, on rencontre des épines à la partie inférieure du limbe. Les fleurs sont terminales, ils peuvent atteindre 2,5 à 5cm de diamètre avec des sépales verts et des pétales jaune vif (Figure N°2),

Les fruits sont des capsules rectangulaires et ovoïdes avec de nombreuses épines dressées ou étalées. Le latex est jaune, la graine est brun-noirâtre, ronde et nette. Ces graines ressemblent aux graines de moutarde (*Brassica compestris*) qui fournissent l'huile de moutarde avec les quelles des falsifications sont possibles.



Figure N°2 : *Argemone mexicana* L. FAMILLE : Papaveraceae (willcox, 2004)

Rameau florifère



Fleur

fruit

graines

Figure N°3 : photo de la fleur, du fruit et des graines de *Argemone mexicana*. Linn (Papavéracée) (Willcox, 2004).

2.4 Habitat et distribution géographique :

Argemone mexicana est originaire du Mexique mais on la trouve maintenant dans un grand nombre de pays tropicaux des deux hémisphères. La plante est très répandue dans toute l'Afrique. On la rencontre irrégulièrement en zone sahélo soudanienne de l'Afrique de l'Ouest. Elle vit en petit peuplement en général près des villages et campement, c'est une espèce anthropogène.

Partie médicinale : les parties aériennes sans les graines.

2.5 UTILISATIONS TRADITIONNELLES

Principales utilisations traditionnelles :

Les feuilles sont traditionnellement utilisées dans les entéralgies, douleurs musculaires, la gonorrhée, constipation, mauvais fonctionnement hépatique et jaune, paludisme simple, toux, inflammation. Les tiges utilisées en infusion comme

diurétique. Les racines sont utilisées en infusion comme stimulant et anti-helminthique, en décoction contre le mal de dent, la douleur des yeux, l'écoulement urétral, en macération dans les blennorragies, troubles hépatobiliaires, fièvres bilieuses hématurique. Le suc est utilisé comme sédatif, antiémétique, dans les otites, les affections oculaires. Les graines infusées étaient utilisées comme diurétiques purgatifs. L'huile est utilisée dans les constipations,

Les insomnies, les infections cutanées et des plaies. La partie aérienne de la plante est utilisée en décoction comme diurétique, purgative, diaphorétique, dans les maladies oculaires, les eczémas, etc. Le latex et les graines sont toxiques et peuvent causer des hémorragies intestinales et entraîner la mort. Il faut utiliser les organes séchés et sans les graines.

2.6. CONSTITUANTS CHIMIQUES

De nombreux constituants chimiques ont été caractérisés dans les différents organes de la plante :

Des composés réducteurs des tanins, benzoquinones, coumarines, mucilages, stérols, triterpènes et les alcaloïdes. Les feuilles renferment des corps gras (alcool cérylique, bêta sitostérols), des acides organiques (acide tartrique, acide succinique, acide citrique, acide malique), des aminoacides libres et combinés, des monosaccharides (glucose et fructose) et des sels minéraux et de la vitamine c. Trois dérivés flavonoïques ont été retrouvés dans les fleurs (isorhamnetine, isorhamnetine-3 glucose et isorhamnetine-3-7 di glucosides) (Rahman et Ilyas, 1961). Les graines contiennent de l'huile 22 à 40% du poids sec, des matières azotées, l'amidon, des sels minéraux, de la cellulose, des sucres et des gommés. Les différentes parties de la plante sont riches en alcaloïdes dans les proportions suivantes (Kier et Soine, 1961 ; Bose, 1963) : Dihydrosanguinarine : 87%, Sanguinarine : 5%, Berbérine : 0,5%, protopine : 0,12%, Chelerythrine : 0,03%, Coptisine : 0,13%,

Tableau N°6 : Répartition des alcaloïdes en fonction des organes *d'Argemone mexicana* :(Kerharo et Adam, 1974).

Groupes	Alcaloïdes	Organes
Protoberberine	Berbérine	Feuilles, tiges, graines
	Coptisine	Racines
Protopine	Protopine	Tiges, Feuilles, graines
	Allocriptopine	Racines
Benzophenanthridine	Sanguinarine	Huile de graines
	Dihydrosanguinarine	Huile de graines
	chelerythine	racines
	Dihydrochelerithrine	Racines

2.7. ACTIVITES BIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

2.7.1 Les organes :

Différentes activités pharmacologiques ont été attribuées aux différents organes de la plante :

La plante entière est réputée hypotenseur, narcotique, diaphorétique, diurétique.

Les feuilles et la tige ont également des propriétés antibactérienne, antivirale, hypotensive, spasmodique et stimulante. Les feuilles sont laxatives, anti-inflammatoires pour les yeux, cicatrisantes pour les ulcères mais également embryotoxique.

La tige a des propriétés anticoagulantes.

L'extrait de ses capsules constitue un excellent hypnotique et antitussif.

Le latex a des propriétés anticoagulantes.

Les racines antiblenoragiques, stimulantes voir excitantes.

Les graines sont utilisées à doses thérapeutiques pour leurs propriétés diurétiques et purgatives. Les graines sont toxiques pour les animaux mais aussi pour l'Homme.

2.7.2. Les alcaloïdes totaux :

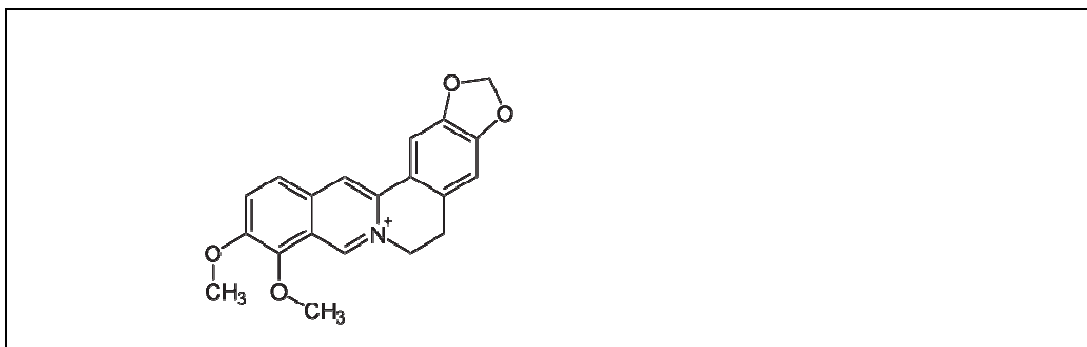
De nombreuses activités sont attribuées aux alcaloïdes de la plante.

Les alcaloïdes totaux stimulent tous les muscles lisses et se comportent comme antagoniste de l'acétylcholine, l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine. Ils possèdent une action ocytocique.

2.7.3. Les alcaloïdes :

La berbérine :

Structure chimique :



La berbérine est un sel d'ammoniums quaternaires du groupe de benzyloquinolone.

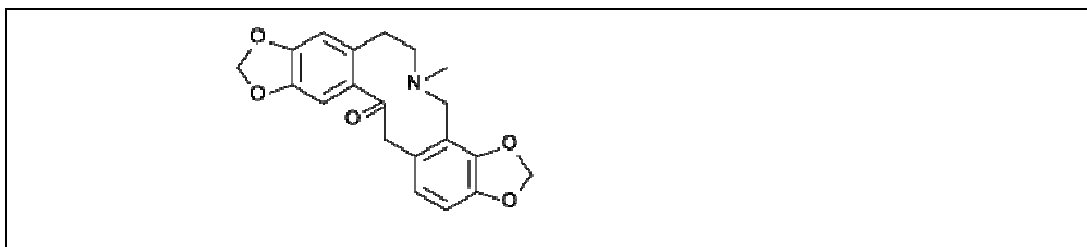
Elle est utilisée en médecine traditionnelle comme supplément alimentaire.

Elle est douée de propriétés bactériostatiques à faible dose, bactéricide à dose plus forte. Elle est aussi fongicide et toxique à l'égard des *plasmodiums*, les *leishmanies* et divers *protozoaires*

Elle n'est pas toxique, elle déprime l'activité respiratoire et stimule les muscles lisses de différents organes : intestin, utérus, bronches

La protopine :

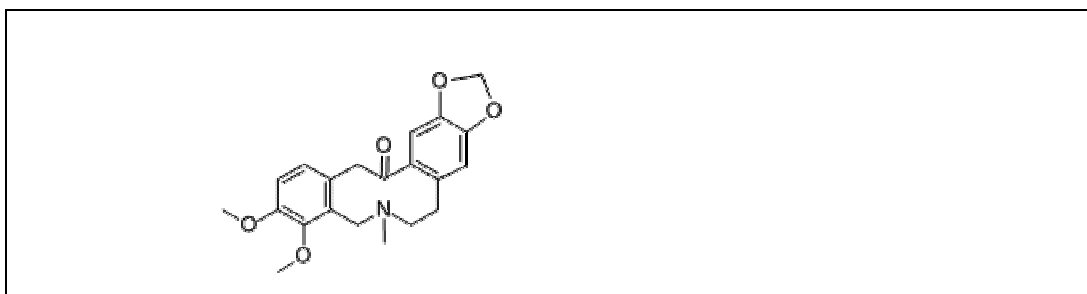
Structure chimique :



Est spasmolytique, anti cholinergique, anti-arythmique antibactérienne, elle augmente la fixation de l'acide gamma-aminobutyrique sur ses récepteurs centraux.

L'alpha - allocryptopine :

Structure

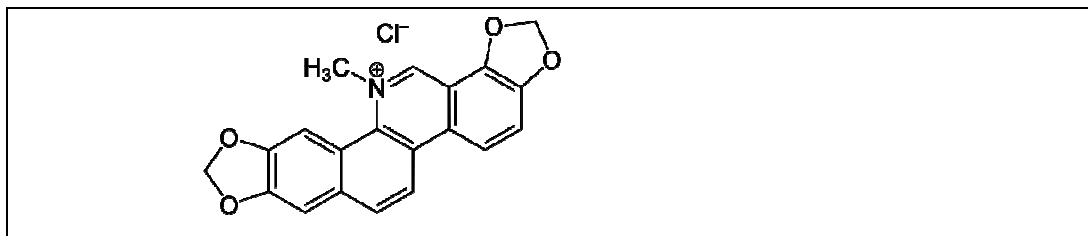


Ralenti le cœur du rat et de la grenouille et prolonge la systole. Elle ralentit aussi les

battements du cœur chez les chats et les lapins aux doses 10-20mg/kg, provoque le blocage du cœur de la grenouille à des doses élevées.

La sanguinarine :

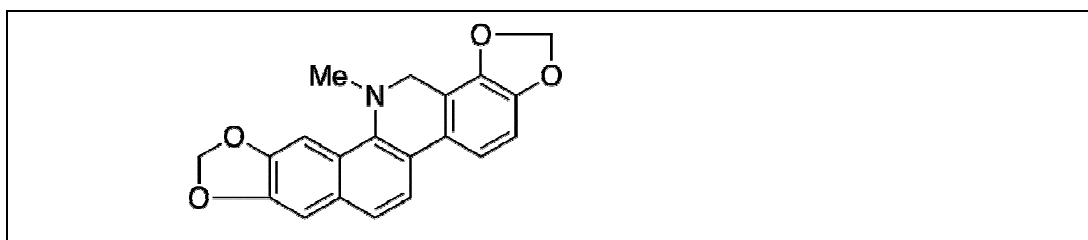
Structure chimique:



Stimule le cœur isolé de la grenouille, du cobaye et d'autres mammifères, mais n'a aucun effet sur la pression sanguine du chien sur l'intestin isolé, et sur l'utérus gravide du cobaye. Elle tue les cellules animales par action sur Na⁺ K⁺ ATP ase des protéines transmembranaires. La sanguinarine possède des propriétés antimicrobienne, antifongique et anti-inflammatoire.

L'hydro-sanguinarine :

Structure chimique :



Même à forte dose n'est pas toxique. Le chlorure de sanguinarine est utilisé en bain de bouche et dentifrice aux Etats-Unis.

L'extrait méthanolique a montré une activité antiplasmodiale in vitro avec une IC₅₀ de 1.00µg/ml, comparables à celles des extraits d'*Artemisia annua* (sangaré 2003, Diallo et coll, 2007).

L'activité antiplasmodiale de l'extrait hydroalcoolique des feuilles d'*Argemone mexicana* a été démontrée par Adjobimey et coll, 2004.

Les aqueux et méthanoliques des feuilles et des graines de *Argemone mexicana* ont montré une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *pseudomonas aeruginosa* (Bhattacharjee et coll, 2006).

2.8 Toxicité :

La toxicité de la plante est liée aux alcaloïdes du groupe sanguinarine de l'huile des graines (Sarkar, 1948 ; Chandra et coll. ; Ramasastri and Babu, 1975, Upreti et coll. 1988 and Kaushal et coll, 1989). Les manifestations cliniques de l'intoxication sont

les vomissements, des diarrhées, gonflement des jambes, érythème, essoufflements et dans les cas extrêmes, le glaucome et arrêt cardiaque. Le foie, les poumons, le cœur et les reins sont les tissus cibles de la toxicité de l'huile d'Argemone (Kaushal et coll. 1989)

Au Mali, la DL50 du décocté, administré par voie orale chez les souris pendant 72 heures a été supérieure à 3,205g/kg (Sidibé, 2006). L'administration de la dose thérapeutique du décocté (300mg/kg) par voie orale pendant 30 jours, n'a pas provoqué de mort, ni d'anémie chez les rats. Il a été cependant constaté une légère augmentation des transaminases confirmée par les résultats des analyses histopathologiques (Guirou, 2009, Sanogo et coll, 2009).

L'extrait aqueux lyophilisé des feuilles de *Argemone mexicana*, administré par voie orale à la dose de 1000mg/kg

2.9. DONNEES CLINIQUES

Evaluation de l'efficacité

Une étude clinique observationnelle a permis de confirmer l'évidence ethno-médicale du décocté de *Argemone mexicana* dans le traitement du paludisme simple chez les patients de plus de 5 ans, avec 89% de réponses cliniques adéquates (Sidibé, 2005, Willcox et coll, 2007). Une étude clinique randomisée contrôlée, en comparant le traitement du paludisme simple présomptif avec le décocté de *Argemone mexicana* avec une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine, dans les deux groupes, l'évolution vers le paludisme sévère, est restée en dessous de 5% (Dakuo,2008).

2.10. DONNEES GALENIQUES

2.10.1 Tisane

Le SUMAFOURA Tiémoko, Bengaly, est un phytomédicament sous forme de tisane, poudre de feuille d'Argemone mexicana en sachet de 30 g à faire bouillir dans 500 ml d'eau pendant 30mn.

2.10.2 Sirop

Le sirop SUMAFURA, a été mis au point avec le décocté concentré et la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique respectivement à 20% et à 10% (Traoré, 2009). Des études expérimentales sont en cours pour démontrer l'efficacité et la tolérabilité de ces sirops.

3. Rappels galéniques :

3.1 Définitions :

3.1.1 La forme galénique :

Une forme galénique est un état dans lequel les constituants du médicament sont réunis afin d'assurer une présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. Elle rentre dans le cadre de l'utilisation rationnelle des principes actifs en les adaptant à la voie d'administration adéquate.

3.1.2 Médicament :

« on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'un

diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Sont notamment des médicaments, les produits hygiéniques contenant des substances vénéneuses et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit de propriétés de repas d'épreuve » (Talbert M, Willoquet G, 2004).

3.2 Le sirop :

3.2.1 Définition :

Le sirop est une préparation aqueuse obtenue par dissolution d'une forte proportion de sucre additionné ou non de principe actif ou par mélange de sirop simple avec un liquide médicamenteux.

3.2.2 Historique :

Les sirops semblent bien avoir été utilisés, en raison des nombreux avantages que cette forme pharmaceutique présente, depuis la plus haute antiquité.

Avant la découverte du sucre, les sirops étaient toute fois préparés avec du miel comme le sont encore du reste quelquefois préparés les mellites.

Le mot sirop dériverait du mot arabe « shirab » qui signifie potion, ou plus improbable ment des deux mots grecs tirer et suc.

3.2.3 Avantages et Inconvénients des sirops :

Les sirops permettent de masquer la saveur désagréable de nombreux médicaments et d'assurer la conservation de plusieurs solutions médicamenteuses.

Ils permettent des dilutions de principes actifs à un titre déterminé et leur viscosité empêche des nombreuses incompatibilités.

Leur goût agréable les fait employer comme véhicule de choix dans les potions, solutions et élixirs, principalement dans les préparations destinées aux enfants.

Malheureusement, ils présentent les inconvénients de toutes les formes liquides, peut être sujets à divers types d'altérations.

Les altérations principales des sirops sont généralement dues à une concentration en sucre trop forte ou trop faible.

Si les sirops sont trop concentrés (trop cuits) le sucre, en particulier le saccharose, peut cristalliser.

Si les sirops sont trop dilués par suite d'une teneur insuffisante en sucre on pourra assister à une prolifération de microorganismes, de levures et de moisissures susceptible d'entraîner une hydrolyse du saccharose et éventuellement des fermentations.

3.2.4 Classification des sirops :

Les sirops peuvent être classés de différentes manières, par exemple :

- a) Suivant la nature du composant principal qui confère au sirop sa consistance (à base de saccharose, de glucose, de sorbitol, etc.)
- b) Suivant que les sirops contiennent un ou plusieurs principes actifs (sirops monoaminiques ou polyaminiques) ;
- c) Suivant le mode de préparation (par exemple par dissolution de principes actifs, de teintures, d'extraits, etc....dans du sirop simple, par dissolution de sucre dans un soluté, etc..).

On notera que d'autres systèmes de classification ont été proposées, par exemple celui de BECAL signalé par LECLERC qui subdivise les sirops en hydroliques, acétoliques et œnoliques.

3.2.5 Altérations et conservations des sirops :

3.2.5.1 Altérations des sirops :

On peut considérer qu'il existe deux groupes importants de facteurs d'altérations des sirops : l'un affecte le sucre (phénomène de cristallisation et d'inversion), l'autre la préparation en général (fermentations, moisissures, action de la lumière, etc.)

Ces groupes de phénomènes sont souvent interdépendants car la fermentation est le plus souvent due à une modification du sucre.

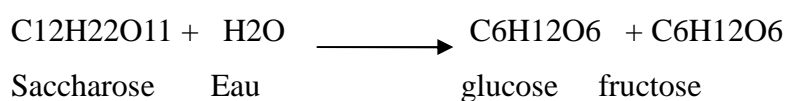
Etant donné que la plupart des sirops sont préparés à base de saccharose, nous nous limiterons ici aux altérations dues à ce genre de sirops.

3.2.5.1.1. Cristallisation du Sucre.

Lorsque le sirop de sucre est trop cuit, c'est-à-dire lorsque la solution de saccharose qui, au départ, n'est pas trop concentrée, passe à l'état de sursaturation au cours de la dissolution chaud ou au cours de la cuisson du sirop par perte d'eau on peut assister à la cristallisation d'une partie du saccharose et à l'apparition de fermentions dans le liquide surnageant appauvri en sucre.

3.2.5.1.2. Inversion du saccharose :

Par « inversion » du saccharose on entend son hydrolyse qui aboutit à la formation de glucose et de fructose d'après la réaction :



Cette inversion, pratiquement impossible à éviter se produit surtout dans les sirops de caractère acide : sirop iodotaminique, sirop d'iodure ferreux, sirop citrique etc.

En soi l'inversion ne présente pas un phénomène tellement gênant puisqu'elle n'altère pas sensiblement les propriétés essentielles des sirops, notamment leur viscosité. Toutefois elle doit souvent être évitée pour les raisons suivantes :

- La premier est que le glucose formé a tendance à cristalliser et que la préparation perd de ce fait son aspect liquide initial ;
- La seconde est que, si le glucose cristallise, la concentration osmotique abaissée et qu'un envahissement par les microorganismes sera possible ;
- La troisième réside dans la possibilité d'apparition d'incompatibilités entre les sucres réducteurs formés (glucose et lévulose) et certaines substances susceptibles d'être incorporées dans les sirops.

On notera que le phénomène d'inversion peut être recherché comme élément de stabilisation d'un sirop, par exemple, dans le cas du sirop d'iodure ferreux

3.2.5.1.3. Envahissement micro organique et fermentations :

Différents facteurs sont susceptibles de favoriser l'envahissement micro organique et les fermentations, notamment la température, le PH et la pression osmotique.

On s'efforcera donc aussi bien au cours de la préparation des sirops que pendant leur stockage de maintenir ces facteurs dans des limites bien déterminées.

3.2.5.2. Conservation des sirops :

La pharmacopée belge V mentionne que les sirops doivent être répartis en flacons secs, bien fermés et qu'ils doivent, au besoin, être stérilisés pendant 1 heure à la

vapeur fluente à 100°C.

La pharmacopée ne fait aucune allusion à la température de conservation, alors qu'il est à conseiller de maintenir les sirops au frais.

En fait les sirops devraient pouvoir être conservés à une température relativement basse, non inférieure toute fois à 5°C, de manière à éviter la cristallisation des préparations. Il faut surtout veiller à ce que la température de stockage reste constante car une augmentation de température entraîne une vaporisation d'eau, puis, au refroidissement, cette eau se condense en une fine couche à la surface du sirop. Le sucre ne diffuse que très lentement dans cette couche et, avant que l'homogénéité ne soit rétablie, le développement de moisissures et de germes peut se faire à la surface des préparations.

3.2.6. Préparation des sirops :

Avant d'aborder ce chapitre, il est intéressant de définir un certain nombre d'éléments :

3.2.6.1. Le véhicule : c'est le liquide dans lequel le sucre est dissous :

Eau distillée,

Solution (infusé)

Selon les indications de la pharmacopée Belge V (Tome III-473), le sirop simple se compose de 650 parties de sucre pour 350 parties d'eau.

Sa densité est comprise entre 1,32 et 1,33. Il ne peut pas renfermer d'agents conservateurs.

Son mode de préparation est défini dans la pharmacopée Belge IV (page 554 et supplément page 32).

On part de 350 parties d'eau et de 650 parties de sucre, de façon à obtenir un sirop limpide. En s'en tenant aux indications générales de la pharmacopée on dissout à une douce chaleur le sucre convenablement divisé et on porte rapidement à l'ébullition.

Le sucre utilisé est le sucre raffiné (saccharose) répondant aux essais de pureté de la pharmacopée. Ce sucre ne peut avoir subi l'azurage au bleu d'outremer qui pourrait surnager dans la préparation de quelques sirops comme le sirop d'éther.

La teneur en eau de ce sucre ne peut en tout cas dépasser 1%.

L'eau employée ne peut être que de l'eau distillée. Avec l'eau ordinaire certains sirops alcalins comme celui de codéine précipiteraient du calcium.

Le sirop simple doit donc toujours être préparé à chaud.

Sa densité à 15° doit être de 1,32 à 1,33.

Le point d'ébullition du sirop simple officinal est de 105°.

Jusque là nous avons discuté de la préparation du sirop à chaud.

Il existe une autre méthode de préparation qui est la préparation à froid.

Selon le manuel du préparateur en pharmacie, les proportions de sucre utilisées pour la préparation du sirop simple sont les suivantes :

1800 g de sucre pour 1000 g de véhicule quand on opère à froid

1650 g de sucre pour 1000 g de véhicule quand on opère à chaud

On obtient ainsi environ 2000 centimètres cubes de sirop simple soit une concentration de l'ordre de 800 grammes de saccharoses au litre de sirop terminé.

3.2.6.2 Préparation à froid :

Le sucre est placé dans un saccharolyseur en inox, puis le véhicule est versé dessus.

Soit 1800 grammes de sucre pour 1000 grammes d'eau, et une densité du sirop à froid égale à : $d=1,32$

L'intérêt de cette méthode est l'absence de risque de décomposition, mais la préparation est longue à réaliser.

Il faut noter qu'il existe des sirops renfermant d'autres sucres tels que : sirop de glucose, sirop de sucre inverti, sirop de sorbitol etc.

3.2.6.3. Préparation et traitement des sirops médicamenteux :

3.2.6.3.1. Préparation :

Les sirops se préparent le plus souvent :

a) Par dissolution dans le sirop simple ou tout autre type de sirop d'extraits, de teintures, d'esprits ou de médicaments minéraux ou organiques (exemples : sirop de codéine de la pharmacopée belge V ; sirop d'Ipéca composé de la ph . B. V ou sirop de Desessartz)

b) Par dissolution de sucre dans de l'eau distillée, dans une solution saline, dans un digesté ou un infusé, une émulsion ou un sac de fruit (exemples : sirop de baume de Tolu de la Pharmacopée Belge V ; sirop d'écorce d'orange amère de la pharmacopée Française VIII ; sirop de pipérazine de la pharmacopée Helvétique VI) ;

c) Par simple mélange de sirop et de solutions concentrées de principes végétaux : teintures fortes, extraits concentrés pour sirops (exemple : sirop d'écorce d'orange de la Pharmacopée Belge V).

NB : certains sirops, en particulier ceux qui renferment des matières actives labiles ou qui sont susceptibles de se dégrader assez rapidement, par exemple par inversion du saccharose, doivent être préparés au moment de l'emploi.

3.2.6.3.2. Traitement des sirops :

Les opérations de traitement les plus importantes auxquelles on soumet les sirops sont représentées surtout par la clarification et la stérilisation (ou addition d'agents conservateurs)

Chapitre II : TRAVAUX PERSONNELS :

1. Méthodologie :

Nous allons dans un premier parler des cadres de notre étude

1.1. Lieu d'étude:

Notre étude s'effectuera à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) au Mali plus particulièrement au Département de Médecine Traditionnelle (DMT) et à l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques.

- Description des lieux d'étude : www.gfmer.ch/INRSP.htm



Figure : INRSP fig N°04

L'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) est un établissement public à caractère administratif (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière. C'est un des centres de références de niveau national dans le domaine du diagnostic biologique, et de la recherche-action en santé publique.

L'INRSP comprend cinq départements (dont 3 départements techniques) et une Agence comptable.

- Le Département Administratif et du Personnel
- Le Département de Diagnostic et Recherche Biomédicale ;
- Le Département de Santé Communautaire ;
- Le Département de Médecine Traditionnelle ;
- Le Département de Formation.

❖ **Le Département de Médecine Traditionnelle DMT:** centre collaborateur de l'OMS et créé depuis 1968 par le Pr. Mamadou Koumaré, a pour mission de contribuer à l'amélioration de l'état de santé des populations par l'utilisation des ressources locales, d'organiser la médecine traditionnelle pour assurer une bonne

collaboration entre les systèmes de médecine traditionnelle et médecine conventionnelle.

Situé à Sotuba Bamako Mali, le DMT comprend 3 services :

- Service ethnobotanique et des matières premières, chargé de la conception des herbiers et droguiers, de la culture expérimentale des plantes médicinales et de la production des Médicaments Traditionnels Améliorés.
- Service des sciences pharmaceutiques pour la recherche scientifique (phytochimique, galénique, pharmacologie, toxicologie) des plantes utilisées en Médecine Traditionnelle, il s'occupe également de la formation des prescripteurs des phytomédicaments.
- Service des sciences médicales pour la consultation clinique, la dispensation des MTA.

Le personnel technique du DMT se compose de pharmaciens dont deux Professeurs Agrégés du CAMES et un docteur en Pharmacie, un médecin, deux techniciens de laboratoire, un dessinateur, un botaniste, et plusieurs préparateurs de MTA.

(État de recherche en Médecine Traditionnelle au Mali de 1960 à nos jours)

Figure n°05



Figure : Département de Médecine Traditionnelle

Les médicaments traditionnels améliorés MTA ayant l'AMM au Mali sont au nombre de 07 : Malarial, Laxa-cassia, Dysenteral, Hepatisane, Balembo, Psorospermine, Samanéré.

Autres médicaments en formulation :

Diabétisane, Soumafoura Tiémogo Bengaly (Tisane, sirop), Pommade antifongique, Pommade anti inflammatoire, Pommade cicatrisante, Produit contre l'hypertension.

Présentation de l'usine Malienne des Produits Pharmaceutiques :

L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (U.M.P.P) est le fruit de la coopération Sino-Malienne.

Elle est située dans la zone industrielle du District de Bamako sur la route de Sotuba.

L'U. M. P. P. s'étend sur une superficie de 2 ha393 avec une surface bâtie de 9024 m2

C'est une Société d'État à caractère Industriel et commercial qui produit diverses formes pharmaceutiques (sirops pommades comprimés dragées) sur 3 chaînes de production pour une gamme de 17 produits présentés en dénomination commune internationales (DCI). 4 chaînes sont à l'arrêt (injectables, antibiotiques, SRO, Solutés massifs)

L'usine dispose d'une importante ressource humaine, car près de 140 employés y travaillent et répartis de la manière suivante :

- 2 (deux) Docteurs en pharmacie ;
- 2 (deux) Economistes ;
- 1 (un) Juriste ;
- 1(un) Technicien Supérieur, Spécialité Gestion ;
- 1 (un) Secrétaire de Direction ;
- 1 (un) Technicien Supérieur ;
- 7 (sept) Techniciens de laboratoire ;
- 4 (quatre) Techniciens de santé ;
- 2 (deux) Ingénieurs Electro-mécaniciens ;
- 1 (un) Ingénieur de Sciences Appliquées (vétérinaire) ;
- 3 (trois) Techniciens Supérieurs de sciences Appliquées (vétérinaire) ;
- 1 (un) Ingénieur Informaticien ;
-
- Des agents de maîtrise : menuiserie en bois, menuiserie métallique, mécaniciens, électriciens, des ouvriers et des manœuvres.

Ces hommes et femmes accumulent une expérience professionnelle d'environ trente ans (30) ans dans le domaine de l'industrie pharmaceutique (fabrication, contrôle de qualité des médicaments, maintenance des équipements).

D'où un personnel compétent soucieux de la préservation de l'outil de production, de la sauvegarde pour la qualité des produits fabriqués en raison du sérieux du contrôle de qualité mise en place et disposant d'une aptitude à maîtriser les transferts de

technologie de nouveaux produits.

Capacité de production

L'U.M.P.P est capable de produire par an :

- Sirops et pommades : environ 70 lots pour l'année 2012
- Comprimés : environ 100 lots pour l'année 2012

Dans le but d'assurer la rentabilité et d'éviter surstock l'U.M.P.P s'est orientée vers une politique de production de médicaments essentiels à forte rotation commerciale.

Portefeuille de produits :

Trois (03) formes galéniques (comprimés, sirops et pommades)

Cinq (05) classes pharmaceutiques majeures

- Analgésiques,
- Anti-infectieux,
- Antitussifs,
- Antiamibiens,
- Antiulcéreux,

• L'unité dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité pouvant effectuer une série d'analyses telles contrôle physicochimique.

Le Contrôle bactériologique, test de pyrogène sur des lapins et contrôle de Toxicité sur toutes les matières premières entrant et sur tous les produits finis sortants de l'usine ne fonctionne plus. A cet effet, le laboratoire dispose d'un spectromètre UV- visible, un spectromètre à infrarouge etc.

L'usine dispose de sa gamme de commercialisation de certains produits tels que : aspirine, paracétamol, pommade auréomycine, sirop de carbetux, sirop de prométhazine, cimétidine qui, malgré leur rupture périodique, s'imposent dès leur réapparition sur le marché.

L'usine dispose également de grands magasins de stockage :

- magasin pour emballages estimé à 968 m²,
- magasin de matières premières environ 484 m²,
- Magasin de produits finis environ 750 m².

Partenaires de l'U.M.P.P

- **Les fournisseurs étrangers**
- LEHMANN VOSS ET CO (Allemagne)
- GRAVIS-TRELAZE (France)
- NORD-SUD (France)
- SONACEB (Burkina Fasso)
- MANUTAN (France)
- LDI International (Belgique)
- ALLUMARS (France)
- **Les fournisseurs locaux**
- SODIFI
- GRAPHIQUE INDUSTRIE
- SOMEPAC
- SOCIETE DJIGUE SA
- JAMANA TRANSIT
- **Les clients**
- LABOREX
- CAMED
- P.P.M
- SODIPROPHA
- HOPITAL DE KATI
- SOGEFARM
- COPHARMA
- I.N.P.S
- PHARMA DISTRIBUTION

1.2 MATERIEL VEGEAL

Obtention de la matière première :

1.2.1 Récolte :

Les parties aériennes sans les graines qui constituent la matière première utilisée pour l'obtention de nos diverses formes galéniques et pour nos recherches chimiques ont été récoltées dans la forêt de Missidougou située à 70 km de Sikasso.

1.2.2. Dessiccation :

La dessiccation se fait dans la salle de séchage du laboratoire à la température ambiante. Les parties aériennes sont disposées en couches minces, puis elles sont retournées plusieurs fois en cours de séchage, pour favoriser un séchage rapide. C'est une technique simple, facile à réaliser et efficace, car nous n'avons rencontré aucune difficulté dans la conservation.

1.2.3. Emondage et formes de présentation de la drogue :

- La poudre :

Après la dessiccation, on procède à l'émondage à la main en retirant les graines qui sont réputées toxiques. L'émondage terminé, les parties aériennes sont broyées dans un broyeur tamiseur « forplex » de type F1.

Le tamis utilisé a des trous de diamètre 1,32mm.

On obtient une poudre grossière nous permettant de faire notre extraction. Nous avons fait une identification de cette poudre et les caractéristiques organoleptiques ont été notées.

1.3. Contrôle de qualité de la matière première :

1.3.1 Botaniques :

1.3.1.1. Caractères macroscopiques :

La plante a été observée à l'œil nu et sa morphologie a été notée.

1.3.1.2. Caractères organoleptiques :

La détermination du caractère organoleptique a consisté en l'analyse de l'odeur, de la couleur et de la saveur de la poudre de plante.

1.3.2. Analyses chimiques préliminaires :

Ces réactions de caractérisation se sont déroulées en deux phases : une première qui a concerné la poudre grossière de *Argemone mexicana* et une seconde concernant la partie aqueuse de l'extrait hydro alcoolique de *Argemone mexicana*.

1.3.2 Contrôle de qualité de la poudre de *Argemone mexicana* :

1.3.2.1 Substances extractibles par l'eau :

Nous avons fait une décoction pendant 15 mn avec 1 g de poudre et 20 ml d'eau distillée. Le filtrat est introduit dans un ballon préalablement taré et concentré à sec au Rotavapor. Le ballon est ensuite pesé et la masse du résidu déduite.

1.3.2.2 Teneur en eau :

La teneur en eau est recherchée sur la poudre des parties aériennes séchées à l'air

ambiant du laboratoire. Cette teneur en eau est calculée sur la base de la perte en eau de la poudre qui s'effectue à l'étuve jusqu'à poids constant. C'est le dosage de l'eau par gravimétrie

Mode opératoire :

On introduit à cet effet exactement 3g de poudre dans une série de cinq verres de montre numérotés de 1 à 5 qu'on place à l'étuve à 105°C pendant 24 heures, puis au dessiccateur. Après refroidissement on repese la poudre et la différence de poids constitue la perte en eau. La moyenne est calculée et rapportée à 100g.

1.3.2.3 Dosage des cendres totales :

La prise d'essai ayant servi à la détermination de la teneur en eau est placée dans un creuset en platine ou en porcelaine, préalablement porté au rouge et taré après refroidissement.

Cette poudre qui est contenue dans le creuset est incinérée à 600°C au four pendant 06 heures, puis placée à l'étuve à 105°C pendant quelques minutes. Après refroidissement dans un dessiccateur, on pèse les cendres obtenues et on rapporte ce poids à 100g de poudre sèche.

1.3.2.4 Dosage des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique à 10% :

La cendre totale de la prise d'essai est recueillie dans une capsule. On y ajoute 20ml d'acide chlorhydrique à 10% puis on porte l'ensemble à l'ébullition au bain-marie pendant 15mn. Le résidu est alors recueilli sur un filtre sans cendre dans un creuset taré et calciné au four à 600°C pendant 06 heures. Après refroidissement dans un dessiccateur, nous l'avons pesé et la masse de cendre obtenue est rapporté à 100g de prise d'essais.

1.3.2.5. Dosage des cendres insolubles dans l'acide sulfuriques à 50% :

Tarer un creuset, y mettre 3g de poudre, peser, noter le poids, ajouter 5cc d'H₂SO₄ dilué au ½ (la quantité nécessaire pour mouiller la poudre) mélanger et mettre à l'étuve pour le séchage pendant 24 heures. Après séchage on met au four pour calcination. Après les 6 heures de calcination refroidir, et peser jusqu'à poids constant.

1.3.3 Caractérisation des constituants chimiques organiques :

1.3.3.1. Réactions en tube :

Pour cette recherche de caractérisation nous avons procédé selon le schéma de la fiche technique du laboratoire du DMT dont les principes sont basés sur des réactions de précipitation et de coloration. Nous avons complété certaines caractérisations par un dosage.

1. 3.3.1.1. Alcaloïdes :

A Solution à analyser :

Introduire 10g de matière végétale séchée et grossièrement pulvérisée dans un erlemmeyer de 250ml.

Ajouter l'acide sulfurique dilué (H_2SO_4 concentré dilué au 1/10 avec de l'eau distillée) dans le rapport 5 :1 à 10 :1 (volume d'acide : poids de la plante) puis boucher. Agiter et laisser macérer 24h à la température du laboratoire. Filtrer sur papier et laver à l'eau de manière à obtenir environ 50ml de filtrat.

N.B : s'il s'agit de faire une caractérisation rapide, une bonne agitation pendant 15 minutes suffit.

B) Caractérisations :

Réactions de précipitation :

Prendre 2 tubes à essais et introduire 1ml de filtrat dans chacun.

Ajouter dans le tube n1 : 5 gouttes de réactif de Mayer (solution aqueuse de mercuri-iodure de potassium).

Introduire dans le tube n2 : 5 gouttes de réactif de Dragendorff (solution aqueuse d'iodobismuthite de potassium). Attendre 15 minutes.

L'apparition d'un précipité montre la présence d'alcaloïdes, qui est confirmée par une extraction.

Classer les résultats, suivant : précipité abondant : +++

Précipitation moyenne : ++

Louche : +

Test négatif : 0

Un test négatif permet de conclure à l'absence d'alcaloïdes sous toute forme (alcaloïdes vrais ou alcaloïdes quaternaires).

Dans le cas d'un test positif, il faut confirmer la présence d'alcaloïdes par une

Extraction :

Méthode d'extraction par un solvant en milieu alcalin :

Humecter 10g de poudre de plante par une solution de NH_4OH à 50% (pendant 30mn à 1 heure) qui déplace de leurs combinaisons salines, les bases ainsi libérées sont ensuite solubilisées dans 50ml de chloroforme en deux tranches de 25ml.

Le chloroforme contenant les alcaloïdes est séparé du marc par filtration et agité avec 2 fois 25ml de l'acide chlorhydrique à 5%. Les alcaloïdes se solubilisent dans la phase aqueuse acide sous forme de sels tandis que les impuretés restent dans la phase

chloroformique.

Introduire 25ml de filtrat dans une ampoule à décanter. Alcaliniser par l'ammoniaque (ammoniaque concentré dilué au 1/2 avec de l'eau distillée) jusqu'à odeur (PH : 8-9).

Ajouter le chloroforme dans le rapport 1 : 1 en volume (solution alcaline : chloroforme).

Agiter sans former d'émulsion, puis après décantation soutirer la phase organique. Faire cette opération 3 fois au total. Réunir les phases organiques et sécher sur sulfate de sodium anhydre.

Filtrer et partager ensuite en parties égales entre 2 capsules.

Mettre à évaporer au bain-marie jusqu'à sec.

Reprendre le résidu contenu dans la première capsule par 2ml de HCl dilué (HCl concentré dilué au 1/10 par l'eau distillée).

Partager cette solution entre 2 tubes à essais et essayer de nouveau les révélateurs généraux des alcaloïdes (réactif de Dragendorff et réactif de Mayer).

1.3.3.1.2 Substances polyphénoliques :

A) Solutions à analyser :

Infusé à 5%

Projeter 5g de drogue (séchée) en poudre grossière dans 100ml d'eau bouillante contenus dans un erlenmeyer de 250ml.

Arrêter l'ébullition et refermer d'un verre de montre ou surmonter d'un entonnoir et laisser infuser 15mn.

Filtrer sur papier et rincer avec un peu d'eau chaude de manière à obtenir 100ml de filtrat.

B) Caractérisations :

Tanins :

- Introduire dans un tube à essais 5ml d'infusé à 5%.

Ajouter 1ml de solution aqueuse diluée de $FeCl_3$ à 1%.

En présence de tanins il se développe une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre.

- Pour caractériser la présence de tanins catéchiques ajouter à 5ml d'infusé à 5% 1ml d'acide chlorhydrique concentré.

Porter à l'ébullition pendant 15mn, puis filtrer sur papier.

En présence de tanins catéchiques il y a formation d'un précipité rouge soluble dans l'alcool amylique.

- La différenciation des tanins (catéchiques et galliques) est obtenue par la réaction de

- Stiasny :

A 30ml d'infusé à 5%, ajouter 15ml de réactif de stiasny (10ml de formol à 40%+5ml HCl concentré), chauffer au bain-marie à 90°C pendant 15mn.

L'obtention de précipité montre la présence de tanins catéchiques. Filtrer et saturer le filtrat d'acétate de sodium pulvérisé. Ajouter quelques gouttes d'une solution de FeCl₃ à 1%(1ml).

Le développement d'une teinte bleu-noir indique la présence de tanins galliques non précipités par addition de gélatine salée à 1% à l'infusé.

Flavonoïdes :

- A l'infusé présentant une coloration plus ou moins foncée, ajouter un acide puis une base. Si la coloration s'accroît par acidification puis vire au bleu violacé en milieu basique, on peut conclure à la présence d'anthocyane.

- **Réaction de la cyanidine :**

Introduire dans un tube à essais 5ml d'infusé, ajouter 5ml d'alcool chlorhydrique (alcool à 95, eau distillée, HCl concentré à parties égales en volumes) ; puis quelques copeaux de magnésium et 1ml d'alcool isoamylique.

L'apparition d'une coloration rose-orangée (flavones) ou rose-violacée (flavanones) ou rouge (flavonols, flavanonols) rassemblée dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indique la présence d'un flavonoïde libre (genine).

1.3.3.1.3 Dérivés anthracéniques :

A) Solution à analyser :

Extrait chloroformique :

A 1g de drogue en poudre, ajouter 10ml de chloroforme et chauffer prudemment 3 minutes au bain-marie. Filtrer à chaud et compléter à 10ml si nécessaire avec du chloroforme.

Hydrolysate :

A une partie du résidu de la poudre épuisée par le chloroforme ajouter 10ml d'eau et 1ml de HCl concentré. Maintenir le tube à essais dans le bain-marie bouillant pendant 15minutes. Refroidir sous un courant d'eau et filtrer et compléter à 10ml avec de l'eau distillée.

B) Caractérisations :

Anthracéniques libres :

Introduire dans le tube à essais 1ml d'extrait chloroformique préparé ci-dessus.

Ajouter 1ml de NH₄OH dilué. Agiter.

La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthraquinones libres.

Anthracéniques combinés :

O-hétérosides : prélever 5ml d'hydrolysate préalablement préparé et agiter avec 5ml de CHCl_3 .

*Soutirer la phase organique et l'introduire dans un tube à essais. Garder la phase aqueuse.

* Ajouter à la phase organique 1ml de NH_4OH dilué, agiter.

La présence d'anthraquinones est révélée par la coloration rouge plus ou moins intense.

Si la réaction est négative ou faiblement positive, rechercher les o-hétérosides à génine réduite.

*Prélever 5ml d'hydrolysate préparé préalablement et ajouter 3 à 4 gouttes de FeCl_3 à 10%

*Chauffer pendant 5 minutes au bain-marie

*Refroidir sous courant d'eau

*Agiter avec 5ml de chloroforme

*Soutirer la phase chloroforme et l'introduire dans un tube à essais.

*Ajouter 1ml de NH_4OH dilué et agiter

*En présence de produits d'oxydation des anthranols ou des antrones, la coloration rouge est plus intense que précédemment (c'est-à-dire sans addition de FeCl_3 à 10%)

C-hétérosides :

*Reprendre la phase aqueuse qui a été conservée par 10ml d'eau et ajouter 1ml de FeCl_3 à 10% ;

* Maintenir le tube à essais dans un bain-marie bouillant Pendant 30 minutes ;

*Refroidir sous courant d'eau ;

*Agiter avec 5ml de CHCl_3 ;

*Soutirer la phase chloroformique et la recueillir dans un Tube à essais ;

*Ajouter 1ml de NH_4OH dilué au $\frac{1}{2}$ et agiter ;

Une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines de C-hétérosides.

1.3.3.1.4 Stérols et Triterpènes :

Extrait :

Introduire dans un tube à essais 1g de poudre et 20ml d'éther de pétrole.

Boucher et agiter. Laisser en contact pendant 24 heures.

Après ce temps, filtrer et compléter à 20ml.

Caractérisations :

-Réaction de Lieberman- Bouchard :

Evaporer, jusqu'à sec dans une capsule 10ml d'extrait.

Dissoudre le résidu dans 1ml d'anhydride acétique, puis 1ml de chloroforme.

Recueillir dans deux tubes à essais. L'un servira de référence. A l'aide d'une pipette ajouter 1 à 2ml de H₂SO₄ concentré au fond du tube à essais. Ne pas agiter.

A la zone de contact des deux liquides il y a formation d'un anneau rouge-brunâtre ou violet, la couche surnageant devenant verte ou violette révèle la présence de stéroïdes triterpènes.

Caractérisation chimique des caroténoïdes :

Evaporer 5ml d'extrait dans une capsule jusqu'à sec.

Ajouter 2 à 3 gouttes de solution saturée de SbCl₃ dans le chloroforme(ou dans CCl₄). Il se développe en présence de caroténoïdes une coloration bleue devenant rouge par la suite.

1.3.3.1.5 Hétérosides cardiotoniques :

A) Solution à analyser :

Introduire 1g de poudre dans un tube à essais.

Ajouter 10ml d'alcool à 60° et 5ml d'une solution d'acétate neutre de plomb à 10%.

Porter au bain-marie le bouillant pendant 10 minutes.

Filtrer sur coton.

B) Caractérisation :

Agiter le filtrat avec 10ml de CHCl₃ dans un tube à essais

Eviter la formation d'une émulsion.

Laisser décanter et soutirer à l'aide de la pipette la phase chloroformique et la partager entre 3 tubes à essais.

Evaporer au bain-marie bouillant jusqu'à sec.

Reprendre les résidus par 0,4ml d'isopropanol

Ajouter dans les 3 tubes :

- Tube n°1 : 1ml de réactif de Baljet

-Tube n°2 : 1ml de réactif de Kedde

-Tube n°3 : 1ml de réactif de Raymond-Marthoud

Puis, introduire dans chaque tube 5 gouttes de KOH à 5% dans l'alcool

En présence de cardénolides, les colorations suivantes se développent : attendre 15

minutes

-Tube n°1 : orangé

- Tube n°2 : rouge violacé

-Tube n°3 : violet fugace

1.3.3.1.6. Saponosides :

A) Décocté à 1% :

Porter à l'ébullition dans un erlenmeyer de 250ml, 100ml d'eau distillée.

Y projeter 1g de poudre et maintenir une ébullition modérée pendant 15 minutes.

Filtrer, et après refroidissement ajuster à 100ml

B) Caractérisation :

Dans une série de 10 tubes à essais de 160 x 16mm, numérotés de 1 à 10, répartir successivement 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10ml de décocté à 1% préparé.

Ajuster le volume dans chaque tube à 10ml avec de l'eau distillée.

Agiter chaque tube dans le sens de la longueur pendant 15 secondes en raison de 2 agitations par seconde.

Laisser reposer pendant 15 minutes et mesurer ensuite la hauteur de la mousse de chaque tube.

Le tube dans lequel la hauteur de mousse est de 1cm indique la valeur de l'indice de mousse :

1.3.3.1.6 Mucilages :

Introduire 1ml du décocté à 10%, dans un tube à essais et ajouter 5ml d'alcool absolu.

Après une dizaine de minutes, l'obtention d'un précipité floconneux par mélange, indique la présence de mucilages.

1.3.4 Réaction de caractérisation en tube sur l'extrait hydro alcoolique :

Nous avons effectué sur l'extrait hydro alcoolique la recherche des substances chimiques suivantes : les alcaloïdes, les caroténoïdes, coumarines, anthracénosides, flavonoïdes, tanins, composés réducteurs, oses et Holosides, mucilages, stérols et Tri terpènes et Hétérosides cardiotoniques.

Comme mode opératoire nous avons procédé de la même manière que celui des réactions de caractérisation sur la poudre grossière d'Argemone mexicana. Dans chaque cas nous avons remplacé la poudre par la phase aqueuse de l'extrait hydro alcoolique.

1.3.5 Contrôle de qualité du sucre :

1.3.5.1 Caractères : la détermination de caractères organoleptiques a consisté en

l'analyse de l'odeur, de la couleur et de la saveur du sucre.

1.3.5.2 Pouvoir rotatoire :

1.3.5.2.1 Définition : le pouvoir rotatoire est la propriété que présentent certains corps composés (liquide ou solution) contenant des atomes de carbones asymétrique ou d'activité optique, de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée (rotation dextrogyre ou lévogyre) .

1.3.5.2.2 Principe :

Consiste à faire traverser la solution à analyser par une lumière polarisée dont la source provient de la raie D de sodium. Une déviation de l'angle du plan polarimétrique indique la présence des substances optiquement actives. Cette déviation est proportionnelle à la concentration de ces substances.

1.3.5.2.3 Mode opératoire :

Obtention de la solution à analyser :

Dissoudre 10 g de sucre dans 100ml d'eau distillée.

Pouvoir rotatoire spécifique:

Remplir le tube polarimètre qui a une longueur de 2dm avec la solution à analyser.

Cette opération est précédée par le rinçage du tube polarimètre avec de l'eau distillée, suivi du calibrage de l'appareil avec le même solvant.

Le tube polarimètre contenant la solution à analyser est placé dans le polarimètre, puis s'ensuit la lecture dans les 02 minutes qui suivent.

1.3.5.2.4 Intérêt :

La détermination du pouvoir rotatoire permet de distinguer et d'examiner la pureté de la solution et de déterminer le dosage.

1.3.5.3 Identification :

-Chauffer la prise d'essais avec le feu nu, elle fond et gonfle d'abord, puis brule et se dégage des odeurs de sucre carbonisé et reste l'excès de carbone.

Carbonisé et reste l'excès de carbone.

Prélever la solution aqueuse de sucre de canne, ajouter de la solution 0,1N d'acide sulfurique et après l'ébullition, neutraliser avec la solution de 0,1N d'hydroxyde de sodium. Ajouter de la solution alcaline de tartrate de cuivre, faites chauffer, il se produit des précipités rouges d'oxyde cuivreux.

1.3.5.4 Essais :

1.3.5.4.1. Coloration :

Le principe est basé la comparaison entre la solution à analyser et la solution colorimétrique jaune de référence N°6.

1.3.5.4.1.1. Mode opératoire :

Dissolvez 5g de sucre de canne dans 5ml d'eau.

Si la solution donne une coloration, elle ne devra pas être plus intense que la solution colorimétrique jaune de référence N°06.

Obtention de la solution colorimétrique jaune de référence N°06 :

Elle est obtenue à partir de la solution de réserve, laquelle est préparée de la manière suivante :

Ajouter 4,0ml de la solution de chlorure de cobalt à 23,3ml de la solution de dichromate de potassium, puis compléter le tout à 100ml avec 72,7ml d'eau distillée.

La solution colorimétrique jaune est obtenue diluant la solution de réserve :

3,0ml de solution de réserve + 7,0ml d'eau distillée.

1.3.5.5. Sulfate :

Le principe est basé sur la comparaison entre l'échantillon à analyser et le témoin préparé avec 5ml de solution de sulfate de potassium.

1.3.5.5.1. Mode opératoire :

Dissoudre 1g de sucre dans 20ml d'eau distillée.

Vérifier la neutralité de la solution avec le papier de tournesol.

Si elle est alcaline, ajouter goutte à goutte l'acide chlorhydrique jusqu'à neutralité.

Si la solution est trouble, on peut filtrer.

Placer les 20ml de solution dans un tube à essais de 50ml, compléter à 25ml avec de l'eau distillée et ajouter 1ml d'HCl. Porter au bain-marie de 30-35°C pendant 10mn, ajouter 3ml de chlorure de baryum à 25p-100, agiter et laisser reposer pendant 10mn.

Si la solution est trouble, comparer avec le témoin.

Préparation du témoin :

Introduire 5ml de solution de sulfate de potassium de référence dans un tube à essais de 50ml, compléter à 25ml avec de l'eau, ajouter 1ml d'acide chlorhydrique dilué, porter au bain-marie de 30-35°C pendant 10mn, ajouter 3ml de solution de chlorure de baryum à 25 p-100, agiter et laisser reposer pendant 10mn.

1.3.5.6. Sucre réduit :

Le principe est basé sur le titrage.

1.3.5.6.1. Mode opératoire :

Introduire 20 g de la prise d'essais dans une fiole jaugée à 100ml, diluer avec de l'eau, compléter à volume avec le même solvant et agiter.

Prélever 25ml, introduire dans une fiole conique jaugée à 250ml, ajouter précisément 25ml de solution alcaline de citrate de cuivre et quelques billes de verre. Faites chauffer à reflux en laissant la solution se bouillir dans les 3mn. A partir de l'ébullition complète, continuer 5mn encore d'ébullition.

Laisser refroidir tout de suite jusqu'à la température ambiante (ne pas laisser l'oxyde cuivreux dans la fiole en contact avec l'air) ajouter immédiatement 15ml de solution d'iodure de potassium (1-4) et agiter.

Ajouter lentement en agitant, 25ml de solution d'acide sulfurique (1-5). Dès que le dégagement du dioxyde de carbone s'arrête, titrer tout de suite avec de la solution 0,1N de thiosulfate de sodium. Vers le point final, ajouter 2ml de solution d'amidon, puis continuer le titrage jusqu'à la disparition de la coloration bleue en faisant un essai blanc. La différence de quantité de la solution 0,1N de thiosulfate de sodium utilisée par les deux essais ne devra pas être supérieure à 2,0ml (0,10%)

1.3.5.7 Cendres :

Introduire 2g de prise d'essai dans un creuset incinéré préalablement au poids constant, incinéré lentement jusqu'à carbonisation complète et laisser refroidir.

Sauf indication contraire, humidifier avec 0,5 à 1ml d'acide sulfurique, chauffer à température basse jusqu'à ce que la vapeur d'acide sulfurique soit éliminée et incinéré à 500-600° jusqu'à cendres. Transporter dans un récipient sec, laisser refroidir et ensuite peser. Le taux de cendre est obtenu en faisant la différence entre le poids du creuset contenant les cendres incinérées et celui du creuset vide. Le taux de cendres ne devra pas être supérieur à 0,1%.

1.3.5.8 Métaux lourds :

La recherche des métaux lourds notamment du plomb se fait sur les résidus provenant de l'essai 'cendres incinérés'

- Ajouter à ces résidus 2ml d'acide chlorhydrique
- Puis ajouter goutte à goutte de solution de phénolphtaléine.
- Chauffer à dissolution, puis transvaser dans le tube colorimétrique Nasseler et compléter à 25ml avec de l'eau.
- Prendre deux tubes colorimétriques de Nasseler jaugés à 50ml
- Ajouter dans le tube A une quantité appropriée de solution de plomb étalon et 2ml d'acide acétique diluée, puis compléter à 25ml avec de l'eau ou du solvant indiqué dans la monographie.

- Ajouter respectivement dans chacun de ces tubes(A et B), 10ml de solution de sulfure d'hydrogène, agiter et laisser reposer pendant 10mn à l'abri de la lumière.
- Placer les deux tubes sur le papier blanc et inspecter de haut, la coloration de la solution B ne devront pas être plus intense que celle de la solution A.

1.4 Préparation du sirop à base d'extrait hydro alcoolique de *Argemone mexicana* :

1.4.1 Préparation du sirop SOUMAFOURA à 10% :

Le sirop d'Argemone à 10% a été préparé à partir de la phase aqueuse de l'extrait hydro alcoolique des parties aériennes d'Argemone mexicana.

1.4.1.1. Obtention de l'extrait hydro alcoolique :

Solvant :

Choix du solvant :

Nous avons choisi comme solvant l'eau et l'alcool, car en plus de leur bonne propriété extractive, ils sont disponibles à tout moment et sont peu coûteux.

Volume du solvant :

Le volume de départ est de 2,5 litres de solution hydro alcoolique(le degré réel est 50° à la température de 28°C) pour un kilogramme de poudre grossière. Ayant constaté que ce volume ne saturait pas très bien la drogue, nous avons augmenté le volume à 3,75 litres de solution hydro alcoolique pour un kilogramme de poudre grossière.

Macération hydro alcoolique à 50° :

Elle a concerné trois lots :

Pour le premier lot, nous avons introduit 20kg de poudre grossière d'Argemone dans la cuve auxquels on a ajouté 75 litres du solvant.

Cette étape est précédée du mouillage de la drogue avec huit(08) litres du solvant.

Nous avons laissé en macération pendant une semaine.

Après la macération, nous avons procédé à la distillation du macéré obtenu. Cette technique consiste à faire évaporer la phase alcoolique sous l'effet de la chaleur. Il en restera la phase aqueuse qui sera utilisé pour la préparation du sirop.

Pour les deux autres lots, nous avons procédé de la même manière que pour le lot n°1 mais en prenant comme masse de la drogue 25kg et comme volume du solvant 93,75litres.

Composition du sirop :

Extrait hydroéthanolique (phase aqueuse).....02 litres
Sirop simple.....18 litres

Conservateur (hydroxybenzoate de méthyle sodé).....32 grammes

Le sirop simple est obtenu de la manière suivante :

Nous avons fait dissoudre 14,4kg du sucre blanc dans 9 litres d'eau distillée. Le tout a été porté à l'ébullition pour une dissolution rapide du sucre. Ainsi au bout de 5 à 10mn, on obtient 18 litres de sirop simple. Après une dissolution complète, nous avons mesuré la densité qui était de 1,26. Ensuite nous avons incorporé doucement l'extrait dans le sirop simple, puis agité. Après nous avons ajouté le conservateur après l'avoir dilué. A la fin de l'opération, les caractéristiques organoleptiques ont été notées.

NB : l'extrait du lot n°2 ayant donné le rendement le plus élevé a été utilisé pour la préparation des différents sirops.

1.4.2 Préparation du sirop SUMAFURA à 20% :

Ce sirop a été préparé de la même manière que précédemment, mais la différence se situe au niveau de la formule.

Composition du sirop **SUMAFURA** à 20% :

Extrait (phase aqueuse)04 litres

Sirop simple.....16 litres

Conservateur (hydroxybenzoate de méthyle sodé)..... 32 grammes

Immédiatement après leur préparation, les sirops sont introduits dans des flacons secs de 100ml.

1.5 Contrôle de qualité du sirop :

Le contrôle de qualité consiste à analyser les paramètres organoleptiques et physico-chimiques du sirop.

1.5.1 Contrôle des caractères organoleptiques :

La détermination de caractères organoleptiques a consisté en

L'analyse de l'odeur, de la couleur et de la saveur.

1.5.2 Contrôle des caractères physico-chimiques :

Densité :

La densité d'un corps se traduit par le rapport de sa masse sur son volume.

Pour déterminer la densité nous avons procédé de la manière suivante :

Nous avons pesé 10 flacons vides pour déterminer la moyenne des flacons vides. Ces mêmes flacons ont été repesés après leur remplissage. La différence entre les flacons

vides et les flacons remplis ont permis de déterminer la masse du sirop. Le volume du sirop étant connu, nous avons déterminé la densité par le rapport entre la masse et le volume.

Fermentation :

Le sirop fermenté se reconnaît par la formation de moisissures à la surface du sirop ou du dépôt de moisissures (prolifération de moisissures, de levures dans le sirop). Une observation à 'œil nu permet de déceler la formation de moisissures.

La limpidité :

Elle se traduit par la capacité de transmission de la lumière par le sirop et l'absence de substance en suspension dans le sirop. La limpidité de notre sirop a été contrôlée par l'observation à l'œil nu et contre la lumière du jour/

Le potentiel d'hydrogène (pH)

Le pH du sirop doit être constant dans le temps. La méthode utilisée a été celle du papier pH. Plonger le papier pH dans le sirop puis procéder à une lecture comparée avec les colorations standards de pH.

La stabilité :

La stabilité d'un sirop se traduit par la constance dans le temps des caractères organoleptiques et physico chimiques (gout, couleur, odeur et saveur. La stabilité du sirop a été contrôlée par dégustation, le fait de sentir et l'observation à l'œil nu en cas de division en phase.

Les constituants chimiques

Les constituants chimiques des sirops ont été contrôlés par la Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Elle a porté sur les extraits et leurs sirops. En tout sept(07) échantillons ont été analysés : extrait hydro alcoolique, sirop à 10%, sirop à 10% dilué à 50% avec de l'eau distillée, sirop à 10% dilué à 50% avec de l'éthanol à 70°, sirop à 20%, sirop à 20% dilué à 50% avec de l'eau distillée, sirop à 20% dilué à 50% avec de l'éthanol à 70°. Deux types de système de solvant ont été utilisés : Butanol-Acide Acétique-Eau (60-15-25) et Butanol-Acide Acétique-Eau (40-10-50).

Déposer 10µl de chaque échantillon sur le point de dépôt de la plaque et plongé la plaque dans une cuve contenant le solvant d'élution. Après migration les plaques ont été séchées et les substances chimiques identifiées sous UV 254 ont été encerclées en traits pleins et celles identifiées à 366nm ont été encerclées en pointillés.

Les plaques ont été en fin révélées avec différents réactifs puis séchées à l'aide du séchoir jusqu'à la mise en évidence des substances chimiques sous diverses colorations.

Chaque substance a été identifiée par son facteur de rétention (Rf), sa fluorescence sous UV et sa coloration après révélation.

Calcul du rendement de l'extrait aqueux obtenu :

Sur une prise d'essai de 100ml, nous avons calculé le rendement de la manière suivante.

L'échantillon (100ml de la phase aqueuse de *Argemone mexicana*) a été concentré au rotavapor jusqu'à l'obtention d'au plus 1/3(30ml) du volume initial. L'extrait concentré ainsi obtenu va subir une cryodessiccation. Le lyophilisat obtenu sera pesé. Ce poids constituera le poids sec de l'extrait. La prise d'essai sera déterminée à partir du volume initial utilisé (100ml).

$$rdt = \frac{\text{poids sec de l'extrait sec}}{\text{prise d'essai}} \times 100$$

Evaluation approximative du cout de revient d'un flacon de sirop SUMAFOURA à 10% :

- Conditionnement : flacon de 100ml
- Bases de calcul : Echantillonnage de 200 flacons

détermination du prix approximatif des éléments de calcul :

- Sucre :

Nous avons utilisé 14,4kg en raison de 550f par kg ;

$$\text{Soit par flacon : } s = \frac{550 \times 14,4}{200}$$

- **Alcool :** la quantité d'alcool nécessaire pour l'extraction des 200 flacons est : 3,38l

Le prix d'1 litre d'alcool est de 900f ; soit par flacon : $a1 = \frac{3,38 \times 900}{200}$

- **Poudre grossière de *Argemone mexicana* :** la quantité nécessaire pour 200 flacons : 1,82kg en raison de 250f/kg ; soit par flacon : $a2 = \frac{1,82 \times 250}{200}$

- Electricité et eau distillée :

Nous avons utilisé 9kw pour la distillation 9 litres d'eau

- **Gaz butane :**

La quantité nécessaire pour la distillation de l'extrait hydroéthanolique est : 181,82f

$$\text{Soit par flacon: } g = \frac{181,82}{200}$$

Emballage

Nous avons pris en compte : le flacon, le bouchon et l'étiquète

- **Main d'œuvre :** nous avons pris 3000f pour la préparation de 200 flacons.

$$\text{Soit par flacon : } m = \frac{3000}{200}$$

- **Compensation forfaitaire de 75% :** elle correspond 75% de cout de production d'un flacon de sirop : soit : $c = \frac{258,38 \times 75}{100}$

- **Marge bénéficiaire :** pour ce calcul, nous avons pris un taux de marque de 11,11%. Soit par flacon : $mb = \frac{452 \times 11,11}{100}$

- **Taxe sur la main d'œuvre :** $t1 = \frac{15 \times 20}{100}$

- **Taxe sur la marge bénéficiaire :** $t2 = \frac{50 \times 20}{100}$

- **Conservateur :** $c = \frac{1280}{200}$

NB : prix de sucre par flacon de sirop, a_1 : prix d'alcool par flacon de sirop, a_2 : prix de poudre de *Argemone* par flacon, e : électricité et eau, m : main d'œuvre, c : compensation forfaitaire, mb : marge bénéficiaire, c : conservateur

Evaluation approximative du cout de revient d'un flacon de sirop SUMAFOURA à 20% :

Nous avons procédé de la même manière que pour le sirop à 10%. La seule différence se situe au niveau de la matière première. Puis que pour le sirop à 10%, nous avons utilisé 2 litres d'extrait de *Argemone mexicana*, tandis que pour le sirop à 20% nous avons utilisé 4 litres. Donc nous aurons à ce niveau :

Poudre grossière de *Argemone mexicana* : quantité nécessaire pour 200 flacons :

$$3.64 \text{ kg en raison de } 250\text{f/kg. Soit par flacon : } a2 = \frac{3.64 \times 250}{200}$$

Ainsi ce changement va influencer sur le prix de certains paramètres : telles que : la compensation forfaitaire de 75%, la marge bénéficiaire, la taxe sur la marge bénéficiaire.

2 Résultats :

2.1 La qualité de la matière première :

2.1.1. Caractères botaniques:

Caractères macroscopiques:

La plante est une herbe dressée. Les feuilles sont dentelées avec des bords lobés. Ces dents sont terminées par des pointes épineuses. Les fleurs sont terminales, avec des sépales verts et de pétales jaune vif. Les fruits sont des capsules rectangulaires et ovoïdes avec de nombreuses épines dressées. La graine est brun-noirâtre et ronde.

2.1.2. Caractères organoleptiques :

La matière première de plante constituant notre échantillon avait pour couleur le vert moyen et se présentait sous forme de poudres grossières. La poudre était rugueuse au touché et présentait une odeur qui ressemble à l'odeur des feuilles de tabac, elle était sans saveur.

2.2. Résultats de l'analyse chimique préliminaire :

Les résultats de ce dosage sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau N°7 : Teneurs en eau, en cendres et en Substances extractibles de la poudre de Parties aériennes de *Argemone mexicana*

Teneurs déterminées en	Pourcentage (%)
Eau	07,13
Cendres totales	12,83
Cendres HCL à 10%	01,61
Cendres sulfuriques H ₂ SO ₄ (%)	17,33
Substances extractibles par l'eau	11,00

2.3. Constituants chimiques :

2.3.1. Les groupes chimiques caractérisés dans la poudre de plante par les réactions en tube : voir tableau ci-dessous

Tableau N°8 : groupes chimiques caractérisés dans la poudre de plante

Groupes chimiques	Résultats	
	Coloration	Intensité
Caroténoïdes	Coloration bleu à rouge par la suite	++
Flavonoïdes	Coloration rose orangée	++
Saponosides	Indice de mousse	0
Oses et Holosides	Coloration rouge	+++
Stérols et Triterpènes	Anneau brun-rougeâtre	+
H. cardiotoniques (Raymond-Martoud)	Coloration orangée	+++
H. cardiotoniques (Réactif de Keede)	Coloration rouge violacée	+
H. cardiotoniques (Réactif de Baljet)	Coloration violet fugace	+++

H= Hétérosides ; Réactions : positive: +++ ; peu positive : ++ ; très peu positive : +

Les groupes chimiques suivants n'ont pas été trouvés dans notre échantillon de plante :
les alcaloïdes, les dérivés anthracéniques, les composés réducteurs, les coumarines,
les mucilages, les tanins et les hétérosides cyanogénétiques.

Tableau N°9 : Les groupes chimiques caractérisés dans l'extrait hydro alcoolique de la plante :

Groupes chimiques	Résultats	
	Coloration	Coloration
Tanins	Précipités brun verdâtres	+
Tanins galliques	Coloration bleu noire	+
Tanins catéchiqes	Précipités rouges	+
Oses et Holosides	Coloration rouge	+++
Alcaloïdes	Précipités abondant	+++
Flavonoïdes	Coloration rouge orangée	++
Saponosides	Indice de mousse	100
Stérols et Triterpènes	Anneau brun-rougeâtre	+
H. cardiotoniques (Raymond-Martoud)	Coloration orangée	++
H. cardiotoniques (Réactif de Keede)	Coloration violet fugace	+
Coumarines		

H= Hétérosides; Réactions : positive: ++; peu positive: ++; très peu positive: +

Les groupes chimiques suivants n'ont pas été trouvés dans notre échantillon : les dérivés anthracéniques, les composés réducteurs, les caroténoïdes et les mucilages.

2.4. Les résultats de l'extraction hydro alcoolique : ces résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous

Tableau N°10 : extraits obtenus à partir de l'extraction hydro alcoolique de poudre de la plante

Numéro de lot	Volume d'extrait en ml	Rendement en %
Lot N°1	19650	11,87
Lot N°2	27500	16,78
Lot N°3	22500	12,55

Il ressort de ce tableau que le rendement le plus élevé a été observé avec le lot n°2.

2.5 Résultat du contrôle de qualité du sucre:

Caractères organoleptiques :

Nous obtenu un sucre blanc, inodore et de saveur sucrée. Donc conforme aux normes indiquées par la pharmacopée chinoise.

Pouvoir rotatoire :

Le pouvoir rotatoire spécifique était de +66,6°.

Taux de sucre réduit :

La différence de quantité de la solution 0,1N de thiosulfate de sodium utilisée par les deux essais est égale à 0,50ml, donc inférieure à 2,0ml (0,10%) .

Identification :

L'identification effectuée par la solution alcaline de tartrate de cuivre a donné des précipités rouges.

Sulfate :

La solution à analyser était moins trouble que le témoin préparé.

Le taux de cendres :

Le taux de cendres était égal à 0,06 % .

Le taux de métaux lourds :

La coloration de la solution à analyser était moins intense que celle du témoin.

2.6 Résultat de la préparation du sirop :

D'une manière générale nous avons obtenu 69,650 litres de la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique à partir 70kg de poudres grossières des parties aériennes de *Argemone mexicana*.

Avec ce volume, il est possible de préparer 6965 flacons de 100ml de sirop à 10% et 3483 flacons de 100ml de sirop à 20%.

En particulier, nous avons obtenu un volume de 19350 ml de sirop à 10% pour 194 flacons de 100ml.

Pour ce qui concerne le sirop à 20%, nous avons obtenu 19950 ml pour 199 flacons (Photo N°6...).



(Photo N°06) Lot de Sirop SUMAFURA

2.7 Résultats du contrôle de qualité du sirop :

Sirop à 10% :

2.7.1 Caractères physico-chimiques:

Le sirop a un gout miellé, légèrement caramélé avec un arrière gout amère ; une couleur de caramel (marron) et une odeur de sucre brûlé.

Il a un aspect sans dépôt à ce jour et une densité de 1,26, un pH compris entre 5 et 6

Tableau : N°11 Contrôle de qualité du sirop à 10%

Paramètres	A la préparation juin 2012	6 mois plus tard
Densité	1,26	1,26
Limpidité	Limpide	Limpide
Stabilité	Stable	Stable
pH	5-6	5-6
Fermentation	Pas de moisissures	Pas de moisissures
Odeur	Sucre brûlé	Sucre brûlé
Saveur	Miellé	Miellé
Couleur	Marron	Marron

Il ne ressort pas de formation de moisissures, pas de dépôt au contrôle de qualité des sirops. Les sirops sont restés stables stable et limpide depuis leur mise au point.

Tableau : N°12 Contrôle de qualité du sirop à 20% :

Paramètres	A la préparation juin 2012	6 mois plus tard
Densité	1,26	1,26
Limpidité	Limpide	Limpide
pH	5-6	5-6
Fermentation	Pas de moisissure	Pas de moisissure
Stabilité	Stable	Stable
Odeur	Sucre brûlé	Sucre brûlé
Saveur	Miellé	Miellé
Couleur	Marron	Marron

Il ressort les mêmes caractéristiques que précédemment.

2.8 Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Les résultats de la chromatographie sont consignés dans les tableaux ci-dessous pour chaque système de solvant ayant servi à la migration de nos extraits. Les tableaux sont accompagnés de photos de plaques révélées avec les différents révélateurs utilisés.

Tableau N° 13: Données du chromatogramme des extraits et des sirops dans le solvant Butanol- Acide acétique- Eau BAW (60-15-25). Deux plaques différentes ; l'une révélée par le Godin et l'autre par le Dragendorff.

Extraits	Taches				
	Rf	UV 254	UV 366	Godin	Dragendorff
Extrait hydro éthanolique	0,09	Visible	Jaune	Orange	-
	0,25	Visible	Jaune	Jaune	-
	0,44	-	violet	Jaune	Rouge
	0,6	-	violet	Jaune	Rouge
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 10%	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,38	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 10%+ eau distillée	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,5	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 10% + ETOH à 70%	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,5	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 20%	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,5	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 20%+ eau distillée	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,5	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-
Sirop à 20% + éthanol à 70%	0,09	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,5	-	Jaune	-	-
	0,93	Visible	Violet	-	-

Il ressort de ce tableau une apparition nette des taches aux Rf 0,09 et 0,93 pour tous les échantillons et une coloration rouge aux Rf 0,44 et 0,60 pour l'extrait hydro éthanolique avec le réactif de Dragendorff.

Les conditions du test sont :

Le système de solvant utilisé est : Butanol- Acide acétique- Eau (60- 15-25)

Les échantillons testés sont : extrait hydro éthanolique, sirop à 10%, sirop à 10% + eau distillée, sirop à 10% + éthanol à 70°, sirop à 20%, sirop à 20% + eau distillée, sirop à 20% + éthanol à 70°.

La plaque utilisée pour la migration est : plaque d'Aluminium + gel de silice 60 F254

Le front du solvant : 8cm

La distance entre les dépôts est de 1,5cm.

Dépôt : 10 µl

Révélateurs: Godin et Dragendorff

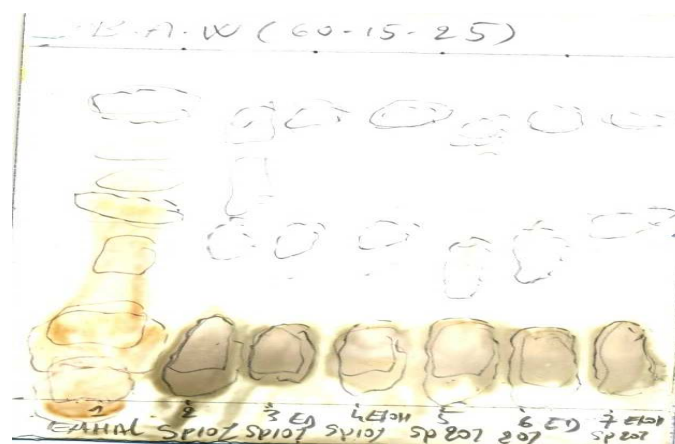
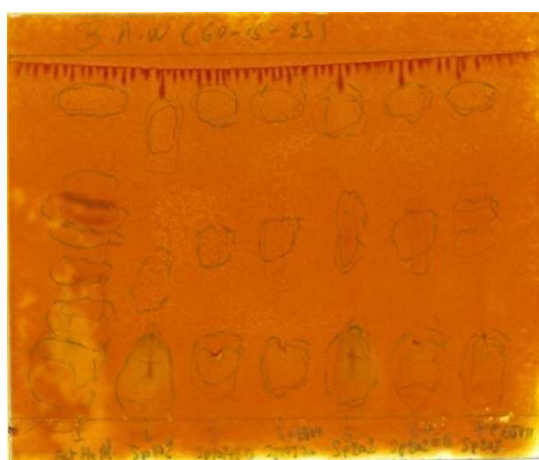


Figure 7 : plaque révélée

Avec le réactif de Dragendorff

figure 8 : plaque révélée avec Godin

Tableau N° 14: Données du chromatogramme des extraits et des sirops dans le solvant Butanol- Acide acétique- Eau BAW (40-10-50). Deux plaques différentes ; l'une révélée par le Godin et l'autre par le Dragendorff.

Extraits	Taches				
	Rf	UV 254	UV 366	Godin	Dragendorff
Extraits hydro éthanolique	0,14	Visible	Jaune	Orange	-
	0,38	Visible	Jaune	Jaune	Rouge
	0,48	-	Violet	Jaune	-
	0,64	-	Violet	-	Rouge
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 10%	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 10% + eau distillée	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 10% + ETOH à 70°	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 20%	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 20% + eau distillée	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-
Sirop à 20% + ETOH à 70°	0,14	Visible	Jaune	Jaune noirâtre	-
	0,48	-	Violet	-	-
	0,93	Visible	Jaune	-	-

La coloration rouge apparaît aux Rf (0,38 et 0,64) pour l'extrait hydro éthanolique avec le réactif de Dragendorff.

Les conditions du test sont :

Le système de solvant utilisé est : Butanol- Acide acétique- Eau (40- 10-50)

Les échantillons testés sont : extrait hydro éthanolique, sirop à 10%, sirop à 10% +

eau distillée, sirop à 10% + éthanol à 70°, sirop à 20%, sirop à 20% + eau distillée, sirop à 20% + éthanol à 70°.

La plaque utilisée pour la migration est : plaque d'Aluminium + gel de silice 60 F254

Le front du solvant : 8cm

La distance entre les dépôts est de 1,5cm.

Dépôt : 10 μ l

Révélateurs: Godin et Dragendorff



**Figure 9: plaque révélée par
Le réactif de Dragendorff**

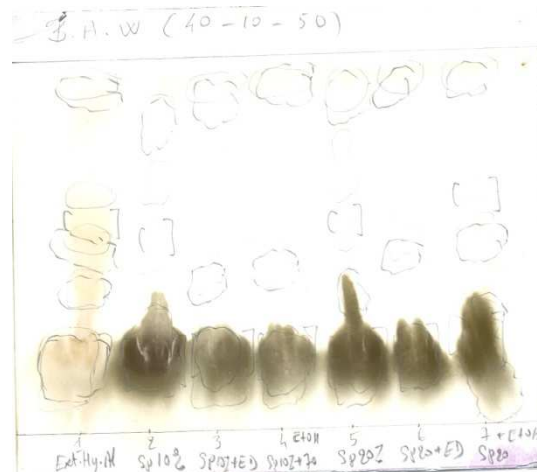


figure 10 : plaque révélée par Godin

Tableau n°15 : résultat de l'évaluation approximative du cout de revient d'un flacon de sirop SUMAFURA à 10%

Nature des éléments de calcul	Montant en franc cfa
Sucre	39,60
Alcool	15,21
Poudre de <i>Argemone mexicana</i>	2,26
Frais de l'électricité et de l'eau	9
Gaz butane	0,91
Emballage	170
Main d'œuvre	15
conservateur	6,4
Compensation forfaitaire de 75%	193,8
Marge bénéficiaire	50,21
Prix de cession du DMT	502
Taxe sur la main d'œuvre	3
Taxe sur la marge bénéficiaire	10.4
Total TTC	515

Tableau n°16 : résultat de l'évaluation approximative du cout de revient d'un flacon de sirop SUMAFURA à 20%

Nature des éléments de calcul	Montant en franc cfa
Sucre	39,60
Alcool	15,21
Poudre de <i>Argemone mexicana</i>	4,55
Frais de l'électricité et de l'eau	9
Gaz butane	0,91
Emballage	170
Main d'œuvre	15
conservateur	6,4
Compensation forfaitaire de 75%	195,5
Marge bénéficiaire	50,66
Prix de cession du DMT	506.83
Taxe sur la main d'œuvre	3
Taxe sur la marge bénéficiaire	10.13
Total TTC	520

3 Limites de notre étude :

Dans ce chapitre, nous avons bien voulu recenser un certain nombre de problèmes que nous avons rencontrés au cours de cette étude.

Au départ, notre objectif était d'essayer la transposition à l'échelle industrielle de la production du sirop SUMAFURA. Mais malheureusement nous nous sommes limités à la production à grande échelle au DMT pour diverses raisons qui sont entre autres :

- la problématique de la standardisation du principe actif. Ce problème n'est résolu qu'en partie au cours de notre étude par le calcul de rendement de différents extraits obtenus. Des études parallèles sont en cours à travers le calcul de rendement sur la base d'un échantillonnage de matières premières de diverses origines.
- La disponibilité des matériels appropriés pour l'essai de la production industrielle. Puisque pour un simple essai, il serait très coûteux de produire un lot de 15.000 flacons de sirop. Raison pour laquelle nous avons préparé le sirop au DMT avec les matériels disponibles.
- La problématique de l'isolement de la molécule responsable de l'activité antiparasitaire. Sa caractérisation et son dosage dans les produits semi-finis et finis. Certes des études antérieures ont permis la mise en évidence de l'activité antiplasmodiale de la berbérine (un alcaloïde du groupe de protoberbérine présent dans les parties

Aérienne de *Argemone mexicana*). Mais il serait très risqué d'attribuer complètement l'activité antipaludéenne du sirop SUMAFURA à cette molécule. Pour ce qui concerne le contrôle de qualité du sirop, la technique utilisée se limite à la chromatographie sur couche mince (ccm). Cette dernière ne permet pas de déterminer avec précision la quantité réelle du principe actif présent dans le produit fini. Nous proposons à ce niveau de déterminer le rendement et de faire un chromatogramme de l'extrait.

Commentaires et discussion

Dans ce travail nous avons initié un essai de production industrielle de sirops à base d'extraits de plantes médicinales, dans le cadre d'une collaboration entre le DMT et l'UMPP l'usine malienne des produits pharmaceutiques.

Les MTA sous forme de sirops sont très appréciés à cause de leur facilité d'utilisation par les patients. La production à grande échelle est nécessaire pour satisfaire la forte demande de MTA sous forme de sirop.

Dans le cadre de la prise en charge du paludisme simple, le DMT a mis au point le Sumafura Tiémoko Bengaly sous forme de tisane et le sirop SUMAFURA à base d'extraits de *Argemone mexicana*.

Le sirop SUMAFURA a été mis au point en 2009 (Traoré, 2009), il a été procédé ensuite à la production d'un lot pilote au niveau du DMT.

Le but était de préparer les extraits au niveau du DMT et utiliser ces extraits au niveau de l'UMPP pour la production à grande échelle d'un sirop de bonne qualité et en grande quantité.

Pour la production d'un sirop de qualité, nous avons procédé au contrôle de qualité de la matière première, des extraits et des sirops obtenus.

Pour la matière première, la teneur en eau a été inférieure à 10%. Ce qui permet d'éviter les réactions d'oxydation, de fermentation et le développement des moisissures dans la drogue. Nous avons obtenu une forte teneur en cendres totales (12,83%). Ce qui pourra expliquer une grande richesse en éléments minéraux, en effet des études antérieures menées au DMT (Sidibé, 2006) ont montré que *A. mexicana* contient une forte concentration en ion Fe^{2+} . L'apport de fer pourrait être bénéfique pour corriger l'anémie associée au paludisme.

Les caroténoïdes, flavonoïdes, saponosides, les tanins, et des coumarines ont été caractérisés dans les extraits de la plante. Les mêmes constituants à l'exception des coumarines avaient été caractérisés par Traoré en 2009 (Traoré, 2009). La présence des substances polyphénoliques, à cause de leur activité antioxydante, peut être intéressante dans la prise en charge du paludisme. En effet, les neutrophiles activés par les parasites déclenchent une destruction des cellules endothéliales qui peut être prévenu par les antioxydants et les inhibiteurs d'enzymes protéolytiques *in vitro* (Hemmer et coll. 2005). Nous avons constatée que les alcaloïdes sont plus présents dans l'extrait hydroéthanolique et par conséquent, ils peuvent être utilisés comme

marqueurs dans le contrôle de qualité du principe actif du sirop.

Pour la préparation du sirop, nous avons constaté que la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique de *Argemone mexicana* se mélange facilement avec le sirop simple préparé à chaud pour donner un sirop médicamenteux stable et limpide, sans modification notable de ses constituants.

La quantité totale de principe actif du sirop, la phase aqueuse d'extrait hydroéthanolique, obtenue, a été de 69 litres. Cette quantité de principe actif était suffisante pour la production industrielle de 3500 à 7000 flacons de sirop respectivement à 20% et 10%. La capacité de production par lot de l'UMPP est de 15.000 flacons. Il est possible de préparer 15.000 flacons de sirop à 10%, à 20% à partir respectivement de 150 et 300 litres de principe actif, phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique de *Argemone mexicana*.

La production industrielle devrait être réalisée à l'UMPP, mais pour des raisons techniques, elle a été effectuée au niveau du DMT.

Au niveau du DMT, nous avons pu faire seulement 200 flacons de sirop à 20% à partir de 4 litres de phase aqueuse et 194 flacons de sirop à 10% à partir de 2 litres de phase aqueuse.

Il faut noter que 15.000 flacons correspondent à la capacité de production par lot de l'usine malienne des produits pharmaceutiques (UMPP).

Les caractères organoleptiques des sirops n'ont pas variés au cours de la conservation. La densité des sirops préparés n'a pas changé. Les mêmes caractéristiques physiques avaient été trouvées par Traoré en 2009. Il n'y a pas eu de formation de moisissure, ni de dépôt au contrôle de qualité du sirop. Jusqu'à ce jour les sirops sont restés limpide et stable au contrôle de qualité.

Nous avons cependant constaté une légère acidité des sirops par rapport aux travaux de Traoré en 2009.

Il ressort de ce travail que *Argemone mexicana* étant une herbe annuelle qui pousse spontanément, est disponible en grande quantité, l'éthanol est un solvant d'un coût abordable, il est donc possible d'obtenir de quantités suffisantes du principe actif en vue d'une production industrielle du sirop.

Malgré ces conditions favorables, à la production à grande échelle, quelques difficultés subsistent entre autres le manque de structure spécialisée pour la formulation de sirop à base des plantes médicinales.

Conclusion

Au terme de ce travail, il ressort que l'accès aux parties aériennes de *Argemone mexicana* à la drogue utilisée pour la préparation de notre sirop est facile. Le solvant d'extraction est disponible au Mali à un coût abordable. Il est possible d'obtenir une quantité suffisante de la phase aqueuse de l'extrait hydroéthanolique de la plante qui se mélange facilement avec le sirop simple pour donner du sirop SUMAFURA stable et limpide, qui se conserve bien.

Au regard de ces arguments techniques et financiers, nous pouvons affirmer que la production à l'échelle industrielle du sirop SUMAFURA pourra être possible si les problèmes évoqués dans le chapitre "les limites de l'étude" seront résolus.

Vu l'énorme sacrifice financier consenti par les pays africains pour la prise en charge du paludisme, face aux problèmes de pharmacorésistance rencontrés pour les médicaments antipaludiques les plus accessibles, le développement de nouveaux antipaludiques à base de plantes antipaludiques reste un espoir pour atténuer le coût du traitement et aussi de permettre la découverte d'autres molécules naturelles.

Recommandation

Aux décideurs du DMT :

- **Au comité technique et scientifique du DMT :** la poursuite des investigations sur les sirops d'*Argemone mexicana* pour mettre à la disposition des populations un médicament traditionnel amélioré contre le paludisme.

Equiper l'unité de production du sirop avec des matériels appropriés permettant une préparation du sirop à chaud.

Aux décideurs de l'UMPP :

Elargir la capacité de l'unité de production du sirop en intégrant une sous unité permettant de produire les sirops à bases des plantes médicinales

Mieux équiper le laboratoire pour le contrôle de qualité de ces sirops.

Aux Ministère de la santé et L'INRSP : promouvoir la recherche sur les plantes médicinales, valoriser les phytomédicaments dans la prise en charge et le traitement des pathologies courantes.

Au Ministère de l'industrie

Accompagner les industries dans la transformation des ressources naturelles de façon générale et des plantes médicinales de façon particulière.

Références Bibliographiques

- Bruneton, J(1993): pharmacologie, phytochimie des plantes médicinales. 915 P
- Charpentier B, Hamon- Lorléac'h F, Harly A, Huard A, Ridoux L, Chansellé S. Guide du préparateur en pharmacie 2^{ième} édition. Edition Masson 2004, 1313 P
- Cox-Singh J, Davis TM, Lee K-s, et al. *plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin infect Dis 2008.
- Danis M, Brucker G, Diallo A; M'pele P; Traoré B, Gentilini M. 1986 les nouveaux antipaludiques. Med. Afr. Noire, 33, 811-824.
- Dakouo F : Etude comparative du traitement du paludisme simple présomptif à domicile par *A. mexicana* et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans le village de Missidougou, région de sikasso. Thèse de médecine Bamako2008, 94P.
- DMT : Rapport d'expertise toxicologique : Evaluation de la toxicité et du pouvoir irritant d'un décocté aqueux de feuilles d'*Argemone mexicana* produit DMT, Bamako, Mali.
- Institut en science de la santé, laboratoire de toxicologie, Ouagadougou, Burkina Fasso, mai 2007
- Doumbia S.(1997). Etude des plantes antipaludiques au Mali. Thèse pharmacie, Bamako, 78 P.
- Eholié S.P ; Bissagnéné E ; Girard P.M. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique 2008 première édition). Edition doin 2008, 139 P
- Gentilini M ; Duflo B ; 1986. Paludisme Med. Trop. Med. Sciences, Flammarion 108 P.
- Guirou K. Etude de la toxicité subchronique d *Argemone mexicana* . thèse de pharmacie, Bamako 2008, 93 P.
- Hemmer C. J , Lehr H. A, Westphol K., Unverrich M., Kratzius M., and Reisinger E. C., (2005), plasmodium Malaria: reduction of endothelial cell apoptotic, infection immunity, American society for microbiology, W. A. petri, vol 73, N°3
- Bhatnagar U, Vishwase G, Tamboli S. reproductive and developmental toxicity evaluation of desoires (LLL 3348) in wistar rats. J Environ pathol Toxicol Oncol. 2009; 28 (4): 361-70
- Chandra S, Mukherjee S.K and Sethi N.C., Effect of Argemone oil feeding on blood biochemistry and tissue changes in albino rats. Ind. J. Med. Sci., 26 (1972) 308.
- Kaushal K. Upreti, Mukul Das, Arvind Kumar, Giriraj B. Singh and Subhash K.

Khanna

Biochemical toxicology of Argemone oil. Iv Short-term oral feeling response in rats.

Toxicology, 58 (1989) 285-298

Ramasastri B.V and Babu S. A study on toxicity of Argemone oil in experimental animals. Ind. J. Med. Res., 63 (1957) 1353

Sarkar S.N. Isolation from Argemone oil of dihydrosanguinarine and sanguinarine.

Toxicity of sanguinarine. Nature, 162 (1948) 265

Sidibé , oumar (2006) Etude de *Argemone mexicana* dans le traitement traditionnel du paludisme non compliqué dans le village de Missidougou Région de sikasso, Mali , thèse de pharmacie , FMPOS, Université de Bamako.

Adjobimey T., Edayé I., Gbenou J., Moudachirou M., sanni A. (2004), activités antiplasmodiales in vitro de quelques plantes antipaludiques de la pharmacopée béninoise, C. R . Chim 7,pp.1023-1027

Pharmacie galénique : formes liquides et systèmes dispersés A. DENOEL, Fr. JAMINET, A. MOES. Université de LIEGE (Faculté de Médecine)

Manuel du préparateur en pharmacie, G.LEGRAND, MASSON dixième édition réservée, 818 P.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Titre : Essai de production industrielle du sirop antipaludique à base de *Argemone mexicana* L. Papavéraceae

Nom : Doucouré

Prénom : Maciré Karamoko

Email : smallwisedouc@yahoo.fr

Originaire : Mali

Année :2011-2012

Lieu de dépôt : bibliothèque de la FMPOS

Résumé : notre travail a porté sur l'essai de formulation du sirop à base des parties aériennes de *Argemone mexicana* à l'échelle industrielle.

Nous avons procédé au contrôle de qualité des matières premières, suivi de l'extraction par macération hydroéthanolique. Les extraits ainsi obtenus ont subi de contrôle de qualité avant d'être utilisés pour la préparation du sirop.

Les principaux groupes chimiques retrouvés dans la phase aqueuse de l'extrait hydro éthanolique sont : Les caroténoïdes, flavonoïdes, saponosides, les tanins, des coumarines et les alcaloïdes.

Nous avons obtenu 200 flacons de sirop à 20% à partir 04 litres d'extrait de *Argemone mexicana* et 194 flacons de sirop à 10% à partir de 02 litres d'extrait de *Argemone mexicana*. Le contrôle de qualité de ces sirops a permis de constater la présence des mêmes éléments dans les types de sirop. Mais les CCM des plaques nous ont permis de constater que les alcaloïdes étaient plus présents dans l'extrait hydro éthanolique que dans les sirops. Les sirops ainsi obtenus sont limpides et se conservent bien.

Annexes

Composition des réactifs :

Réactif à l'Anisaldéhyde
Anisaldéhyde.....0,
5ml
Acide acétique
glacial.....20ml
Méthanol85
ml
Acide
sulfurique.....10ml

Réactif de Dradendorff

Nitrate de bismuth
pulvérisé.....20,80 g
Iode38,10
g
Iodure de sodium anhydre200 g
Eau distillée q s
p.....1000ml
Agiter pendant30mn

Réactif de Fehling

Solution A :

CuSO₄.....35
g
H₂SO₄.....5ml
Eau distillée.....500ml

Laisser refroidir et compléter à 1 litre avec de l'eau distillée.

Solution B :

Sel de seignette.....150 g
Eau
distillée.....500ml

Refroidir et ajouter 300ml de lessive non carbonatée à 1 litre avec de l'eau distillée.

NB : mélanger les deux solutions à volume égal au moment de l'emploi.

Réactif pour les flavonoïdes :

Solution éthanolique de chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 50%.

Réactif de Godin :

Solution A :

Vanilline1 g
Ethanol à 95°
alcoolique.....1000ml

Solution B :

Acide perchlorique.....3ml

Mélanger les deux solutions au moment de l'emploi, ensuite pulvériser sur les plaques

CCM avec une solution de H₂SO₄ à 4%

Réactif de Baljet :

Acide picrique.....1 g
Ethanol à 50° alcoolique q s
p.....100ml

Réactif de Kedde

Acide dinitro 3,5 benzoïque.....1 g
Ethanol à 95° q s p
100ml

Réactif de Mayer

Iodure de potassium.....25
g

Chlorure

mercurique.....6,77 g
Eau distillée q s
p50ml

Réactif de Raymond- Marthoud

1,3
dinitrobenzène1 g
Ethanol à 96° alcoolique q s
p100 ml

Réactif pour les tanins :

Solution de chlorure ferrique (FeCl₃) à 10% dans le méthanol à 50%

Matériels

Eprouvettes graduées
Balance analytique de précision (type SARTORIUS)
Plaque chauffante
Tasse inoxydable
Ballon
Chauffe ballon
Rotavapor
Lyophilisateur
Agitateur magnétique
Four de dessiccation
Poire
Portoir
Entonnoirs, béchers
Compresseurs, flacons
Tubes à essais
Coton, papier filtre
Agitateur
Pipettes graduées
Eau distillée
Creusets
Spatule
Bain-marie
Pissette
Cuve pour extraction (extracteur)
Cuve pour préparation du sirop
Spectrophotomètre
Gaz butane de 6 kg

SERMENT DE GALIEN



*Je jure, en présence des maîtres de la faculté,
des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de
mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les
préceptes de mon art et de leur témoigner ma
reconnaissance en restant fidèle à leur
enseignement ;*

*D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience
et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa
dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état
pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE